HAL
open science

Décider dans un monde imprévisible et social : les mécanismes en jeu et leurs bases cérébrales dans l'autisme

Suzanne Robic

To cite this version:

Suzanne Robic. Décider dans un monde imprévisible et social : les mécanismes en jeu et leurs bases cérébrales dans l'autisme. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2013. Français. NNT : 2013LYO10326 . tel-01056989

HAL Id: tel-01056989

https://theses.hal.science/tel-01056989v1

Submitted on 21 Aug 2014

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

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

Ecole doctorale Neurosciences et Cognition (ED 476 – NSCo)
Université Claude Bernard Lyon1

THESE

Soutenue le 16 décembre 2013

pour l'obtention du grade de :

Docteur en Neurosciences de l'Université Claude Bernard-Lyon 1

Suzanne ROBIC

DECIDER DANS UN MONDE IMPREVISIBLE ET SOCIAL : LES MECANISMES EN JEU ET LEURS BASES CEREBRALES DANS L'AUTISME

Directeur de thèse : Dr Christina SCHMITZ

Co-directeur de thèse : Dr Giorgio CORICELLI

Membres du jury :

Dr Christine ASSAIANTE, DR2, CNRS, Marseille	*Examinateur*
Dr Giorgio CORICELLI, Professeur associé, Los Angeles	*Co-directeur*
Pr Nicolas GEORGIEFF, PU-PH, Université de Lyon 1, CH Le Vinatier, Lyon	*Président*
Dr Marie GOMOT, CR1, INSERM, Tours	*Rapporteur*
Dr Nouchine HADJIKHANI, Professeur associé, Harvard	*Rapporteur*
Dr Martine MEUNIER, CR1, CNRS, Lyon	*Examinateur*
Dr Christina SCHMITZ, CR1, CNRS, Lyon	*Directeur*

RESUME

Le monde social est par essence fortement incertain, dans la mesure où les informations peuvent varier rapidement et de façon imprévisible, et il est essentiel de pouvoir s'y adapter. Les personnes avec autisme présentent souvent une intolérance au changement et une recherche d'immuabilité, associées à des difficultés dans le domaine de la prise de décision. Elles rapportent également que leurs difficultés sont amplifiées lorsque la prise de décision implique un changement de routine et lorsqu'elle fait entrer en jeu une composante sociale. Si la prise de décision dans un environnement social a été beaucoup explorée, l'influence de l'incertitude du contexte (c'est-à-dire d'un changement brutal des probabilités de survenue d'un événement) et son interaction avec la nature sociale de l'environnement n'ont jamais été étudiées dans le cadre de l'autisme. Cette thèse vise à mieux comprendre les spécificités du traitement du caractère imprévisible du contexte chez les personnes autistes de haut niveau (High-Functioning Autism : HFA) et avec un Syndrome d'Asperger (AS). La question posée ici est de savoir si c'est l'aspect social, ou bien l'aspect imprévisible, qui pose problème aux personnes avec autisme dans les interactions sociales. Nous avons fait l'hypothèse d'une altération du traitement du caractère imprévisible chez ces personnes, comparées à des sujets neurotypiques appariés, et nous souhaitions préciser l'influence de la nature sociale ou non-sociale de la source d'information sur cette altération.

Dans la première étude, comportementale, de cette thèse, nous avons adapté une tâche de prise de décision de Behrens et al. (2007, 2008), comportant une condition stable et une condition instable (i.e. incertaine), cet aspect stable ou instable pouvant venir d'un indice social ou non-social. Cette première étude a permis de montrer que, dans notre tâche, les difficultés rencontrées par les personnes HFA/AS dans un environnement social tiennent plus à son caractère imprévisible qu'à son aspect social. A cela s'ajoute une difficulté globale à intégrer les indices contextuels dans la prise de décision.

Notre deuxième étude, en IRM fonctionnelle, visait à identifier les régions cérébrales impliquées dans le traitement du caractère imprévisible du contexte, ainsi que l'effet de la nature sociale de l'environnement sur ce traitement, chez des personnes avec autisme. Cette seconde étude a montré que les personnes HFA/AS mobilisent moins le réseau attentionnel fronto-pariétal que les personnes neurotypiques dans un contexte incertain (qu'il soit social ou non). On observe également chez ces personnes une difficulté à réorienter l'attention lorsque les indices contextuels ne sont pas pertinents. Par ailleurs, dans un environnement social les personnes HFA/AS activent moins les aires du « cerveau social » que les personnes neurotypiques.

La discussion établit un parallèle entre ces résultats et la littérature existante, et propose des perspectives en termes de prise en charge dans l'autisme.

Mots clés : Autisme, Syndrome d'Asperger, Prise de décision, Incertitude, Cognition sociale

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Equipe Dynamique Cérébrale et Cognition

INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Université Lyon 1

DECISION-MAKING IN A CHANGING SOCIAL WORLD: MECHANISMS AT STAKE AND THEIR CEREBRAL BASIS IN AUTISM

ABSTRACT

The social world is inherently very uncertain, as the information can change rapidly, unpredictably, and thus it is essential to be able to adapt. People with autism often show a resistance to change and a preference for sameness, associated with decision-making difficulties. They also report that their difficulties are augmented when the decision involves a change in the routine and when a social component is involved. While the decision-making in a social environment has been widely investigated, the influence of the uncertainty of the context (i.e. of a sudden change in the probability of occurrence of an event) and its interaction with the social nature of the environment has never been studied in the context of autism. This thesis aims to better understand how people with High-Functioning Autism (HFA) and Asperger's syndrome (AS) process an unpredictable context. The main question asked here is which of the social or unexpected aspects denote a problem for people with autism in social interactions. We hypothesized that processing of uncertainty is altered in HFA/AS people compared to matched controls, and we wanted to determine what is the influence of a social or a non-social source of information on this alteration.

In the first study of this thesis (a behavioural study), we adapted a decision-making task from Behrens et al. (2007, 2008), which implies a stable and an unstable (i.e. uncertain) conditions. The stable or unstable aspect could derive from a social or a non-social cue. The study showed that in our task the difficulties faced by people with HFA/AS in a social environment are more linked to the uncertainty of the context than to its social aspect. HFA/AS participants also showed a global difficulty to integrate contextual cues in decision-making.

The second study (a functional MRI study) aimed to identify brain regions involved in the uncertainty processing, as well as the effect of the social nature of the environment on this processing. We observed in HFA/AS participants a weaker engagement of the fronto-parietal attentional cerebral network in an unstable context (regardless whether the cue was social or non-social). We also observed in these participants a difficulty to redirect their attention when contextual cues were not relevant. Moreover, in a social environment people with HFA/AS activated less than controls brain areas belonging to the "social brain”.

The discussion draws a parallel between these results and the literature, and opens to rehabilitation perspectives for people with autism.

Key words: Autism, Asperger's syndrome, Decision-making, Uncertainty, Social Cognition

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Equipe Dynamique Cérébrale et Cognition

INSERM U1028, CNRS UMR 5292, Université Lyon 1

Remerciements

Je voudrais tout d'abord remercier les membres du jury de cette thèse, le Dr Christine Assaiante, le Pr Nicolas Georgieff, le Dr Marie Gomot, le Dr Nouchine Hadjikhani et le Dr Martine Meunier, qui ont accepté de lire et d'expertiser ce mémoire. Merci au Dr Marie Gomot et au Dr Nouchine Hadjikhani d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette thèse, et au Pr Nicolas Georgieff d'avoir accepté de présider la soutenance de cette thèse.

J'aimerais remercier ma directrice de thèse, Christina Schmitz, avec qui j'ai eu énormément de chance de travailler. Je lui suis profondément reconnaissante pour tout ce qu'elle m'a appris, autant humainement que professionnellement. Sa disponibilité, sa gentillesse et son sens de l'écoute m'ont été d'un grand soutien au cours de ces trois années.

Merci également à toutes les personnes qui ont collaboré à ce travail :

Marie-Anne Hénaff, qui a participé à ce projet de sa conception à l'écriture des papiers. Chaque passage dans son bureau a été l'occasion de discussions plus ou moins professionnelles, et toujours enrichissantes. Merci pour tout !

Pierre Fonlupt, qui a lui aussi énormément travaillé sur ce projet. Sa bonne humeur et sa disponibilité ont égayé mes analyses SPM.

Jérémie Mattout, qui nous a apporté ses compétences en modélisation et nous a fait découvrir le monde mystérieux du cerveau bayésien.

Sandrine Sonié qui a fait un gros travail de recrutement des patients, et dont l'enthousiasme communicatif a animé les réunions autour du projet.

Mateus Joffily, qui nous a apporté ses connaissances en modélisation et sa bonne humeur.

Giorgio Coricelli, qui m'a fait découvrir le monde de la neuroéconomie et l'existence du gloating.

Je souhaite également remercier Elodie Pirat pour son soutien logistique et son efficacité.

Merci à Nathalie Touil pour avoir fait l'ensemble des bilans et des tests de QI de nos sujets.

Merci à Paul Belhouchat pour sa réactivité incroyable.

Merci au Conseil Scientifique du Vinatier qui nous a accordé un financement pour ces deux études.

Merci aux membres du CERMEP pour leur gentillesse avec les patients et leur flexibilité.

Je tiens également à remercier tous les participants et leurs familles d'avoir accepté de prendre part à ces deux études.

Merci à tous mes GR (gentils relecteurs) de s'être partagé la délicieuse tâche de relecture de cette thèse : Marie-Anne et Augustin (qui ont fait le gros du travail), Elise, Gaétan, J-B, Pierre F. et Sandrine.

Merci à tous les membres du laboratoire, qui participent à la bonne ambiance qui y règne.

Merci à mes voisins de bureau pour ces moments partagés : Carolina, Gaétan, J-B et Philippe.

Merci à Rémi pour les cours de Matlab.

Merci à Elaine pour les déjeuners du mercredi et à Marine pour les Skype endiablés.

Merci à mes amis, à ma famille et à Augustin pour leur soutien au cours de ces trois années.

Table des matières

INTRODUCTION

Introduction Générale 1

1. L'autisme 2
1.1. Historique 2
1.2. Classifications diagnostiques 3
- Résistance au changement : un aspect clinique de l'autisme 5

1.3. Prévalence 7
1.4. Etiologie 8
1.5. Théories cognitives 9
1.5.1. Théories centrées sur l'aspect social de l'autisme 9
- Hypothèse d'un déficit de la théorie de l'esprit (ToM : Theory of Mind) 9
- Hypothèse d'un système des neurones miroirs défaillant 10

1.5.2. Théories centrées sur la résistance au changement et les comportements stéréotypés 11
- Théorie de la cohérence (Weak Central Coherence) 11
- Théorie du « cerveau masculin extrême » 12
- Théorie des neurones Von Economo 13
- Le problème de l'accessibilité profonde (Depth Accessibility Difficulties) 13
- Théorie d'un déficit de représentations 14
- Théorie d'un style d'apprentissage différent 14

1.6. Prise en charge 16
1.6.1. Les approches éducatives, comportementales et développementales 16
- Analyse appliquée au comportement (ou ABA pour Applied Behavior Analysis) 16
- Programme TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication) 17
- Méthode PECS (Picture Exchange Communication System) 17

1.6.2. Traitements médicamenteux : trois molécules à l'essai 18
- L'ocytocine 18
- Le bumétanide 18
- La mémantine 19

Résumé de la partie 1 20

2. Prendre une décision dans un monde social et imprévisible 21
2.1. Prise de décision : définition 21
2.2. Régions cérébrales impliquées dans la prise de décision 22
2.2.1. Régions impliquées dans l'attribution des valeurs 23
2.2.2. Régions impliquées dans l'évaluation des conséquences de la décision 23
2.3. Influence d'un contexte incertain sur la prise de décision et l'apprentissage 24
2.3.1. Incertitude : définition 24
- Distinction entre incertitude et risque 24
- Deux types d'incertitude 25

2.3.2. Prise de décision et incertitude attendue 25
2.3.3. Théorie de Pearce-Hall : influence de la surprise sur le traitement de l'environnement 26
2.3.4. Prise de décision et incertitude inattendue 27
2.3.5. Codage cérébral de l'incertitude 30
- Deux neurotransmetteurs différents pour l'incertitude attendue et l'incertitude inattendue 30
- Incertitude attendue et réseau attentionnel 32

▪ Structures impliquées dans le codage de l'incertitude inattendue.....33
2.4. Influence de l'environnement social sur la prise de décision 35
2.4.1. Effet d'un indice social sur la prise de décision..... 35
2.4.2. Effet d'audience..... 36
2.4.3. Apprentissage social : apprendre des erreurs et des succès d'autrui... 36
2.4.4. Théorie de l'esprit : tenir compte du point de vue de l'autre 37
2.4.5. Coopération et relation de confiance 38
2.4.6. Conseil..... 40
2.4.7. Compétition..... 41
2.5. Prise de décision dans un environnement à la fois social et incertain.....42
Résumé de la partie 2 46

3. Autisme et prise de décision 47
3.1. Une prise de décision plus difficile chez les personnes autistes 47
▪ Autisme et prise de décision bayésienne.....48
3.2. Une prise de décision moins dépendante du contexte 49
3.2.1. Une sensibilité moindre aux biais cognitifs.....49
3.2.2. Difficultés à prendre en compte les indices venant de l'environnement 50
3.3. Prise de décision dans un contexte risqué et dans un contexte incertain chez les personnes autistes.....51
3.4. Prise de décision dans un environnement social chez les personnes autistes ...53
3.4.1. Effet d'un indice social sur la prise de décision..... 53
3.4.2. Effet d'audience..... 54
3.4.3. Théorie de l'esprit : tenir compte du point de vue de l'autre 55
3.4.4. Coopération 55
3.4.5. Compétition..... 57
Résumé de la partie 3 58

4. Problématique et hypothèses.....59

ETUDE 1 : ETUDE COMPORTEMENTALE 61
1. Protocole.....63
1.1. Tâche sans indice (tâche de familiarisation) 63
1.2. Tâche avec indice 65
1.2.1. Indice non-social.....65
1.2.2. Indice social 66
1.2.3. Conditions proposées dans les deux environnements 67
1.3. Résumé des différentes conditions testées dans l'étude comportementale 68

2. Sujets 68
2.1. Recrutement des sujets.....68
2.2. Appréciation qualitative du comportement des participants 69
2.3. Mesure du quotient autistique 69

3. Modèles testés.....69

4. Article 1 : Decision-making in a changing world: a study on Asperger syndrome and High-Functioning Autism.....71

5. Résultats complémentaires : analyses basées sur les modèles 90

6. Synthèse de l'étude 1 97

7. Résumé de l'étude 1 99

ETUDE 2 : ETUDE EN IRM FONCTIONNELLE 100

1. L'IRM fonctionnelle : aspects méthodologiques 102
1.1. Historique 102
1.2. Principe de l'IRM fonctionnelle 102
1.3. Avantages et inconvénients de l'IRM fonctionnelle 103

2. Prétraitement et analyse des images acquises en IRMf : principes généraux 105
2.1. Prétraitements 105
2.1.1. Correction des décalages temporels (Slice Timing) 105
2.1.2. Correction des mouvements (Realign) 105
2.1.3. Co-enregistrement (Coregister) 105
2.1.4. Normalisation spatiale (Normalize) 105
2.1.5. Smoothing 106
2.2. Analyses statistiques 106
2.2.1. Analyses de premier niveau 106
2.2.2. Analyses de second niveau 106

3. Protocole 107
3.1. Tâche 107
3.1.1. Description générale 107
3.1.2. Indice non-social 108
3.1.3. Indice social 108
3.2. Pré-traitements et analyses statitiques 108
3.2.1. Prétraitement 108
3.2.2. Analyses statistiques 110
3.2.2.1. Analyses de premier niveau 110
3.2.2.2. Analyses de second niveau 112

4. Sujets 112
4.1. Recrutement des sujets 112
4.2. Appréciation qualitative du comportement des participants 112
4.3. Mesure du quotient autistique 113

5. Article 2 114

6. Synthèse de l'étude 2 136

7. Résumé de l'étude 2 139

DISCUSSION 140
1. Bilan des résultats obtenus 141
1.1. Bilan de l'étude 1 141
1.2. Bilan de l'étude 2 142
1.3. Résumé des résultats obtenus dans les deux études 144

2. Traitement du caractère incertain du contexte 145
2.1. Chez les sujets neurotypiques 145
2.2. Chez les personnes avec autisme 146

3. Traitement de la nature sociale de l'environnement 148
3.1. Chez les sujets neurotypiques 148
3.2. Chez les personnes avec autisme 149

4. Traitement des indices contextuels 150
4.1. Chez les sujets neurotypiques 150
4.2. Chez les personnes avec autisme 151

5. Limites 152

6. Perspectives : applications thérapeutiques 153
6.1. Prise en charge comportementale 153
6.2. Stimulation magnétique transcranienne 153
6.3. Traitement pharmaceutique 155

7. Conclusion 158

REFERENCES 159

ANNEXES
Annexe 1 : Instructions données aux sujets (étude 1) 173
Annexe 2 : Questionnaire proposé aux sujets (étude 1) 175
Annexe 3 : Echelle et cotation du quotient autistique (études 1 et 2) 177
Annexe 4 : Quotients autistiques des sujets (étude 1) 181
Annexe 5 : Instructions données aux sujets (étude 2) 182
Annexe 6 : Questionnaire proposé aux sujets (étude 2) 184
Annexe 7 : Quotients autistiques des sujets (étude 2) 185

PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS 186

Liste des abréviations

ABA : Applied Behavior Analysis (analyse appliquée au comportement)

ACC : Cortex Cingulaire Antérieur

AS : Asperger Syndrom (syndrôme d'Asperger)

ASD : Autism Spectrum Disorder (désordre du spectre de l'autisme)

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux)

EEG : Électro-EncéphaloGraphie

HFA : High Functioning Autism (autisme de haut niveau)

IFG : Gyrus Frontal Inférieur

IRMf : Imagerie par Résonnance Magnétique fonctionnelle

MEG : Magnéto-EncéphaloGraphie

PECS : Picture Exchange Communication System (système de communication par échange d'images)

QI : Quotient Intellectuel

rTMS : Stimulation Magnétique Transcranienne répétitive

TEACCH : Treatment and Education of Autistic and Related Communication (Traitement et éducation des enfants autistes ou atteints de troubles de la communication associés)

TMS : Stimulation Magnétique Transcranienne

TPJ : Jonction Temporo-Pariétale

TSA : Trouble du Spectre de l'Autisme

INTRODUCTION

Introduction générale

Les personnes avec autisme présentent souvent une intolérance au changement et une recherche d'immuabilité, associées à des difficultés dans le domaine de la prise de décision. Elles rapportent que leurs difficultés sont amplifiées lorsque la prise de décision implique un changement de routine et lorsqu'elle fait entrer en jeu une composante sociale. Si la prise de décision dans un environnement social a été beaucoup étudiée, l'influence du caractère imprévisible du contexte et son interaction avec la nature sociale de l'environnement n'ont jamais été étudiées dans le cadre de l'autisme. L'absence de littérature sur ce sujet est d'autant plus étonnante que le monde social est par essence fortement incertain, dans la mesure où les informations peuvent varier rapidement et de façon imprévisible. Il est donc essentiel de comprendre dans quelle mesure ce caractère incertain pose problème aux personnes avec autisme.

Le travail présenté dans cette thèse vise à mieux comprendre les spécificités du traitement du caractère imprévisible du contexte chez les personnes autistes de haut niveau (High-Functioning Autism : HFA) et Asperger (AS). La question posée était de savoir si c'est l'aspect social, ou bien l'aspect imprévisible, qui pose problème aux personnes avec autisme dans les interactions sociales.

L'introduction de cette thèse s'articule en quatre parties : la première présente globalement l'autisme et les problématiques associées. La deuxième donne un aperçu de ce qui est connu sur la prise de décision chez les personnes neurotypiques, dans un environnement imprévisible d'une part, et dans un environnement social d'autre part. La troisième partie s'intéresse aux particularités de la prise de décision dans l'autisme. Enfin, la dernière partie détaille les questions posées par ce travail de thèse et présente nos hypothèses de départ.

La partie expérimentale de cette thèse est articulée autour de deux études, l'une comportementale, et l'autre menée en IRM fonctionnelle. Dans ces deux études, nous avons adapté une tâche de prise de décision de Behrens et al. (2007, 2008), comportant une condition stable et une condition instable (i.e. incertaine), cet aspect stable ou instable pouvant venir d'un indice social ou non-social.

La dernière partie de cette thèse propose une discussion générale autour des grands thèmes abordés par notre expérimentation : le traitement du caractère incertain et celui du caractère social de l'environnement chez les personnes neurotypiques et autistes, ainsi que la prise en compte des indices du contexte dans la prise de décision. Enfin, nous discutons des limites de nos deux études, et de leurs perspectives en termes de prise en charge des personnes avec autisme.

1. L'autisme

1.1. Historique

L'autisme infantile a été décrit pour la première fois en 1943 par le psychiatre américain Léo Kanner. Auparavant, Eric Bleuler (1908) avait utilisé le terme « autisme » (du grec « autos », soi-même) pour décrire le retrait social observé chez des patient schizophrènes.

La description première de Léo Kanner se base sur l'observation de onze enfants, dont le tableau clinique semble proche de celui de la schizophrénie infantile. Il note l'apparition précoce des troubles lors de la petite enfance, contrairement à ce qui est observé dans le cas de la schizophrénie. Un désir très fort de solitude et d'absence de changement sont les deux traits principaux de l'autisme infantile présentés par Kanner. Il note également chez ces enfants la présence d'autres caractéristiques : l'incapacité à établir des liens affectifs normaux avec autrui, des bizarreries de comportement et la présence de stéréotypies gestuelles (c'est-à-dire la reproduction involontaire et continue des mêmes gestes), ainsi qu'un développement anormal du langage. Tandis que pour Bleuler l'autisme est un symptôme secondaire de la schizophrénie, Kanner propose que l'ensemble de ces troubles ne forme qu'une seule maladie, qu'il englobe sous l'appellation d'autisme infantile précoce. De façon indépendante, le médecin autrichien Hans Asperger publie en 1944 la description d'un groupe de quatre enfants, présentant ce qu'il appelle « une psychopathie autistique ». Si ces enfants se rapprochent du groupe suivi par Kanner par la présence d'un retrait social, de stéréotypies, d'un intérêt marqué pour certains objets ou sujets, et d'une résistance au changement, ils en diffèrent par l'absence d'altération du langage. Ecrites en allemand, et traduites pour la première fois en anglais en 1971, ces observations seront plus amplement diffusées auprès du milieu médical en 1981, grâce au travail de Lorna Wing, qui rédige un compte-rendu des études réalisées par Asperger et propose de définir un « Syndrome d'Asperger » sur la base de ces travaux.

L'identification par Kanner d'un trouble autistique distinct de la schizophrénie intègrera progressivement le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), le manuel diagnostic de l'Association Américaine de Psychiatrie. Dans ses deux premières versions, en 1952 et en 1968, l'autisme n'apparaît pas en tant que tel : il est décrit comme un symptôme secondaire de la schizophrénie. Ce n'est qu'en 1980, dans la troisième version du DSM, que l'autisme apparaît comme une catégorie en elle-même, sous la dénomination de « trouble global du développement », puis sous celle de « trouble envahissant du développement » dans le DSM IV en 1996.

Le syndrome d'Asperger est, après sa redécouverte en 1981, reconnu distinctement, et il intègre la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) en 1993, puis le DSM-IV en 1996.

1.2. Classifications diagnostiques

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont caractérisés par des troubles qualitatifs des interactions sociales, de la communication et des intérêts restreints et stéréotypés qui débutent dès le plus jeune âge.

Jusqu'à récemment, le DSM IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder, Text Revision, 2000) était l'ouvrage de référence utilisé pour classifier les différents troubles mentaux. Le terme « troubles envahissants du développement » y était utilisé. Les troubles envahissant du développement regroupaient les troubles autistiques, le syndrome de Rett, les troubles désintégratifs de l'enfance, le syndrome d'Asperger, et les troubles envahissants non spécifiés. Les troubles envahissants du développement y étaient définis comme un désordre développemental, qui débute avant l'âge de trois ans, caractérisés par trois groupes de symptômes :

1/ un déficit dans les interactions sociales,

2/ des difficultés dans la communication et

3/ des comportements et des intérêts répétitifs et stéréotypés.

Le DSM a depuis été révisé et sa cinquième édition propose une catégorie générale : « troubles du spectre de l'autisme » (en anglais : « Autism Spectrum Disorder », ASD), qui englobe l'ensemble des catégories désignées par les troubles envahissants du développement. D'après le site officiel chargé de la révision du DSM, ces modifications visent à remédier à deux difficultés : 1/ les critères cliniques n'étaient pas assez précis, et les cliniciens ne donnaient pas tous la même dénomination aux patients qui présentaient pourtant les mêmes symptômes. Certains patients changeaient de diagnostic au cours de leur évolution, rendant difficile le suivi épidémiologique et entraînant de la confusion pour les familles ; 2/ les différentes formes d'autisme présentent un ensemble de symptômes communs, il devrait donc exister un seul et même terme pour les regrouper. C'est la sévérité des symptômes et leur conséquences en terme de besoin d'aide qui permet de faire des distinctions à l'intérieur de cette unique catégorie. De plus, les deux premiers groupes de symptômes, à savoir « les troubles des interactions sociales » et « les troubles de la communication » sont regroupés dans le DSM V en un seul domaine, celui des troubles de la « communication sociale ». Il existe donc deux groupes de symptômes au lieu de trois puisqu'on conserve le domaine des intérêts restreints et des comportements stéréotypés. Les troubles de la sensorialité ont été ajoutés dans le DSM V, permettant ainsi la reconnaissance d'une série de symptômes importants dans l'autisme comme l'hyper- ou l'hypo-réactivité aux stimuli sensoriels. Par ailleurs, une évaluation des causes génétiques, du niveau de langage, des déficits cognitifs et d'une éventuelle comorbidité (anxiété, dépression ou troubles gastro-intestinaux par exemple) est faite pour compléter le diagnostic.

Cette révision a été faite dans l'espoir d'un diagnostic plus spécifique et plus fiable. Malgré tout, les familles de patients s'inquiètent des conséquences de cette nouvelle classification. McPartland et al. (2012) ont montré qu'environ 40% des personnes considérées comme présentant un trouble envahissant du développement selon le DSM IV-R n'entraient plus dans les critères selon le DSM V. Les individus susceptibles de ne plus correspondre à ces nouveaux critères étaient majoritairement ceux ne présentant pas de déficit cognitif. Ce résultat inquiétant indique que les patients présentant un niveau cognitif élevé n'entreraient plus dans les nouveaux critères et pourraient se voir refuser l'accès aux soins. Ces chiffres sont malgré tout discutés : une autre étude avance que 91% des personnes considérées comme présentant un trouble envahissant du développement selon le DSM IV-R entraient dans les critères selon le DSM V, des chiffres beaucoup plus encourageants (Huerta et al., 2012).

L'autisme dans sa forme classique, décrite par Kanner en 1943, est souvent associé à un retard mental. D'après une revue de la littérature (Edelson, 2006), les taux de retard mental dans l'autisme sont généralement surestimés et basés sur des données subjectives. D'après Edelson, la plupart des études se basent sur des données empiriques datées, et utilisent des mesures inappropriées (des échelles adaptatives plutôt que des mesures de l'intelligence). En se basant sur les études les plus récentes et les plus objectives, Edelson (2006) avance que le taux de retard mental dans l'autisme serait entre 40 et 55%, bien inférieur aux 70% proposés auparavant. Les personnes avec un troubles du spectre de l'autisme ne présentant pas de déficience intellectuelle sont regroupées sous la dénomination de « syndrome d'Asperger » (Asperger Syndrom, AS) lorsqu'elles ne présentent pas de retard dans l'acquisition du langage, et sous celle d'« autistes de haut niveau » (High Functioning Autism, HFA) lorsqu'elles en présentent un. Il existe malgré tout un recoupement entre ces deux catégories, et tous les cliniciens ne s'accordent pas sur les définitions à donner à ces deux appellations. Le terme HFA est utilisé de façon informelle et n'est pas reconnu dans les DSM IV et V.

Pour simplifier, dans la suite de ce document, le terme d'autisme sera utilisé de façon générale pour désigner les TSA dans leur ensemble, sauf lorsqu'il s'agira de désigner une population spécifiquement composée de personnes HFA ou AS, comme dans les études qui composent cette thèse.

Le diagnostic d'un TSA est clinique et se fait à la fois sur la base d'une observation de l'enfant, afin de recueillir les difficultés socio-communicatives, les intérêts restreints et stéréotypés, et sur la base des données d'anamnèse (c'est-à-dire le récit des antécédents) qui permettent de préciser l'apparition des troubles dans la petite enfance. Des outils d'aide au diagnostic, basés sur les classifications internationales, se sont développés pour permettre un recueil des symptômes plus fiables et rigoureux. Il est ainsi recommandé

d'utiliser l'ADI-R (Autism Diagnostic Interview-revised, Lord et al., 1994) qui est un entretien semi-structuré et détaillé, proposé aux parents afin d'obtenir une description précise de la présence des signes de la triade autistique à la fois actuelle et dans le passé. Cette échelle est associée à l'ADOS (Autism Diagnostic Observation Schedule, Lord et al., 1989) qui est un guide d'observation de l'enfant ou de l'adulte suspect de présenter un trouble envahissant du développement. La passation et la cotation de ces tests nécessite un clinicien expérimenté et formé à ces outils.

- Résistance au changement : un aspect clinique de l'autisme

La résistance au changement va nous intéresser tout particulièrement dans cette thèse. Elle est maintenant clairement identifiée dans le DSM V. Il a été montré que les enfants avec autisme cherchent de façon compulsive à recréer des scénarios identiques, ce qui traduirait un désir important d'imposer un contrôle sur les événement extérieurs (Uta Frith, 1970). Kanner observait chez l'enfant autiste : « Le comportement de l'enfant est gouverné par un désir obsessionnel et anxieux de maintenir sa routine. Le moindre changement peut le désespérer » (Kanner, 1968). Les mouvements répétitifs, l'écholalie (la tendance à répéter en totalité ou en partie des phrases de l'interlocuteur), la rigidité mentale, les intérêts obsessionnels et les rituels sont autant de reflets de la résistance au changement chez les personnes autistes. Cette résistance au changement se manifeste aussi bien au niveau sensoriel qu'au niveau cognitif.

Manifestations de la résistance au changement au niveau sensoriel

Les observations cliniques et les témoignages rapportent que les personnes avec autisme présentent un traitement atypique des stimuli sensoriels de l'environnement, qui pourrait se manifester chez 69 à 95% des enfants autistes (Baker et al., 2008). Ce traitement atypique peut se traduire par une hyper- ou une hypo-sensibilité, qui peuvent concerner les différentes modalités sensorielles (O'Riordan & Passetti, 2006). Dans le cas de la modalité visuelle par exemple, une hypersensibilité pourra se manifester par le fait de ne pas supporter de lumière vive, tandis que le fait d'être particulièrement attiré par des objets brillants pourra traduire une hyposensibilité. Ce traitement atypique pourrait également se manifester par une plus grande distractibilité, en particulier dans les environnements riches en stimulations, comme l'école par exemple (Baker et al., 2008).

Cette réactivité sensorielle atypique pourrait être liée à une perception augmentée des changements même infimes de l'environnement (pour revue voir Gomot et Wicker, 2012). Cette hypersensibilité aux changements pourrait entraîner des difficultés à anticiper et à s'adapter aux différents stimuli sensoriels. Pour reprendre l'exemple de la modalité visuelle, une étude récente a examiné la perception des changements dans l'environnement visuel

des sujets. En utilisant l'électrophysiologie, des réponses atypiques aux changements visuels, même mineurs, ont été mises en évidence dans l'autisme (Cléry et al., 2013). Ainsi, tous les changements, mineurs ou non, semblent attirer l'attention des personnes autistes, suggérant une difficulté à sélectionner l'information pertinente dans un environnement bruité.

Manifestations de la résistance au changement au niveau cognitif

De nombreux témoignages reflètent la préférence des personnes autistes pour la routine et les difficultés qu'elles éprouvent quand survient un changement imprévu dans leur quotidien (Volkmar et al., 2005). Des études ont tenté de lier ce manque de flexibilité comportementale à un éventuel déficit de flexibilité cognitive (c'est-à-dire la capacité à utiliser successivement plusieurs concepts, et à passer aisément de l'un à l'autre en fonction de la situation, Geurts et al., 2009). Le test de classement de cartes du Wisconsin évalue le raisonnement abstrait et l'aptitude à adapter sa stratégie cognitive en fonction des modifications de l'environnement. Cette tâche, utilisée pour étudier la flexibilité cognitive, implique néanmoins d'autres fonctions, telle que la capacité à prendre une décision, à utiliser un feedback, à suivre une règle, ou encore à inhiber une réponse motrice. Cela pourrait expliquer pourquoi les résultats obtenus en utilisant ce type de tâche sont peu reproductibles : certains indiquent de moins bonnes performances chez les sujets autistes, tandis que d'autres ne montrent pas de différence entre les performances des sujets autistes et celles des contrôles. Une version adaptée du test du Wisconsin (Modified Card Sorting Card) a par la suite été utilisée (Barnard et al., 2008; Hill & Bird, 2006). Cette version modifiée comportait un avertissement qui annonçait au sujet le changement de règle. Cet ajout s'est révélé précieux pour les personnes autistes, qui ont montré des résultats similaires à ceux des sujets contrôles. Ce résultat laisse penser que la flexibilité cognitive n'est pas forcément un problème majeur chez les personnes autistes, puisqu'à partir du moment où l'on annonce le changement de règle elles sont capables d'en tenir compte.

Les protocoles utilisés jusque-là ont échoué à montrer un déficit de flexibilité cognitive dans l'autisme. Pour identifier la cause des difficultés expérimentées par les personnes autistes dans leur quotidien, des paradigmes plus écologiques sont nécessaires, la difficulté étant de proposer une tâche à la fois écologique et qui ne teste qu'une fonction à la fois. Seuls des résultats plus clairs permettraient de déterminer si la rigidité comportementale observée dans la vie quotidienne chez les personnes autistes est liée à un déficit affectant la flexibilité cognitive ou bien une autre fonction (pour revue voir Geurts et al., 2009).

Influence des capacités cognitives sur la résistance au changement

Les stéréotypies sensori-motrices sont plus fréquentes chez les personnes autistes présentant un retard mental associé (Szatmari et al., 2006). La résistance au changement semble quant à elle indépendante des capacités cognitives (Hus et al. 2007).

Influence de l'âge sur la résistance au changement

L'âge aurait également une influence sur la résistance au changement. Des études indiquent que l'âge diminue à la fois la sévérité et la fréquence des mouvements stéréotypés et des intérêts restreints (Esbensen et al., 2009 ; Bishop et al., 2006 ; Fecteau et al., 2003). Une interaction a été notée entre l'âge et le quotient intellectuel (QI) : chez les enfants plus âgés (6 à 11 ans), le QI est corrélé positivement à la prévalence des comportements restreints et stéréotypés, alors que ça n'est pas le cas chez les enfants plus jeunes (Bishop et al., 2006).

Les parents comme les cliniciens s'accordent à dire que la résistance au changement est à la fois l'aspect le plus frappant et le plus résistant aux interventions thérapeutiques (pour revue voir Gomot & Wicker, 2012). Cette thèse s'intéresse plus particulièrement à cet aspect.

1.3. Prévalence

Dans les années 80, les troubles du spectre autistique étaient considérés comme rares, avec une prévalence de 5 cas pour 10.000. Aujourd'hui cette prévalence est décuplée, sans que l'on sache déterminer quelle est la part d'un meilleur diagnostic et d'un accès aux soins facilité, et celle d'une augmentation réelle de la prévalence. On a vu que ce n'est qu'en 1980, dans la troisième version du DSM, que l'autisme apparaît comme une catégorie en elle-même, sous la dénomination de « trouble global du développement ». Si aucune étude ne vient le confirmer, on peut imaginer que cette nouvelle définition de l'autisme est peu à peu entrée dans les esprits, aussi bien des cliniciens que des familles, et a mené à un meilleur diagnostic.

Une étude réalisée aux Etats-Unis sur 14 sites a montré en 2008 une prévalence de 1 pour 88 enfants (sur un ensemble de 300.000 enfants de 8 ans) (Baio, 2008). Ces chiffres montrent une augmentation de 23% par rapport à ceux de 2006, là encore sans que l'on sache identifier la part d'un meilleur diagnostic et celle d'une augmentation réelle de la prévalence.

Par ailleurs, il existe une différence de prévalence entre garçons et filles : le sex-ratio est de 4 garçons pour une fille, et il est modulé par le degré de déficit cognitif : il se rapproche de 5,5:1 dans les formes d'autisme sans retard mental, et est de 2:1 pour celles avec retard mental (Newschaffer et al., 2007).

Les prévalences du syndrome d'Asperger et de l'autisme de haut niveau ne sont pas clairement établies, en partie en raison de la confusion qui existe pour s'accorder sur le diagnostic et sur les difficultés à repérer ces formes cliniques. Elles peuvent être estimées en fonction des chiffres accessibles concernant le retard mental dans l'autisme. Selon Edelson (2006), entre 45 et 60% des autistes ne présenteraient pas de retard mental.

1.4. Etiologie

L'autisme, dans l'immense majorité des cas, semble être une maladie multigénique, impliquant des variations de plusieurs gènes, dans des proportions et des architectures variables. L'identification des gènes responsables reste actuellement un axe de recherche majeur (pour revue voir Abrahams & Geschwind, 2008). Les recherches ont permis l'identification d'un certain nombre de causes génétiques susceptibles d'entraîner des cas d'autisme. L'identification de mutations à haute pénétrance (la pénétrance d'une mutation correspondant au risque d'une personne qui présente la mutation de développer la maladie) chez certains patients a confirmé l'existence d'un terrain génétique.

Dès 1977, Folstein & Rutter ont étudié les taux de concordance chez des jumeaux mono- et di-zygotes, dont l'un au moins présentait une forme d'autisme. Ils ont constaté que le taux de concordance pour l'autisme est de 36% chez les jumeaux monozygotes, alors qu'il est nul chez les dizygotes, et le taux de concordance concernant les anomalies cognitives (c'est-à-dire la présence d'une ou plusieurs de ces caractéristiques : retard du langage, QI verbal inférieur ou égal à 70, ou difficultés scolaires nécessitant la scolarisation dans un établissement spécialisé) était de 82% chez les monozygotes et de 10% chez les dizygotes. Depuis, les études de jumeaux ont été répliquées, confirmant le risque élevé de récurrence chez les jumeaux monozygotes (de 60 à 90 %), comparés aux jumeaux dizygotes (0 à 10 %). De plus, le risque de présenter une forme d'autisme est plus élevé pour la fratrie d'un enfant atteint d'autisme (2 à 8 %), comparé au risque existant dans la population générale (Muhle et al., 2004). Si ces résultats ont permis de conclure à une origine en partie génétique de l'autisme, aucune des mutations identifiées n'explique à elle seule plus de quelques cas pour mille ou dix mille.

Les recherches qui visent à définir l'origine génétique de l'autisme s'intéressent notamment aux relations entre l'expression des gènes et le développement du système nerveux central (Levy et al., 2009). En 2003, l'équipe du Dr Thomas Bourgeron a montré que les gènes codant pour la neuroligine (une protéine d'adhésion synaptique) sont touchés chez 1% des enfants autistes. Cette découverte a ouvert la voie à la mise en lumière d'autres gènes (comme SHANK 3 par exemple, Durand et al., 2007), impliqués eux aussi dans la mise en place des synapses. L'hypothèse d'un dysfonctionnement synaptique dans l'autisme est

aujourd'hui forte. Par ailleurs, une interaction entre les gènes et l'environnement serait également en jeu dans l'autisme. Des mécanismes épigénétiques (c'est-à-dire résultant de l'influence de facteurs environnementaux sur l'expression ou l'activité des gènes, sans modification de la séquence d'ADN sous-jacente) seraient impliqués. Une étude récente (Wong et al., 2013) s'est penchée sur la méthylation de l'ADN chez cinquante paires de jumeaux monozygotes. La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique qui a pour conséquence d'inactiver le gène, en bloquant son activité transcriptionnelle. Les résultats ont montré que le nombre de sites de méthylation de l'ADN dans le génome est associé à la sévérité des symptômes autistiques. Ces résultats montrent l'importance du rôle de l'épigénétique, en plus de la génétique, dans le développement des symptômes de l'autisme.

1.5. Théories cognitives

Plusieurs théories cognitives proposent des modèles explicatifs des particularités de fonctionnement dans l'autisme. Si aucune d'entre elles ne permet d'expliquer l'ensemble des symptômes observés chez les personnes autistes, on peut distinguer les théories qui tentent d'expliquer les troubles dans la communication et dans les interactions sociales, et celles plus centrées sur les intérêts restreints et les comportements stéréotypés.

1.5.1. Théories centrées sur l'aspect social de l'autisme

- Hypothèse d'un déficit de la théorie de l'esprit (ToM : Theory of Mind)

La capacité à attribuer des états mentaux aux autres est appelée théorie de l'esprit. Il existe plusieurs niveaux de théorie de l'esprit. Le niveau zéro correspond au fait de décrire la situation observée, sans se préoccuper des états mentaux d'autrui à propos de cette situation. Le premier niveau désigne la capacité à raisonner à propos des états mentaux d'une autre personne sur une situation donnée, et le deuxième niveau désigne la capacité à juger les états mentaux d'une personne selon les états mentaux d'une tierce personne.

Le « test des Smarties » évalue le premier niveau de la théorie de l'esprit. Il consiste à présenter à l'enfant une boîte de Smarties et à lui demander ce qu'elle contient : il répond alors qu'elle contient des Smarties. Puis l'adulte ouvre la boîte et montre à l'enfant qu'elle contient en fait un crayon. Il referme ensuite la boîte et un autre adulte entre dans la pièce. On demande alors à l'enfant ce que cet adulte pensera que la boîte contient : si l'enfant a acquis ce premier niveau de la théorie de l'esprit il répondra « des Smarties », tandis qu'il répondra « des crayons » s'il ne l'a pas acquis. Ce niveau est présent chez l'enfant neurotypique vers l'âge de 4 ans (Leslie, 1987).

Le second niveau de théorie de l'esprit peut être étudié à l'aide d'une histoire impliquant deux personnages, John et Mary. De façon indépendante, les deux personnages sont informés que le marchand de glace a changé d'emplacement : les deux connaissent le

nouvel emplacement, mais aucun d'eux ne sait que l'autre le connaît : c'est la compréhension de ce dernier point qui est testé dans la tâche. L'expérimentateur demande à l'enfant où est-ce que John pense que Mary est allée pour chercher une glace. La bonne réponse est que John pense que Marie est allée à l'ancien emplacement. Ce second niveau est atteint chez l'enfant neurotypique vers l'âge de 6-7 ans (Sullivan et al., 1994).

Un important courant de recherche indique que les personnes autistes présentent des altérations spécifiques de la capacité à prendre en compte les états mentaux d'autrui, et fait l'hypothèse que cette déficience cognitive explique en grande partie les anomalies communicatives développées par ces enfants (Baron-Cohen et al., 1985). L'étude initiale de Baron-Cohen a montré qu'une majorité d'enfants autistes (16 sur 20) échouait à un test de premier niveau de théorie de l'esprit, alors même qu'ils avaient dépassé l'âge de 4 ans. Ce résultat ne permet pas d'établir un déficit général de la théorie de l'esprit chez toutes les personnes autistes, puisque dans cette étude initiale 4 enfants autistes sur les 20 testés se sont montrés capables de faire la tâche correctement. Certains sujets autistes ont par ailleurs réussi des tâches de théorie de l'esprit du second niveau (Bowler, 1992; Happé, 1993), mais il se pourrait qu'ils aient des difficultés pour saisir des composantes plus complexes de la théorie de l'esprit (comme le « bluff » ou l'ironie par exemple) (Brent et al., 2004). Plutôt qu'une incapacité générale, il pourrait exister un délai dans l'acquisition des capacités de théorie de l'esprit dans l'autisme. Certains sujets autistes pourraient développer des capacités de mentalisation, sans pour autant atteindre un niveau correspondant à leur âgé réel (Baron-Cohen, 1991 ; Happé, 1995).

Le réseau qui contribue à la théorie de l'esprit comprend le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale, l'amygdale et le sulcus temporal supérieur (Saxe et al., 2004; Saxe & Powell, 2006 ; Völlm et al., 2006). Une hypoactivation de l'ensemble de ce réseau ainsi qu'une altération de la connectivité fonctionnelle et anatomique ont été mises en évidence chez les personnes avec autisme (Castelli et al, 2002 ; Von dem Hagen et al., 2013 ; Frith, 2001).

Par ailleurs, le fait que l'autisme se manifeste avant 4 ans, l'âge normal d'acquisition du premier niveau de théorie de l'esprit, pose question. L'hypothèse d'un déficit de théorie de l'esprit qui serait à l'origine des difficultés rencontrées dans l'autisme ne permet pas d'expliquer l'apparition précoce des symptômes, ce qui affaiblit cette théorie (Tager-Flusberg, 2007).

- Hypothèse d'un système des neurones miroirs défaillant

Il y a près de vingt ans, G. Rizzolatti et son équipe de recherche ont découvert que des neurones placés dans la zone F5 du cortex moteur, activés quand un macaque exécute une action, sont également activés chez le macaque qui observe son congénère exécuter la

même action. Ces neurones ont été baptisés « neurones miroirs » (Rizzolatti et al., 1996). Des régions comportant des neurones miroirs ont par la suite été identifiées chez l'homme dans les aires prémotrices, le cortex pariétal inférieur, l'insula et le gyrus frontal inférieur (Rizzolatti et al., 1996 ; Hari et al., 1998; Krolak-Salmon et al., 2003; Lelord et al. 1998 ; Chong et al., 2008; Molnar-Szakacs et al., 2006). La compréhension de l'action est l'une des fonctions essentielles de ces neurones miroirs. Des données récentes suggèrent également que les mécanismes miroirs sont impliqués dans l'empathie, cette capacité à comprendre l'émotion ou l'état mental de l'autre. De nombreuses études ont mis en cause un dysfonctionnement des mécanismes miroirs dans l'autisme. En électro-encéphalographie (EEG), des différences entre les blocages du rythme mu (une activité oscillatoire de 8 à 13 Hz qui est supprimée lorsqu'on observe ou réalise une action) des participants contrôles et autistes ont été trouvées (Oberman et al., 2005; Bernier et al., 2007; Martineau et al., 2008; Oberman et al., 2008). Ce résultat a été contredit par d'autres études qui n'ont pas montré de différence entre les deux populations (Fan et al., 2010; Raymaekers et al., 2009). En imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf), la première étude à avoir montré une activation différente du système miroir chez des sujets avec autisme utilisait une tâche où il était demandé aux sujets d'observer ou bien d'imiter des expressions faciales (Dapretto et al., 2006). Cette étude a montré une activation moins forte du gyrus frontal inférieur (IFG) droit chez les personnes avec autisme pendant l'imitation. Des différences structurelles ont également été montrées entre personnes autistes et sujets contrôles dans les régions appartenant au système miroir (gyrus frontal inférieur, lobe pariétal inférieur et sulcus temporal supérieur ; Hadjikhani et al., 2006). Dans une autre étude, au cours de laquelle les sujets observaient une expression de dégoût ou bien ressentaient eux-mêmes du dégoût (Bastiaansen et al., 2011), les auteurs ont montré que l'IFG droit s'activait moins chez les sujets autistes jeunes que chez les contrôles au cours de l'observation d'une expression de dégoût. Les sujets autistes plus âgés ne montraient pas de différence dans leur activation par rapport aux contrôles. Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement du système des neurones miroirs dans l'autisme qui pourrait s'atténuer avec l'âge.

1.5.2. Théories centrées sur la résistance au changement et les comportements stéréotypés

Les théories présentées dans cette section nous intéressent particulièrement, dans la mesure où elles tentent d'apporter une explication aux difficultés rencontrées par les personnes autistes pour s'adapter aux changements de leur environnement.

- Théorie de la cohérence (Weak Central Coherence)

Chez les enfants présentant un développement typique, le traitement de l'information se fait

de manière à construire une signification globale à partir de différentes informations : c'est ce que Frith (1989) a appelé la cohérence centrale. Cette tendance à traiter l'information globalement plutôt que localement explique le fait qu'il est plus facile de se souvenir d'un ensemble d'informations organisé plutôt que d'un ensemble aléatoire. Selon Happé & Frith (2006), cette capacité à construire une vision globale est déficiente chez les personnes autistes. Les personnes autistes se trouveraient en possession d'un ensemble complexe d'informations isolées, sans être capables de donner un sens global à cet ensemble. Selon Happé & Frith (2006), il s'agit plus d'un style cognitif que d'un réel déficit. L'atout de cette théorie est qu'elle explique à la fois certains déficits de l'autisme, mais aussi certaines capacités spécifiques aux sujets autistes. Par exemple, certaines personnes autistes sont capables de retenir des listes d'éléments sans lien entre eux (comme l'association d'un nom et d'un numéro de téléphone par exemple : il s'agit d'une association arbitraire, puisque le nom de la personne ne fournit aucun indice sur son numéro de téléphone).
Ce style de fonctionnement est retrouvé dans le témoignage de l'un de nos patients qui aime participer à des jeux de société : « *Lorsque je joue, je ne suis pas réceptif aux explications globales sur le but du jeu, j'ai besoin d'expérimenter des exemples concrets pour expérimenter le plus de situations possible, puis j'apprends peu à peu à faire le lien entre ces exemples, mais ça me prend beaucoup de temps* ».

- Théorie du « cerveau masculin extrême »

Le cerveau masculin est défini comme étant meilleur pour « systématiser » que pour entrer en empathie, et le cerveau féminin est défini comme l'exact opposé. La « systématisation » permet de comprendre des systèmes prédictibles, basés sur des règles simples, mais n'est d'aucune utilité pour prédire les changements de comportement chez une personne. La prédiction d'un comportement humain requiert la capacité à entrer en empathie (i.e. à identifier les émotions et les pensées d'autrui, et à y répondre de façon appropriée). D'après la théorie du « cerveau masculin extrême » (Baron-Cohen, 2002), les personnes avec autisme présentent une exagération du profil mâle typique : ils ont un intérêt très fort pour les systèmes prédictibles, mais ont des difficultés à comprendre le comportement des autres personnes. Tandis que pour la théorie de la cohérence centrale (décrite dans le paragraphe précédent) l'attention aux détails provenait d'un déficit d'approche globale, du point de vue de la systémisation l'attention aux détails est la meilleure manière de commencer à traiter l'environnement : si on cherche à déchiffrer un système, il vaut mieux se concentrer sur un point précis, l'isoler, comprendre les règles qui gouvernent un petit nombre de variables pertinentes, avant de passer à une autre partie de ce système.

- Théorie des neurones Von Economo

Selon Allman et al. (2005), les troubles sociaux et les comportements stéréotypés observés dans les troubles du spectre autistique peuvent s'expliquer par le développement anormal d'une classe spécifique de neurones, les neurones Von Economo, qui seraient impliqués dans l'évaluation rapide et intuitive des situations complexes. Ces neurones sont situés dans le cortex cingulaire antérieur (ACC) et dans le cortex fronto-insulaire. Allman et al. ont proposé que ces neurones permettent aux individus de prendre des décisions rapides et intuitives, et de s'adapter rapidement aux changements.

Santos et al. (2011) se sont intéressés à la densité de ces neurones Von Economo dans l'ACC de personnes autistes dans une étude post-mortem. La densité des neurones Von Economo ne différait pas entre les personnes avec autisme et les contrôles. Cependant, parmi les neuf cas d'autisme, il y avait deux sous-ensembles, trois sujets montraient une augmentation significative de la densité des neurones Von Economo et les six autres cas montraient quant à eux une réduction de la densité de ces neurones par rapport aux témoins. Ce résultat plus complexe que ne le postulait la théorie d'Allman et al. pourrait refléter l'hétérogénéité observée dans la symptomatologie des personnes autistes.

- Le problème de l'accessibilité profonde (Depth Accessibility Difficulties)

Le monde se divise en deux types de système : les systèmes ouverts et les systèmes fermés. Un système fermé est un système isolé de son environnement. Contrairement aux systèmes ouverts, les systèmes fermés sont très prédictibles puisqu'ils comprennent un nombre limité de variables, et sont régis par des lois et des règles fixes : si l'opération B est appliquée à l'entrée A, le résultat sera toujours C. Les systèmes physiques sont généralement des systèmes fermés : si on lâche (opération) un objet (entrée), il ira toujours vers le bas (résultat). Une telle prévisibilité ne se retrouve pas dans les systèmes ouverts (Vermeulen, 2009). On peut penser par exemple que si une personne reçoit un cadeau elle sera toujours contente. Mais ça n'est pas toujours le cas ! Cette situation sociale est un système ouvert qui comprend davantage de variables liées au contexte qu'un système fermé. Dans les systèmes ouverts l'extérieur exerce une influence. Dans le cas de la personne qui reçoit un cadeau, sa réaction dépendra de plusieurs facteurs : ses attentes, son expérience et sa relation avec la personne qui lui offre le cadeau, son interprétation du cadeau etc…

La théorie postulant un problème d'accessibilité profonde (Lawson, 2003) propose que les personnes autistes ont du mal à percevoir et à comprendre les mécanisme internes (les besoins sous-jacents, les motivations) des systèmes ouverts. Ainsi, interagir avec quelqu'un d'autre (qui constitue peut-être le système ouvert dans sa forme la plus poussée) leur est très difficile, non pas en raison de l'aspect social que cela implique (même si cela peut

constituer une difficulté supplémentaire), mais principalement en raison de l'imprévisibilité associée à ce système ouvert.

- Théorie d'un déficit de représentations

Il a été proposé que les personnes autistes souffrent d'une atteinte de la construction des représentations de l'action, qui se manifesterait aux niveaux sensori-moteur et cognitif. Les enfants autistes montrent un déficit d'anticipation motrice (Brisson et al., 2012; Cattaneo et al., 2007; Martineau et al., 2004; Rinehart et al., 2001; Schmitz et al., 2003). L'anticipation nécessite d'intégrer les caractéristiques d'un objet et les interactions entre cet objet et le corps du sujet dans une représentation interne. Le défaut d'anticipation observé chez les enfants autistes appuie l'hypothèse que la construction de représentations internes peut être affectée chez ces enfants (Schmitz & Assaiante, 2008; Schmitz et al., 2003). Organiser une chaîne d'action en utilisant un contrôle anticipé semble également mettre en difficulté les personnes avec autisme (Cattaneo et al., 2007; Fabbri-Destro et al., 2009). Georgieff, Labruyère et Zalla ont montré que les personnes autistes présentent des difficultés à donner du sens à une séquence d'actions familières réalisée par autrui (Zalla et al., 2010; Zalla et al., 2006; Zalla et al., 2013). Par ailleurs, il a été montré que les enfants avec autisme ont de moins bonnes performances dans une tâche nécessitant de coordonner ses mouvements à ceux d'un partenaire (Stoit et al., 2011). Ces résultats pourraient résulter d'un défaut de construction des représentations internes, empêchant le sujet d'intégrer ses propres actions et celles d'autrui. Ce défaut de construction des représentations internes empêcherait les personnes avec autisme d'intégrer les contraintes de l'environnement dans leur schéma interne, et pourrait également expliquer leur difficulté à s'adapter aux changements de l'environnement. Enfin, ce déficit de représentations se retrouverait au niveau cognitif, dans les difficultés rencontrées par les personnes autistes dans le domaine de la théorie de l'esprit : la capacité à se représenter les actions, leurs buts implicites et les intentions qui les sous-tendent pourrait être fortement liée à la capacité à se mettre à la place d'autrui (Frith and Frith, 1999).

- Théorie d'un style d'apprentissage différent

Récemment, Qian & Lipkin (2011) ont proposé de synthétiser ces différentes théories sous la forme d'une nouvelle théorie, qui postule que les personnes autistes n'ont pas le même style d'apprentissage que les personnes neurotypiques. L'apprentissage de style « table de correspondance » (« Look-Up Table » : il s'agit d'un terme informatique désignant une table de correspondance qui permet d'associer des valeurs entre elles) correspond à un emmagasinement d'expériences, tandis que l'apprentissage par interpolation extrait des règles sous-jacentes à partir des expériences. L'apprentissage peut être défini comme la

capacité à ajuster ses *a priori* à un environnement. Cet ajustement peut se faire de différentes façons, selon le type d'apprentissage. Prenons comme exemple une tâche dans laquelle il s'agit de relier une donnée d'entrée x avec une donnée de sortie y. Le but du sujet est d'apprendre le lien entre x et y (représentés par des points) (Fig. 1).

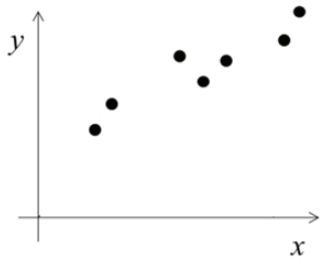


Fig. 1 : association entre une donnée d'entrée x et une donnée de sortie y (Qian et al., 2011)
Chaque point signifie qu'un x donné est associé à un y donné.

L'apprentissage de style « table de correspondance » utilise une fonction d'ajustement précise, qui va emmagasiner chaque exemple avec précision, mais qui ignore la tendance générale (Fig. 2 A), tandis que l'apprentissage par interpolation utilise une fonction d'ajustement large, qui va permettre d'extrapoler une tendance générale entre les points (Fig. 2 B).

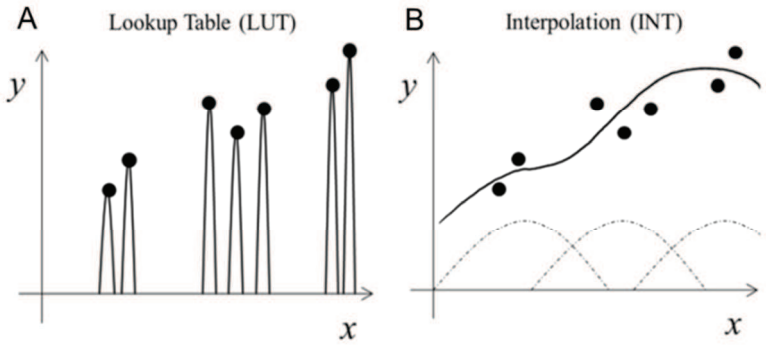


Fig. 2 : Représentation de l'ajustement des *a priori* des sujets dans l'apprentissage par « table de correspondance » (A) et par interpolation (B) (Qian et al., 2011)

L'apprentissage de style « table de correspondance » est contexte-indépendant et plus adapté aux tâches locales. Il ne permet pas de généralisation. Un exemple de tâche correspondant à ce type d'apprentissage serait la mémorisation d'un numéro de téléphone. Comme on l'a vu plus haut, cette association est contexte-indépendante et ne permet pas d'extrapolation. L'apprentissage par interpolation est quant à lui contexte-dépendant et plus adapté aux tâches globales. Il permet également de s'adapter à des données bruitées.
Le style d'apprentissage « table de correspondance » correspondrait plus à la manière d'appréhender le monde des personnes autistes, tandis que le style par interpolation

correspondrait plus à celui des sujets neurotypiques. Cette approche permet d'expliquer les difficultés rencontrées par les personnes autistes dans différents domaines :

- Dans le domaine social : les relations sociales sont des données à la fois bruitées, contexte-dépendantes et elles contiennent des règles sous-jacentes généralisables.
  Par exemple, il existe une règle générale qui dit que quand on croise quelqu'un que l'on connaît on le salue. Mais il n'existe pas de règle précise pour spécifier comment se comporter selon que cette personne est un ami proche, un collègue, ou un employeur potentiel.
- Dans le domaine sensoriel : l'apprentissage par « table de correspondance » ne permet pas de « compresser » l'information lorsqu'elle est redondante, ce qui pourrait expliquer la saturation sensorielle ressentie par certaines personnes autistes lorsque les informations sensorielles sont trop nombreuses.
- Dans le domaine des intérêts restreints : l'apprentissage par « table de correspondance » ne permet l'apprentissage que d'un répertoire limité de comportements. La résistance au changement montrée par les personnes autistes pourrait résulter d'une stratégie, visant à leur éviter d'être saturées par les informations de l'environnement.

Ces six théories postulent une difficulté à construire des prédictions flexibles dans l'autisme. Celle-ci se manifesterait alors par une préférence marquée pour la routine et une résistance au changement. Cette approche est intéressante dans la mesure où elle permet à la fois d'expliquer les problèmes d'ordre social (le social étant incertain) et d'ordre non-social.

1.6. Prise en charge

A l'heure actuelle, il n'existe pas de traitement à proprement parler de l'autisme. Malgré tout, une variété de thérapies et d'interventions permet d'atténuer certains symptômes et d'améliorer les apprentissages. Une prise en charge précoce, globale et coordonnée est conseillée, puisqu'il a été montré qu'un diagnostic précoce et des interventions avant l'âge scolaire donnent de meilleurs résultats (Committee on Children With Disabilities, 2001 ; HAS, 2012).

1.6.1. Les approches éducatives, comportementales et développementales

- Analyse appliquée au comportement (ou ABA pour Applied Behavior Analysis)

Les débuts de la méthode ABA, initiée par le Dr Ivar Lovaas, un psychologue norvégien, remontent aux années 60. La méthode ABA repose sur un cadre particulièrement structuré, sans stimulation parasite. Il s'agit d'enseigner des compétences dans les domaines suivants : l'attention, le langage, les habiletés motrices, les jeux, les compétences sociales, l'autonomie, et les connaissances préscolaires et scolaires. Les compétences émergentes

enseignées durant les exercices doivent être répétées, renforcées et généralisées dans des situations de moins en moins structurées, dans différents contextes, puis, dans le cadre naturel de vie. Les comportements positifs sont encouragés grâce à un renforcement positif (comme un bonbon, un jouet, ou le simple fait de féliciter l'enfant). Cette méthode a montré de bons résultats, notamment en ce qui concerne l'acquisition des apprentissages scolaires. Elle permettrait le retour dans une classe ordinaire pour 40 à 50 % des enfants (Walsh, 2011). Des recherches sont menées aujourd'hui pour proposer ce type d'apprentissage sur ordinateur ou sur tablette, à la fois pour le rendre plus attractif et pour que la structure de l'apprentissage soit moins dépendante de l'encadrant (Artoni et al., 2011).

- Programme TEACCH (Treatment and Education of Autistic and Related Communication)

Le psychologue allemand Eric Schopler a lancé en 1972 la méthode TEACCH, le premier programme américain de diagnostic, de traitement et d'éducation des enfants autistes. Comme la méthode ABA, le programme TEACCH est extrêmement structuré. L'organisation physique permet de faciliter la compréhension de l'environnement : des zones spatiales sont réservées à des activités spécifiques (l'une pour le jeu, une autre pour l'apprentissage individuel, une autre encore pour l'apprentissage en groupe, par exemple). Toutes ces zones sont limitées clairement au moyen de matériel et de mobilier adéquats (paravents, tapis, étagères, adhésifs de couleur sur le sol...), afin de rendre la lecture et la compréhension de l'espace immédiates et aisées. La routine diminue l'anxiété des enfants et augmente l'attention qu'ils portent aux exercices proposés. Une fois que l'environnement routinier est accepté, le contenu de l'apprentissage peut être changé (Mesibov et al., 2005). Cette méthode entraîne des améliorations significatives dans les trois dimensions de l'autisme (communication, interactions sociales et comportements stéréotypés), qui se traduisent par une plus grande indépendance des patients (Mesibov et al., 2005).

- Méthode PECS (Picture Exchange Communication System)

La méthode PECS est un système de communication par échange d'images, qui permet de suppléer ou d'augmenter la communication des enfants ayant des troubles autistiques. Ce système de communication a été développé en 1985, dans le cadre d'un programme éducatif proposé à des enfants avec autisme du Delaware (Etats-Unis) par le Dr Andrew Bondy et l'orthophoniste Lori Frost. L'enfant utilise des pictogrammes représentant des objets, des personnes ou des actions de la vie quotidienne. En utilisant le PECS**,** les enfants apprennent à venir chercher leur interlocuteur pour lui remettre l'image de l'objet ou de l'activité qu'ils désirent, en échange de cet objet ou activité. Dans un premier temps, l'enfant initie un comportement de communication pour faire une demande. Puis on va lui enseigner

à étoffer cette demande en construisant une phrase simple en images. On lui apprend ensuite à faire un commentaire sur ce qu'il voit et perçoit. On peut poursuivre les apprentissages en créant des phrases de plus en plus longues, et en introduisant des concepts permettant à l'enfant d'établir une communication de plus en plus précise. Malgré le manque d'études randomisées examinant son efficacité (Preston & Carter, 2009), cette méthode permettrait d'augmenter la communication spontanée et les comportements d'imitation, tout en diminuant les comportements problématiques (Charlop-Christy et al., 2002).

1.6.2. Traitements médicamenteux : trois molécules à l'essai

S'il n'existe pas de traitement « miracle » de l'autisme, trois molécules ont fait parler d'elles et constituent un espoir de traitement.

- L'ocytocine

L'ocytocine est une molécule impliquée dans la régulation des comportements prosociaux (les comportements bénéficiant à autrui ou à la communauté). Chez différents animaux (rats, souris, moutons et campagnols), l'injection d'ocytocine produit des modifications significatives du comportement : moindre agressivité, augmentation de la sociabilité et du comportement maternel chez les femelles (Neumann, 2008). Chez l'être humain, l'inhalation d'ocytocine permet d'augmenter la confiance vis-à-vis d'autrui (Kosfeld et al., 2005). Lorsqu'on leur montrait des visages, des sujets neurotypiques ayant inhalé de l'ocytocine consacraient plus de temps à regarder les yeux (Guastella et al., 2008) que ceux ayant reçu le placebo.

Partant du constat que les taux plasmatiques d'ocytocine sont plus faibles chez les personnes autistes que chez des contrôles (Modahl et al., 1998 ; Green et al., 2001), Andari et al. (2010) ont proposé à treize sujets autistes d'inhaler de l'ocytocine. Ils ont ensuite observé le comportement social de ces sujets pendant un jeu de coopération et dans des tests visuels de reconnaissance de visages. Les sujets autistes ayant reçu de l'ocytocine portaient plus d'attention au comportement de leurs partenaires de jeu, et montraient une meilleure reconnaissance des visages. Malgré son intérêt, il faut noter que l'effet de l'ocytocine semble limité dans le temps, à raison de quelques heures.

- Le bumétanide

Le bumétanide, un diurétique, a montré des résultats intéressants chez des enfants autistes (Lemonnier et al., 2012). Chez le fœtus et le nouveau-né, le transporteur qui assure l'entrée du chlore dans la cellule est présent en plus grand nombre que le transporteur qui assure sa sortie de la cellule. Cette situation s'inverse avec la maturation neuronale : on observe ainsi

une diminution de la concentration en chlore au niveau des neurones au cours du développement (Cherubini & Ben-Ari, 2011). Cette diminution modifie l'action du GABA : ce neurotransmetteur possède un effet excitateur chez le nouveau-né et inhibiteur chez l'adulte. Cet effet excitateur a été retrouvé de manière surprenante chez les adultes autistes. Cette action anormalement excitatrice du GABA serait due au fait que, contrairement à ce que l'on observe au cours du développement normal, la concentration en chlore ne diminue pas chez les personnes autistes : leurs neurones auraient donc un fonctionnement plus proche du neurone « immature » du nouveau-né que du neurone adulte. Le bumétanide est un diurétique qui diminue les concentrations en chlore de l'organisme en bloquant le transporteur qui fait entrer le chlore dans la cellule. Pour tester l'effet d'une diminution de la concentration cérébrale en chlore chez les personnes avec autisme, Lemonnier et al. (2012) ont administré du bumétanide à un groupe de 30 enfants entre 3 et 11 ans, qu'ils ont comparé à un autre groupe ayant reçu un placebo. Presque 4 enfants sur 5 ont montré une amélioration clinique globale à la suite de ce traitement, portant en particulier sur l'hyperactivité et les centres d'intérêt restreints. Ce sont les enfants souffrant d'autisme moins sévère qui semblent bénéficier le plus de ce traitement. Ce résultat pourrait être dû au fait qu'il est plus difficile de rattraper ce qui n'a pu se mettre en place normalement au cours du développement dans le cas d'un autisme très sévère.

- La mémantine

La mémantine est une molécule qui pourrait également être utilisée dans le traitement de l'autisme. Il s'agit d'un antagoniste des récepteurs NMDA, proposé actuellement dans le traitement de la maladie d'Alzheimer. Chez les patients atteints de la maladie d'Alzheimer, elle a pour effet d'améliorer les capacités cognitives et la communication fonctionnelle. Elle a aussi montré des résultats intéressants chez les personnes autistes, en améliorant à la fois leurs capacités de langage et la qualité de leurs interactions sociales, sans que l'on comprenne jusque-là la cause de cet effet comportemental. Une récente étude (Wei et al., 2012) a montré que la mémantine stimule la maturation des dendrites neuronales et la formation des synapses, en agissant sur l'adhésion cellulaire, une étape indispensable dans l'initiation des contacts entre cellules.

La mémantine, comme le bumétanide, agit sur la maturation neuronale, mais son mode d'action n'est pas le même que celui du bumétanide. Une utilisation conjointe de ces deux molécules pourrait être envisagée dans le traitement de l'autisme, afin de combiner leurs actions, mais il faudra auparavant étudier comment ces deux molécules interagissent l'une avec l'autre.

Résumé de la partie 1

L'autisme est un désordre développemental caractérisé par trois critères : un déficit dans les interactions sociales, des difficultés dans la communication, et des comportements et intérêts répétitifs et stéréotypés. Les personnes autistes montrent également une résistance au changement et une volonté forte de préserver la routine. Si différentes théories ont été proposées pour expliquer cette résistance au changement, toutes postulent une difficulté à construire des prédictions flexibles dans l'autisme.

2. Prendre une décision dans un monde social et imprévisible

2.1. Prise de décision : définition

La prise de décision est un processus cognitif complexe visant à sélectionner une action parmi différentes alternatives. Dans un contexte comportant des incertitudes, les processus de décision doivent permettre des comportements flexibles et adaptés en fonction des changements de l'environnement.

La prise de décision peut être décomposée en cinq étapes (Rangel et al., 2008, voir Fig. 3). La première étape vise à établir une représentation de la situation dans sa globalité en prenant en compte les différentes options proposées ainsi que les états internes du sujet (les émotions ressenties) et les états externes (les modalités de l'environnement) qui y sont liés. La deuxième étape est celle de l'attribution des valeurs. Elle consiste à assigner des valeurs aux différentes options possibles en fonction des états internes et externes représentés à l'étape précédente. Troisièmement, les différentes valeurs sont comparées afin de faire un choix : c'est l'étape de sélection de l'action. L'étape d'évaluation des conséquences permet ensuite d'évaluer la satisfaction retirée des conséquences du choix. Enfin l'étape d'apprentissage met à jour les quatre étapes précédentes, afin d'améliorer la qualité des décisions futures. L'apprentissage consiste à acquérir ou à modifier une représentation d'un environnement, de façon à permettre une prise de décision aussi optimale que possible. L'apprentissage est donc à la fois une conséquence des prises de décision précédentes, et un moyen d'optimiser les prises de décision suivantes.

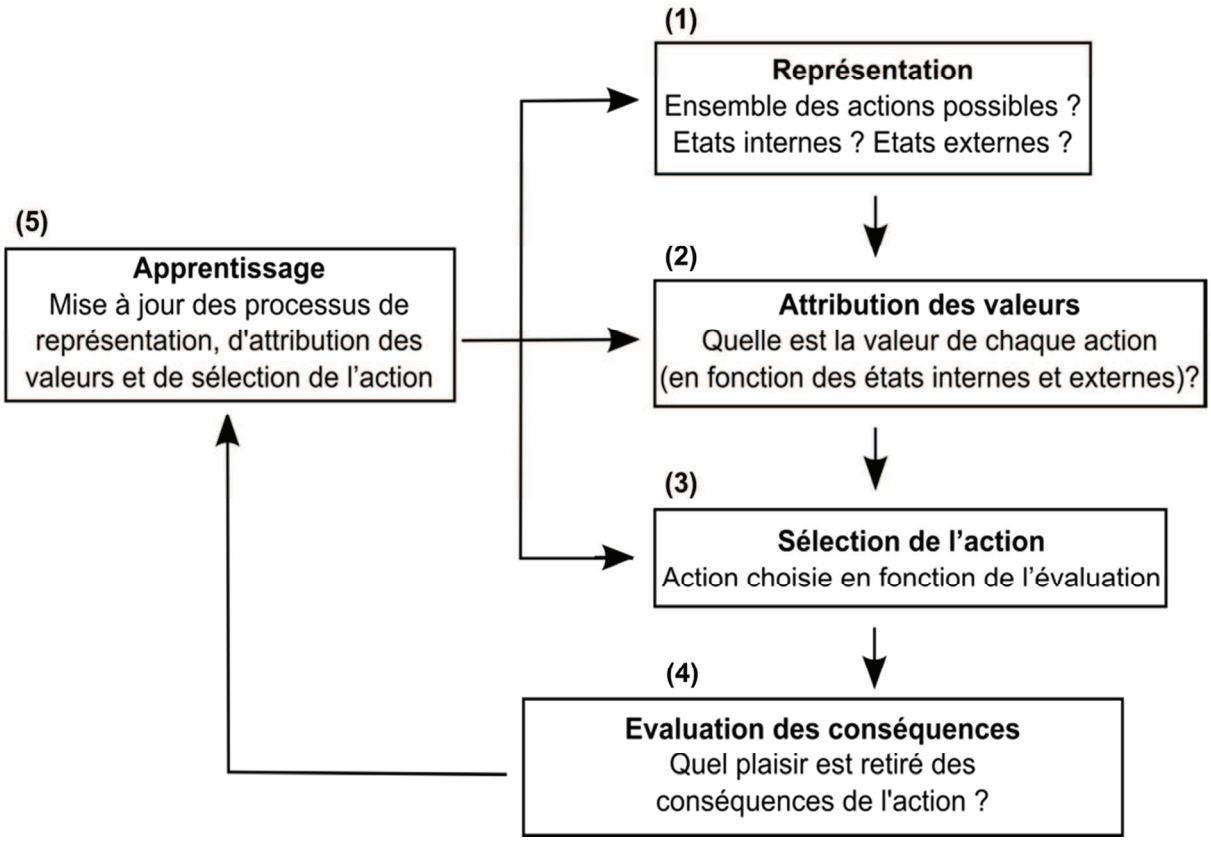


Fig. 3 : Les cinq processus de la prise de décision : (1) la construction d'une représentation du problème dans son ensemble, (2) l'attribution d'une valeur à chaque action possible, (3) la sélection d'une des actions en fonction des valeurs de chacune, (4) l'évaluation des conséquences de l'action choisie, et (5) l'utilisation de l'évaluation des conséquences pour mettre à jour les autres processus afin d'améliorer la qualité des futures décisions. Schéma de Rangel et al. (2008), adapté par E. Météreau (thèse soutenue en 2011).

Cette décomposition en 5 étapes est utilisée comme outil conceptuel, mais beaucoup d'incertitude demeure sur la manière dont les différentes étapes de la prise de décision sont traitées dans le cerveau humain. Par exemple, on ignore si l'attribution des valeurs (étape 2) se déroule avant la sélection de l'action (étape 3), ou bien si ces deux étapes sont réalisées de façon simultanée.

2.2. Régions cérébrales impliquées dans la prise de décision

Les cinq étapes de la prise de décision conceptualisées par Rangel et al. ne sont pas toutes associées à une zone cérébrale clairement dévolue, nous présenterons ici les zones dont l'implication dans une ou plusieurs de ces étapes apparaît comme clairement établie.

2.2.1. Régions impliquées dans l'attribution des valeurs (étape 2 de Rangel)

Des études de neuro-imagerie (IRMf) chez l'homme ont identifié des signaux liés à la valeur attendue (positive ou négative) de la récompense dans plusieurs régions du cerveau, notamment le cortex préfrontal ventromédian, le cortex orbitofrontal et le striatum ventral. De plus, l'activité dans ces zones est plus importante pour les pertes attendues que pour les gains attendus, la perte étant perçue comme plus négative que le gain n'est perçu comme positif (c'est ce que l'on appelle l'aversion à la perte, Novemsky & Kahneman, 2005). Cette différence dépend du niveau d'aversion à la perte des individus (pour revue voir Lee, 2013) : plus les sujets sont aversifs à la perte et plus l'activité du cortex préfrontal ventromédian et du striatum ventral est importante.

La probabilité de choisir une action particulière est également influencée par le coût de l'exécution de cette action. Les signaux liés au coût associé à une action particulière pourraient être traités préférentiellement dans le cortex cingulaire antérieur, comme l'indiquent des études lésionnelles (Rudebeck et al., 2006; Walton et al., 2003), des enregistrements de neurones unitaires (Hillman & Bilkey, 2010; Kennerley et al., 2006), et des études en IRMf (Croxson et al., 2009; Prévost et al., 2010). Toutefois, la façon dont l'information concernant les avantages et les coûts associés aux différentes options est intégrée dans le cerveau reste encore mal comprise (Rushworth et al., 2011).

2.2.2. Régions impliquées dans l'évaluation des conséquences de la décision (étape 4 de Rangel)

L'écart entre la valeur du résultat attendu et réel est appelé erreur de prédiction et conditionne l'apprentissage. Comme l'ont montré des études en IRM fonctionnelle, l'erreur de prédiction semble à la fois codée par le striatum ventral (Staudinger et al., 2009) et le cortex cingulaire antérieur dorsal (Ide et al., 2013).

Les études sur la prise de décision indiquent que celle-ci implique des systèmes cérébraux multiples (pour revue voir Lee, 2013). Il suffit que l'un de ces systèmes soit lésé ou dysfonctionnel pour que la prise de décision en soit affectée. C'est pourquoi une prise de décision inadaptée est courante dans de nombreux troubles neurologiques et psychiatriques. Nous détaillerons dans la partie 3 de cette introduction les difficultés rencontrées par les personnes autistes dans la prise de décision.

2.3. Influence d'un contexte incertain sur la prise de décision et l'apprentissage

2.3.1. Incertitude : définition

« L'incertitude est une méconnaissance ». Comme nous allons le voir en présentant la distinction entre incertitude et risque, cette affirmation du mathématicien Jacques Bernoulli définit bien l'incertitude.

- Distinction entre incertitude et risque

Cette distinction entre la notion de risque et celle d'incertitude a été proposée par Robert Knight en 2009. Le risque désigne le degré d'incertitude inhérent aux distributions de probabilités connues, et peut être exprimé par la variance ou sa racine carrée, l'écart-type. La variance reflète la dispersion d'une distribution et indique dans quelle mesure les valeurs possibles s'écartent de l'espérance mathématique de la valeur (définie comme la somme des valeurs multipliées par leurs probabilités respectives). L'incertitude, quant à elle, se réfère à une situation où les probabilités de l'environnement sont inconnues (voir Fig. 4 ci-dessous).

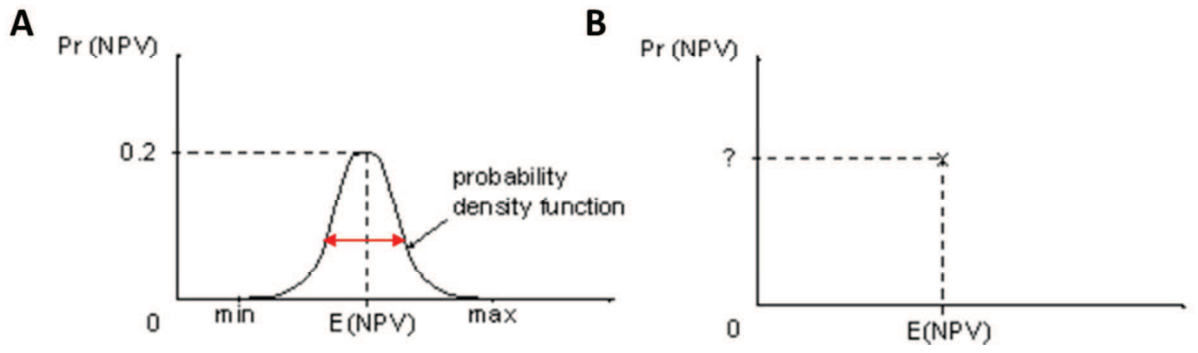


Fig. 4 : Probabilité (en ordonnée) et espérance (en abscisse) associées à la valeur actuelle nette (NPV : Net Present Value, enrichissement généré par un investissement) dans une situation de risque (A) et dans une situation d'incertitude (B).
(schéma tiré du site de l'Université de Leeds)
A : Situation de risque : la valeur de la variance (en rouge) de la distribution de la NPV est la seule inconnue.
B : Situation d'incertitude : le sujet ignore la probabilité qui régit la NPV.

Le risque est assez éloigné des situations de la vie quotidienne, dans la mesure où nous ne connaissons que rarement la probabilité de survenue des événements. C'est pourquoi nous nous intéresserons par la suite à l'incertitude, qui correspond à une situation plus écologique.

- Deux types d'incertitude

E. Payzan-LeNestour et P. Bossaerts (2011) ont proposé la distinction entre deux types d'incertitude. Le premier type est l'incertitude de mesure (appelée ambiguïté par les économistes), c'est-à-dire l'incertitude que le sujet a sur la qualité de ses propres estimations (à quel point ce qu'il a vu de l'environnement lui permet de s'en faire une représentation fidèle). Il s'agit d'une incertitude attendue par le sujet. Le deuxième type d'incertitude est lié à une variation soudaine des probabilités de l'environnement : ce type de variation brutale est appelée incertitude inattendue.

Pour illustrer ces deux types d'incertitude, nous pouvons reprendre un exemple utilisé par Russell Poldrack (Human Brain Mapping, 2013) : imaginons un collègue au caractère difficile, qui serait de mauvaise humeur 70% du temps. Cette probabilité n'est pas connue de ses collègues, qui se servent de leur expérience passée pour estimer la probabilité qu'il soit de mauvaise humeur : l'incertitude de ses collègues est attendue : elle porte sur la qualité de leur estimation : en quoi ce qu'ils connaissent de leur collègue leur permet d'approcher la probabilité exacte (70%) qu'il soit grincheux lorsqu'ils vont interagir avec lui ?

Dans un autre cas de figure, si ce collègue se révèle lunatique, un changement de probabilité peut avoir lieu au cours de la journée, sans que les personnes autour de lui en soient averties : il s'agit alors d'une incertitude inattendue.

Dans la partie suivante nous présenterons l'influence d'une incertitude attendue et inattendue sur la prise de décision.

2.3.2. Prise de décision et incertitude attendue

D'après Ellsberg (1961), les choix du décideur en situation d'incertitude sont déterminés à la fois par les conséquences et les probabilités associées à ces conséquences, mais aussi par la confiance que le décideur a dans sa propre estimation des probabilités. C'est cette dimension que l'on nomme incertitude attendue. Elle correspond à l'inverse de la confiance que le décideur a dans son jugement de probabilité, et rend compte de la nature incertaine de la situation (ou des croyances du décideur). La littérature décrit plusieurs attitudes possibles face à l'ambiguïté. Chez l'animal, elle a été associée à un temps d'exploration plus important (Funamizu et al., 2012). Chez l'homme, l'incertitude peut être reflétée par un temps de réaction plus lent (Causse et al., 2013), même si ça n'est pas toujours le cas (Huettel et al., 2005). Cette hétérogénéité s'explique par le fait que l'incertitude attendue est subjective et propre au sujet, ce qui la rend particulièrement difficile à étudier.

2.3.3. Théorie de Pearce-Hall : influence de la surprise sur le traitement de l'environnement

La surprise décrit l'état émotionnel du sujet lorsqu'il est confronté à un événement inattendu (inattendu soit parce que sa probabilité d'apparition est faible, soit en raison d'un changement brusque des probabilités environnantes). Pearce et Hall ont proposé que la surprise influence l'attention que le sujet porte à son environnement.

Le conditionnement pavlovien permet d'associer un stimulus conditionné (par exemple l'apparition d'une lumière) à un stimulus inconditionnel (par exemple de la nourriture) (Fig.5). Lorsque l'apprentissage est mis en place l'apparition du stimulus conditionné entraîne une réponse conditionnée (une salivation).

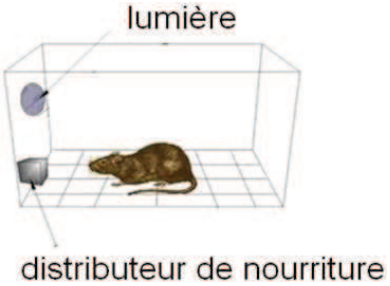


Fig. 5 : Dispositif expérimental permettant un conditionnement pavlovien
La lumière est le stimulus conditionné, et la nourriture le stimulus inconditionnel.

Le degré d'association entre stimulus conditionné et inconditionnel est appelé force associative : si, à chaque fois que le stimulus inconditionnel apparaît, il est suivi du stimulus conditionné, la force associative entre les deux stimuli est maximale. Cette force associative est modulée par la surprise. Ainsi, lorsque le sujet est surpris, il va accorder plus d'attention au stimulus conditionné (dans notre exemple la lumière).

Pearce et Hall (1979) ont proposé de formuler cette modulation du niveau de traitement sous cette forme :

$$k^n = |\lambda^{n-1} - V^{n-1}|$$

où : k^n est le niveau de traitement du stimulus conditionné (c'est-à-dire l'attention qui lui est consacrée),

λ^{n-1} la force associative maximale entre stimulus conditionné et stimulus inconditionnel

et V^{n-1} la force associative effective entre les deux stimuli.

Pearce et Hall ont testé cette formule en plaçant des rats dans trois situations :

- Condition 1 : le rat voyait une lumière seule
- Condition 2 : il voyait une lumière toujours suivie de l'obtention de nourriture
- Condition 3 : le rat voyait une lumière qui n'était pas toujours suivie par l'obtention de nourriture.

Dans le premier cas λ^{n-1} et V^{n-1} sont nuls, le niveau de traitement k^n tend donc vers 0. Concrètement le temps passé par l'animal à regarder la lumière décroît rapidement.
Dans le deuxième cas λ^{n-1} est maximal, et V^{n-1} le rattrape rapidement, là encore le temps passé par l'animal à regarder la lumière décroît rapidement.
Enfin, dans le dernier cas λ^{n-1} est maximal et V^{n-1} est faible : l'attention vers la lumière est alors maintenue.
Ce résultat montre que la force associative est modulée par la surprise. On voit ici que le comportement dans une tâche très basique est influencé par l'incertitude de l'environnement. En est-il de même dans une tâche impliquant une prise de décision plus complexe ?

2.3.4. Prise de décision et incertitude inattendue

Dans un contexte incertain, le sujet ne dispose que de connaissances partielles sur son environnement. La théorie de la décision bayésienne suppose que le problème peut être entièrement spécifié en termes de probabilités.
Le théorème de Bayes se déduit de la loi de composition des probabilités : si A et B sont deux événements, la probabilité d'observer à la fois A et B s'écrit :

$$P(A,B) = P(A/B).P(B) = P(B/A).P(A)$$

où P(A/B) est la probabilité d'observer A sachant que B a été observé, et P(B/A) est la probabilité d'observer B sachant que A a été observé. Le théorème de Bayes n'est autre qu'une écriture particulière de cette double égalité. Il permet de calculer la probabilité qu'une cause H_i (parmi un ensemble de n causes possibles et mutuellement exclusives) soit à l'origine de la réalisation d'un événement E observé :

$$P(H_i/E)= \frac{P(E/H_i).P(H_i)}{\sum_i P(E/H_i).P(H_i)}$$

Le calcul de la probabilité que l'événement observé E résulte de Hi suppose donc que l'on prenne en compte à la fois les données de l'observation et les probabilités *a priori*, c'est-à-dire les informations préalables à l'observation, qu'elles s'appuient sur une expérience passée ou reflètent des *a priori*.
Behrens et collaborateurs (2007) ont étudié comment les sujets neurotypiques évaluent l'incertitude inattendue et comment ils ajustent leurs prises de décision en conséquence. Dans ce but, ils ont proposé aux sujets de faire un choix entre deux boîtes. Ces boîtes sont chacune associée à une probabilité de gain et à un montant de gain donné. Le sujet est informé que les deux valeurs (probabilité et gain associés à chacune des boîtes) sont complètement indépendantes. Lorsque l'une des boîtes est gagnante, l'autre est perdante (voir Fig. 6).

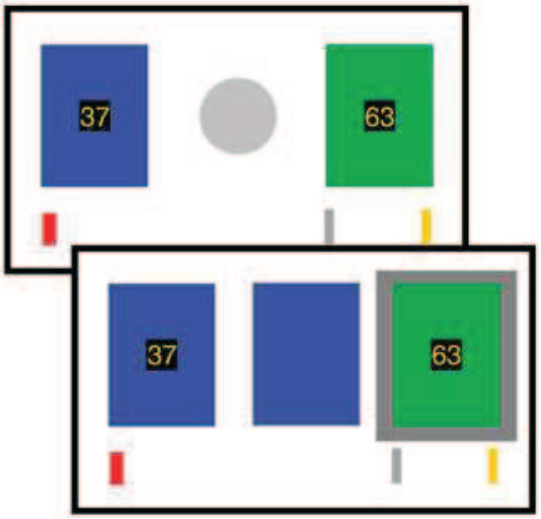


Fig. 6 : Tâche présentée par Behrens et al. (2007), figure tirée de l'article.

Le sujet doit choisir entre deux boîtes, l'une bleue, l'autre verte (écran du haut sur la figure). Pour cela, il doit se baser à la fois sur les probabilités associées à chacune de ses boîtes (qu'il ignore au début du jeu mais qu'il observe au fil des essais) et sur le montant du gain associé à chacune de ces boîtes (le nombre en jaune à l'intérieur de chaque boîte). En bas de l'écran, le sujet peut voir l'évolution de ses gains, représentés par la barre rouge. Lorsque la barre rouge atteint la barre grisée le sujet obtient 10 £, et lorsqu'elle atteint la barre jaune il en obtient 20. Après avoir fait son choix, le sujet reçoit un feedback (écran du bas sur la figure) lui indiquant quelle boîte était gagnante, en affichant la couleur de la boîte gagnante au centre de l'écran. Dans l'exemple représenté, le sujet a choisi la boîte verte mais le feedback représenté par la couleur affichée au milieu indique que la boîte gagnante était la bleue.

Dans cette tâche, les probabilités de gain associées aux deux boîtes peuvent être stables (la probabilité est toujours la même pendant 120 essais : 75% de chances de gagner pour la boîte bleue, 25% pour la verte) ou instables (la probabilité varie brutalement entre 80% et 20% de chances de gagner sur la boîte bleue, avec un changement tous les 30 ou 40 essais durant 180 essais). La valeur du gain associé à chaque boîte est aléatoire. Lors de la condition instable, la variation brutale des probabilités correspond à la définition donnée à l'incertitude.

Pour prendre une décision, le sujet doit prendre en compte le résultat de l'essai présent : y_i (boîte bleue gagnante ou boîte verte gagnante), ce résultat dépendant des probabilités r_i (associée à la boîte bleue) et (1- r_i) (associée à la boîte verte). Le but du sujet est d'estimer r_{i+1} en tenant compte de l'historique des essais. Pour cela il doit comprendre si r change, et si oui de quelle manière (voir Fig.7).

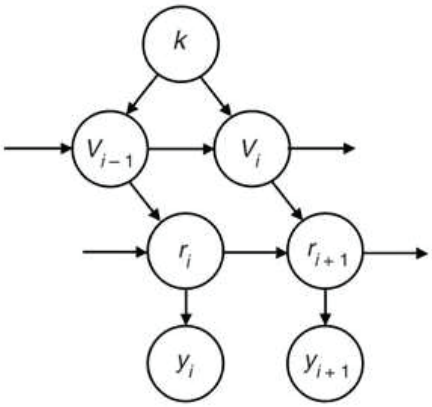


Fig. 7 : Description des probabilités que le sujet doit prendre en compte pour évaluer au mieux l'environnement dans la tâche de Behrens et al. (2007).

Les flèches indiquent la direction de l'influence. À chaque essai i, les données y_i sont observées (la boîte bleue ou la boîte verte gagne). Ce résultat y_i est régi par la probabilité associée à la boîte bleue, r_i (la probabilité associée à la boîte verte se déduisant de celle associée à la boîte bleue : P(verte)=1-P(bleue)). Cette probabilité est elle-même régie par l'incertitude, v_i, qui varie selon que l'on est dans une période stable ou instable. Cette incertitude est déterminée par le paramètre k. L'objectif de l'apprenant bayésien idéal est de suivre ces paramètres tout au long de l'expérience, en partant des données observées, y.

S'il a identifié le contexte comme étant stable, le sujet doit prendre en compte l'ensemble des essais qu'il a en mémoire : plus il prend en compte d'essais, plus ceux-ci pourront lui donner un reflet fiable de r. Au contraire, dans un contexte instable (ou incertain : les deux termes sont ici considérés comme des synonymes) où r est susceptible de changer, seuls les essais les plus récents sont susceptibles d'être informatifs sur la situation présente.

Les auteurs ont également estimé le taux d'apprentissage α des sujets (c'est-à-dire le degré de remise à jour de l'information) à l'aide de la formule : $r_{i+1} = r_i + \alpha.\varepsilon_i$

où : r_{i+1} est le résultat prédit pour l'essai i+1,

r_i est le résultat prédit pour l'essai i,

α est le taux d'apprentissage,

et ε est l'erreur de prédiction.

Behrens et al. ont ainsi observé que l'incertitude du contexte modifie le taux d'apprentissage des sujets. Plus précisément, lorsque le contexte était incertain (c'est-à-dire associé à des probabilités changeant de façon brutale) le taux d'apprentissage des sujets était augmenté. A l'inverse dans un contexte peu incertain (associé à une probabilité stable), le sujet pouvait s'appuyer sur les essais plus lointains pour prendre sa décision : son taux d'apprentissage était alors faible (Fig.8).

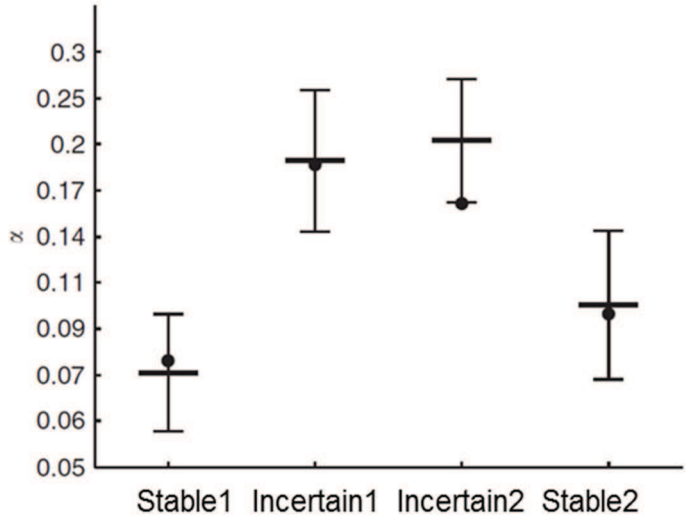


Fig. 8 : Taux d'apprentissage (en ordonnée) des sujets au cours des deux sessions stables et des deux sessions incertaines (les quatre sessions sont représentées en abscisse). Le comportement d'un apprenant bayésien idéal est représenté par des points. (Figure adaptée de Behrens et al., 2007)

Ce résultat montre que les sujets neurotypiques sont capables de se comporter comme des apprenants bayésiens, en combinant les informations passées et présentes dans un contexte instable. Les sujets évaluent l'incertitude inattendue de manière optimale et ajustent leurs prises de décision en conséquence.

2.3.5. Codage cérébral de l'incertitude

Comme l'ont mis en évidence Behrens et al., les sujets neurotypiques sont capables de s'adapter de façon optimale à une variation des probabilités de leur environnement. Différentes structures ont été impliquées dans le codage de l'incertitude. Il faut noter que de très nombreuses études se réfèrent au traitement de l'incertitude, mais toutes ne se réfèrent pas à la même définition de l'incertitude. Nous nous sommes attachés ici à distinguer les études qui étudient l'incertitude attendue de celles qui cherchent à identifier les corrélats neuronaux de l'incertitude inattendue.

- Deux neurotransmetteurs différents pour l'incertitude attendue et l'incertitude inattendue

Selon l'article de Yu et Dayan (2005), deux neurotransmetteurs distincts sont en jeu quand le sujet se trouve en situation d'incertitude, selon que celle-ci est attendue ou non. L'acétylcholine signalerait l'incertitude attendue, tandis que la noradrénaline signalerait l'incertitude inattendue. D'après les auteurs, l'acétylcholine comme la noradrénaline jouent un rôle dans la plasticité cérébrale liée à l'expérience, permettant de modifier les

représentations internes selon l'expérience. Malgré ce point commun, ces deux neurotransmetteurs auraient des fonctions différentes, mises en évidence dans deux types de paradigme attentionnel. Le premier est une tâche d'indiçage (cueing) probabilistique, dans lequel un indice indique la localisation d'une cible avec un certain pourcentage de fiabilité. Cette tâche a été testée sur des humains et des macaques (Witte et al., 1997) et elle a ensuite été adaptée pour être testée sur des rats (Phillips et al., 2000). Dans la tâche de Witte et al., un indice est d'abord affiché, montrant l'un des deux côtés de l'écran. La cible apparaît ensuite à droite ou à gauche de l'écran, et le participant doit cliquer du côté où elle apparaît dès qu'il la voit. Les trois espèces ont montré des comportements similaires. L'effet de l'indice est d'aider les sujets lorsqu'il indique le bon côté et de leur rendre la tâche plus difficile lorsqu'il donne une mauvaise indication. Cela se traduit par des temps de réaction courts lorsque l'indice est correct, et plus longs lorsqu'il est incorrect. Une injection d'un antagoniste cholinergique (atropine : Witte et al., 1997 ou scopolamine : Phillips et al., 2000) a pour effet d'augmenter le temps de réaction lorsque l'indice est incorrect, et l'injection de nicotine (un agoniste cholinergique) entraîne une diminution du temps de réaction (Witte et al., 1997 ; Phillips et al., 2000). Ce résultat laisse penser que l'acétylcholine augmente les capacités à orienter l'attention envers un stimulus violant les attentes du sujet (qui s'y adapte donc mieux, en le fixant moins longtemps). Ce résultat étaye l'idée que l'acétylcholine code l'incertitude attendue.

L'influence de la noradrénaline a été mise en évidence dans un autre type de paradigme, qui demande au sujet de déplacer son attention. Dans ce type de tâche, les propriétés prédictives des stimuli changent de façon brutale et imprédictible au cours de l'expérience, ce qui demande au sujet de déplacer et de recentrer son attention pour s'adapter à l'environnement. Dans l'étude de Devauges & Sara (1990), des rats placés dans un labyrinthe recevaient des indices visuels qui leur indiquaient le chemin à emprunter et qui changeaient à chaque fois que les rats faisaient la tâche. Devauges et Sara ont administré à des rats de l'idazoxan, un antagoniste des récepteurs adrénergiques α2, qui a pour effet d'augmenter le taux de noradrénaline. L'administration d'idazoxan a entraîné une augmentation du temps consacré à la détection des nouveaux indices, tout en accélérant l'apprentissage. Dans une autre étude, Birrell & Brown (2000) ont entraîné des rats à effectuer une tâche de déplacement attentionnel. Les rats étaient entraînés à creuser dans des bols pour obtenir une récompense alimentaire. Les bols étaient présentés par deux, dont un seul contenait de la nourriture. Le rat devait sélectionner le bol dans lequel creuser selon l'un de ces trois critères : son odeur, la façon dont le bol avait été rempli (par un tube en polystyrène ou en papier), ou bien la texture qui recouvrait sa surface. A chaque essai le rat devait découvrir lequel de ces trois critères était pertinent. Les rats sur lesquels des lésions ciblant le système noradrénergique avaient été effectuées présentaient des difficultés plus

importantes pour utiliser un nouveau critère à chaque essai. Ces résultats confortent l'idée que la noradrénaline code l'incertitude inattendue.
Le codage de l'incertitude attendue, médié par l'acétylcholine, et celui de l'incertitude inattendue, médié par la noradrénaline, interagiraient pour permettre un apprentissage optimal dans un contexte instable et bruité (Yu et Dayan, 2005).

- Incertitude attendue et réseau attentionnel

De nombreuses études ont montré que le cortex cingulaire antérieur (ACC) est impliqué dans la détection de conflit (pour revue voir Botvinick et al., 2004). La tâche de Stroop est un exemple de tâche utilisée pour étudier la détection de conflit (Kerns et al., 2004). Dans cet exercice, des noms de couleur comme « rouge », « vert » ou « bleu » sont affichés en différentes couleurs, et les participants doivent nommer la couleur du mot à haute voix. Lorsque la couleur du nom et la couleur qu'il désigne sont différents (par exemple : **BLEU**), il y a conflit : le sujet doit alors réprimer sa tendance à lire le nom pour donner comme réponse sa couleur. L'étude de Kerns et al. a montré en IRMf que l'ACC est en jeu dans l'ajustement attentionnel qui suit le conflit. Cet ajustement de l'attention permet au sujet d'adapter son comportement par la suite.
Les notions d'incertitude et de conflit sont liées: il y a incertitude quand il y a conflit entre les *a priori* du sujet et les observations qu'il fait de son environnement. Hayden et al. (2011) ont testé le comportement de macaques dans une tâche de choix probabiliste. Ils ont constaté que les taux de décharge des neurones du cortex cingulaire antérieur dorsal augmentaient lorsque la récompense obtenue était surprenante (c'est-à-dire lorsque sa probabilité était faible par rapport à ce que le singe avait observé dans le passé). Ce résultat montre l'implication de l'ACC dorsal dans la composante attentionnelle de la prise de décision. Chez l'humain, Causse et al. (2013) ont étudié en IRMf l'effet de l'incertitude dans une tâche de simulation de vol. Le sujet devait choisir d'atterrir ou non, selon la position de deux repères (l'un signalant la position de l'avion sur l'axe latéral et l'autre sa position sur l'axe vertical). Plus ceux-ci étaient proches du centre de leur axe respectif, plus l'atterrissage était sécurisé. Les sujets pouvaient donc se retrouver dans trois cas de figure : soit l'atterrissage était conseillé (position centrale des repères), soit il était déconseillé (repères éloignés des centres de leur axe), soit il n'était ni conseillé ni déconseillé (position intermédiaire) : l'incertitude du sujet était alors maximale. En contrastant les situations de forte incertitude avec celles de faible incertitude, les auteurs ont mis en évidence une activation de l'ACC et du cortex préfrontal dorso-latéral dans un contexte incertain. Dans une autre étude d'IRMf, Huettel et al. (2005) ont présenté à des sujets des indices plus ou moins ambigus, qui pouvaient prédire une cible avec une probabilité de donner une bonne indication comprise entre 80 et 50%. Les régions dont l'activité était la plus modulée par l'incertitude associée à

l'indice étaient le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex pariétal postérieur. Ces deux régions constituent le réseau fronto-pariétal. Celui-ci a été impliqué dans l'orientation volontaire de l'attention (Ozaki, 2011; Yamasaki et al., 2002), ce qui laisse penser qu'un contexte incertain incite le sujet à augmenter son attention vers les éléments pertinents de son environnement. L'acétylcholine est impliquée dans les mécanismes attentionnels et la détection des stimuli pertinents de l'environnement (Klinkenberg et al., 2011). Un lien entre l'activité cholinergique au niveau du réseau fronto-pariétal (mesurée à l'aide d'une microdialyse permettant de doser l'acétylcholine) et la performance dans une tâche attentionnelle a été montré chez le rat (Arnold et al., 2002). Par ailleurs le cortex cingulaire antérieur contient lui aussi des fibres cholinergiques (Mirza & Stolerman, 2000) ainsi qu'une forte densité de récepteurs cholinergiques nicotiniques, qui pourraient être en jeu dans le contrôle attentionnel (Picard et al., 2013). L'ensemble de ces éléments rejoint la théorie de Yu et Dayan sur l'implication de l'acétylcholine dans le codage de l'incertitude attendue.

- Structures impliquées dans le codage de l'incertitude inattendue

Le striatum (Berns et al. 2003) et le cortex cingulaire antérieur (Behrens et al., 2007) sont impliqués dans le codage de l'incertitude inattendue.

Striatum

Le striatum est impliqué dans l'encodage de la valeur attendue (positive ou négative) de la récompense et dans celui de l'erreur de prédiction, et il participe également au traitement de la prédictibilité des stimuli récompensants. Une première étude d'IRMf (Berns et al., 2001) a montré une augmentation de l'activité du noyau accumbens (qui appartient au striatum) lorsqu'une récompense était délivrée de manière imprédictible par rapport à lorsqu'elle survenait de manière régulière. Les résultats de cette étude ont par la suite été confirmés dans une autre étude d'IRMf, réalisée par McClure et al. (2003). Dans celle-ci, pendant les deux premiers blocs, les sujets recevaient systématiquement du jus de fruit six secondes après la présentation d'un stimulus visuel prédisant l'arrivée de jus de fruit. Au cours du troisième bloc, la probabilité régissant le temps d'arrivée du jus de fruit variait par rapport aux deux premiers blocs : dans certains des essais du troisième bloc, la récompense était délivrée de manière retardée (quatre secondes plus tard). Les auteurs observaient alors une diminution de l'activité dans le putamen dorsal (appartenant lui aussi au striatum) lorsque la récompense attendue n'était pas délivrée. Cette situation était une situation d'incertitude inattendue puisqu'elle résultait d'un changement de probabilité entre les blocs. Ces résultats montrent que le striatum code la prédictibilité des stimuli récompensant et l'incertitude inattendue qui leur est associée.

Cortex cingulaire antérieur

Impliqué dans le codage de l'incertitude attendue, l'ACC serait également en jeu dans celui de l'incertitude inattendue. Nous avons présenté dans la partie 2.3.4. (Prise de décision et incertitude inattendue) la tâche utilisée par Behrens et al. pour étudier l'impact de l'incertitude sur la prise de décision et l'apprentissage. Dans cette tâche, Behrens et al. proposaient aux sujets de faire un choix entre deux boîtes : à chaque essai l'une des boîtes était gagnante, l'autre perdante. Les probabilités de gain associées aux deux boîtes pouvaient être stables (la probabilité était toujours la même pendant 120 essais : 75% de chances de gagner pour la boîte bleue, 25% pour la verte) ou instables (la probabilité variait brutalement entre 80% de chances de gagner sur la boîte bleue à 80% sur la verte tous les 30 ou 40 essais). L'analyse des choix des sujets a permis de montrer que les sujets humains s'adaptent à l'incertitude inattendue de manière optimale (c'est-à-dire aussi bien qu'un apprenant « parfait » qui apprendrait comme le prédit le modèle bayésien) et ajustent leurs prises de décision en conséquence. Les auteurs ont également modélisé l'estimation que le sujet avait de la probabilité de gagner de la boîte bleue (celle de la boîte verte étant complémentaire, donc égale à 1-(probabilité de gain de la boîte bleue)) (Fig. 9), afin d'utiliser cette valeur comme régresseur dans leurs analyses IRM.

D'après le modèle présenté plus haut, cette estimation est donnée à chaque essai par la moyenne de la distribution de : $E(r_{i+1}) = \int r_{i+1}.p(r_{i+1}).dr_{i+1}$ (Behrens et al., 2008).

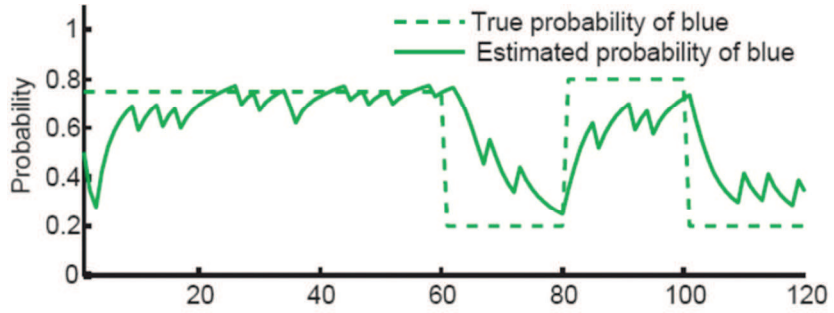


Fig. 9 : Probabilité utilisée dans la tâche de Behrens (2007).

En pointillé : vraie probabilité de gagner associée à la boîte bleue
En trait plein : probabilité de gagner associée à la boîte bleue estimée par le sujet d'après le modèle : c'est cette valeur qui a été utilisée comme régresseur lors des analyses IRMf.

L'utilisation de cette valeur comme régresseur dans les analyses d'IRM fonctionnelle (en regardant les régions dont l'activation corrèle avec cette valeur) a montré qu'un codage de l'incertitude se ferait dans l'ACC. Cette région reçoit à la fois des projections dopaminergiques et noradrénergiques. Il a été proposé que l'ACC pourrait faire la synthèse des signaux issus des neurones dopaminergiques et des signaux attentionnels médiés par la noradrénaline (Hayden et al., 2011), ce qui va dans le sens de l'hypothèse de Yu et Dayan

selon laquelle la noradrénaline signale l'incertitude inattendue. On a vu plus haut que l'ACC est aussi impliqué dans le codage de l'incertitude attendue et qu'il contient aussi des récepteurs cholinergiques. L'ACC reçoit donc à la fois des afférences cholinergiques et noradrénergiques, et est activé quand il y a violation des attentes du sujet, que l'on soit dans une situation d'incertitude attendue ou inattendue.

2.4. Influence de l'environnement social sur la prise de décision

Le domaine de la cognition sociale s'intéresse aux aptitudes cognitives impliquées dans les interactions avec autrui. Beaucoup de nos décisions sont prises dans le cadre des interactions sociales ; celles-ci peuvent être variées et impliquer de prendre en compte la simple présence d'autrui, ses motivations et ses intentions, ou encore d'établir avec lui une relation de compétition ou de coopération. Nous décrirons brièvement les tâches utilisées pour étudier ces différents aspects, et les résultats comportementaux et d'imagerie associés.

2.4.1. Effet d'un indice social sur la prise de décision

Un indice social peut prendre différentes formes. Il peut s'agir d'une indication donnée par un regard, un visage, ou bien un corps humain. L'influence de ce type d'indice a été étudiée par Engell et al. (2010). Dans la tâche employée par ces auteurs, un indice est d'abord affiché, montrant l'un des deux côtés de l'écran. La cible apparaît ensuite à droite ou à gauche de l'écran, et le sujet doit cliquer du côté où elle apparaît dès qu'il la voit. L'indice social est un visage qui regarde d'un côté ou de l'autre, et l'indice non-social est une flèche. Les temps de réaction des sujets étaient plus importants lorsque l'indice était social, suggérant que les sujets consacrent plus de temps au traitement des informations sociales (Engell et al., 2010). Cependant, dans cette tâche l'indice social était plus complexe que le non-social, rendant impossible d'attribuer l'augmentation des temps de réponse uniquement à l'aspect social et non pas à la complexité des stimuli. Par conséquent, Hietanen et al. (2006) ont proposé une tâche faisant appel à des indices sociaux simplifiés (Fig. 10), pour qu'ils soient comparables aux indices non-sociaux en termes de complexité et de richesse graphique. Cette étude a permis de retrouver le même résultat que celle d'Engell et al., avec une augmentation des temps de réaction suite à la présentation d'un indice social par rapport à celle d'un indice non-social.

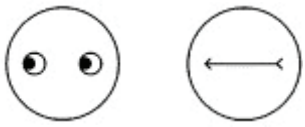


Fig. 10 : Exemple d'indices sociaux (à gauche) et non-sociaux (à droite) utilisés par Hietanen et al. (2006)

Au niveau cérébral, Hietanen et al. ont montré en IRMf que les indices sociaux et non-sociaux n'activent pas les mêmes régions. Les régions activées en réponse à un indice social sont le gyrus occipital inférieur bilatéral et le gyrus médial occipital droit. Les indices non-sociaux activent un réseau plus large, incluant les gyri occipitaux médiaux, les gyri temporaux médiaux, la région intrapariétale gauche, et le champ visuel frontal (frontal eye field). Il peut paraître surprenant que les indices non-sociaux activent un réseau cérébral plus large que les indices sociaux. Cela pourrait s'expliquer par le fait qu'il est plus instinctif, et donc moins demandeur d'un point de vue cérébral, de suivre les indices sociaux. Ces résultats suggèrent qu'un indice non-social entraînerait un déplacement attentionnel volontaire, tandis qu'un indice social entraînerait un déplacement attentionnel involontaire et plus instinctif (Hietanen et al., 2006).

2.4.2. Effet d'audience

Les individus prêtent attention au regard des autres et modifient leur comportement afin d'obtenir leur approbation sociale (thèse d'Elise Météreau, soutenue en 2011). En psychologie sociale, il est connu depuis longtemps que la présence d'un observateur influence le comportement humain : c'est ce que l'on appelle l'effet d'audience (Zajonc, 1965). En économie expérimentale, plusieurs études ont montré que les participants avaient tendance à montrer plus de comportements prosociaux lorsqu'ils étaient observés (Andreoni & Petrie, 2004 ; Rege & Telle, 2004). Bateson et al. (2006) ont étudié l'influence d'un indice suggérant la présence d'un observateur sur la quantité d'argent donnée. L'expérience se déroulait dans une cafeteria étudiante, les sujets étaient libres de payer le montant qu'ils souhaitaient pour une boisson chaude, en déposant l'argent dans une boîte. Au-dessus de cette boîte était affichée soit une image d'yeux, soit une image de fleurs. Dans la situation où l'image d'yeux était affichée, les sujets payaient 2,76 fois le montant qu'ils payaient lorsqu'une image de fleur était affichée. Ce résultat montre que même en l'absence d'une réelle présence, la présentation d'un indice suggérant la présence d'un observateur suffit à générer une augmentation du comportement généreux (Bateson et al., 2006). Au niveau cérébral, l'étude en IRM fonctionnelle d'Izuma et al. (2011) révèle que le striatum est plus activé lorsque les sujets ont un comportement généreux en se sachant observés que lorsqu'ils donnent de manière anonyme. Ces résultats suggèrent que le striatum est impliqué dans l'évaluation de l'approbation sociale.

2.4.3. L'apprentissage social : apprendre des erreurs et des succès d'autrui

Nous apprenons beaucoup en observant les autres. Pourtant les copier n'est pas un gage de réussite en soi : il faut les copier seulement lorsqu'ils font mieux que nous. L'idéal semble de trouver un compromis entre apprendre par soi-même et par le biais des autres : c'est

pourquoi l'apprentissage par le biais d'autrui est souvent utilisé lorsque le sujet ne peut pas apprendre par lui-même, ou bien lorsque c'est trop risqué pour lui (pour revue voir Rieucau & Giraldeau, 2011). Monfardini et collaborateurs (2012) ont comparé les bénéfices que tiraient des humains et des singes, selon que l'action réalisée menait à un résultat positif ou négatif, et selon que cette action était effectuée par le sujet lui-même ou observée chez un pair. Il était montré que les sujets (hommes et singes) apprennent plus d'une action menant à un résultat négatif réalisée par autrui plutôt que par eux-mêmes. En revanche, lorsque le résultat était positif, les sujets apprenaient mieux par eux-mêmes. Pour expliquer ce résultat, les auteurs ont avancé que la tendance naturelle (commune aux singes et aux hommes) à surévaluer nos propres choix diminue notre capacité à apprendre de nos erreurs, mais facilite l'apprentissage qui résulte de nos succès. Par ailleurs le fait de mieux apprendre de ses propres choix ou de ceux d'autrui semblait lié au profil social des individus (les plus dominants semblant mieux apprendre des choix d'autrui).

2.4.4. Théorie de l'esprit : tenir compte du point de vue de l'autre

La théorie de l'esprit ou mentalisation désigne la capacité à accéder aux états mentaux d'autrui. Elle implique de comprendre de quelles informations l'autre dispose et quelles sont ses motivations. Comme présenté dans la partie 1.5.1. (Théories centrées sur l'aspect social de l'autisme), il existe plusieurs niveaux de théorie de l'esprit. Le niveau zéro correspond à décrire la situation observée, sans se préoccuper des états mentaux d'autrui à propos de cette situation. Le premier niveau désigne la capacité à raisonner à propos des états mentaux d'une autre personne sur une situation donnée, et le deuxième niveau désigne la capacité à juger les états mentaux d'une personne selon les états mentaux d'une tierce personne. Il a été montré que les sujets prennent en compte dans leur décision non seulement le comportement d'autrui (premier niveau de la théorie de l'esprit), mais aussi l'influence que leur propre comportement peut avoir sur celui de l'autre (deuxième niveau de la théorie de l'esprit) (Hampton et al., 2008).

Yoshida et al (2010) ont étudié les capacités de mentalisation dans une tâche où le sujet interagissait avec un partenaire virtuel via un ordinateur. Il s'agissait d'un jeu de chasse, dans lequel deux personnes (le sujet et un partenaire virtuel qu'il voyait à l'écran) cherchaient à attraper une proie. Ils pouvaient soit chasser une grosse proie (qui leur rapportait 20 points) en coopérant, ou bien une petite proie (qui rapportait 10 points) en agissant seuls. Chaque mouvement impliquant un coût d'un point, la meilleure stratégie était de chasser rapidement la plus grosse proie en coopérant. Le partenaire virtuel que les sujets voyaient dans le jeu pouvait avoir différentes stratégies, issues d'un raisonnement de premier niveau (« j'ignore le but de l'autre »), de second niveau (« je pense que l'autre joueur ignore mon but ») ou de troisième niveau (« je pense que l'autre joueur pense que je joue en

ignorant son but »). Ces différents niveaux de stratégie se traduisaient par le fait que les stratégies d'un niveau peu élevé amenait le partenaire virtuel à chasser seul, tandis que celles d'un niveau plus élevé était plus coopératives. Ces stratégies n'étaient pas spécifiées au sujet. De plus, le partenaire virtuel passait d'une stratégie à l'autre, sans que le sujet ne soit prévenu de ces changements. Il a été observé que plus le partenaire virtuel montrait un comportement sophistiqué (c'est-à-dire une stratégie d'un niveau élevé), plus les sujets avaient tendance à coopérer avec lui, ce qui traduit une bonne estimation des connaissances de l'autre, mais aussi de la connaissance que l'autre a de sa propre connaissance.

De nombreuses études d'imagerie ont permis d'identifier le réseau dédié à la mentalisation. Il comprend le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale, l'amygdale et le sulcus temporal supérieur (Saxe et al., 2004; Saxe & Powell, 2006 ; Völlm et al., 2006).

Le système miroir, qui comprend les régions prémotrices, le cortex pariétal inférieur, l'insula et le gyrus frontal inférieur (Rizzolatti et al., 1996 ; Hari et al., 1998; Krolak-Salmon et al., 2003; Lelord et al., 1998 ; Chong et al., 2008; Molnar-Szakacs et al., 2006), semble aussi en jeu dans la capacité à se représenter les états mentaux d'autrui. Les neurones qui le composent ont la particularité de s'activer aussi bien lorsque nous accomplissons une action que lorsque nous voyons quelqu'un d'autre la réaliser (Iacoboni, 2009; Schulte-Rüther et al., 2007).

Mais quelle est la part de ces deux systèmes, système miroir et système de la mentalisation, dans la compréhension des actions d'autrui ? Centelles et al. (2011) ont montré que ces deux systèmes s'activent de façon concomitante lorsqu'un sujet doit déterminer si deux personnages, présentés dans une séquence filmée, interagissaient socialement ou non. La tâche nécessitait à la fois d'observer l'interaction entre les deux personnes, et d'attribuer un sens à cette interaction. Le système miroir s'activerait plutôt en réponse à l'observation d'une personne physique, tandis que le système de la mentalisation permettrait de raisonner de façon abstraite pour se représenter ce que pense l'autre personne (Van Overwalle & Baetens, 2009), mais l'interaction entre ces deux systèmes reste encore à préciser.

2.4.5. Coopération et relation de confiance

La notion de coopération est à la base de nombreuses interactions sociales. Le jeu de l'investissement a été introduit et mis en pratique pour la première fois par Berg et ses collaborateurs (1995) pour tester le comportement de coopération. Il fait participer deux joueurs : l'un est investisseur, l'autre dépositaire. Les deux ne se rencontrent pas et jouent dans des pièces séparées. Chacun reçoit initialement 10$. L'investisseur a le choix de confier tout ou partie de cette somme au dépositaire. Si l'investisseur confie une somme, celle-ci est triplée, puis le dépositaire a le choix de redonner tout ou partie de cette somme à

l'investisseur. Le jeu ne dure qu'un seul tour : les deux personnes ne rejouent pas ensemble par la suite. Parmi les trente-deux investisseurs, trente ont choisi de confier de l'argent à leur dépositaire, avec en moyenne une somme de 5,16$. Les dépositaires ont en moyenne rendu 4,66$ aux investisseurs, ce qui est moins que ce que ces derniers avaient donné, mais plus que ce que la « rationalité » prédit, à savoir de tout garder pour soi. Ce résultat montre que même lorsque rien ne l'y oblige (puisque sa réputation n'est pas en jeu : il ne joue qu'une fois, ne verra jamais l'investisseur et joue de façon anonyme), le dépositaire a tendance à montrer un comportement coopératif.

Fett et al. (2013) ont adapté cette tâche à l'IRM pour étudier les corrélats cérébraux de la relation de confiance dans le cadre d'une coopération. Dans cette version de la tâche les sujets pouvaient jouer contre un dépositaire coopératif ou non coopératif. Cette fois ils jouaient plusieurs fois avec le même dépositaire, ils avaient donc le temps de se forger une opinion sur sa fiabilité. Ils ont testé cette tâche chez des sujets âgés de 13 à 49 ans. Les sujets plus âgés montraient une plus grande confiance (traduite par la somme investie) envers le dépositaire au début du jeu, lorsqu'ils n'avaient pas encore eu le temps d'évaluer son comportement. Ces sujets plus âgés montraient également un niveau de confiance plus haut que celui des plus jeunes lorsque le dépositaire était coopératif, et plus bas lorsqu'il ne l'était pas. L'âge du sujet est donc associé à un nombre plus important de réponses positives aux comportements prosociaux, et négatives envers les comportements non coopératifs. Chez l'ensemble des sujets, une plus forte activation des régions impliquées dans la mentalisation (jonction temporo-pariétale : TPJ, cortex cingulaire postérieur et precuneus) était observée lors des interactions coopératives que lors des interactions non coopératives. Ce signal était plus élevé chez les sujets plus âgés que chez les plus jeunes. Lorsqu'ils étaient confrontés à un partenaire non coopératif, les sujets montraient une plus forte activation de l'ACC, une région en jeu dans la détection des conflits, cette activation étant également augmentée avec l'âge. Confronté à un partenaire non coopératif, le sujet pourrait inhiber sa tendance prosociale et ressentir un conflit entre cette tendance naturelle et la volonté de préserver son intérêt. Ce conflit pourrait expliquer l'activation de l'ACC dans cette condition. Par ailleurs, les sujets plus âgés pourraient être plus « experts en comportements prosociaux » que les plus jeunes, en favorisant les interactions coopératives lorsqu'ils n'ont pas d'information sur leur partenaire, ou alors lorsque ces informations sont favorables. En revanche, ils sauraient également mieux s'adapter à un partenaire non coopératif, en refusant rapidement de lui refaire confiance (Fett et al., 2013).

Dans cette même tâche, Kosfeld et al. (2005) ont montré que l'inhalation d'ocytocine augmente à la fois la confiance de l'investisseur, et le comportement coopératif du dépositaire. Dans une autre étude, Mikolajczak et al., (2010) ont testé l'effet de l'ocytocine sur la confiance envers l'expérimentateur. Les auteurs ont posé des questions personnelles

aux sujets (portant sur leur vie sexuelle), et leur ont proposé de mettre les réponses dans une enveloppe. Cette enveloppe pouvait être laissée ouverte, fermée, ou à la fois fermée et scotchée. Le degré d'ouverture de l'enveloppe confiée à l'expérimentateur reflétait la confiance que le sujet avait en lui. 80% des sujets sous placebo fermaient l'enveloppe et la scotchait, et seuls 3,3% d'entre eux laissaient l'enveloppe ouverte. Chez les sujets ayant inhalé de l'ocytocine cette répartition était inversée : 60% des sujets laissaient l'enveloppe ouverte, et 6,7% la scellaient à l'aide d'un scotch. Ce résultat montre que l'ocytocine influence non seulement la confiance accordée lors d'un échange d'argent, mais aussi lorsque des informations personnelles sont en jeu. L'ocytocine serait donc essentielle dans la construction des relations de confiance et de coopération.

2.4.6. Conseil

Le conseil est une autre forme d'interaction sociale. Dans la vie courante, il est fréquent que l'on soumette un problème à plusieurs personnes, que l'on évalue l'expertise de chacune, pour combiner les différents conseils et prendre une décision optimale (Yaniv & Kleinberger, 2000). Il a été montré que le fait de tenir compte ou non d'un conseil est influencé par deux mécanismes psychologiques opposés : le premier est une tendance à rester sur notre propre opinion. Cette tendance pourrait résulter du fait que nous attribuons plus de poids à un conseil lorsque nous avons accès au raisonnement qui sous-tend ce conseil : comme nous avons plus facilement accès à nos propres pensées qu'à celles d'autrui, en cas de doute nous préférons nous fier à notre propre opinion. La deuxième variable qui entre en jeu est la réputation de la personne qui donne le conseil. Yaniv & Kleinberger (2000) ont observé qu'une bonne réputation est plus difficile à acquérir qu'à perdre. Ce biais de négativité prédit qu'un mauvais conseil a plus de poids qu'un bon conseil sur la perception qu'a la personne conseillée de la fiabilité du conseilleur. Le poids accordé à notre propre opinion est modulé par l'expertise de la personne qui donne le conseil : plus elle est experte, plus nous lui accordons du poids dans la décision finale, et moins notre propre opinion entre en jeu.

Engelmann et al. (2009) ont étudié en IRMf les corrélats cérébraux de la confiance envers un conseil. Pour cela ils ont proposé à des sujets de faire un choix entre une option risquée et une option non risquée. Les sujets pouvaient recevoir ou non le conseil d'un expert financier. Ce conseil visait toujours à maximiser la valeur espérée (il s'agissait donc d'un bon conseil d'un point de vue rationnel). Lorsqu'ils recevaient un conseil, les sujets activaient la TPJ et le cortex préfrontal dorsomédial, deux régions qui appartiennent au réseau de la mentalisation, ainsi que l'insula antérieure. Par ailleurs, lorsque les sujets décidaient d'ignorer le conseil l'insula antérieure était également activée. Ce résultat indique que l'insula antérieure est activée à la fois lorsque le sujet évalue la valeur du conseil et lorsqu'il estime le risque pris en l'ignorant.

Par ailleurs, pour juger de la fiabilité d'une personne nous ne nous référons pas uniquement à son expertise, nous cherchons également à évaluer si elle a « une bonne tête ». Pour déterminer les bases cérébrales de cette évaluation, Winston et al. (2002) ont présenté des visages à des volontaires, leur demandant soit de juger le visage comme celui d'une personne fiable ou non fiable (évaluation de la fiabilité), soit de décider s'il s'agissait d'un lycéen ou d'un étudiant à l'université (évaluation de l'âge). Lorsqu'ils devaient évaluer la fiabilité de la personne, les sujets activaient plus le sulcus temporal droit (que la personne soit jugée fiable ou non) que lorsqu'ils devaient évaluer son âge. Cette activation résulterait d'une évaluation des intentions d'autrui, faisant appel aux capacités de mentalisation.
Par ailleurs, l'amygdale et l'insula droite s'activaient plus lorsque le visage était jugé non fiable que lorsqu'il était jugé fiable. L'amygdale pourrait encoder les stimuli perçus comme menaçants, tandis que l'insula s'activerait en réponse aux changements physiques autonomiques (augmentation du rythme cardiaque, transpiration…) du sujet, résultant de ce sentiment de menace (Winston et al., 2002).

2.4.7. Compétition

Coricelli et collaborateurs ont étudié l'influence des émotions sociales (définies ici comme les émotions suscitées par le fait de se comparer à autrui, cette comparaison pouvant être avantageuse ou non) sur la prise de décision (Bault et al., 2008; Bault et al., 2011; Coricelli & Rustichini, 2010). Dans l'étude de Bault et al (2008), les participants prenaient part à l'expérience deux par deux. Il leur était demandé de choisir entre deux loteries présentant différents niveaux de risque. Selon les conditions, ils pouvaient observer: 1/ uniquement le résultat de la loterie choisie, 2/ leur propre résultat et celui d'un autre participant. Ce type de manipulation pouvait entraîner une émotion positive (jubilation, ou « gloating » en anglais), lorsque le sujet gagnait plus que l'autre participant, ou une émotion négative (envie) lorsque l'autre participant faisait mieux que le sujet. A la fin de chaque essai, le sujet donnait un score traduisant sa satisfaction. Lorsque les sujets jouaient seuls les pertes avaient plus d'impact que les gains sur leur satisfaction (c'est ce que l'on appelle l'aversion à la perte : la perte est perçue comme plus négative que le gain n'est perçu comme positif, Bault et al., 2008). Lorsqu'ils se trouvaient en mesure de voir le résultat de l'autre participant, les sujets attribuaient un poids plus important aux gains sociaux (le fait de faire mieux que l'autre joueur) qu'aux pertes sociales (le fait de faire moins bien que l'autre). Il faut noter également qu'il était précisé aux sujets qu'ils n'étaient pas en compétition avec l'autre participant : ils voyaient simplement le résultat de l'autre. Pourtant tous les sujets se sont montrés extrêmement compétiteurs. Ces résultats montrent que le simple fait de se comparer à quelqu'un d'autre modifie considérablement la façon d'appréhender la tâche. Cette étude a été reproduite en IRMf (Bault et al., 2011). Les régions appartenant au réseau de la

mentalisation (le cortex préfrontal médian, le cortex préfrontal dorso-latéral, le sulcus temporal supérieur, et la TPJ) étaient plus activées lorsque le sujet pouvait comparer ses résultats à ceux de l'autre participant que lorsqu'il jouait seul. Le cortex préfrontal médian était notamment plus activé dans les situations de « gloating » (lorsque le sujet obtenait un meilleur résultat que l'autre participant) que dans les autres situations. Cette région ne s'activait pas lorsque les deux participants faisaient des choix identiques, ce qui laisse penser qu'elle est spécialement impliquée dans l'aspect compétitif des interactions sociales. Une hypothèse alternative serait que le sujet a plus besoin de solliciter cette région, en jeu dans la mentalisation, lorsque le choix de l'autre joueur est différent du sien plutôt que lorsqu'il est identique.

2.5. Prise de décision dans un environnement à la fois social et incertain

Les informations issues du monde social sont souvent incertaines. Le cas du collègue lunatique (présenté dans la partie 2.3.1.) en est un parfait exemple, puisqu'il traduit un changement de probabilité affectant l'humeur de cette personne. On a vu plus haut que l'incertitude attendue est difficile à étudier, car propre au sujet. Cela explique pourquoi, à notre connaissance, aucune étude n'a été faite sur l'influence d'une incertitude attendue provenant d'une information de nature sociale sur la prise de décision et sur l'activité cérébrale. Il est plus facile de jouer sur l'incertitude inattendue, qui résulte d'un changement de probabilité de l'environnement. Pourtant, une seule étude (Behrens et al., 2008) a tenté de différencier les corrélats neuronaux qui sous-tendent l'incertitude inattendue sociale et l'incertitude inattendue non-sociale. Cette pauvreté de la littérature peut être due au fait que l'aspect social est déjà extrêmement riche, ce qui rend difficile l'étude de ses différentes composantes, même en dehors de toute incertitude. Il n'en demeure pas moins que le monde social est changeant et qu'il est essentiel d'étudier l'interaction entre cet aspect changeant et la nature sociale de l'environnement. Pour cerner cette incertitude d'origine sociale, certains auteurs ont tenté d'appliquer la théorie du chaos au comportement humain (Blackerby, 1993). L'humain se comporte en effet comme un système ouvert, en interaction avec son environnement, et gouverné par de nombreuses variables. La théorie du chaos appliquée au comportement humain suggère la possibilité d'une non-linéarité des relations entre le comportement et les variables qui le gouvernent (Cuthbertson, 2000). Le fait que le comportement humain puisse être défini comme un système ouvert, fortement incertain, invite à étudier les interactions entre l'incertitude du contexte et la nature sociale de l'environnement dans la prise de décision.

Nous avons présenté dans la partie 2.3. l'étude de Behrens et al. sur l'influence de l'incertitude sur la prise de décision. Dans une seconde étude (Behrens et al., 2008) les auteurs sont allés plus loin, ajoutant une composante sociale au protocole initial, en y intégrant les conseils donnés au sujet par un pair, via l'ordinateur (voir Fig. 11).

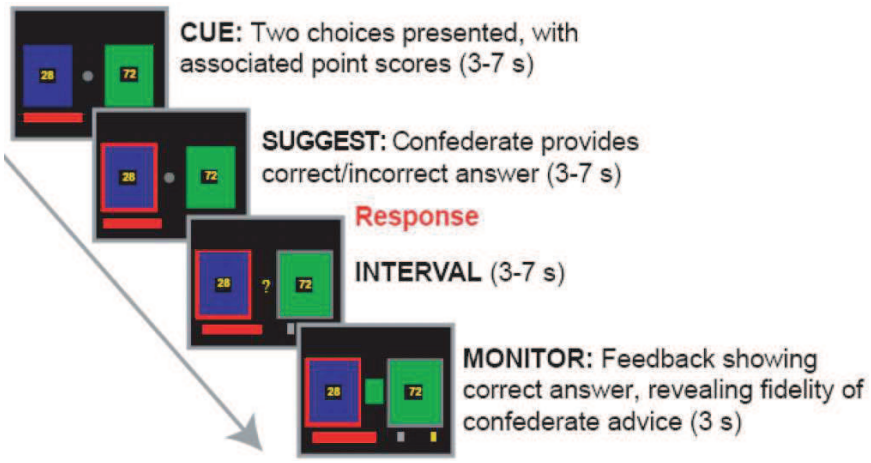


Fig. 11 : Déroulement de la tâche proposée par Behrens et al. (2008) :

Le sujet doit choisir entre deux boîtes, l'une bleue, l'autre verte (CUE). Avant de faire son choix, le sujet voit la suggestion d'un pair matérialisée par un cadre rouge autour de la boîte conseillée (SUGGEST). Le sujet donne alors sa réponse, en décidant de suivre ou non le conseil du pair. Après un intervalle de 3 à 7 secondes (INTERVAL), un feedback apparait au milieu de l'écran, qui lui indique la couleur de la boîte gagnante ou perdante (MONITOR). Si l'essai est gagnant, la barre rouge représentant le score du sujet (en bas de l'écran) avance, sinon elle reste immobile. Pour prendre sa décision le sujet doit se baser à la fois sur les probabilités associées à chacune des boîtes (qu'il ignore au début du jeu mais qu'il a pu évaluer aux essais précédents), sur le montant du gain associé à chaque boîte (le nombre en jaune à l'intérieur de chaque boîte), et sur le conseil donné par un pair. En bas de l'écran, le sujet peut voir l'évolution de ses gains, représentés par la barre rouge. Lorsque la barre rouge atteint le carré gris le sujet obtient 10 £, et lorsqu'elle atteint le carré jaune il en obtient 20. Dans l'exemple représenté, le pair conseille la boîte bleue au sujet, celui-ci choisit la boîte verte, et le feedback représenté par la couleur affichée au milieu indique que la boîte gagnante était la verte.

Les probabilités de gain associées aux deux boîtes pouvaient être stables ou instables. De façon indépendante, le conseil donné par le pair pouvait être fiable de façon stable (75% de bonnes réponses) ou instable (sa fiabilité alternant de façon imprévisible entre 20% et 80% de bonnes indications) (voir Fig. 12).

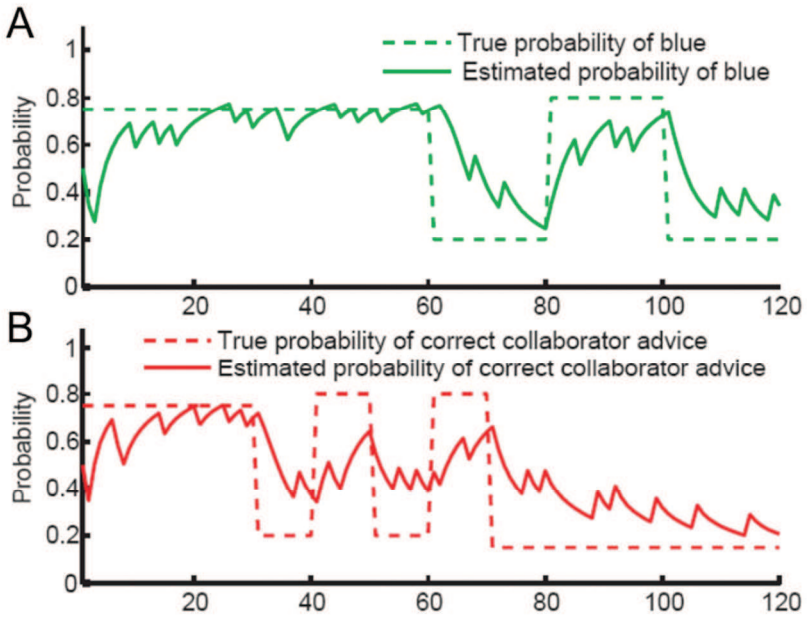


Fig. 12 : Probabilités utilisées dans la tâche de Behrens (2008).

A : vraie probabilité de gagner associée à la boîte bleue (en pointillé) et probabilité de gagner associée à la boîte bleue estimée par le sujet d'après le modèle (en trait plein).

B : vraie probabilité que le conseil du pair soit juste (en pointillé) et probabilité que le conseil du pair soit juste estimée par le sujet d'après le modèle (en trait plein).

Les deux probabilités (associée à la boîte et associée au conseil) varient de façon indépendante au cours des 120 essais.

Les auteurs ont modélisé la probabilité de gagner associée à la boîte bleue estimée par le sujet, et la probabilité de gagner en suivant le conseil elle-aussi estimée par le sujet. En utilisant ces deux valeurs comme régresseurs lors des analyses d'IRMf, Behrens et al. ont identifié les régions dont l'activation corrèle avec ces valeurs. Ils ont ainsi montré que l'incertitude non-sociale est codée par la région supérieure (sillon supérieur) de l'ACC et que l'incertitude sociale est codée par la région plus basse (gyrus) de l'ACC (Fig.13).

Fig. 13 : Régions impliquées dans le codage de l'incertitude (Figure tirée de Behrens et al., 2008).

En vert : Région supérieure de l'ACC, en jeu dans le codage de l'incertitude d'origine non-sociale.

En rouge : Région inférieure de l'ACC, en jeu dans le codage de l'incertitude d'origine sociale.

Une étude chez le macaque (Kennerley et al., 2006) avait montré auparavant qu'après une lésion de la région supérieure de l'ACC les macaques ne prenaient plus en compte que les

essais les plus récents dans leurs prises de décision (dans une tâche n'impliquant pas de composante sociale). Ce résultat montre que la partie supérieure de l'ACC est en jeu dans la capacité à combiner les informations présentes et passées.

L'implication de la partie inférieure de l'ACC dans l'estimation des informations sociales est suggérée par une autre étude. Baumgartner et al. (2008) ont étudié la modulation de l'activité cérébrale par l'ocytocine, une molécule qui, comme nous l'avons vu plus haut, augmente la confiance vis-à-vis d'autrui (Kosfeld et al., 2005). Pour cela ils ont comparé l'activité cérébrale des sujets ayant reçu un placebo à celle des sujets ayant inhalé de l'ocytocine dans un jeu de confiance. Dans ce jeu, les sujets confiaient un certain montant à un investisseur qui pouvait se comporter soit de façon fiable en lui retournant l'argent investi, soit de façon non fiable en gardant l'argent. Comme l'investisseur n'était pas le même d'une séquence à l'autre, le sujet devait évaluer la confiance qu'il pouvait lui accorder à chaque nouvelle séquence. Les auteurs ont observé une plus forte activation de la partie inférieure de l'ACC chez les sujets ayant reçu le placebo. Si Baumgartner et al. interprètent l'activation de la partie inférieure de l'ACC comme le résultat d'un conflit entre une tendance naturelle à ne pas faire confiance chez les sujets ayant reçu le placebo et une nécessité de faire confiance (au moins pour tester l'investisseur à chaque début de séquence), Rushworth et Behrens proposent que ces sujets sont en train d'évaluer les actions de l'investisseur (tandis que ceux ayant reçu de l'ocytocine sont moins enclins à procéder à cette évaluation) : pour ces derniers ce résultat confirme l'implication de la partie inférieure de l'ACC dans le codage de l'incertitude sociale. Il faut noter que cette distinction entre la partie inférieure et supérieure de l'ACC est délicate, ces deux régions étant très proches l'une de l'autre.

Résumé de la partie 2

La prise de décision est un processus cognitif complexe, visant à sélectionner une action parmi différentes alternatives. Elle est influencée à la fois par l'incertitude du contexte (c'est-à-dire par les changements de probabilités qui peuvent l'affecter), et par la nature sociale de l'environnement (le simple fait d'être observé affectant nos prises de décision). Les études sur la prise de décision indiquent que celle-ci implique des systèmes cérébraux multiples : il suffit dès lors que l'un de ces systèmes soit dysfonctionnel pour que la prise de décision en soit affectée.

3. Autisme et prise de décision

3.1. Une prise de décision plus difficile chez les personnes autistes

Prendre une décision dans le feu de l'action peut être particulièrement compliqué pour les personnes autistes (Luke et al., 2012). Luke et al. (2012) ont proposé à 38 personnes avec autisme de remplir un questionnaire sur leurs expériences de prise de décision dans la vie quotidienne, et ont comparé leurs questionnaires avec ceux de personnes neurotypiques.

Table 1 : Exemples de questions posées dans l'étude de Luke et al (2012)

Table 1.1. Est-ce que la prise de décision est difficile ?

Décision	Difficulté
Comment occuper mon temps libre	*Not difficult* |----------| *Very difficult*
Où partir en vacances	*Not difficult* |----------| *Very difficult*
Demander ou non à un inconnu mon chemin lorsque je suis perdu	*Not difficult* |----------| *Very difficult*

Table 1.2. Qu'est-ce qui rend la prise de décision encore plus difficile ?

Décision	Difficulté
La décision aura un impact important sur ma vie future	*Not difficult* |----------| *Very difficult*
La décision doit être prise rapidement	*Not difficult* |----------| *Very difficult*
La décision implique de changer ma routine	*Not difficult* |----------| *Very difficult*

Les résultats de cette étude ont montré que les personnes avec autisme présentent plus de difficultés que les personnes neurotypiques lorsqu'il s'agit de prendre une décision. Ces difficultés sont amplifiées dans trois situations : 1/ lorsque la décision doit être prise rapidement, 2/ lorsqu'elle implique un changement de routine et 3/ lorsqu'elle implique une interaction sociale (Luke et al., 2012). Ces difficultés se traduisent par un évitement des situations exigeant une prise de décision ou par une tendance à utiliser des règles préconçues pas toujours adaptées. Par ailleurs, les expériences de prise de décision sont souvent associées à une plus grande anxiété et à un épuisement chez les sujets autistes (Luke et al., 2012).

- Autisme et prise de décision bayésienne

Récemment, Pellicano & Burr (2012) ont tenté d'appliquer les modèles bayésiens de prise de décision à l'autisme, pour expliquer les spécificités rencontrées dans cette pathologie. Leur approche était centrée sur la prise de décision perceptive mais pourrait s'appliquer au niveau cognitif. La théorie du cerveau probabiliste, initiée par Helmhotz (1926) dans le domaine de la perception visuelle, et généralisée au fonctionnement cérébral par Friston (2010), postule que le cerveau essaie en permanence d'estimer les probabilités d'apparition des événements de son environnement afin de construire un modèle du monde qui l'entoure. L'expérience sensorielle est influencée à la fois par l'information sensorielle et par la connaissance préalable du monde (*a priori*). Pellicano et al. proposent que les *a priori* des personnes autistes seraient moins forts que ceux des sujets neurotypiques, ce qui voudrait dire qu'ils accorderaient moins de poids que les neurotypiques à leurs expériences passées (cette différence n'est pas imputée à un défaut de mémoire épisodique : la mise en mémoire des événements serait identique, c'est la façon d'en tenir compte qui différerait chez les personnes autistes). Une hypothèse alternative serait qu'elles aient des *a priori* comparables à ceux des sujets neurotypiques, mais qu'elles accordent plus de poids à l'observation présente (Brock, 2012). Dans les deux cas (*a priori* plus faibles ou bien poids accordé à l'observation présente plus important), cela se traduirait par une perception plus précise, mais moins généralisable, du monde. Si l'on reprend les cinq étapes de la prise de décision définies par Rangel, cette hypothèse proposerait que la représentation de la situation dans sa globalité (la première étape) serait modifiée dans l'autisme, même s'il n'est pas exclu que les autres étapes soient elles-aussi affectées.

L'hypothèse d'une difficulté à généraliser à partir d'exemples concrets est également avancée dans la théorie de Qian et al. (2011), présentée dans la partie 1.6.2., postulant un style d'apprentissage différent. L'apprentissage de style « table de correspondance » emmagasine chaque exemple avec précision, mais ignore la tendance générale, tandis que l'apprentissage par interpolation extrait des règles sous-jacentes à partir des expériences. Le premier décrirait mieux le comportement des personnes autistes, et le second celui des personnes neurotypiques. Les personnes autistes traiteraient donc chaque événement avec plus de précision, mais auraient plus de mal à identifier des règles générales.

Ces hypothèses très récentes demeurent qualitatives, mais elles suggèrent que certaines composantes de la prise de décision sont altérées dans l'autisme. Dans le futur, elles invitent à des études mêlant approche bayésienne et neuroimagerie pour mieux comprendre quelles sont ces composantes et quantifier leurs altérations.

3.2. Une prise de décision moins dépendante du contexte

Lorsqu'elles prennent une décision, les personnes avec autisme ont tendance à être moins influencées par leur environnement que les personnes neurotypiques (De Martino et al., 2008). Cela peut être positif, en les amenant à avoir un comportement plus rationnel, mais cela peut aussi entraîner des prises de décision inadaptées, lorsque les indices provenant de l'environnement sont pertinents pour la prise de décision.

3.2.1. Une sensibilité moindre aux biais cognitifs

Dans certaines situations, les personnes autistes peuvent se montrer plus rationnelles et moins sensibles aux biais cognitifs que les neurotypiques. De Martino et al. (2008) ont étudié l'influence du contexte (framing effect) sur une prise de décision monétaire. Le sujet recevait un certain montant à chaque début d'essai. Il avait ensuite le choix entre garder une partie de ce montant et faire un pari risqué. La première option pouvait être présentée de deux façons : soit « gardez une partie du montant initial », soit « perdez une partie du montant initial » (voir Fig. 14).

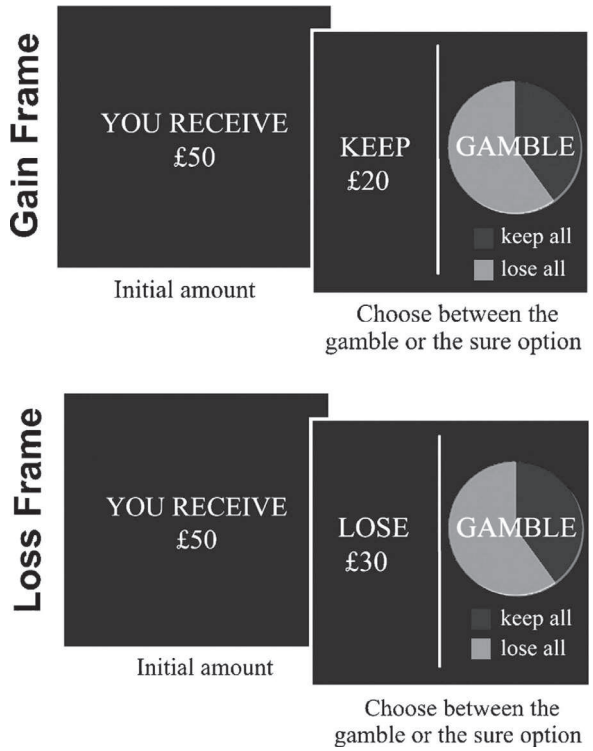


Fig. 14 : Tâche utilisée par De Martino et al. (2008)

Les participants reçoivent un certain montant (ici 50 £) au début de l'essai.

Dans la condition « Contexte de gain » (Gain Frame) les sujets avaient le choix entre garder 20 £ ou parier les 50 £ reçus initialement (ici avec une chance sur trois de les garder et deux chances sur trois de les perdre).

Dans la condition « Contexte de perte » (Loss Frame) les sujets avaient le choix entre perdre 30 £ ou parier les 50 £ reçus initialement (ici avec une chance sur trois de les garder et deux chances sur trois de les perdre).

Lorsque le sujet reçoit 50 £ au début de l'essai, garder 20 £ ou perdre 30 £ revient exactement à la même chose. Pourtant les sujets contrôles avaient plus tendance à parier lorsque l'autre option était présentée sous la forme d'une perte que lorsqu'elle était présentée sous la forme d'une somme à garder, ce qui traduit une aversion à la perte.

Cet effet était également présent chez les sujets avec autisme, mais de façon moins marquée (Fig. 15).

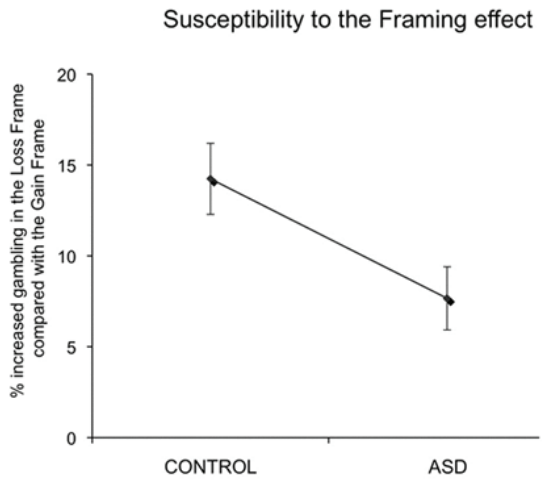


Fig. 15 : Sensibilité à l'effet du contexte chez les contrôles et les sujets avec autisme (De Martino et al., 2008)

Les sujets contrôles ont plus tendance à parier lorsque l'autre option est présentée sous la forme d'une perte que lorsqu'elle est présentée sous la forme d'une somme à garder.
Cet effet est présent chez les sujets avec autisme, mais il est plus faible.
La différence entre les deux groupes est significative.

Le comportement des personnes autistes est donc plus rationnel que celui des contrôles dans cette tâche. Paradoxalement, l'insensibilité aux biais cognitifs pourrait être inadaptée dans certains contextes. Les biais cognitifs s'expliquent par les contraintes subies au cours de l'évolution : réfléchir longtemps demande de l'énergie, du temps, ce que l'on ne peut pas toujours se permettre. Nous avons donc développé une façon de penser globale, qui nous permet de réfléchir rapidement (Tversky & Kahneman, 1974). La capacité à intégrer rapidement un large éventail d'indices contextuels dans la prise de décision est cruciale, d'autant plus dans un contexte social qui implique de prendre en compte plusieurs indices, parfois subtils. Ce raisonnement rapide et intuitif (mais soumis à des biais cognitifs) serait dysfonctionnel chez les personnes autistes (Allman et al., 2005), qui pourraient utiliser un raisonnement rationnel, plus long, même dans des circonstances nécessitant une prise de décision rapide. On a vu plus haut que les sujets autistes montrent plus de difficultés lorsque la décision doit être prise rapidement. Ils présentent également des temps de réaction plus lents dans des tâches attentionnelles, impliquant d'orienter leur attention vers de nouveaux stimuli (Sokhadze et al., 2009) ou vers des stimuli cibles (Schmitz et al., 2007). Les difficultés des personnes autistes à raisonner de façon rapide et intuitive pourraient ainsi être dues à une incapacité à orienter rapidement leur attention vers les stimuli informatifs de leur environnement.

3.2.2. Difficultés à prendre en compte les indices venant de l'environnement

Cette altération du raisonnement intuitif pourrait être due à une difficulté à intégrer les indices provenant de l'environnement dans la prise de décision. Ames & Jarrold se sont penchés sur la capacité d'adolescents autistes (de 14 ans en moyenne) à prendre en compte des indices

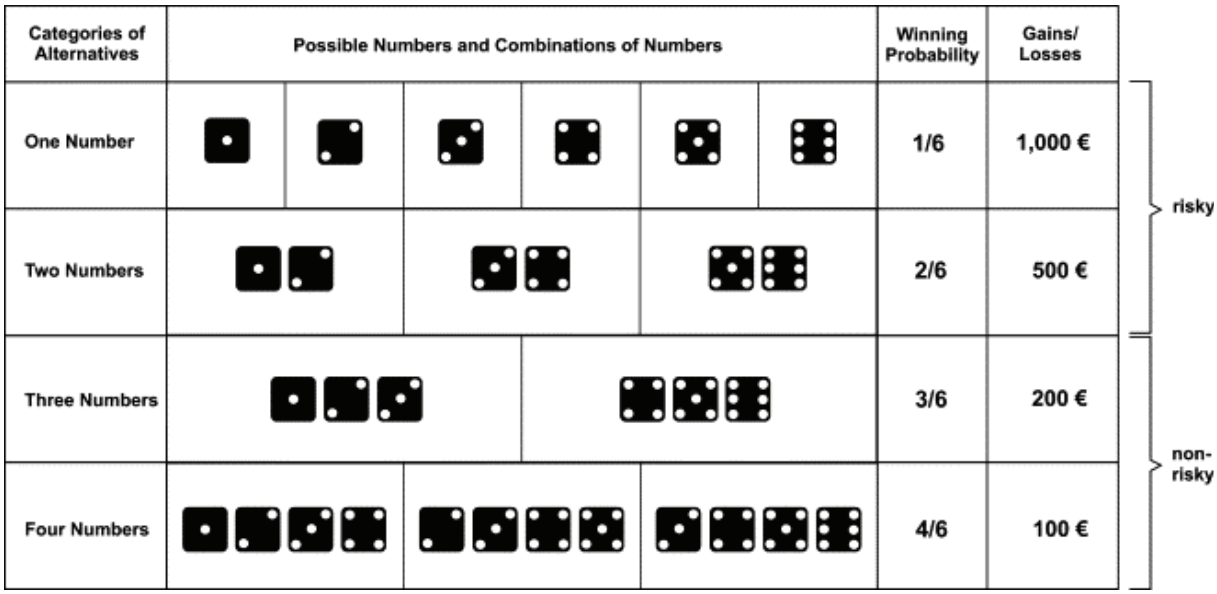
dans la prise de décision. Ces indices pouvaient être soit des flèches, soit des regards (dessinés), indiquant l'une des quatre directions de l'écran. Il était indiqué au sujet que l'indice donnait la préférence d'un personnage, et la question qui lui était posée était « peux-tu indiquer la préférence de ce personnage ? ». Les résultats de cette étude montrent que les sujets HFA/AS parviennent moins bien que les contrôles à prendre en compte l'indice, qu'il s'agisse de la flèche ou du regard, avec encore plus de difficultés dans le cas du regard (Ames & Jarrold, 2007). Ces résultats suggèrent un déficit global pour faire des inférences à partir des indices provenant du contexte dans l'autisme. Ce déficit serait amplifié lorsque l'indice met en jeu une composante sociale.

Chez des sujets neurotypiques, la prise en compte d'un indice dans la prise de décision implique le réseau attentionnel, et en particulier le lobe pariétal inférieur (Dobbins et al., 2012; Vossel et al., 2006). Si aucune étude n'a porté sur les corrélats cérébraux qui sous-tendent la prise en compte d'un indice non-social dans la prise de décision chez les personnes autistes, plusieurs études ont rapporté des anormalités de l'attention dans l'autisme. Celles-ci se manifestent par des difficultés à désengager (c'est-à-dire à inhiber) (Landry & Bryson, 2004) et à déplacer l'attention (Wainwright & Bryson, 1996). Ces résultats laissent penser qu'un déficit attentionnel pourrait être en jeu dans la difficulté à intégrer un indice dans la prise de décision.

3.3. Prise de décision dans un contexte risqué et dans un contexte incertain chez les personnes autistes

La prise de décision dans un contexte risqué pourrait être perturbée chez les personnes avec autisme. Johnson (2009) a utilisé la « Game Dice Task » (tâche du jeu de dés, Brand et al., 2005), qui mesure la prise de décision dans une situation de risque (Fig. 16). Le sujet doit deviner combien de dés vont être jetés dans un jeu de dés. Les sujets peuvent parier sur un, deux, trois ou quatre dés. Si le sujet a deviné la bonne réponse et que la combinaison des dés lancés est gagnante, il obtient un résultat donné associé au nombre de dés tirés. Les combinaisons d'un ou deux dés sont associées à des gains importants mais peu probables et à des pertes importantes et très probables, et celles de trois ou quatre dés sont associées à des gains peu importants mais assez probables et à des pertes peu importantes et assez probables.

L'espérance des quatre combinaisons est globalement la même (mais n'est pas la même à chaque essai). Le sujet est parfaitement au courant des gains et pertes associés à chaque combinaison de dés. Dans cette tâche les sujets autistes se sont montrés plus aversifs au risque que les contrôles et pariaient plus sur les combinaisons de trois ou quatre dés (Johnson, 2009).



Categories of Alternatives	Possible Numbers and Combinations of Numbers	Winning Probability	Gains/ Losses	
One Number		1/6	1,000 €	risky
Two Numbers		2/6	500 €	
Three Numbers		3/6	200 €	non-risky
Four Numbers		4/6	100 €	

Fig 16. Tâche du jeu de dés (Brand et al., 2005)

Le sujet doit deviner combien de dés vont être jetés dans un jeu de dés. Les sujets peuvent parier sur un, deux, trois ou quatre dés. Si un ou deux dés sont tirés, et que le sujet avait parié sur le bon nombre de dés tirés, les chances de gain sont inférieures ou égales à 1/3, et le montant du gain en cas de succès est supérieur ou égal à 500 euros. Si trois ou quatre dés sont tirés et que le sujet avait parié sur le bon nombre de dés tirés, les chances de gain sont supérieures ou égales à 1/2, et le montant du gain en cas de succès est inférieur ou égal à 200 euros. Cette distribution est montrée au joueur avant qu'il ne fasse son pari. L'espérance des quatre combinaisons est globalement la même (mais n'est pas la même à chaque essai). Il est globalement plus risqué de parier sur un tirage d'un ou de deux dés que de parier sur un tirage de trois ou quatre dés.

Par ailleurs, la prise de décision dans un contexte incertain a été très peu étudiée, et lorsqu'elle l'a été, c'était en tant qu'étude de la prise de risque (le terme « prise de risque » peut s'appliquer dans un contexte incertain, lorsque le sujet ne connaît pas les probabilités environnantes, mais on ne parle pas alors de risque dans le même sens que celui défini par Knight en 2009, où le risque désigne le degré d'incertitude inhérent aux distributions de probabilités connues). La « Balloon Analogue Risk Task » mesure la prise de risque dans une tâche où le sujet gagne de l'argent en remplissant un ballon représenté sur un écran. Il doit veiller à ne pas faire éclater le ballon, auquel cas il perdrait tout l'argent accumulé jusque-là. Cette tâche est censée représenter une situation de risque, mais il s'agit plutôt d'une situation d'incertitude telle que nous l'avons définie plus haut, c'est-à-dire une situation où le sujet ignore les probabilités sous-jacentes, puisque le sujet ignore à partir de quelle taille le ballon va éclater. Les auteurs ont montré que les sujets autistes font des choix plus

constants que les contrôles, et qu'ils montrent un intérêt pour le gain moins important (chez les contrôles l'intérêt pour le gain compense la peur de tout perdre en continuant à gonfler le ballon, ce qui n'est pas le cas chez les sujets autistes) (Johnson, 2009).
Ces deux études ont été présentées sous la forme d'un poster lors du congrès International Meeting for Autism Research (2009) mais n'ont pas donné lieu à des publications : les études portant sur la prise de décision dans un contexte risqué et dans un contexte incertain chez les personnes autistes sont donc quasiment inexistantes. Cette pauvreté de la littérature est en partie due au fait que l'on s'est longtemps focalisé sur les troubles de la communication et des interactions sociales dans l'autisme.

3.4. Prise de décision dans un environnement social chez les personnes autistes

Si la prise en compte d'un indice non-social et d'un contexte incertain a été très peu étudiée dans le cadre de l'autisme, l'influence d'un environnement social sur la prise de décision a été explorée beaucoup plus largement. Nous avons présenté dans la partie 2.4. différentes situations engendrées par un contexte social. Nous allons décrire ici celles qui ont été étudiées dans le cadre de l'autisme.

3.4.1. Effet d'un indice social sur la prise de décision

L'attention accordée à un indice social a été étudiée par Vlamings et al. (2005). Dans cette tâche, un indice est d'abord affiché, montrant l'un des deux côtés de l'écran. La cible apparaît ensuite à droite ou à gauche de l'écran, et le sujet doit cliquer du côté où elle apparaît dès qu'il la voit. L'indice social est un regard (représenté de façon schématique, stimulus similaire à ceux présentés dans la Fig.10) qui regarde d'un côté ou de l'autre, et l'indice non-social est une flèche. Contrairement aux sujets contrôles, qui accordent plus d'attention (en terme de temps consacré à regarder le stimulus) à un indice social que non-social, les sujets autistes consacrent le même temps d'observation aux deux types d'indice (Vlamings et al., 2005), ce qui suggère que les informations sociales ne sont pas perçues comme plus pertinentes que les non-sociales pour les sujets avec autisme, contrairement aux contrôles.
Bird et al. (2006) ont étudié les activations cérébrales de sujets autistes suite à la présentation de stimuli sociaux (un visage) ou non-sociaux (une maison). Les sujets voyaient quatre stimuli à l'écran, disposés en croix. A chaque essai, il leur était demandé de porter leur attention sur deux de ces stimuli, soit deux visages, soit deux maisons. La tâche des sujets était de déterminer si les deux stimuli sur lesquels ils devaient focaliser leur attention étaient identiques ou non. Aucune différence n'a été notée entre les performances des sujets autistes et des contrôles. Les deux groupes, contrôles et HFA/AS, montraient une activation plus forte du gyrus fusiforme bilatéral lorsqu'ils portaient leur attention sur les maisons plutôt

que sur les visages. Lorsqu'ils portaient leur attention sur un visage plutôt que sur la maison, les contrôles montraient une plus forte activation du gyrus occipital inférieur droit et du gyrus fusiforme gauche, tandis que les sujets autistes ne montraient aucune augmentation d'activation. Ce résultat suggère que les personnes avec autisme montrent une réponse attentionnelle à des stimuli non-sociaux, mais pas à des stimuli sociaux. Ce résultat suggère la mise en place d'une stratégie compensatrice, menant à un comportement similaire à celui des contrôles, malgré la mise en jeu d'un réseau cérébral moins important que celui activé chez les contrôles en réponse à des stimuli sociaux. Tandis que l'étude comportementale de Vlamings suggérait que les deux types de stimuli étaient traités avec un intérêt comparable par les sujets avec autisme, Bird et al. (2006) interprètent leurs résultats d'imagerie dans le sens d'un intérêt moindre porté par les personnes autistes aux stimuli sociaux, par rapport aux stimuli non-sociaux. On notera qu'il est difficile d'interpréter une activation cérébrale comme le résultat de l'intérêt porté par le sujet. Dans une étude décrite plus haut, Hietanen et al. ont montré en IRMf que les indices non-sociaux activent un réseau cérébral plus large que les indices sociaux chez des sujets neurotypiques. Cette observation inattendue était expliquée par le fait qu'il est plus instinctif, et donc moins demandeur d'un point de vue cérébral, de suivre les indices sociaux, ce qui entre en contradiction avec l'interprétation faite par Bird et al. (2006).

3.4.2. Effet d'audience

Les individus neurotypiques prêtent attention au regard des autres et modifient leur comportement afin d'obtenir leur approbation sociale (Zajonc, 1965 ; Andreoni & Petrie, 2004 ; Rege & Telle, 2004; Bateson et al., 2006). Izuma et al. (2011) ont cherché à savoir si c'est aussi le cas des sujets autistes. Dans une tâche où des sujets acceptaient ou non de perdre de l'argent au profit d'un organisme de charité, les personnes avec autisme se comportaient de la même façon qu'elles soient observées ou non, tandis que les contrôles acceptaient plus de donner de l'argent lorsqu'ils étaient observés (Izuma et al., 2011). Ce résultat pourrait être dû soit à une faible motivation sociale (Chevallier et al., 2012), conduisant à un désintérêt pour leur propre réputation, soit à une capacité altérée à se représenter ce que l'observateur pense de leur action, soit à une difficulté à appréhender l'impact des comportements prosociaux sur la réputation. Dans une tâche contrôle, les sujets voyaient des lettres de l'alphabet et devaient cliquer lorsqu'ils voyaient la lettre « X ». Cette tâche pouvait avoir lieu en présence ou en l'absence d'un observateur. Cette fois les sujets autistes, comme les contrôles, montraient de meilleures performances lorsqu'ils étaient observés (Izuma et al., 2011), suggérant qu'ils se préoccupent bien de ce que pense l'autre, et donc qu'ils sont capables de se représenter ce que l'observateur pense de leur action. Il est difficile de comprendre pourquoi les sujets autistes montrent de meilleures performances

dans cette tâche en étant observés, tandis qu'ils ne se montrent pas plus généreux en public qu'en privé. Les cliniciens rapportent souvent une sensibilité des patients concernant ce que l'on peut penser d'eux, ainsi qu'une vraie motivation envers les encouragements qui peuvent leur être donnés. Ces données indiquent que la présence d'autrui a bien un effet sur le comportement des sujets avec autisme, mais pas lorsque cela concerne un comportement prosocial. Cela pourrait venir d'une difficulté à appréhender l'impact des comportements prosociaux sur la réputation.

3.4.3. Théorie de l'esprit

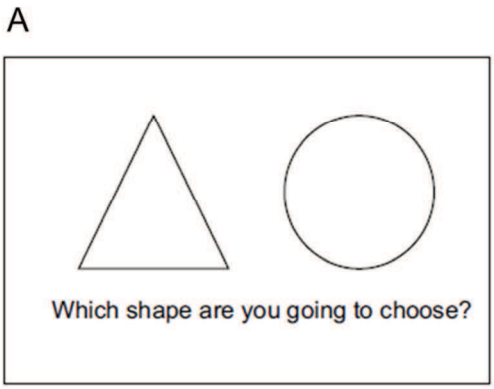
La prise de décision dans un contexte où il faut tenir compte de la stratégie d'autrui a été étudiée chez des personnes autistes par Yoshida et al (2010) dans un jeu (décrit dans la partie 2.4.4) où le sujet interagissait avec un autre joueur via un ordinateur. Il s'agissait d'un jeu de chasse, dans lequel deux personnes (le sujet et un partenaire virtuel qu'il voyait à l'écran) cherchaient à attraper une proie. Yoshida et al. ont modélisé le comportement des sujets en utilisant deux modèles. Dans le premier modèle, le sujet mettait à jour sa stratégie selon le comportement de l'autre joueur en utilisant ses capacités de théorie de l'esprit, tandis que dans le second modèle la stratégie du sujet était fixe. Le comportement des personnes autistes s'est avéré mieux décrit par le modèle de stratégie fixe, tandis que le modèle basé sur la théorie de l'esprit décrivait mieux celui des sujets contrôles. Ce résultat reflète une intégration plus faible du comportement de l'autre joueur dans la prise de décision des personnes autistes.

Le réseau dédié à la mentalisation (qui comprend le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale, l'amygdale et le sulcus temporal supérieur) et le système miroir (qui comprend les régions prémotrices, le cortex pariétal inférieur, l'insula et le gyrus frontal inférieur) sont tous deux impliqués dans la capacité à se représenter les états mentaux d'autrui. Les personnes autistes pourraient présenter un fonctionnement altéré de l'un de ces deux systèmes, ou bien des deux. Une hypoactivation du réseau de la mentalisation ainsi qu'une altération de la connectivité fonctionnelle et anatomique ont été mises en évidence chez les personnes avec autisme (Castelli et al., 2002 ; von dem Hagen et al., 2013 ; Frith, 2001). Par ailleurs, différentes études ont mis en cause un dysfonctionnement des mécanismes miroirs dans l'autisme (Iacoboni, 2009; Giacomo Rizzolatti, Fabbri-Destro, & Cattaneo, 2009)Hadjikhani et al., 2007). Ces anomalies pourraient être à l'origine des difficultés à intégrer le comportement d'autrui dans leurs prises de décision.

3.4.4. Coopération

Le comportement de collaboration a été étudié chez les personnes avec autisme à l'aide du célèbre « dilemme du prisonnier ». Ce dilemme est énoncé ainsi : deux suspects sont

arrêtés par la police. Les agents n'ayant pas assez de preuves pour les inculper, ils les interrogent séparément en leur faisant la même offre. « Si tu dénonces ton complice et qu'il ne te dénonce pas, tu seras remis en liberté et l'autre écopera de 10 ans de prison. Si tu le dénonces et qu'il te dénonce aussi, vous écoperez tous les deux de 5 ans de prison. Si personne ne se dénonce, vous aurez tous deux 6 mois de prison. » Dans cette situation les deux sujets ont intérêt à coopérer. Mais l'un d'entre eux peut être tenté de dénoncer son complice pour être remis en liberté. Craignant cela, l'autre risque aussi de dénoncer son complice. La question est donc d'opter ou non pour la coopération. Ce dilemme a été adapté pour tester les capacités de coopération de sujets contrôles et autistes (Hill et al., 2004). Le participant jouait contre un humain pendant une séquence, et contre un ordinateur pendant l'autre séquence. Chaque séquence comprenait plusieurs essais. Dans chaque séquence, les joueurs voyaient un cercle et un triangle à l'écran (Fig. 17 A). Chacune des formes était associée à un montant donné selon que le partenaire virtuel (humain ou ordinateur) choisissait la même ou non (Fig. 17 B). Le sujet était informé de cette répartition avant de faire son choix.



B

CONFEDERATE	PARTICIPANT: Cooperate (triangle)	PARTICIPANT: Compete (circle)
Cooperate (triangle)	3, 3	1, 4
Compete (circle)	4, 1	2, 2

Note. The players did not see the terms cooperate and compete. The terms confederate and participant were replaced with the appropriate names of the two players in each case.

Fig. 17 : Dilemme du prisonnier adapté par Hill et al. (2004)

Les joueurs voient un cercle et un triangle à l'écran, il leur est demandé de faire un choix entre ces deux formes (A). Chacune des deux formes est associée à un montant donné, selon que le partenaire virtuel choisit la même forme ou non (B). Le sujet était informé de cette répartition avant de faire son choix.

Les deux groupes, contrôles et sujets avec autisme, ont montré un pourcentage de coopération similaire, que le partenaire virtuel soit un humain ou un ordinateur. Les personnes autistes pourraient néanmoins utiliser une stratégie différente de celle des

contrôles, en utilisant une logique mathématique plutôt qu'en se représentant la stratégie du partenaire virtuel. Une étude d'imagerie aurait permis de préciser les réseaux cérébraux recrutés par les deux groupes, mais à ce jour aucune étude de ce type n'a été faite.

3.4.5. Compétition

Dans une étude réalisée au cours de mon Master 2 (sous la direction de G. Coricelli et la codirection de T. Zalla ; Zalla et al., soumis), nous avons étudié comment le fait de comparer ses choix et ses résultats à ceux d'autrui influence la prise de décision chez des personnes HFA/AS. Les participants prenaient part à l'expérience deux par deux. Il leur était demandé de choisir entre deux loteries présentant différents niveaux de risque. Ils pouvaient observer selon les conditions: 1/ uniquement le résultat de la loterie choisie, 2/ le résultat de la loterie choisie et de celle non-choisie, 3/ leur propre résultat et celui de l'autre participant. Ces trois conditions généraient des émotions distinctes: 1/ déception, 2/ regret, 3/ envie ; ou bien leurs équivalents positifs : 1/ joie, 2/ soulagement, 3/ gloating (l'émotion ressentie lorsque l'on fait mieux qu'autrui). Les sujets rapportaient à chaque essai l'intensité émotionnelle ressentie. Les sujets HFA/AS ont rapporté un regret moins important que les contrôles. En revanche, de façon surprenante, l'intensité des émotions sociales (envie et gloating) était similaire à celle des contrôles, et certains sujets HFA/AS se montraient très compétiteurs. Par ailleurs les questionnaires montraient que les personnes avec autisme se comparaient aux autres plus que les contrôles dans la vie quotidienne. Ces résultats suggèrent une motivation sociale intacte, associée à une expérience subjective du regret perturbée. Ces résultats sont en contradiction avec une partie de la littérature, qui postule une faible motivation sociale dans l'autisme (Chevallier et al., 2012; Johnson et al. , 2006). D'autres études indiquent que les récompenses sociales (comme la présentation d'un visage souriant) améliorent les performances des personnes autistes dans des tâches d'inhibition de la réponse (de type GO/NO GO : tâche qui requière d'effectuer une réponse motrice à des stimulations " correctes " -Stimulus GO- et l'inhibition d'une réponse motrice à des stimulations " incorrectes " -Stimulus NO GO-) (Geurts et al., 2008; Kohls et al., 2009), ce qui va également dans le sens d'une motivation sociale préservée chez les personnes autistes.

Résumé de la partie 3

Les personnes avec autisme présentent plus de difficultés que les personnes neurotypiques lorsqu'il s'agit de prendre une décision. Ces difficultés se traduisent par un évitement des situations exigeant une prise de décision ou par des comportements inadaptés. Les personnes autistes rapportent que ces difficultés sont notamment amplifiées lorsque la prise de décision implique un changement de routine et lorsqu'elle fait entrer en jeu une composante sociale. Si la prise de décision dans un contexte social a été beaucoup étudiée, l'influence de l'incertitude de l'environnement (c'est-à-dire d'un changement brutal des probabilités de survenue d'un événement) et son interaction avec la nature sociale de l'environnement n'ont jamais été étudiées dans le cadre de l'autisme.

4. Problématiques et hypothèses

L'autisme est caractérisé par un déficit dans les interactions sociales, la communication et par des intérêts restreints et/ou des activités stéréotypées. Les personnes avec autisme présentent souvent une intolérance au changement et une recherche d'immuabilité, qui était déjà décrite par Léo Kanner en 1943. Chez les personnes avec autisme, les approches rééducatives et la pédagogie nécessitent des adaptations spécifiques afin de promouvoir les apprentissages, et par extension la motivation pour la nouveauté.

Cette thèse vise à mieux comprendre les spécificités du traitement du caractère imprévisible du contexte chez les personnes autistes de haut niveau (High-Functioning Autism : HFA) et Asperger (AS). Une étude récente (Behrens et al., 2007) a montré que, dans le cadre spécifique de l'apprentissage de probabilités associées à un choix (gagnant ou perdant), les sujets neurotypiques s'adaptent parfaitement au fait que ces probabilités puissent varier au cours de l'expérience. En est-il de même pour les personnes autistes, ou à l'inverse ont-elles du mal à adapter leur prise de décision à un contexte incertain? Le monde social est par essence fortement incertain dans la mesure où les informations peuvent varier rapidement et de façon imprévisible, et il est essentiel de pouvoir s'y adapter. Nous avons fait l'hypothèse d'une altération du traitement du caractère imprévisible, et nous souhaitions préciser si cette altération est plus marquée selon que la source d'information est sociale ou non-sociale.

Deux hypothèses ont été envisagées au début de cette thèse :

1- L'hypothèse d'une altération globale du traitement de l'incertitude, qui se manifesterait aussi bien dans un environnement non-social que dans un environnement social :

	Environnement non-social	Environnement social
Contexte stable	✔	✔
Contexte instable (incertain)	✖	✖

2- Et l'hypothèse d'une difficulté à traiter l'incertitude uniquement dans un environnement social :

	Environnement non-social	Environnement social
Contexte stable	✔	✔
Contexte instable (incertain)	✔	✖

Dans la première étude de cette thèse, menée en comportement, nous avons utilisé le paradigme initial de Behrens et al (comparaison stable/incertain simple) et nous l'avons enrichi de situations nouvelles. Ainsi, la comparaison des comportements de sujets neurotypiques et de sujets avec autisme dans des situations de plus en plus complexes nous a permis de cerner quel type d'information constitue une source de difficulté pour les personnes avec autisme.

Par ailleurs, il a été montré que l'incertitude du contexte est codée par le cortex cingulaire antérieur (Behrens et al. 2007, 2008). Plusieurs études ont montré des dysfonctionnements de cette région chez les personnes avec autisme (Thakkar et al. 2008, Ashwin et al. 2007, Dichter et al. 2009, Chiu et al, 2008). Notre deuxième étude, en IRM fonctionnelle, visait à mieux comprendre quelles sont les spécificités du traitement cérébral du caractère imprévisible (incertain) de l'environnement et l'effet de la nature sociale de l'environnement sur ce traitement cérébral, chez des personnes avec autisme. Nous avons fait l'hypothèse que les différences d'activation entre sujets HFA/AS et contrôles au niveau de cette structure sont plus fortes dans un contexte incertain que dans un contexte stable, tant lorsque la source d'information est de nature non-sociale que lorsqu'elle est de nature sociale.

ETUDE 1 : ETUDE COMPORTEMENTALE

L'objectif de cette première étude était de vérifier l'hypothèse d'une altération du traitement des informations incertaines dans l'autisme, et de préciser si cette altération est plus marquée selon que la source d'information est sociale ou non-sociale.

Dans cette étude nous avons adapté les tâches de Behrens et al. (2007, 2008) et nous les avons enrichies de nouvelles situations. Nous avons étudié l'influence de deux facteurs :

- le contexte, qui pouvait être stable (pas de changement des probabilités sous-jacentes) ou instable (changements soudains des probabilités sous-jacentes)
- et la nature de la source d'information : sociale ou non-sociale.

Par ailleurs, nous avons ajouté un troisième facteur, qui était la valeur de cette source d'information, qui pouvait être plus ou moins fiable. Nous avons fait l'hypothèse que les sujets autistes pourraient tenir compte différemment d'un indice fiable ou non-fiable, selon que cet indice est de nature sociale ou non (par exemple ignorer tout indice de nature sociale, et utiliser un indice de nature non-sociale en fonction de sa fiabilité ; ou bien toujours suivre l'indice social, qu'il soit fiable ou non, mais ne pas en faire de même avec l'indice non-social). Pour évaluer l'impact de la nature sociale d'un indice sur le traitement du caractère incertain, il était donc important de tester ce troisième facteur.

Les questions posées par cette étude étaient :

- Quelle est l'influence d'un contexte instable sur le comportement des sujets avec autisme ?
- Comment la nature sociale de l'information influence-t-elle le comportement des sujets avec autisme, dans un contexte stable d'une part, et instable d'autre part ?
- Est-ce que la valeur de l'information (le fait que l'indice donné soit fiable ou non) influence le comportement des sujets avec autisme de la même manière que celui des contrôles ?

1. Protocole

Nous avons vu que l'interaction entre un environnement social et un contexte instable a été très peu étudiée chez les sujets neurotypiques, puisque seule l'étude de Behrens (2008) porte sur ce sujet. Pour tester l'hypothèse d'une altération du traitement des informations incertaines dans l'autisme, et préciser si cette altération est plus marquée selon que la source d'information est sociale ou non, nous avons choisi de reprendre et d'adapter une tâche sans indice et une avec indice, toutes deux développées par Behrens et al. (2007, 2008). Le choix de ces deux tâches (avec et sans indice) était guidé par la volonté de tester un maximum de conditions pour préparer l'étude IRM.

Nous avons proposé aux sujets huit conditions au total : deux d'entre elles dans une tâche n'impliquant pas d'indice, trois dans une tâche impliquant un indice non-social, et trois dans une tâche impliquant un indice de nature sociale.

1.1. Tâche sans indice (tâche de familiarisation)

Nous avons repris la tâche de Behrens et al. (2007) en réduisant le nombre d'essai pour tester l'influence du contexte. Par « contexte » nous entendons ici le caractère incertain (i.e. instable) ou non des probabilités de gagner associées aux deux boîtes. La tâche initiale de Behrens comprenait 300 essais, 120 en contexte stable, 180 en contexte instable. Nous avons réduit ce nombre à 120 essais (60 essais dans chacune des deux conditions) de façon à pouvoir tester plusieurs conditions en un temps raisonnable. Cette tâche a été testée sur 20 contrôles. Il était proposé aux sujets de faire un choix entre deux boîtes. Chacune de ces boîtes était associée à une probabilité de gain et à un montant de gain donné. Le sujet était informé que les deux valeurs (probabilité et gain associés à chacune des boîtes) étaient complètement indépendantes. Lorsque l'une des boîtes était gagnante, l'autre était perdante (Fig. 18). La valeur du gain associé à l'une des deux boîtes était aléatoire, la valeur du gain associé à l'autre boîte était égal à (100 – valeur du gain associé à la première boîte).

Fig. 18 : Déroulement d'un essai dans la première version de notre tâche (adapté de Behrens, 2007). Le sujet faisait un choix entre deux boîtes, en sachant que l'une des deux était gagnante, et l'autre perdante. Le montant à l'intérieur des boîtes correspondait au nombre de points gagnés si la boîte était gagnante. Ce montant était indépendant de la probabilité de gain de chaque boîte. Les sujets n'avaient pas de limitation de temps pour donner leur réponse. Leur choix était matérialisé par un cadre jaune autour de la boîte choisie (800ms), puis le feedback apparaissait, indiquant au sujet s'il avait gagné ou perdu (800ms). Une croix de fixation était affichée pendant 800ms.

Dans cette tâche les probabilités de gain associées aux deux boîtes pouvaient être stables (condition stable : la probabilité était toujours la même pendant 60 essais : 75% de chances de gagner pour la boîte bleue, 25% pour la verte) ou instables (condition instable : la probabilité variait brutalement entre 80% et 20% de chances de gagner sur la boîte bleue, avec un changement tous les 20 essais, pendant 60 essais) (Fig. 19).

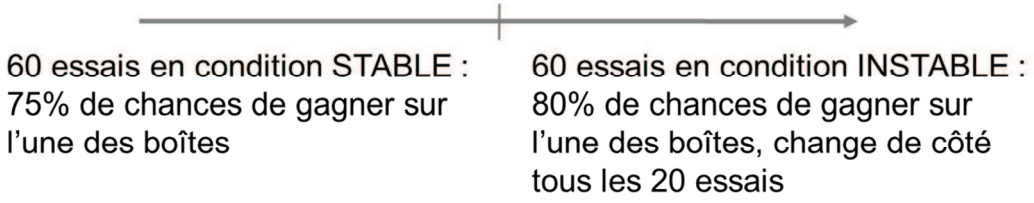


Fig. 19 : Déroulement de la séquence dans la première version et la seconde version de notre tâche (adapté de Behrens, 2007). Les 60 premiers essais correspondaient à la condition stable et les chances de gagner étaient de 75% sur l'une des boîtes et 25% sur l'autre. Les 60 essais suivants correspondaient à la condition instable : la probabilité de gain variait brutalement entre 80% et 20% tous les 20 essais.

Les résultats obtenus ont été très hétérogènes, les vingt sujets contrôles testés montrant des stratégies très variables (recherche de séries, de lien entre le nombre de points dans les boîtes et leur probabilité, alors même que les instructions mentionnaient très clairement

l'absence de lien entre ces deux variables). La tâche a donc été simplifiée (Fig. 20), en enlevant l'une des variables : le gain associé à chaque boîte. Cette variable ajoutait de la complexité à la tâche, tout en n'apportant pas d'élément de réponse aux questions qui nous intéressent. Le déroulement de la séquence restait identique (Fig. 19). Chaque essai gagnant faisait gagner un point au sujet.

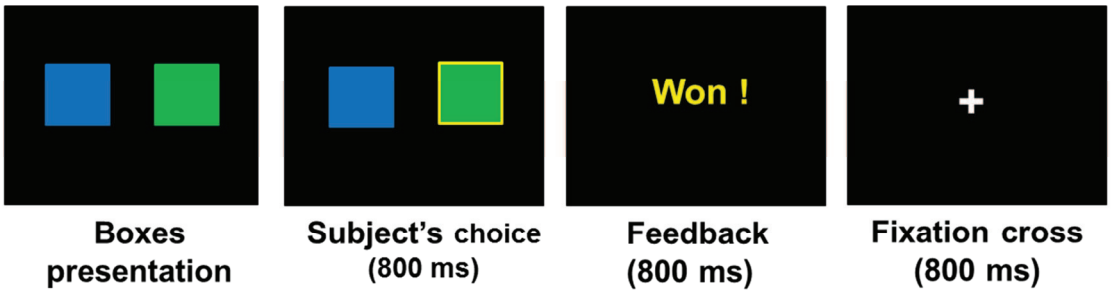


Fig. 20 : Déroulement d'un essai après modification de la tâche. Le sujet faisait un choix entre deux boîtes, en sachant que l'une des deux était gagnante, et l'autre perdante. Les sujets n'avaient pas de limitation de temps pour donner leur réponse. Leur choix était matérialisé par un cadre jaune autour de la boîte choisie (800ms), puis le feedback apparaissait, indiquant au sujet s'il avait gagné ou perdu (800ms). Une croix de fixation était affichée pendant 800ms.

1.2. Tâche avec indice (adaptation de la tâche de Behrens et al.,2007)

Nous avons adapté la tâche de Behrens et al. (2008), en l'enrichissant de nouvelles conditions. Dans cette tâche un indice, social ou non, était présenté à chaque début d'essai. Nous avons appelé cette nouvelle variable l'environnement. Celui-ci pouvait donc être social ou non-social.

1.2.1. Indice non-social

Dans l'environnement non-social, le sujet voyait une flèche qui indiquait l'une des deux boîtes, avant de faire son choix. Il lui était indiqué que cette flèche représentait le choix de l'ordinateur, et qu'il était libre de suivre son indication ou non (Fig. 21).

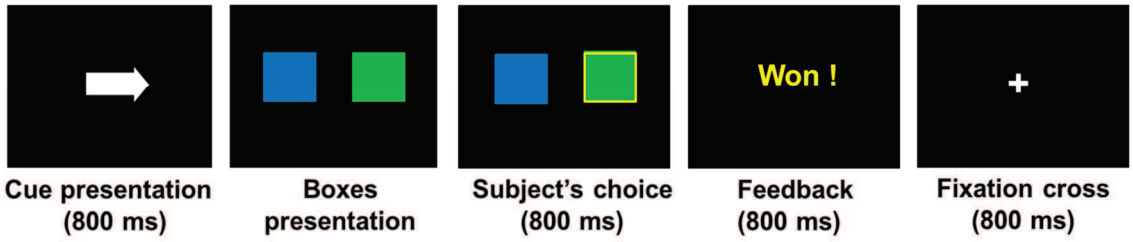


Fig. 21 : Déroulement d'un essai : tâche avec un indice non-social. La flèche indiquait l'une des deux boîtes (800ms). Le sujet faisait ensuite un choix entre les deux boîtes, en sachant que l'une des deux était gagnante, et l'autre perdante. Les sujets n'avaient pas de limitation de temps pour donner leur réponse. Leur choix était matérialisé par un cadre jaune autour de la boîte choisie (800ms), puis le feedback apparaissait, indiquant au sujet s'il avait gagné ou perdu (800ms). Une croix de fixation était affichée pendant 800ms. Chaque essai gagnant faisait gagner un point au sujet.

1.2.2. Indice social

Dans l'environnement social, le sujet voyait un court film lui présentant le choix d'un acteur. L'acteur regardait le sujet, puis la boîte choisie, puis la boîte choisie s'allumait (Fig. 22). Le regard de l'acteur vers le sujet a été choisi pour sa forte valeur sociale. La boîte qui s'allumait permettait de rappeler le message véhiculé par le regard, et constituait une alternative dans le cas où les sujets autistes auraient des difficultés à traiter le regard de l'acteur.

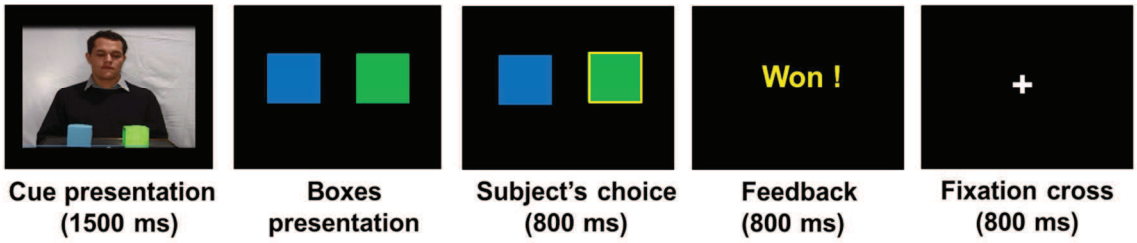


Fig. 22 : Déroulement d'un essai : tâche avec un indice social. L'acteur indiquait l'une des deux boîtes (1500ms). Le sujet faisait ensuite un choix entre les deux boîtes, en sachant que l'une des deux était gagnante, et l'autre perdante. Les sujets n'avaient pas de limitation de temps pour donner leur réponse. Leur choix était matérialisé par un cadre jaune autour de la boîte choisie (800ms), puis le feedback apparaissait, indiquant au sujet s'il avait gagné ou perdu (800ms). Une croix de fixation était affichée pendant 800ms. Chaque essai gagnant faisait gagner un point au sujet.

Il était indiqué au sujet qu'il allait voir le choix de Pierre (une personne sur laquelle il n'avait aucune information), et qu'il était libre de suivre son indication ou non. Cette consigne a été choisie de façon à ce que le sujet soit laissé libre dans sa manière d'interpréter l'indice. Les instructions données aux sujets sont disponibles en annexe 1. Il n'était pas dit explicitement que le choix de Pierre et de l'ordinateur était un conseil (qui implique la notion de confiance), les sujets autistes ayant parfois un rapport atypique aux conseils qui leur sont donnés (rejet total ou bien suivi systématique du conseil, que le conseil soit bon ou non). Les sujets n'étaient placés ni dans une situation de coopération, ni de compétition. En revanche la tâche pouvait impliquer de deviner les intentions de Pierre : « cherche-t-il à me tromper ou à m'aider ? », ce qui implique de faire appel à la théorie de l'esprit.

1.2.3. Conditions proposées dans les deux environnements

Trois conditions, comprenant 60 essais chacune, étaient proposées au sujet dans chacun des environnements social et non-social (soit six conditions pour la tâche avec indice) (Table 2) :

- « Indice fiable à 80% » : l'indice donnait une bonne réponse dans 80% des cas. L'une des boîtes avait légèrement plus de chances de gagner (60% de chances de gagner).
- « Indice fiable à 60% » : l'indice donnait une bonne réponse dans 60% des cas. L'une des boîtes avait plus de chances de gagner (80% de chances de gagner).
- « Fiabilité de l'indice instable » : l'indice indiquait la bonne réponse dans 80% des cas les 20 premiers essais, puis dans 20% des cas les 20 essais suivants, puis dans 80% des cas les 20 derniers essais. L'une des boîtes avait légèrement plus de chance de gagner que l'autre (60%).

Condition	**Indice fiable à 80%**	**Indice fiable à 60%**	**Fiabilité de l'indice instable**
Fiabilité de l'indice	80%	60%	20% - 80% - 20%
Contexte	Stable	Stable	Instable
Probabilités associées aux boîtes	Boîte # 1: 60% Boîte # 2: 40%	Boîte # 1: 80% Boîte # 2: 20%	Boîte # 1: 60% Boîte # 2: 40%
Stratégie la plus efficace	Suivre l'indication de l'indice	Ignorer l'indication de l'indice	Faire l'opposé de l'indication de l'indice ; puis suivre l'indication ; puis à nouveau faire l'opposé

Table 2 : Résumé des trois conditions proposées au sujet dans chacun des environnements (social et non-social).

1.3. Résumé des différentes conditions testées dans l'étude comportementale

Nous avons testé 8 conditions (de 60 essais chacune) au total, résumées dans la table 3 :

Type de tâche	Contexte stable	Contexte instable
Tâche sans indice (tâche de familiarisation)	- Condition stable (probabilités associées aux boîtes stables)	- Condition instable (probabilités associées aux boîtes instables)
Tâche avec un indice non-social	- Condition Indice fiable à 80% - Condition Indice fiable à 60%	- Condition Fiabilité de l'indice instable (20%-80%-20%)
Tâche avec un indice social	- Condition Indice fiable à 80% - Condition Indice fiable à 60%	- Condition Fiabilité de l'indice instable (20%-80%-20%)

Table 3 : Résumé des huit conditions proposées au sujet

Les sujets passaient toujours la tâche sans indice en premier. Nous avons fait ce choix afin que les sujets puissent se familiariser avec la tâche en commençant avec sa version la moins complexe. De plus, pour induire un contexte instable, il fallait que les sujets aient expérimenté auparavant un contexte stable, c'est pourquoi la condition stable était toujours présentée avant la condition instable. Les sujets passaient ensuite soit la tâche avec un indice non-social, soit la tâche avec un indice social, cet ordre étant contrebalancé entre les sujets. Les conditions à l'intérieur de chaque tâche avec indice étaient toujours passées dans le même ordre : « Indice fiable à 80% », puis « Indice fiable à 60% » et enfin « Fiabilité de l'indice instable ». Contrebalancer cet ordre aurait risqué d'ajouter trop de variabilité dans le comportement des sujets.

2. Sujets

2.1. Recrutement des sujets

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV (N°CPP : 11/047) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (B110671-90). Quatorze participants présentant un syndrome d'Asperger (AS) ou une forme d'autisme de haut-niveau (HFA pour High Functioning Autism) et quinze participants contrôles appariés en sexe, en âge et en QI verbal ont pris part à l'expérience. Les sujets autistes ont été recrutés par le Dr Sandrine Sonié, pédopsychiatre et coordinatrice du centre de ressources autisme Rhône-Alpes. Les sujets contrôles ont été recrutés par une liste de diffusion destinée aux étudiants pour la plupart. Tous les participants, contrôles et sujets avec autisme, ont reçu une note explicative concernant l'étude à laquelle nous leur proposions de participer, puis ils ont signé un formulaire de consentement. Les sujets étaient

motivés financièrement. Il leur était dit qu'ils gagneraient un minimum de 10 euros, auquel s'ajouteraient 10 euros supplémentaires s'ils gagnaient plus de points que la moyenne des sujets prétests. Pour des raisons éthiques, tous les sujets étaient rémunérés 20 euros.

2.2. Appréciation qualitative du comportement des participants

Cette appréciation qualitative est basée sur les réponses des sujets à un questionnaire qui leur était proposé après chaque condition (disponible en annexe 2). Les sujets HFA/AS se sont montrés très motivés par la tâche proposée, contrairement à certains contrôles qui la trouvaient ennuyante. Les stratégies utilisées étaient plus variables que celles des contrôles (qui, en général, changeaient de boîte après deux essais perdus d'affilée, ce qui les conduisait rapidement à la stratégie optimale). Si certains sujets HFA/AS (en particulier ceux ayant fait des études d'ingénierie ou de mathématiques) percevaient très vite les probabilités et leurs changements, d'autres ont eu recours à des règles préconçues inadaptées. L'un des sujets HFA/AS a par exemple basé ses réponses sur « les lois de la cosmologie » (en cherchant des séries à partir des chiffres 2, 4 et 7, considérés comme des « chiffres parfaits »). L'influence de l'indice sur la prise de décision était variable : certains sujets autistes ont choisi d'ignorer complètement le conseil pour se « sentir plus libre » (d'après l'un des sujets), d'autres avaient globalement tendance à le suivre (même lorsque l'indice n'était pas fiable), en particulier lorsqu'il était social. L'un des sujets HFA/AS a dit avoir « du mal à se faire un esprit critique », ce qui lui a posé problème pour savoir s'il lui fallait tenir compte de l'indice. Les sujets contrôles comme HFA/AS ont rapporté plus de difficultés dans les conditions instables que dans les conditions stables.

2.3. Mesure du quotient autistique

Afin de comparer les caractéristiques « autistiques » des sujets contrôles et des sujets HFA/AS, nous leur avons proposé de remplir un auto-questionnaire développé par Baron-Cohen et al. (2001). Ce questionnaire est une échelle qui mesure le quotient autistique (AQ, voir l'annexe 3). Les moyennes et écart-types des deux groupes, ainsi que les valeurs individuelles des quotients autistiques sont disponibles en annexe 4.

3. Modèles testés

Nous avons testé quatre modèles comportementaux, de complexité croissante. Cette partie « modélisation » a été développée par Mateus Joffily (Groupe d'Analyse et de Théorie Enonomique Lyon-Saint-Etienne, CNRS UMR 5824, Université Lyon 2) et Jérémie Mattout (Equipe Dynamique cérébrale et cognition, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon,

INSERM U1028, CNRS UMR 5292; Université Lyon 1) et n'a pas été décrite dans le papier. Les quatre modèles testés sont :

- un modèle classique d'apprentissage par renforcement, qui ne tient pas compte de l'indice,
- un modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice,
- un modèle d'apprentissage par renforcement qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et qui les combine,
- et un modèle bayésien développé à partir du principe de l'énergie libre de Friston (Friston, 2010). Selon ce principe, le cerveau prédit activement les signaux qu'il va recevoir dans le but de minimiser l' « énergie libre », c'est-à-dire la différence entre les composantes réelles du monde, et la représentation que le sujet se fait de ces composantes. Le but de cette réduction de l'énergie libre est une optimisation de l'activité neuronale. Comme le modèle précédent, celui-ci estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et les combine, en ajoutant trois paramètres qui sont : le biais exercé par l'indice pour chaque sujet, l'incertitude que le sujet a sur l'estimation de la valeur de la boîte, et son incertitude sur l'estimation de la valeur de l'indice.

Nous avons testé à quel point chacun des quatre modèles suivait les données comportementales des sujets dans chaque condition. Ces modèles ont été comparés à l'aide de différents critères :
- le rapport de vraisemblance logarithmique négatif, qui estime la probabilité que le modèle choisisse la boîte choisie par le sujet. Plus cette valeur est faible, plus le modèle est proche des données du sujet. Cette valeur ne tient pas compte de la complexité du modèle.
- le pseudo-r^2, qui estime le pourcentage des données expliquées par le modèle, par rapport à un modèle aléatoire. Plus cette valeur est forte, plus le modèle est proche des données du sujet. Cette valeur ne tient pas compte non plus de la complexité du modèle.
- et le BIC (critère d'information bayésien), qui estime la vraisemblance du modèle tout en pénalisant les modèles qui utilisent de nombreux paramètres (l'avantage de ce critère est de privilégier les modèles les plus simples et d'éviter les modèles dont la performance ne compense pas une trop grande complexité). Plus cette valeur est élevée, moins le modèle est performant.

4. Article 1 : Decision-making in a changing world: a study on Asperger syndrome and High-Functioning Autism

Soumis à Journal of Autism and Developmental Disorders le 19 juillet 2013

Robic S[1], Sonié S[1,2], Fonlupt P [1], Henaff M-A[1], Touil N[3], Coricelli G[4], Mattout J[1], Schmitz C[1]

[1] Lyon Neuroscience Research Center (Brain Dynamics and Cognition Team), INSERM U1028, CNRS UMR 5292; Lyon 1 University, Lyon, France

[2] Le Vinatier Hospital Center, Bron, France

[3] EPICIME-CIC 201 de Lyon, Inserm, CHU-Lyon, Bron, France

[4] Laboratoire de Neurosciences Cognitives, INSERM U960, Ecole Normale Supérieure, Paris, France

Corresponding author:
Christina Schmitz: christina.schmitz@inserm.fr
Telephone: +33 4 72 13 89 06
Fax: +33 4 72 13 89 01

Abstract :

In autism, resistance to change suggests impaired prediction ability in this population, especially in a social, and therefore fickle, world. Fourteen subjects with High-Functioning Autism (HFA) or Asperger Syndrome (AS) and 15 controls underwent a decision-making task, aimed at investigating the influence of an either social or non-social environment, and its interaction with an either stable (associated with constant probabilities) or unstable (associated with changing probabilities) context on their performance. We found a cross effect between the influence of the social nature of the environment and its instability. The difficulties autistic people encounter in a social environment may be caused by both impaired social processing and by a global difficulty in accessing underlying statistical rules.

Key words: Autism, Social, Instability, Decision-making

INTRODUCTION

Autism is a pervasive developmental disorder characterized by social communication problems, difficulties with reciprocal social interactions, and unusual patterns of repetitive behavior (Wing & Gould, 1979). This last dimension results in major difficulties in daily life. Clinical reports show that when left to their own devices, children with autism tend to compulsively create patterns, which may reflect a strong desire to impose control over changing events (Frith, 1970). Kanner observed in autistic children: “The child's behavior is governed by an anxiously obsessive desire for the maintenance of sameness. Changes in routine can drive him to despair” (Kanner, 1968). Repetitive movements, echolalic speech patterns, rigidity of thought, obsessive interests, and ritualistic behaviors are hallmark features of autistic disorders and are often used for diagnostic purposes. Both parents and clinicians report that resistance to change is the most striking characteristic of the Autism Spectrum Disorder (ASD, encompassing Asperger Syndrome and High Functioning Autism) and that it is resistant to therapeutic intervention (for a review, see Gomot & Wicker, 2012).

This resistance to change is often associated with difficulty making “on the spot” decisions: autobiographical accounts describe how decision-making processes can become “locked-up” for people with ASD (Luke, Clare, Ring, Redley, & Watson, 2012). These difficulties are even more obvious in a social, therefore fickle, environment. Describing subjects with Asperger syndrome, Volkmar et al. observed that: “their lack of spontaneous adaptation is accompanied by marked reliance on formalistic rules of behavior and rigid social conventions” (Volkmar et al., 2005). Individuals with autism display difficulties in using their formal social knowledge in quick-paced, rapidly shifting, social situations (Allman et al., 2005). This is illustrated by the compensatory strategy expressed by a high functioning autistic individual who reported: “When I encounter a new social situation, I have to search my memory for a similar experience that I can use as a model for my next action. I have a very difficult time when I am confronted with unexpected social surprises” (Volkmar et al., 2005).

Difficulties encountered by people with autism could be linked to the fact that the information received in daily life is inherently probabilistic. Human behavior has been described as a complex, highly unpredictable system (Watts, 2011; Blackerby, 1993; Juarrero, 2002). Finding underlying statistical rules (i.e. regularities) and constructing an accurate representation of the world, despite its uncertainty, are significant challenges for autistic people. Recent psychophysical experiments (Ma et al., 2006) indicate that neurotypical people perform near-optimal Bayesian inference (a rational way of updating knowledge with information from the environment) in a wide variety of tasks, ranging from cue integration to decision making. Therefore, social interaction deficits may be linked (among other things) to

an inability to extract regularities from the environment. Although social deficits in autism have often been studied in relation to theory of mind (S Baron-Cohen et al., 1994; Lombardo, Barnes, Wheelwright, & Baron-Cohen, 2007; Rutherford, Baron-Cohen, & Wheelwright, 2002), face processing (Ewing, Pellicano, & Rhodes, 2013; Nagai et al., 2013) and emotion recognition (for a review, see Uljarevic & Hamilton, 2012), the processing of the unpredictable aspect of the social world *per se* has not yet been investigated.

According to Allman et al. (2005), the social disabilities observed in autism spectrum disorders may be partially due to the abnormal development of a specific class of neurons, the Von Economo neurons, which may be involved in the fast intuitive assessment of complex situations. These neurons are located in the anterior cingulate (ACC) and fronto-insular cortex. The authors hypothesized that these neurons enable individuals to make quick, intuitive decisions that enable them to adapt to rapidly changing conditions. Allman et al. further predicted that these deficiencies would be observable in non-social tasks, such as those involving gambling or ambiguity, as well as in social situations (because social emotions, by their very nature, involve considerable uncertainty). In line with this theory, Baron-Cohen et al. suggest that individuals with ASD can perform at normal or often superior levels in tasks requiring an understanding of highly predictable rule-based systems, whereas they are poor at predicting changes in a person's behavior (Baron-Cohen, 2002).

It is not clear whether people with autism have a primary difficulty extracting regularities from any kind of information, or if these difficulties are particularly enhanced in a social environment. Indeed, in individuals with ASD, the difficulties created by the social nature of the environment could interact with a global difficulty they have in adapting their behavior to an unstable context. Further, two mechanisms could explain this failure to extract regularities: people with autism may find it difficult to extract regularities from the environment, and even a stable context may appear unstable to them; conversely their ability to track the instability of the context may be impaired, resulting in preserved performances in a stable context and poorer performances in an unstable one.

Our aim was to study the ability of people with High-Functioning Autism (HFA) or Asperger Syndrome (AS) to extract regularities from the environment, and to investigate the potential influence of the social nature of the environment on this ability. This is a behavioral study, aimed at investigating the influence of an either social or non-social and stable (associated with constant probabilities) or unstable (associated with changing probabilities) environment on the behavior of HFA/AS subjects in a decision-making task.

MATERIAL AND METHODS

Participants

Fourteen participants with HFA/AS (10 right-handed, 2 left-handed and 2 ambidextrous) and 15 control participants with typical development (14 right-handed and 1 left-handed) took part in the study. The volunteers fully consented to the study, which was approved by the French National Ethics Committee. The two groups were matched with respect to age, gender and verbal IQ (see Table 1). HFA/AS subjects were recruited through the Resources Center for Autism in the Vinatier Hospital in Bron (69675, France). All participants in the clinical group had been diagnosed before the study.

	controls	**HFA/AS**
Age	28.4 ±6.9	29.4 ±8.2
F:M	3:12	3:11
Verbal IQ	126.4 ±11.7	118.6 ±11.5
Performance IQ	117.6 ±10.2	94.6 ±21.5

Table 1: Means and standard deviations for age, sex, verbal IQ and performance IQ of HFA/AS participants and typically-developing participants.

Individuals with a clinical diagnosis of AS or HFA according to the DSM-IV-TR were included in the study. All diagnoses were made by experienced clinicians and based on clinical observations of the participants, using the Autism Diagnostic Interview (Couteur et al., 1989) or the Autism Diagnostic Observation Schedule (Lord et al., 1989). All participants (both control and HFA/AS subjects) also performed the Autism Quotient (AQ) test (Baron-Cohen et al., 2001), a measure of the extent of autistic traits in adults.

Participants were financially motivated. They were told that they would receive a minimum of 10 Euros, and that they would receive 10 more Euros if they did better than the mean of the pretest subjects. For ethical reasons, all participants received 20 Euros.

Design and procedure

We compared the behavior of HFA/AS patients and matched controls in a decision task. The task was adapted from Behrens et al. (Behrens et al., 2007; Behrens et al., 2008).

Participants were presented with two boxes with hidden reward probabilities, and were asked to choose between them by pressing one of the two available buttons on a regular keyboard. The goal was to score as many points as possible. In each trial, if one box was rewarding,

the other was not. Participants received feedback about their choice at the end of the trial and their score was updated accordingly. To avoid stress in participants, especially in those with HFA/AS, subjects had no time limitation to choose one of the two boxes, but they were asked to answer as soon as their choice was made.

All participants carried out a familiarization task first. In this familiarization task, participants did not receive a cue before making their choice. The boxes had hidden probabilities that varied during the session (120 trials): during the first 60 trials, the probability of winning was 75% for one box, and 25% for the other box (stable context). During the last 60 trials, the probabilities associated with the boxes were unstable, switching from 20% to 80% twice over the 60 trials (unstable context). Participants needed to have experienced a "stable" context in order to induce an "unstable" context. Therefore, in this familiarization task, the stable condition was always performed before the unstable condition.

Participants then performed the cue-guided task: a cue (either non-social or social) was presented to subjects at the beginning of each trial, before they made their choice. In the non-social environment, the cue was an arrow (indicating a computer's choice) and was presented to subjects for 800 ms. In the social environment, a short movie depicting the choice of an actor was presented to subjects for 1500 ms before each trial. In this movie, the actor dynamically indicated his choice by looking at the chosen box, and the chosen box then lit up (see Fig. 1). Stimuli presentation was mediated by the Presentation software (Neurobehavioral Systems, EU).

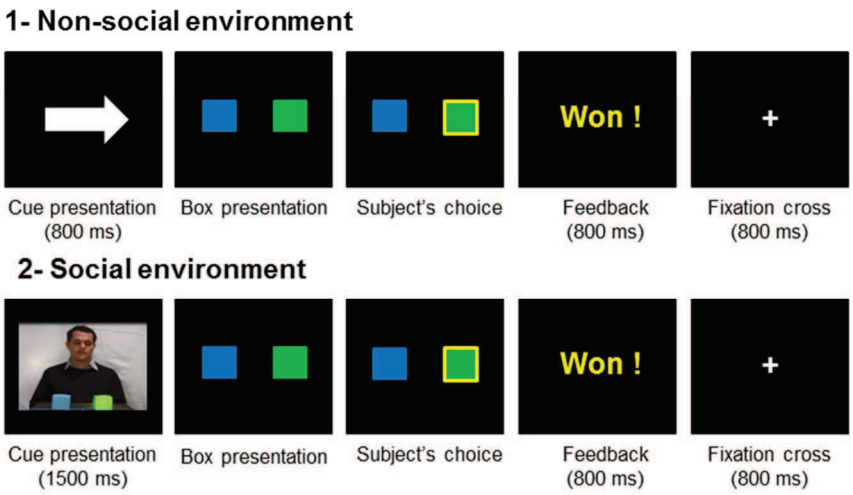


Fig. 1: Task performed in non-social and social environments

Participants underwent three distinct conditions (60 trials each, see Table 2) in both non-social and social environments. Different hidden probabilities of indicating the correct answer were associated with the cue and different hidden probabilities of winning were attributed to the boxes.

Condition	**(1)** **80% reliable cue**	**(2)** **60% reliable cue**	**(3)** **Unstable cue reliability**
Cue reliability	80%	60%	20% - 80% - 20%
Context	Stable	Stable	Unstable
Box probabilities	Box # 1: 60% Box # 2: 40%	Box # 1: 80% Box # 2: 20%	Box # 1: 60% Box # 2: 40%
Most efficient strategy	Follow the cue indication	Ignore the cue	Do the opposite of the cue indication; follow it; do the opposite again

Table 2: Summary of the three conditions (60 trials each) in each environment (social and non-social)

(1) “80% reliable cue”: the probabilities of winning were greater when following the cue (reliable in 80% of trials) than when following the box probabilities (60% for one of the boxes). Cue reliability was stable.

(2) “60% reliable cue”: the probabilities of winning were greater when relying on the box probabilities (80% for one of the boxes) than when following the cue (reliable in 60% of trials). Cue reliability was stable.

(3) “Unstable cue reliability”: cue reliability was unstable, switching from 80% reliable to 80% unreliable twice over the 60 trials. The probabilities of winning were greater when following the cue (choosing the opposite of the cue indication when the cue was 80% unreliable, or following its indication when it was 80% reliable) than when following the box probabilities (60% for one of the boxes).

Inside each group (HFA/AS and control subjects), half of the participants performed the experiment with order 1: {Familiarization task; “Non-social 80% reliable cue”; “Non-social 60% reliable cue”; “Non-social unstable cue reliability”; “Social 80% reliable cue”; “Social 60% reliable cue”; “Social unstable cue reliability”}; and half of the participants performed the experiment with order 2: {Familiarization task; “Social 80% reliable cue”; “Social 60% reliable

cue"; "Social unstable cue reliability"; "Non-social 80% reliable cue"; "Non-social 60% reliable cue"; "Non-social unstable cue reliability"}. The color of the boxes was also counterbalanced between subjects to avoid an effect of color preference.

Behavioral analysis

Performances were calculated considering the percentage of trials won in each condition.

Within each environment and for each condition, we defined the success criterion as winning 60% of trials (relative to the total number of trials). Reaching the success criterion was a Boolean equal to 1 if the subject's performance was higher than 60%, and equal to 0 if it was lower.

We also calculated the number of trials between a failure and a change of choice. Moreover, in the cue-guided task, the number of trials in which the subject followed the cue indication was calculated relative to the total number of trials.

Statistical analysis

We performed ANOVAs. To analyze the familiarization task results (without cue), we used a mixed-effect model implicating the "subject" factor (random), the "group" factor and the "stability" factor. The "subject" factor had 29 levels (number of subjects); the "group" factor had two levels: "HFA/AS group" and "control group" and the "stability" factor held two levels: "stable" and "unstable". A mixed-effect model was used to analyze the cue-guided task. It implicated the same factors as those from the familiarization task model, and two supplementary factors: the "social nature" factor and the "reliability" factor. The "social nature" factor had two levels: "non-social" and "social" and the "reliability" factor held three levels: "20% reliable", "60% reliable", and "80% reliable". T-tests were then applied to compare groups. Bonferroni correction was used to counteract the effect of multiple comparisons. A "proportion comparison test" (Schwartz, 1963) was used to compare the proportion of success criteria reached in the 2 groups.

RESULTS

Autistic Quotient (AQ)

Autistic quotients were significantly different between the 2 groups with a mean of 33±6 (mean ± standard deviation) for HFA/AS subjects and 13±7 for controls.

Reaction times

Regardless of the condition, ANOVA showed slower reaction times in HFA/AS subjects compared to controls in both the familiarization task and the cue-guided task ($P<0.001$).

Performances

Regarding the subjects' performances (percentage of trials won) ANOVA showed an effect of the "group" factor in the familiarization task and in the cue-guided task. In the familiarization task, HFA/AS subjects' performances were significantly lower than controls' ($P<0.01$), successful trial percentage was 55% ±7.2 for HFA/AS and 60% ±7.1 for controls. A difference between the two groups' performances was also found in the cue-guided task ($P<0.001$): the percentage of successful trials was 58.2% ±16.1 for HFA/AS subjects and 66.6% ±11.8 for controls. ANOVA also showed an effect of stability: regardless of the group, subjects showed lower performance ($P<0.001$) in the unstable context (58.7% ±15.9 of successful trials) compared to the stable one (68.2% ±10.1 of successful trials). In the familiarization task and the cue-guided task, a significant negative correlation between AQ and performances was found (in the familiarization task: $R=-0.41$ and $P< 0.05$; in the cue-guided task: $R=-0.5$ and $P< 0.01$).

Considering the different sessions separately, a significant negative correlation between AQ and performances was found in all unstable conditions (in the familiarization task: $R=-0.42$, $P<0.05$, in the non-social environment: $R=-0.53$, $P<0.01$, in the social environment: $R=-0.53$, $P<0.01$). This correlation was also found in the "80% reliable cue" social condition ($R=-0.41$, $P<0.05$) (Fig. 2).

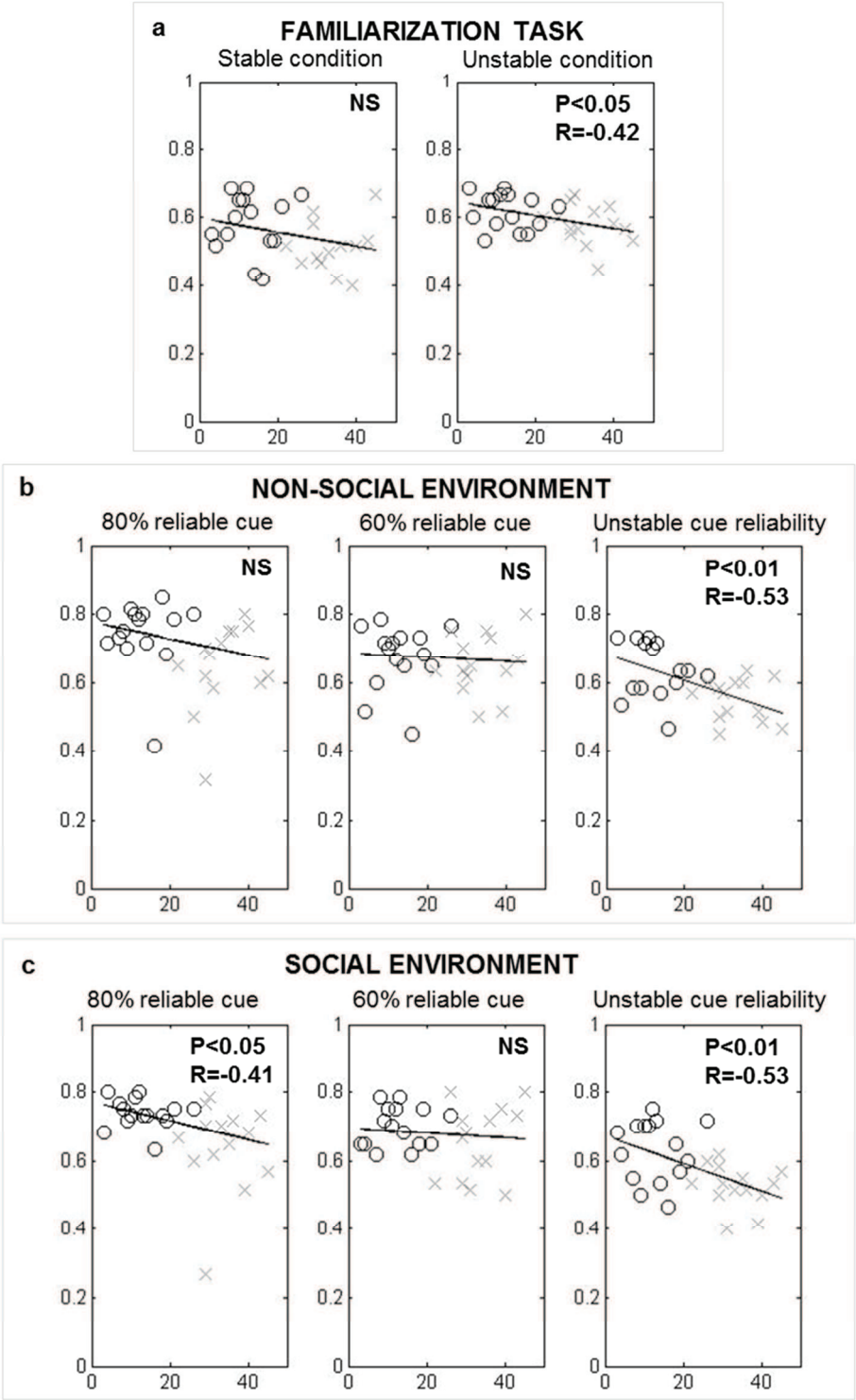


Fig. 2: Percentage of successful trials (y-axis) as a function of AQ value (x-axis) in the familiarization task (a), in a non-social environment (b) and in a social one (c). Control subjects are depicted with black circles and HFA/AS subjects with light-grey crosses.

Success criteria

In each condition, the success criterion was defined as winning 60% of trials relative to the total number of trials (see methods). The percentage of subjects achieving the success criterion was significantly lower in the HFA/AS group compared to the control group in the unstable context (P<0.001), but not in the stable one, and in the social environment but not in the non-social one (P<0.05, Fig. 3). The unstable context as compared to the social environment had a much more significant effect on the number of HFA/AS subjects reaching the success criterion (P<0.01).

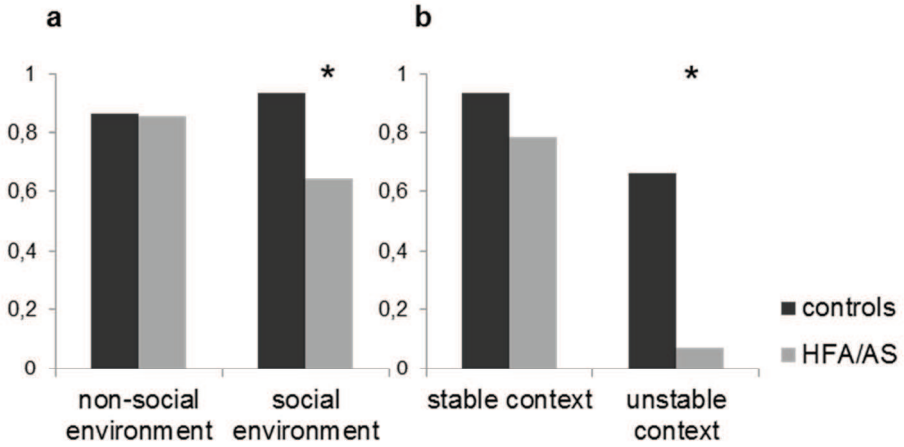


Fig. 3: Percentage of HFA/AS and control subjects achieving the success criterion in non-social and social environments (a) and in stable and unstable contexts (b). Asterisks indicate a significant difference between the two groups (P<0.001).

Perseveration after a failure

The number of trials between a failure and a change of choice was calculated. ANOVA applied to this parameter showed that regardless of the condition, HFA/AS subjects perseverated significantly longer than controls after a failed trial (P<0.001): the number of trials between a failure and a change of choice was on average 3.2 ±1.8 trials for HFA/AS subjects compared to 2.3 ±1.7 trials for controls. Moreover, a significant correlation between AQ and the number of trials between a failure and a change of choice was found in the unstable conditions but not in the stable environment (R= 0.47; P<0.01).

Proportion of trials in which the subject followed the cue

In the cue-guided task, the proportion of trials in which the subject followed the cue indication was calculated in each condition. ANOVA applied to these values showed an interaction between “group” and “social” factors, and between “group” and “reliability” factors. In the first

interaction, neither T-tests comparing groups between them, nor T-tests comparing non-social conditions to social conditions showed any significance. Considering the second interaction, regardless of the condition (social and non-social conditions pooled together), we found a difference between the extent to which HFA/AS subjects and controls followed the cue when the cue was 20% reliable (P<0.01), and when it was 80% reliable (P<0.001) (Fig. 4).

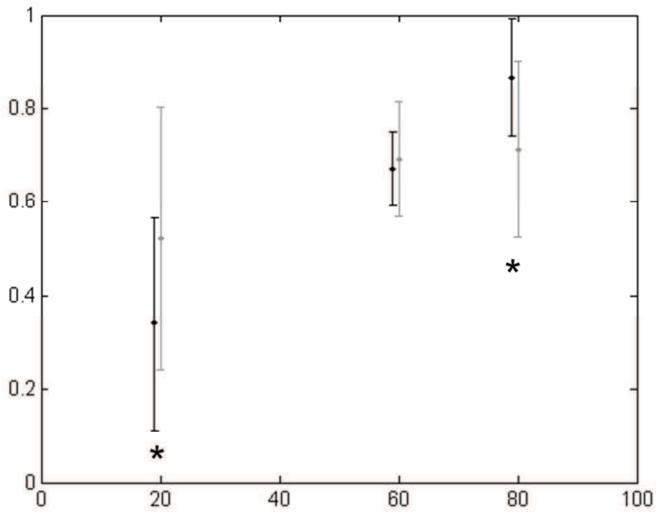


Fig. 4: Proportion of trials in which controls (black) and HFA/AS subjects (light-grey) followed the cue (y-axis) as a function of cue reliability (x-axis) with standard deviations. Asterisks indicate a significant difference between HFA/AS and control subjects (P<0.01).

With regard to the extent to which subjects followed the cue, a significant difference was found in the controls when comparing the “20% reliable cue” and the “60% reliable cue” conditions (P<0.001), and when comparing the “60% reliable cue” and the “80% reliable cue” (P<0.001). In HFA/AS subjects, a significant difference was only found between the “20% reliable cue” and the “80% reliable cue” conditions (P<0.001).

The correlation between the extent to which controls followed the cue and cue reliability was very strong: R=0.8410 (P<0.001). In HFA/AS subjects the correlation between these two values was also significant but lower: R=0.423 (P<0.01). More precisely, only one subject out of the 15 controls showed a correlation coefficient between the extent to which he followed the cue and cue reliability lower than 0.8, whereas 7 subjects out of the 14 HFA/AS subjects showed a correlation coefficient below 0.8 (Fig. 5).

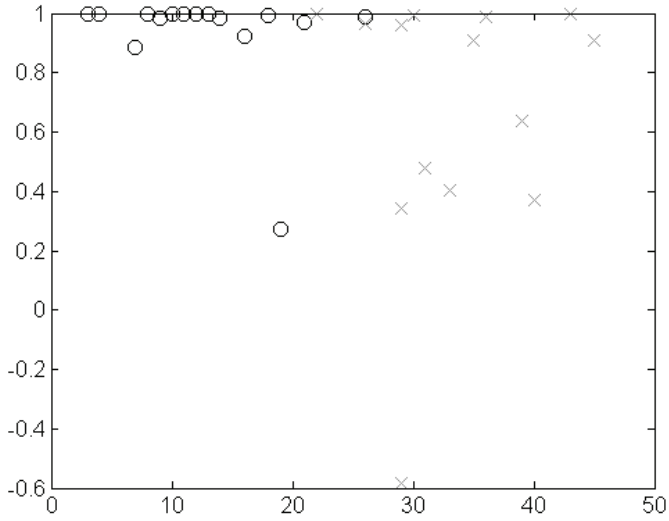


Fig. 5: Representation of the R correlation coefficient (y-axis) between the proportion of trials in which subjects followed the cue and cue reliability, as a function of the AQ (x-axis), in the two pooled populations of control (black circles) and HFA/AS (light-grey crosses) subjects.

When cue reliability was unstable, the cue could be either 80% or 20% reliable. In the unstable condition (cue reliability shifting from 80% to 20%), we found a negative significant correlation between AQ and the extent to which subjects followed the cue when cue reliability was 80% (regardless of the social nature of the environment). Conversely, a positive correlation between AQ and the extent to which subjects followed the cue indication was found in the unstable social environment, when the cue was only 20% reliable (Table 3).

Conditions	R	P
Non-social environment: 80% reliable cue	-	0.09
Non-social environment: 60% reliable cue	-	0.30
Non-social environment: unstable cue reliability: 80% reliable	-0.42	< 0.05
Non-social environment: unstable cue reliability: 20% reliable	-	0.13
Social environment: 80% reliable cue	-0.46	< 0.05
Social environment: 60% reliable cue	-	0.98
Social environment: unstable cue reliability: 80 % reliable	-0.44	< 0.05
Social environment: unstable cue reliability: 20% reliable	0.39	< 0.05

Table 3: Correlations between AQ and the extent to which all pooled subjects followed the cue

DISCUSSION

This study aimed at investigating the influence of an either social or non-social environment on the behavior of people with HFA/AS, and its interaction with an either stable or unstable context. Our aim was to study their ability to extract regularities from the environment, and to investigate the potential influence of the social nature of the environment on it. We found that both social environment and unstable context made it difficult to integrate cues in decision making, and that the negative impact of an unstable context on HFA/AS subjects' performances was dramatically higher than that of the social environment. Cue processing and the ability to use it as a function of its reliability seems especially impaired in an environment presenting both social and unstable components. We also found that HFA/AS subjects had difficulty taking cue reliability into account in their decision making.

1- Characterization of the difficulties experienced by people with ASD when facing an unstable context

Although both HFA/AS and control groups showed lower performances in the unstable context, the percentage of subjects succeeding in the task (i.e. achieving the success criterion, defined as winning 60% of trials) was dramatically lower in the HFA/AS group compared to the control one. Moreover, the performance correlated negatively with the autistic quotient in all the unstable conditions. Overall, these results indicate that HFA/AS subjects experienced more difficulties in an unstable context than neurotypical subjects. Further, a significant positive correlation between autistic quotient and perseveration after a failure was only found in the unstable context, suggesting that the unstable context enhanced perseveration behavior in HFA/AS subjects. Moreover, in the unstable context, when the cue was mostly reliable, the extent to which subjects followed it negatively correlated with the autistic quotient, revealing an increased difficulty in HFA/AS subjects to appropriately use the cue in the unstable context.

These results indicate that an unstable context impacts HFA/AS subjects' performances in two ways: it enhances their perseveration after a failure, and it makes it more difficult for them to use the cue in an appropriate way (i.e. according to its reliability). At the sensory level, it has been shown that the processing of irregularities may be aberrant in ASD (for a review, see Gomot & Wicker, 2012), but this is the first time that this result has been shown at a cognitive level, in a task requiring the integration of irregularities from the environment in a decision-making process. This speaks in favor of a core (non-social) deficit and calls for future studies that would combine such clear behavioral effects with neuroimaging and computational approaches to refine our understanding of this underlying mechanisms and its

interaction with social contexts. This is in line with very recent attempts to propose or revisit global theories of ASD (Friston et al., 2013; Pellicano & Burr, 2012; Qian & Lipkin, 2011).

An impaired ability to track the instability of the context could explain the preserved performances in the stable context and poorer performances in the unstable one. Behrens et al. (2008, 2007) showed that neurotypical subjects assess the context instability in an optimal manner and adjust decision-making accordingly. They also disclosed that this optimal estimation of volatility was reflected in the fMRI signal in the anterior cingulate cortex (ACC), a region which has been shown to be dysfunctional in ASD subjects (Agam, Joseph, Barton, & Manoach, 2010; Chiu et al., 2008; Dichter, Felder, & Bodfish, 2009; Thakkar et al., 2008). Furthermore, the variations in the ACC signal across the neurotypical population reported in Behrens'studies predicted variations in subject ability to update the information. We propose that the estimation of volatility involving the ACC is impaired in HFA/AS subjects. This could make it difficult to update their previous knowledge in an unstable context, leading to enhanced perseveration and inadaptive use of the context information.

2- A cross effect between the social nature of the environment and its instability

The percentage of subjects succeeding in the task in a social environment was significantly lower in the HFA/AS group than in the control group. We also found a strong negative correlation between autistic quotient and performance in all social conditions, suggesting that the social nature of the environment adds a supplementary difficulty for people with autism. Further, in the social environment, when the cue was mostly reliable, the autistic quotient was negatively correlated to the extent to which the subject followed it. These results indicate that the social environment impacts HFA/AS subjects' performances by making it more difficult for them to use the cue in an appropriate way (i.e. according to its reliability).

Whereas some studies have not shown any behavioral differences between HFA/AS subjects and controls in terms of orienting toward social stimuli (Greene et al., 2011; Pruett et al., 2011), other studies have shown that subjects with autism fail to orient to social cues (Klin, Lin, Gorrindo, Ramsay, & Jones, 2009; Sasson et al., 2007; Dawson, Meltzoff, Osterling, Rinaldi, & Brown, 1998). In our task, the negative correlation between autistic quotient and performance was only found in the social conditions requiring the use of the cue, whereas it was not found in the social conditions requiring the cue to be ignored. This indicates that despite their difficulty in appropriately using a social cue, HFA/AS subjects are perfectly able to ignore an irrelevant social cue. For HFA/AS subjects, the easiest way of processing a social cue is to ignore it. This argument is in favor of the hypothesis of a global failure to orient to relevant social stimuli.

We found that both social environment and unstable context made it harder to integrate cues in decision making, and that the negative impact of an unstable context on HFA/AS performances was dramatically higher than that of the social environment. When the environment was both social and unstable, a correlation was found between the autistic quotient and the tendency to follow the non-reliable cue. This correlation was not found in the non-social unstable condition, suggesting a cross effect between the social nature of the environment and its instability: a social unstable environment seems more puzzling than a social stable environment or than a non-social unstable environment. Cue processing and the ability to use it as a function of its reliability seems especially impaired in an environment presenting both social and unstable components.

3- Difficulty using the cue as a function of its reliability

Independently of the negative impact of both social environment and unstable context on the HFA/AS subjects' performances, we found that HFA/AS subjects also had a global difficulty modulating their decision as a function of the reliability of the cue. This result is in line with Ames & Jarrold's study (2007), which showed that children with autism present difficulties in using arbitrary cues, both social and non-social, to make inferences, suggesting a cue inference deficit associated with autism. A similar suggestion was made by Leekam et al. (2000) in a study investigating attention orienting in children with ASD. Although individuals with ASD had no difficulties in orienting their attention in response to exogenous cueing (an object appears in the periphery), they showed deficient endogenous cueing (a directional cue appears in a central position). Individuals with ASD may be able to orient their attention in response to simple, low-level cues, but they may have difficulty in using high-level cues, regardless of whether such cues are social or not. These arguments have clear parallels with the idea proposed by De Martino et al. (2008) that people with autism present a global insensitivity to contextual frame. In this study, subjects performed a financial task in which the monetary prospects were presented as either loss or gain. Whereas control subjects manifested susceptibility to this framing effect, which was reflected in an increased disposition to gamble in loss compared with gain frames, ASD subjects made more consistent choices and showed no differential skin conductance response to the contextual manipulation, suggesting a reduced behavioral susceptibility to a framing effect in subjects with autism.

However, we noted in our study that 7 out of the 14 HFA/AS subjects appropriately modulated their decision as a function of the reliability of the cue. This means that the difficulties in processing a cue do not seem to affect all HFA/AS subjects. Nevertheless, this preserved ability did not appear to be linked to the extent of autistic traits, since we did not

find any correlation between the extent to which the subjects followed the cue indication and their autistic quotient.

Conclusion

In conclusion, cue processing, together with the social nature of the environment and its unpredictability, cause difficulties for people with autism. We showed here that people with autism present a global difficulty in accessing underlying statistical rules (regularities), and that this deficit is especially enhanced in a social environment. The difficulties encountered by people with autism in a social environment may be caused by both impaired social processing and by the unpredictability associated with the social world. This view could contribute to building specific clinical and educational intervention programs in order to provide ASD patients with specific cognitive strategies to overcome prediction weaknesses. We propose that therapy should focus on training autistic people to learn regularities in both social and non-social domains.

Acknowledgments

We would like to thank all of the participants for making this research possible. This study was supported by a research grant from the Vinatier Hospital Center.

References

Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *52*(1), 336-347. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.010

Allman, J. M., Watson, K. K., Tetreault, N. A., & Hakeem, A. Y. (2005). Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(8), 367-373. doi:10.1016/j.tics.2005.06.008

Ames, C. S., & Jarrold, C. (2007). The problem with using eye-gaze to infer desire: a deficit of cue inference in children with autism spectrum disorder? *Journal of autism and developmental disorders*, *37*(9), 1761-1775. doi:10.1007/s10803-006-0309-5

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*(5), 640-649.

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*(1), 5-17.

Baron-Cohen, Simon. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in cognitive sciences*, *6*(6), 248-254.

Behrens, T. E. J., Hunt, L. T., Woolrich, M. W., & Rushworth, M. F. S. (2008). Associative learning of social value. *Nature*, *456*(7219), 245-249.

Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. S. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1214-1221.

Blackerby, R. F. (1993). Application of Chaos Theory to Psychological Models. *Thesis (PH.D.) University of Texas, Austin, 1993.Source: Dissertation Abstracts International, Volume: 54-04, Section: A, page: 1285.*

Chiu, P. H., Kayali, M. A., Kishida, K. T., Tomlin, D., Klinger, L. G., Klinger, M. R., & Montague, P. R. (2008). Self responses along cingulate cortex reveal quantitative neural phenotype for high-functioning autism. *Neuron*, *57*(3), 463‑473. doi:10.1016/j.neuron.2007.12.020

Couteur, A. L., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M., & McLennan, J. (1989). Autism diagnostic interview: A standardized investigator-based instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *19*(3), 363‑387. doi:10.1007/BF02212936

Dawson, G., Meltzoff, A. N., Osterling, J., Rinaldi, J., & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of autism and developmental disorders*, *28*(6), 479‑485.

De Martino, B., Harrison, N. A., Knafo, S., Bird, G., & Dolan, R. J. (2008). Explaining enhanced logical consistency during decision making in autism. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(42), 10746‑10750. doi:10.1523/JNEUROSCI.2895-08.2008

Dichter, G. S., Felder, J. N., & Bodfish, J. W. (2009). Autism is characterized by dorsal anterior cingulate hyperactivation during social target detection. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *4*(3), 215‑226. doi:10.1093/scan/nsp017

DSM-IV-TR Diagnoses with changed criteria. (2000) (American Psychiatric Press.).

Ewing, L., Pellicano, E., & Rhodes, G. (2013). Atypical updating of face representations with experience in children with autism. *Developmental science*, *16*(1), 116‑123. doi:10.1111/desc.12007

Friston, K. J., Lawson, R., & Frith, C. D. (2013). On hyperpriors and hypopriors: comment on Pellicano and Burr. *Trends in Cognitive Sciences*, *17*(1), 1. doi:10.1016/j.tics.2012.11.003

Frith, U. (1970). Studies in pattern detection in normal and autistic children. I. Immediate recall of auditory sequences. *Journal of abnormal psychology*, *76*(3), 413‑420.

Gomot, M., & Wicker, B. (2012). A challenging, unpredictable world for people with Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Psychophysiology*, *83*(2), 240‑247. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.09.017

Greene, D. J., Colich, N., Iacoboni, M., Zaidel, E., Bookheimer, S. Y., & Dapretto, M. (2011). Atypical neural networks for social orienting in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *56*(1), 354‑362. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.031

Juarrero, A. (2002). *Dynamics in Action: Intentional Behavior As a Complex System*. MIT Press.

Kanner, L. (1968). Autistic disturbances of affective contact. *Acta paedopsychiatrica*, *35*(4), 100‑136.

Klin, A., Lin, D. J., Gorrindo, P., Ramsay, G., & Jones, W. (2009). Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*, *459*(7244), 257‑261. doi:10.1038/nature07868

Leekam, S. R., López, B., & Moore, C. (2000). Attention and joint attention in preschool children with autism. *Developmental psychology*, *36*(2), 261‑273.

Lombardo, M. V., Barnes, J. L., Wheelwright, S. J., & Baron-Cohen, S. (2007). Self-Referential Cognition and Empathy in Autism. *PLoS ONE*, *2*(9), e883. doi:10.1371/journal.pone.0000883

Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *19*(2), 185‑212. doi:10.1007/BF02211841

Luke, L., Clare, I. C. H., Ring, H., Redley, M., & Watson, P. (2012). Decision-making difficulties experienced by adults with autism spectrum conditions. *Autism: the international journal of research and practice*, *16*(6), 612‑621. doi:10.1177/1362361311415876

Ma, W. J., Beck, J. M., Latham, P. E., & Pouget, A. (2006). Bayesian inference with probabilistic population codes. *Nature neuroscience*, *9*(11), 1432‑1438. doi:10.1038/nn1790

Nagai, M., Bennett, P. J., Rutherford, M. D., Gaspar, C. M., Kumada, T., & Sekuler, A. B. (2013). Comparing face processing strategies between typically-developed observers and observers with autism using sub-

sampled-pixels presentation in response classification technique. *Vision research*, *79*, 27‑35. doi:10.1016/j.visres.2013.01.001

Pellicano, E., & Burr, D. (2012). When the world becomes « too real »: a Bayesian explanation of autistic perception. *Trends in cognitive sciences*, *16*(10), 504‑510. doi:10.1016/j.tics.2012.08.009

Pruett, J. R., Jr, LaMacchia, A., Hoertel, S., Squire, E., McVey, K., Todd, R. D., … Petersen, S. E. (2011). Social and non-social cueing of visuospatial attention in autism and typical development. *Journal of autism and developmental disorders*, *41*(6), 715‑731. doi:10.1007/s10803-010-1090-z

Qian, N., & Lipkin, R. M. (2011). A Learning-Style Theory for Understanding Autistic Behaviors. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*. doi:10.3389/fnhum.2011.00077

Rutherford, M. D., Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2002). Reading the mind in the voice: a study with normal adults and adults with Asperger syndrome and high functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *32*(3), 189‑194.

Sasson, N., Tsuchiya, N., Hurley, R., Couture, S. M., Penn, D. L., Adolphs, R., & Piven, J. (2007). Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. *Neuropsychologia*, *45*(11), 2580‑2588. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.009

Schwartz, D. (1963). *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes* (Flammarion Médecine-Sciences.).

Thakkar, K. N., Polli, F. E., Joseph, R. M., Tuch, D. S., Hadjikhani, N., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2008). Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD). *Brain*, *131*(9), 2464‑2478. doi:10.1093/brain/awn099

Uljarevic, M., & Hamilton, A. (2012). Recognition of Emotions in Autism: A Formal Meta-Analysis. *Journal of autism and developmental disorders*. doi:10.1007/s10803-012-1695-5

Volkmar, F. R., Paul, R., Klin, A., & Cohen, D. J. (2005). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior*. John Wiley & Sons.

Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *9*(1), 11‑29. doi:10.1007/BF01531288

Author Note

At the time of the study, Suzanne Robic was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Sandrine Sonié was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France; University Lyon 1, France and Le Vinatier Hospital Center, Bron, France. Mateus Joffily was affiliated to the Department of GATE-LSE, Lyon-St-Etienne, France. Pierre Fonlupt was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Marie-Anne Henaff was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Giorgio Coricelli was affiliated to the “Laboratoire de Neurosciences Cognitives”, INSERM U960, Ecole Normale Supérieure, Paris, France. Jérémie Mattout was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Christina Schmitz was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France.

Any change has to be noted in the author affiliation subsequent to the time of the study.

We would like to thank all of the participants for making this research possible. This study was supported by a financement from the Vinatier Hospital Center.

Correspondence concerning this article should be addressed to Christina Schmitz
christina.schmitz@inserm.fr
Telephone : +33 4 72 13 89 06
Fax : +33 4 72 13 89 01

5. Résultats complémentaires : analyses basées sur les modèles

Cette partie n'a pas été incluse dans l'article 1. Nous avons testé à quel point chacun des quatre modèles présentés dans la partie 3. (p. 69) suit les données comportementales des sujets dans chaque condition. Ces modèles ont été comparés à l'aide de différents critères présentés dans la partie 3. Les analyses utilisant ces trois critères ont donné des résultats similaires. Nous ne présenterons ici que les analyses utilisant le BIC, le critère le plus exigeant, puisqu'en plus d'estimer la vraisemblance du modèle, il pénalise les modèles trop complexes. Les résultats présentés dans cette section ont été générés par Mateus Joffily.

- *Dans la tâche sans indice* (Fig. 23), c'est le modèle le plus simple d'apprentissage par renforcement qui suit le mieux les données comportementales des sujets (contrôles et HFA/AS). Ce résultat est logique, puisque la tâche n'implique pas d'indice : le modèle le plus adapté est donc celui qui ne prend pas d'indice en compte. Par ailleurs, les quatre modèles suivent mieux les données des contrôles que celles des sujets HFA/AS.

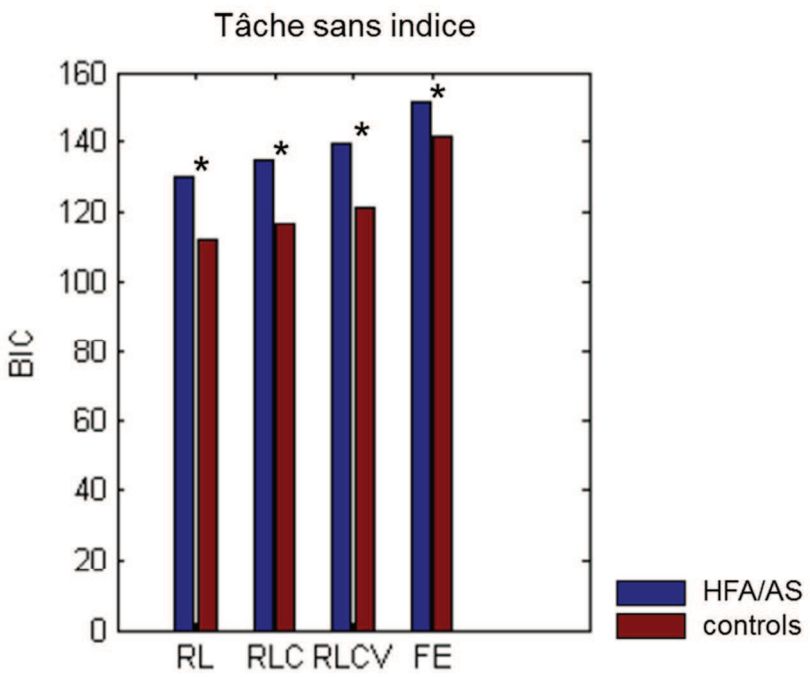


Fig. 23. Comparaison des quatre modèles dans la tâche sans indice en fonction du critère BIC (plus cette valeur est élevée, moins le modèle est performant)
Les quatre modèles testés sont :
RL (reinforcement learning) : un modèle classique d'apprentissage par renforcement, qui ne tient pas compte de l'indice,
RLC (cued reinforcement learning) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice,
RLCV (reinforcement learning with a volatile cue) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et qui les combine,
et FE (Free-energy) : un modèle bayésien qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et les combine, en ajoutant trois paramètres qui sont le biais exercé par l'indice pour chaque sujet, l'incertitude que le sujet a sur l'estimation de la valeur de la boîte, et son incertitude sur l'estimation de la valeur de l'indice.
Les différences significatives entre les deux groupes sont représentées par un astérisque.

- *Dans la tâche avec indice, lorsque l'indice est fiable à 80 %* (Fig. 24), qu'il soit social ou non, le meilleur modèle est le modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice.

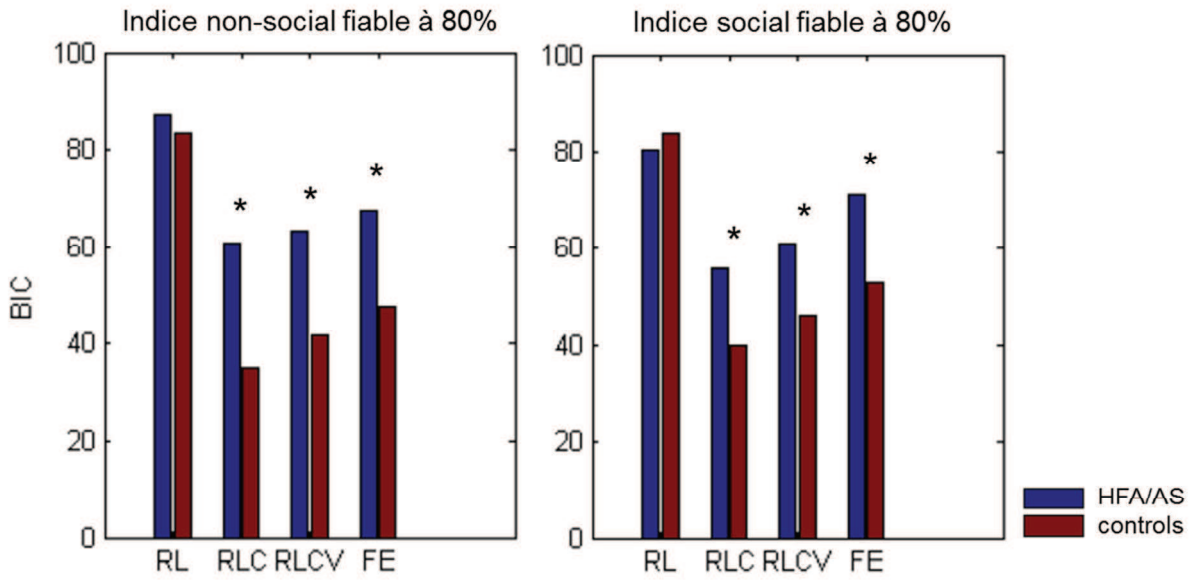


Fig. 24. Comparaison des quatre modèles dans la tâche avec indice, dans la condition « indice fiable à 80% » en fonction du critère BIC (plus cette valeur est élevée, moins le modèle est performant)
Les quatre modèles testés sont :
RL (reinforcement learning) : un modèle classique d'apprentissage par renforcement, qui ne tient pas compte de l'indice,
RLC (cued reinforcement learning) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice,
RLCV (reinforcement learning with a volatile cue) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et qui les combine,
et FE (Free-energy) : un modèle bayésien qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et les combine, en ajoutant trois paramètres qui sont le biais exercé par l'indice pour chaque sujet, l'incertitude que le sujet a sur l'estimation de la valeur de la boîte, et son incertitude sur l'estimation de la valeur de l'indice.
Les différences significatives entre les deux groupes sont représentées par un astérisque.

Cela signifie que dans cette condition les sujets tiennent bien compte de l'indice, mais ils n'ont pas besoin d'estimer indépendamment la valeur de l'indice (peut-être parce que cette valeur est rapidement évidente).

- *Lorsque l'indice est fiable à 60 %* (Fig. 25), les quatre modèles sont à peu près équivalents, avec un léger avantage pour le modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice.

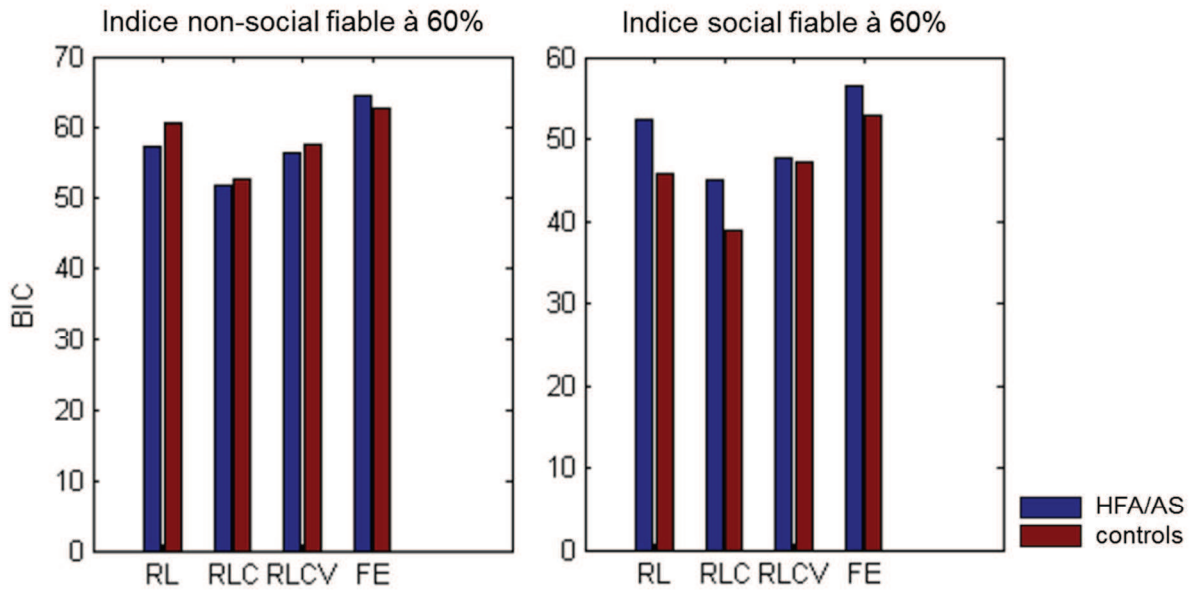


Fig. 25. Comparaison des quatre modèles dans la tâche avec indice, dans la condition « indice fiable à 60% » en fonction du critère BIC (plus cette valeur est élevée, moins le modèle est performant)
Les quatre modèles testés sont :
RL (reinforcement learning) : un modèle classique d'apprentissage par renforcement, qui ne tient pas compte de l'indice
RLC (cued reinforcement learning) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice
RLCV (reinforcement learning with a volatile cue) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et qui les combine
FE (Free-energy) : un modèle bayésien qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et les combine, en ajoutant trois paramètres qui sont le biais exercé par l'indice pour chaque sujet, l'incertitude que le sujet a sur l'estimation de la valeur de la boîte, et son incertitude sur l'estimation de la valeur de l'indice.

- *Lorsque la fiabilité de l'indice est instable* (Fig. 26), le modèle d'apprentissage par renforcement qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte et de l'indice et qui les combine décrit mieux le comportement des contrôles, que l'indice soit social ou non. Ce résultat montre que seul un modèle qui propose un apprentissage de la valeur de l'indice est performant pour décrire le comportement des sujets contrôles dans un contexte instable.

  Chez les sujets HFA/AS, le modèle d'apprentissage par renforcement qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte et de l'indice et qui les combine décrit mieux le comportement des sujets lorsque l'indice est non-social. Lorsque l'indice est social, le modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice est plus performant. Ce résultat montre que, contrairement à ce qui est observé chez les contrôles, les données des sujets HFA/AS ne sont pas suivies par le même modèle lorsque l'indice est instable, selon qu'il est de nature sociale ou non.

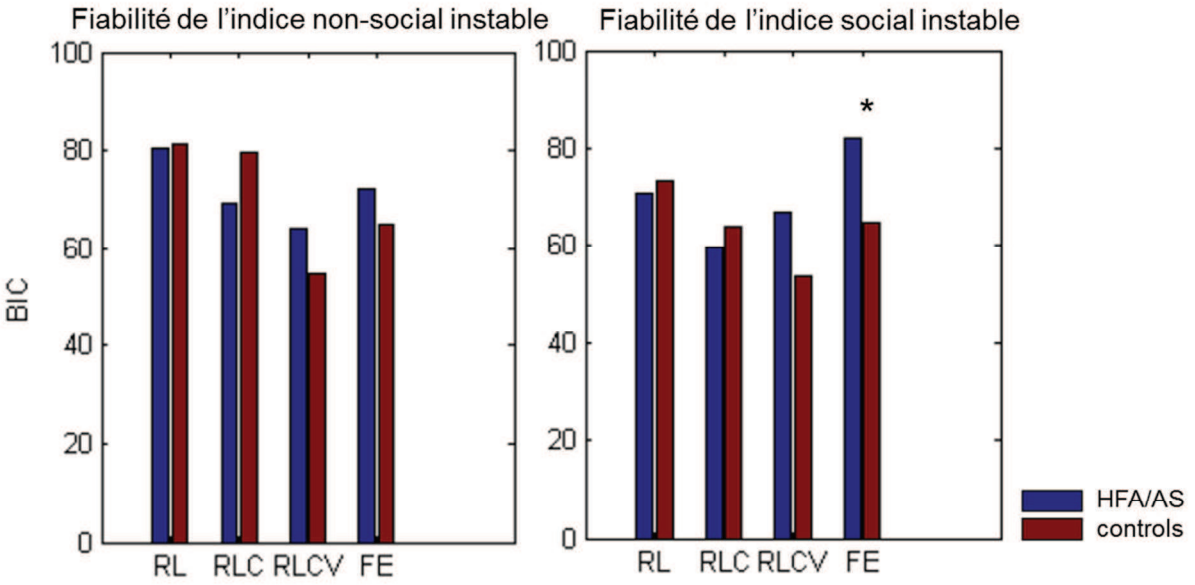


Fig. 26. Comparaison des quatre modèles dans la tâche avec indice, dans la condition « fiabilité de l'indice instable » en fonction du critère BIC (plus cette valeur est élevée, moins le modèle est performant)
Les quatre modèles testés sont :
RL (reinforcement learning) : un modèle classique d'apprentissage par renforcement, qui ne tient pas compte de l'indice
RLC (cued reinforcement learning) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui attribue un bonus à la boîte désignée par l'indice et une pénalité à celle non-désignée par l'indice
RLCV (reinforcement learning with a volatile cue) : un modèle d'apprentissage par renforcement qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et qui les combine
FE (Free-energy) : un modèle bayésien qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et les combine, en ajoutant trois paramètres qui sont le biais exercé par l'indice pour chaque sujet, l'incertitude que le sujet a sur l'estimation de la valeur de la boîte, et son incertitude sur l'estimation de la valeur de l'indice.

- Le paramètre γ, qui traduit la tendance du sujet à suivre l'indice, a ensuite été déterminé. La valeur de ce paramètre a été calculée pour chaque sujet dans chacune des conditions de la tâche avec indice. Les trois modèles les plus sophistiqués (RLC, RLCV et FE) permettaient de déterminer la valeur de ce paramètre. Les résultats obtenus avec ces trois modèles étant similaires, nous ne présenterons ici (Fig. 27) que ceux obtenus avec le modèle RLCV, qui tient compte de l'instabilité de l'indice.

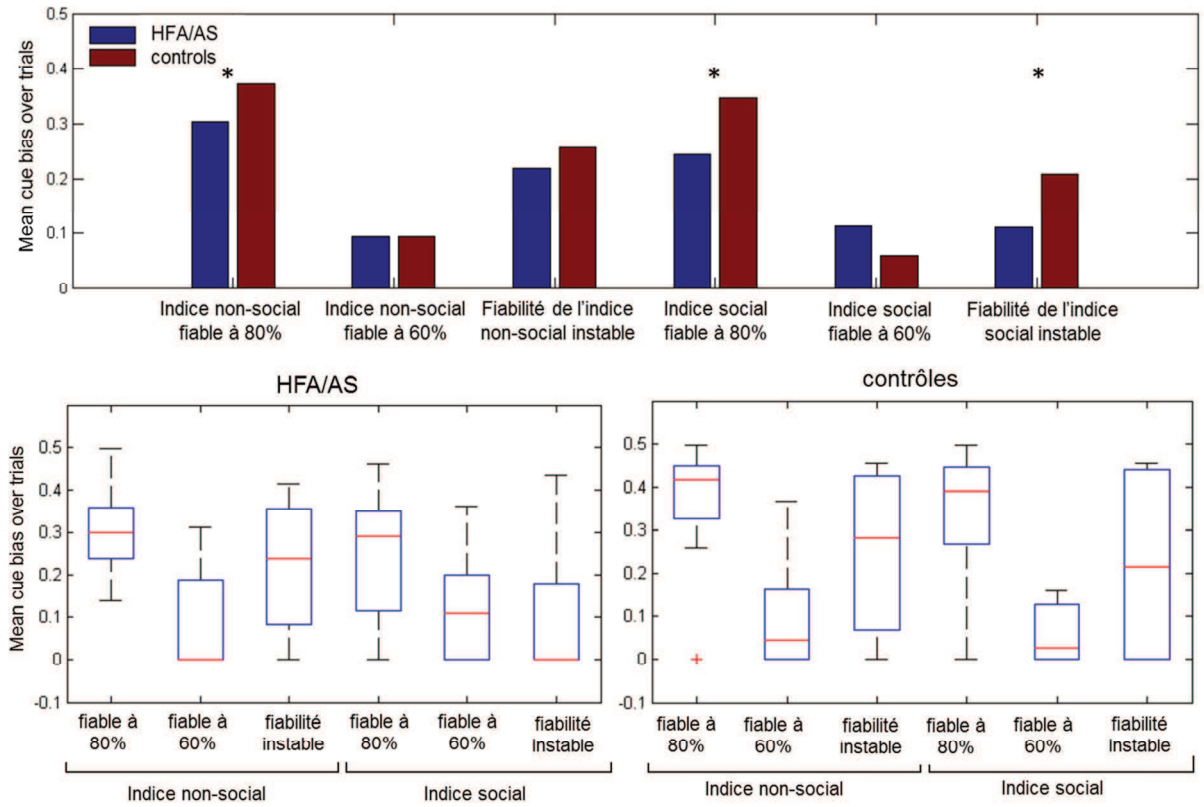


Fig. 27. Biais exercé par l'indice dans chaque condition, dans le groupe contrôle et dans le groupe HFA/AS. Les médianes et les quartiles de chaque groupe sont représentés sur les deux figures du bas.
La valeur de ce paramètre a été obtenue avec le modèle RLCV, qui estime indépendamment la valeur de chaque boîte, et celle de l'indice, et qui les combine
Les astérisques indiquent les différences significatives (P<0.05).

Ce résultat permet de retrouver ce que l'on avait trouvé comportementalement : les contrôles modulent globalement plus que les sujets HFA/AS le poids accordé à l'indice en fonction de sa pertinence. On note des différences significatives entre les deux groupes dans les conditions « indice fiable à 80% » (que l'indice soit social ou non) et « fiabilité de l'indice social instable ». Dans les conditions « indice social fiable à 60% » et « fiabilité de l'indice non-social instable », on ne note pas de différence significative malgré une tendance (P<0.1) à la différence entre les deux groupes.

6. Synthèse de l'étude 1

Cette étude visait à examiner l'influence d'un contexte instable sur la prise de décision des personnes avec autisme, et son interaction avec la nature sociale ou non-sociale de l'environnement. Notre objectif principal était de savoir si les personnes HFA/AS présentaient un déficit global concernant le traitement de l'incertitude, ou bien si leurs difficultés dans le traitement des informations imprévisibles se limitaient à l'environnement social. Plus précisément, cette étude visait à répondre à trois questions :

1- Quelle est l'influence d'un contexte instable sur le comportement des personnes HFA/AS ?

Nous avons montré une corrélation négative entre le quotient autistique et les performances obtenues dans toutes les conditions instables (sans indice, avec indice non-social, et avec un indice social), ce qui montre que le contexte instable pose plus de difficultés aux personnes HFA/AS qu'aux personnes neurotypiques. Par ailleurs, nous avons montré que beaucoup moins de sujets HFA/AS réussissent la tâche dans un contexte instable que de contrôles. L'impact négatif du caractère instable sur le pourcentage de sujets réussissant la tâche est bien plus important que celui de la nature sociale de l'environnement.

L'ensemble de ces résultats est en faveur d'un déficit primaire dans le traitement de l'incertitude chez les personnes avec HFA/AS. Au niveau sensoriel, il avait déjà été montré que le traitement des changements est altéré dans l'autisme (pour revue voir Gomot et Wicker, 2012), mais c'est la première fois que ce résultat est montré au niveau cognitif, dans une tâche jouant sur l'incertitude du contexte.

2- Comment la nature sociale de l'information influence-elle le comportement des sujets avec autisme, dans un contexte stable d'une part, et instable d'autre part ?

Une corrélation négative entre le quotient autistique et les performances des sujets a été observée lorsque l'indice social est fiable à 80%, de façon stable. Cette corrélation n'existe pas lorsque l'indice n'est pas de nature sociale. Cela indique que la nature sociale est une source de difficultés pour les personnes avec autisme, même dans un contexte stable. En revanche cette corrélation négative n'a pas été trouvée dans les conditions sociales nécessitant d'ignorer l'indice (indice fiable à 60%). Cela signifie que malgré leurs difficultés à utiliser un indice social, les sujets HFA/AS sont parfaitement capables d'ignorer un indice social non-pertinent. Cela pourrait indiquer que la manière la plus simple de traiter un indice social pour les sujets HFA/AS serait de l'ignorer.

Lorsque l'environnement est non-social et instable, les sujets HFA/AS suivent moins un indice fiable que les contrôles. On retrouve cet effet dans un environnement social et

instable, mais en plus on constate que les personnes HFA/AS suivent également plus un indice non-fiable que les contrôles, ce qui n'était pas le cas dans un environnement non-social. Un environnement social et instable semble donc poser plus de problème aux personnes avec autisme qu'un environnement non-social et instable, en amplifiant les difficultés à prendre en compte les indices provenant de l'environnement de façon appropriée.

3- Est-ce que la valeur de l'information (le fait que l'indice donné soit fiable ou non) influence le comportement des sujets avec autisme de la même manière que celui des contrôles ?

Toutes conditions confondues, les personnes HFA/AS montrent une difficulté globale à moduler leur tendance à suivre l'indice en fonction de sa pertinence. Les contrôles suivent fortement un indice fiable, et faiblement un indice non-fiable. Les personnes HFA/AS suivent quant à eux l'indice presque autant quand il est non-fiable que lorsqu'il est fiable, ce qui indique une difficulté générale pour évaluer la pertinence d'un indice chez les personnes avec autisme. Ce résultat a été confirmé par les modèles comportementaux.

Résumé de l'étude 1

Les résultats de cette première étude indiquent une difficulté générale dans le traitement de l'incertitude chez les personnes HFA/AS. Cette difficulté est amplifiée dans un environnement social. Ces résultats suggèrent que les difficultés expérimentées par les personnes avec autisme dans un environnement social viennent non seulement de la nature sociale de cet environnement, mais aussi (et peut-être principalement) de son caractère imprévisible. Notre étude suggère que les thérapies visant à entraîner les sujets à s'adapter au caractère imprévisible de leur environnement, tout en gardant un cadre d'apprentissage structuré, sont particulièrement indiquées dans le traitement de l'autisme. Cette proposition va dans le sens du témoignage de l'une des personnes HFA/AS qui a participé à notre expérience : « je peux m'adapter à ce qui est imprévisible, mais il me faut du temps. Une fois que l'on m'a laissé gérer cette situation à mon rythme, je peux m'y adapter de plus en plus vite ». Cet apprentissage pourrait être fait d'abord dans un environnement non-social, puis transposé à un environnement social.

ETUDE 2 : ETUDE EN IRM FONCTIONNELLE

Notre deuxième étude visait à mieux comprendre quelles sont les spécificités du traitement cérébral du caractère imprévisible (incertain) de l'environnement et l'effet de la nature sociale de l'environnement sur ce traitement cérébral, chez des personnes avec autisme. Nous étions principalement intéressés par les régions précises impliquées dans le traitement du caractère imprévisible chez ces personnes, c'est pourquoi nous avons privilégié l'IRMf, une technique possédant une haute résolution spatiale. Dans cette étude, nous avons adapté la tâche de Behrens et al. (2008). En se basant sur les résultats de l'étude comportementale présentée précédemment, nous avons inclus dans le protocole les facteurs qui influencent le plus le comportement des sujets autistes, c'est-à-dire :

- le contexte, qui peut être stable (pas de changement des probabilités sous-jacentes) ou instable (changements soudains des probabilités sous-jacentes)
- et la source d'information : sociale ou non-sociale.

Les questions posées par cette étude étaient :

- Dans l'étude comportementale nous avons montré que l'instabilité du contexte est une source de difficulté plus grande pour les personnes avec autisme que pour les sujets contrôles. Est-ce que les sujets autistes sollicitent les mêmes régions cérébrales que les contrôles lorsqu'ils sont confrontés à un contexte instable ?
- Plus précisément, est-ce que le cortex cingulaire antérieur, qui code l'incertitude du contexte d'après Behrens et al. (2007, 2008), est moins activé chez les sujets HFA/AS que chez les contrôles dans un contexte instable ?
- Est-ce que le traitement cérébral du contexte incertain est influencé par la nature sociale de l'information ?
- On a vu dans l'étude précédente que les sujets HFA/AS ont du mal à utiliser un indice en fonction de sa pertinence. Est-ce que la valeur de l'information (le fait que l'indice donné soit fiable ou non) influence l'activité cérébrale des sujets avec autisme de la même manière que celui des contrôles ?

1. L'IRM fonctionnelle : aspects méthodologiques

Développée dans les années 90, l'IRM fonctionnelle (IRMf) permet de mesurer de façon indirecte l'activité neuronale, grâce aux variations de débit, de volume et d'oxygénation du sang. Dans cette partie, nous ferons un bref historique des découvertes qui ont mené à l'utilisation de cette technique, puis nous décrirons son principe.

1.1. Historique

En 1924, le mathématicien Wolfang Pauli introduit la notion de spin, qui traduit le fait que les particules élémentaires se comportent comme des aimants microscopiques. Ces spins s'orientent naturellement dans le sens du champ magnétique (B_0). Le principe de la résonance magnétique nucléaire est découvert en 1946 par Bloch et Purcell, qui recevront le prix Nobel de physique de 1952. C'est le phénomène physique par lequel, sous l'effet d'un second champ magnétique plus faible que B_0, perpendiculaire et tournant autour de B_0, B_1, les spins basculent. Les signaux de basculement et de retour à l'équilibre après l'arrêt du champ B_1 sont une signature extrêmement précise du système étudié. Les premières images par résonance magnétique nucléaire furent obtenues par Paul Lauterbur en 1973. Ces images ont été obtenues en créant des gradients dans le champ magnétique, pour permettre de déterminer l'origine des ondes radio émises par les noyaux de l'objet étudié. Cette information spatiale permet de construire des images bidimensionnelles.

Depuis le début des années 90, l'imagerie fonctionnelle a été développée par Seiji Ogawa, qui est considéré aujourd'hui comme le père de l'imagerie fonctionnelle moderne. Le signal IRM émis par le sang oxygéné diffère du signal émis par le sang désoxygéné : c'est cette propriété qui est utilisée pour mesurer l'activité cérébrale.

1.2. Principe de l'IRM fonctionnelle

L'imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle est une technique de neuro-imagerie non-invasive qui permet d'enregistrer in vivo l'activité métabolique de l'ensemble du cerveau. Cette technique consiste à enregistrer des variations hémodynamiques (variation des propriétés du flux sanguin) cérébrales. Cette méthode utilise le fait que les propriétés magnétiques de l'hémoglobine ne sont pas les mêmes selon son état d'oxygénation. L'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités de globine, chacune associée à un groupe hème. Chaque groupe hème contient un atome de fer, capable de s'associer à l'oxygène. Lorsque l'oxygène est lié au fer, l'hème est diamagnétique, c'est-à-dire qu'elle provoque l'apparition d'un champ magnétique opposé au champ magnétique appliqué. Lorsqu'au contraire il y a rupture de la liaison fer-oxygène, l'hème est paramagnétique, elle provoque l'apparition d'un champ magnétique dans le sens du champ magnétique appliqué,

ce qui crée des inhomogénéités du champ magnétique. C'est cet effet qui est mesuré en IRMf.

Les augmentations locales d'activité neuronale génèrent une augmentation du débit et du volume sanguins régionaux, permettant d'apporter aux neurones un supplément d'oxygène et de glucose (Raichle, 1998). Il en résulte une augmentation du taux d'oxygène local, et une diminution de la concentration en désoxyhémoglobine, qui se traduit en IRM par l'augmentation du paramètre T2* (le temps T2* correspond au délai nécessaire pour que les spins reviennent à 37% de leur aimantation transversale après une onde radio-fréquence de 90°) (Ogawa et al., 1990). Le signal IRM (résultant de la séquence T2*) est appelé signal BOLD (Blood Oxygen Level Dependent).

Le signal BOLD est corrélé aux variations des champs locaux de potentiel, qui reflèteraient les signaux afférents aux neurones, tandis qu'il n'est pas corrélé à l'activité électrique unitaire ou multiple produite par les neurones (Logothetis et al., 2001 ; Ojemann et al., 2013). Cela indiquerait que le signal BOLD reflète plus les entrées dans une région donnée que les sorties en terme de potentiel d'action, même si cette interprétation reste contestée.

1.3. Avantages et inconvénients de l'IRM fonctionnelle

Les propriétés du signal BOLD imposent des limites de résolution temporelle et spatiale à la technique d'IRM fonctionnelle. La mesure de la variation du flux sanguin local est en effet décalée par rapport à celle de l'activité neuronale. Elle est décalée dans l'espace, puisque les petits capillaires ne sont pas forcément répartis uniformément et de grosses artères ou veines distantes peuvent créer un artéfact. Une autre limite est que les machines utilisées actuellement ne permettent pas d'enregistrer de tous petits voxels. La mesure de la variation du flux sanguin local est également décalée dans le temps, puisque les modifications de débit sanguin cérébral local sont consécutives à l'augmentation du métabolisme des neurones et constituent donc des réponses retardées de quelques secondes. La réponse hémodynamique atteint son maximum environ 5 secondes après l'événement qui l'a induite (Fig. 28).

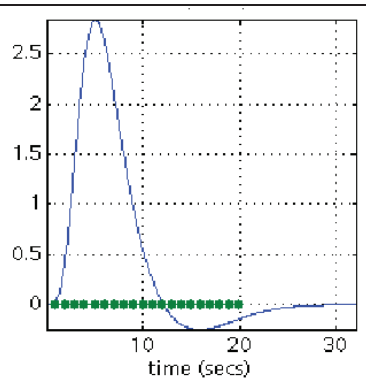


Fig. 28 : Décours temporel de la réponse hémodynamique après la présentation d'un stimulus (de durée très courte) au temps 0 (manuel SPM).

Parmi les techniques d'imagerie fonctionnelle non invasives, dont font également partie la tomographie par émission de positrons, l'électroencéphalographie et la magnétoencéphalographie, l'IRMf est considérée comme celle ayant la meilleure résolution spatiale (de l'ordre de 2 ou 3 mm). En revanche, sa résolution temporelle (quelques secondes) est largement inférieure à celle de l'EEG et de la MEG (Fig. 29).

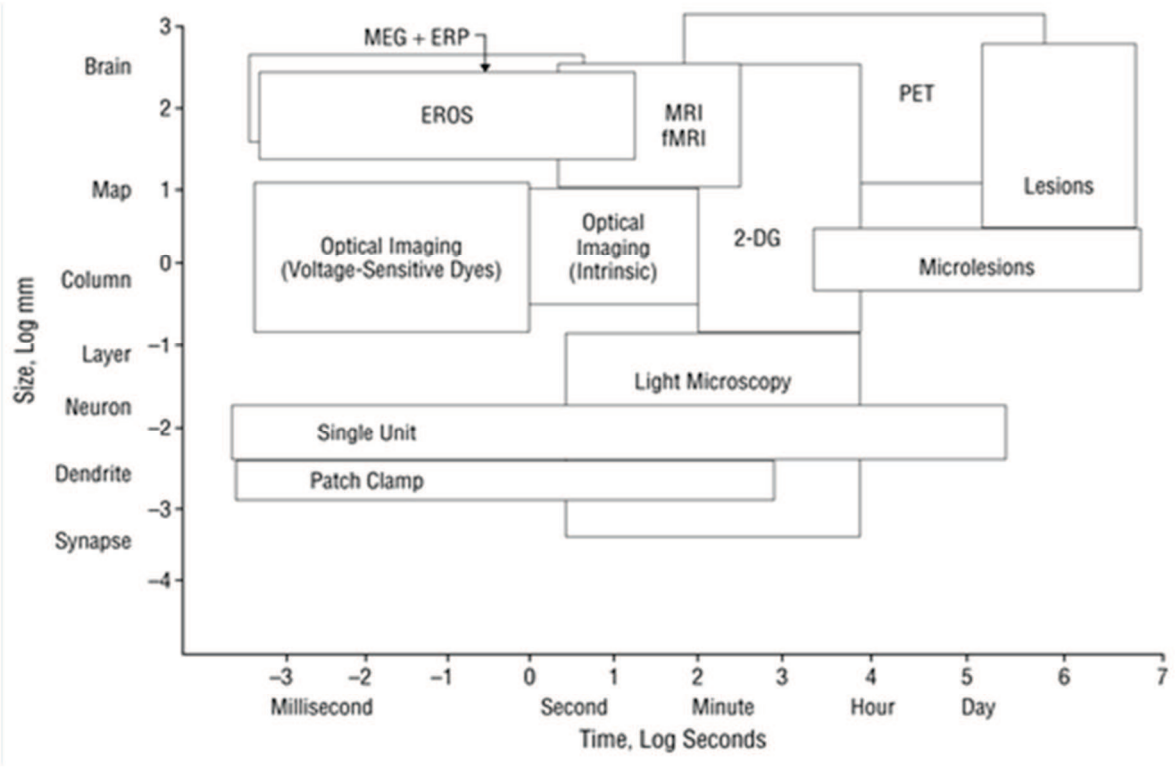


Fig. 29 : Techniques d'imageries fonctionnelles classées en fonction de leur résolution temporelle (abscisse) et de leur résolution spatiale (ordonnée) (graphique tiré de Szapiel, 2001).

2. Prétraitement et analyse des images acquises en IRMf : principes généraux

Plusieurs étapes de préparation des images (pour chaque sujet) sont nécessaires avant l'analyse statistique individuelle, puis l'analyse statistique de groupe.

2.1. Prétraitements

2.1.1. Correction des décalages temporels (Slice Timing)

Lors de l'acquisition, les différentes coupes d'un même volume ne sont pas acquises simultanément, mais successivement et en mode entrelacé. La correction proposée par SPM permet de « ramener » par interpolation temporelle l'instant d'acquisition de toutes les coupes à un instant commun, qui est l'instant d'acquisition de la coupe de référence. Cette coupe de référence est choisie de manière à être acquise au milieu temporel de l'acquisition du volume.

2.1.2. Correction des mouvements (Realign)

Cette opération permet de corriger les artefacts dus aux mouvements de la tête. Le principe de recalage consiste à choisir une image de référence puis à corriger le déplacement de translation et de rotation selon les trois axes de l'espace des autres images de la série.

2.1.3. Co-enregistrement (Coregister)

Cette étape permet le recalage spatial des images fonctionnelles sur l'image anatomique du sujet. Une matrice est créée pour permettre la transformation rigide géométrique entre la première image fonctionnelle et l'image anatomique. Cette matrice est ensuite appliquée à l'ensemble des images fonctionnelles.

2.1.4. Normalisation spatiale (Normalize)

Pour réaliser une analyse de groupe, il faut que les images des différents sujets soient comparables en termes de forme et de taille. Il est donc nécessaire de transformer les images de manière à ce que toutes les images soient dans un espace standard commun. L'opération proposée par SPM permet de calculer une déformation globale et des déformations locales de l'image individuelle anatomique qui minimise la différence anatomique entre l'image anatomique du sujet et l'image du MNI. Cette déformation est ensuite appliquée à toutes les images fonctionnelles du sujet.

2.1.5. Lissage (Smoothing)

Cette étape permet à la fois d'augmenter le rapport signal sur bruit et d'atténuer les disparités anatomiques individuelles locales. Le lissage est réalisé à partir d'un filtre passe-bas qui coupe les hautes fréquences.

2.2. Analyses statistiques

Une analyse réalisée sur chaque sujet séparément (analyse de premier niveau) permet de définir une valeur par contraste d'intérêt pour chaque sujet. Une inférence au niveau du groupe de sujets (analyse de second niveau) est réalisée en comparant la valeur moyenne du contraste à zéro.

2.2.1. Analyses de premier niveau

- Spécification du modèle et estimation des paramètres du modèle

Le modèle linéaire général exprime le signal Y_n observé au voxel n comme une combinaison linéaire de composantes attendues (variables explicatives) auxquelles s'ajoute une erreur résiduelle.

$$Y_n = \beta_1 R_1 + \beta_2 R_2 + \ldots + \beta_j R_j + E$$

Où R_1, R_2, … R_j sont les régresseurs choisis et β_1, β_2,…β_j correspondent à la contribution de chacun des régresseurs au signal Y et E est l'erreur résiduelle et correspond à la partie des données non expliquée par le modèle.

L'estimation du modèle consiste ensuite à effectuer pour chaque voxel une régression linéaire des données sur l'ensemble des régresseurs définis dans la matrice afin d'estimer les paramètres β qui minimisent la variance de l'erreur résiduelle.

- Définition des contrastes

Pour chaque sujet, les contrastes sont entrés sous forme de vecteurs : il s'agit d'une combinaison linéaire de paramètre β_j. Les tests t permettent de comparer les moyennes des β avec un test t de Student.

2.2.2. Analyses de second niveau

Pour chaque contraste défini individuellement, il est possible de déterminer à l'aide d'un « one sample t test » si les valeurs obtenues au sein d'un groupe d'individus sont significativement différentes de zéro. Ce type de test est utilisé pour analyser les effets à l'intérieur de chaque groupe.

Pour chaque contraste défini individuellement, il est également possible de déterminer si les β obtenus au sein de deux groupes d'individus sont significativement différents l'un de l'autre. Dans ce cas un « two sample t test » est utilisé.

3. Protocole

3.1. Tâche

3.1.1. Description générale

Nous avons adapté la tâche de Behrens et al. (2008). Nous avons retenu quatre des conditions que nous avions testées en comportement et fait de légères modifications par rapport au protocole utilisé en comportement.

Le dessin expérimental que nous avons choisi est un paradigme « en bloc ». Dans un paradigme « en bloc », les stimuli issus de chaque condition expérimentale sont regroupés en bloc par condition expérimentale. Ces blocs alternent à intervalles réguliers. Au sein d'un même bloc, les réponses hémodynamiques vont se chevaucher et s'accumuler avant de former un plateau. A l'inverse, dans un paradigme « évènementiel », les stimuli issus de chacune des conditions expérimentales sont présentés un par un de façon pseudo-aléatoire en courtes répétitions. On évalue ainsi la réponse hémodynamique de chaque stimulus individuellement. Le choix d'un dessin expérimental en bloc était motivé par le fait qu'il faut un certain nombre d'essais pour donner au sujet une impression de stabilité ou d'instabilité du contexte, ce qui interdisait l'utilisation d'un design événementiel.

La tâche comportait quatre blocs, d'une dizaine de minutes chacun. Notre paradigme, composé d'un bloc par session, est inspiré de celui de Schipul et al. (2012). Chaque bloc comportait deux minutes d'une tâche de « baseline » (une minute au début du bloc, une minute à la fin).

La tâche de baseline était une tâche très simple : un rectangle s'affichait à droite ou à gauche de l'écran, et le sujet devait cliquer sur le bouton correspondant au côté où s'affichait le rectangle.

Le champ de l'aimant supraconducteur dérive légèrement au cours du temps, ce qui se répercute par la dérive du signal (Fig. 30). Cette dérive peut aller dans le même sens que l'un des régresseurs d'intérêt (par exemple une variable dont la valeur diminuerait au long de l'expérience). Il est alors impossible de savoir si l'activation cérébrale qui corrèle avec la variable d'intérêt n'est pas simplement due à cette dérive du signal. La principale faiblesse de l'étude de Behrens et al. (2008) est que le protocole choisi ne permet pas de s'affranchir de la dérive du signal. Insérer une tâche de « baseline » (inspirée de Schipul et al., 2012) dans notre protocole permettait d'avoir une référence permettant d'atténuer l'effet de cette dérive du signal IRM tout au long de l'expérience.

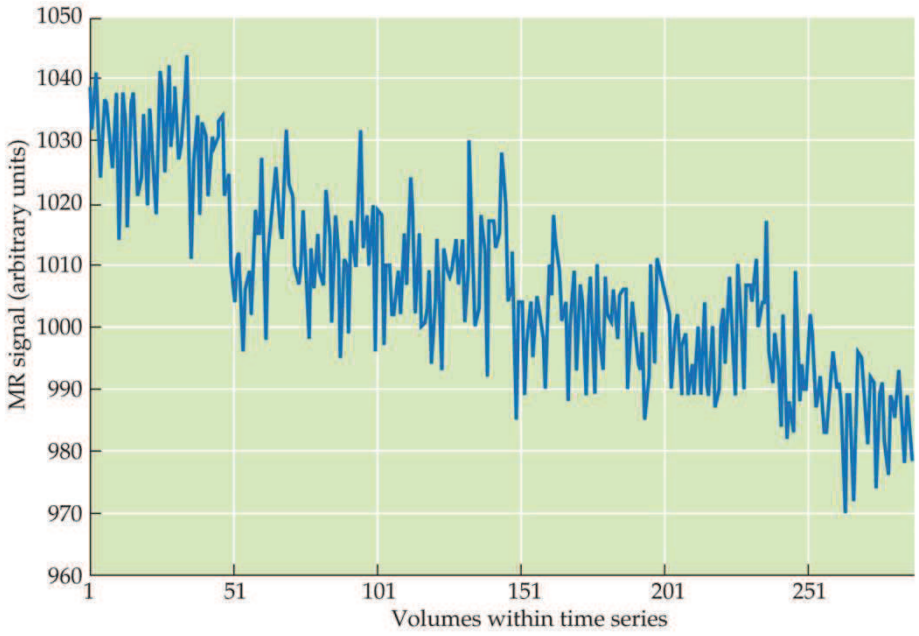


Fig. 30 : Exemple de dérive du signal IRM
Il faut noter que la dérive ne se fait pas forcément dans le sens d'une baisse du signal (image issue d'une présentation de John VanMeter, Center for Functional and Molecular Imaging, Georgetown University Medical Center).

Entre ces deux « baselines », 100 essais étaient présentés au sujet dans chacun des blocs. Au cours de ces essais, le sujet devait faire un choix entre deux boîtes, en sachant que l'une des deux était gagnante, et l'autre perdante. Avant de faire son choix, le sujet voyait un indice, social dans deux des blocs, et non-social dans les deux autres. Les sujets étaient limités dans le temps pour donner une réponse, ils disposaient de deux secondes (tandis qu'ils n'avaient aucune limite de temps dans la tâche comportementale). Les 100 essais étaient divisés en deux conditions (résumées dans la table 4):

- Condition stable : au cours des 40 premiers essais la probabilité pour l'indice de donner une bonne réponse était stable (80%)
- Condition instable : au cours des 60 essais suivants, la probabilité pour l'indice de donner une bonne réponse était instable, passant de 20% à 80% et de 80% à 20% tous les vingt essais.

Dans les deux conditions, les probabilités de gagner associées à chacune des boîtes étaient stables. Les blocs étaient présentés dans l'ordre Social/Non-Social/Non-Social/Social ou bien dans l'ordre Non-Social/ Social/ Social/Non-Social (cet ordre étant contrebalancé entre les sujets).

Les instructions données aux sujets sont présentées en annexe 5.

Condition	Stable	Instable
Fiabilité de l'indice	80%	20% - 80% - 20%
Contexte	Stable	Instable
Probabilités associées aux boîtes	Boîte # 1: 60% Boîte # 2: 40%	Boîte # 1: 60% Boîte # 2: 40%
Stratégie la plus efficace	Suivre l'indication de l'indice	Faire l'opposé de l'indication de l'indice ; puis suivre l'indication ; puis à nouveau faire l'opposé

Table 4 : Conditions proposées aux sujets dans chacun des deux environnements (social et non-social)

3.1.2. Indice non-social

Dans l'environnement non-social, le sujet voyait un court film lui présentant le choix d'un ordinateur. Dans ce film, une flèche positionnée à la verticale basculait du côté de l'une des boîtes, et prenait sa couleur. Ce changement a été apporté pour que l'environnement non-social implique, comme l'environnement social, de traiter une image en mouvement et un changement de couleur. Il était indiqué au sujet que cette flèche représentait le choix de l'ordinateur, et qu'il était libre de suivre son indication ou non.

3.1.3. Indice social

Dans l'environnement social, le sujet voyait un court film lui présentant le choix d'un acteur. L'acteur regardait la boîte choisie, puis elle s'allumait. Il était indiqué au sujet qu'il allait voir le choix de Pierre (une personne sur laquelle il n'avait aucune information), et qu'il était libre de suivre son indication ou non.

3.2. Prétraitement et analyses statistiques

3.2.1. Prétraitement

Les images ont été préparées et analysées à l'aide de SPM 8 (Statistical Parametric Mapping). Nous avons supprimé les cinq premières images (dummies) de nos analyses avant de procéder au prétraitement des images, afin d'éviter les artéfacts (le temps que le signal soit stabilisé).

- Correction des décalages temporels (Slice Timing)

La coupe de référence est choisie de manière à être acquise au milieu temporel de l'acquisition du volume. Dans notre cas il s'agit de la coupe 27.

- Correction des mouvements (Realign)

Nos sujets ayant très peu bougés (en particulier les sujets HFA/AS), nous n'avons eu à exclure aucun sujet en raison de mouvements trop importants. Nous avons choisi la moyenne des scans comme image de référence.

- Co-enregistrement (Coregister)
- Normalisation spatiale (Normalize)

Nous avons choisi l'image pondérée en T1 du MNI (Montreal Neurological Institute) comme espace standard commun. En tenant compte de la résolution des images natives, les images ont été réécrites avec une taille de voxel différente pour l'image anatomique (1*1*1) et pour les images fonctionnelles (4*4*4).

- Lissage (Smoothing)

Le lissage est réalisé à partir d'un filtre passe-bas qui coupe les hautes fréquences. Dans notre cas le filtre gaussien avait une taille de 8mm.

3.2.2. Analyses statistiques

3.2.2.1. Analyses de premier niveau

- Spécification du modèle et estimation des paramètres du modèle

Chaque régresseur a été modélisé par convolution de la réponse hémodynamique avec l'une des conditions expérimentales. Notre expérience comptait quatre sessions. Chaque session comptait trois régresseurs d'intérêt : la condition « Baseline », la condition « Stable » et la condition « Instable » et sept régresseurs de non-intérêt : les six paramètres de mouvements et la valeur moyenne du signal pour chaque image (ce régresseur modélise la dérive du signal IRMf). Ces régresseurs étaient regroupés dans une matrice de dessin expérimental (Fig. 31).

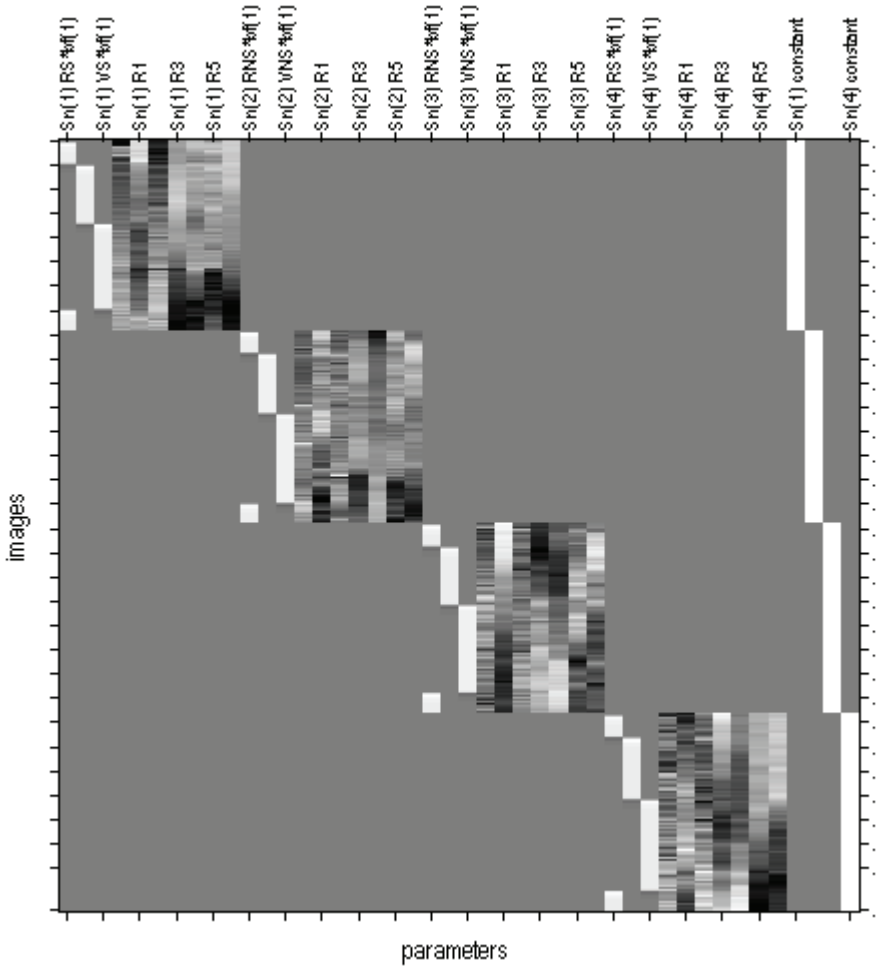


Fig. 31 : Matrice de dessin expérimental. Notre expérience comptait quatre sessions, modélisées par les quatre dernières colonnes. Chaque session comptait trois régresseurs d'intérêt : la condition « Baseline », la condition « Stable » et la condition « Instable » et sept régresseurs de non-intérêt : les six paramètres de mouvements et la valeur moyenne du signal, soit un total de 10 régresseurs pour chaque session.

- Définition des contrastes

Dans l'article 2 nous présentons les contrastes « Instable > Stable », qui met en évidence les régions plus activées pendant les conditions instables que pendant les conditions stables ; et « Social > Non-social » qui met en évidence les régions plus activées pendant les conditions sociales que pendant les conditions non-sociales. Le contraste « Social Instable > Non-social Instable » y est également présenté : il visait à déterminer les régions plus activées lorsque l'instabilité venait d'une composante sociale que lorsqu'elle venait d'une composante non-sociale. Enfin, nous avons utilisé la fiabilité de l'indice comme régresseur. Ce régresseur permettrait de déterminer les régions plus activées lorsque l'indice était peu fiable, en comparaison avec les périodes où il était plus fiable.

3.2.2.2. Analyses de second niveau

Pour chaque contraste défini individuellement, nous avons comparé les β des deux groupes afin de déterminer si les niveaux d'activation observés pour chaque contraste étaient significativement différents entre les deux groupes.

4. Sujets

4.1. Recrutement des sujets

Cette étude a reçu l'accord du Comité de Protection des Personnes Sud-Est IV (N°CPP : 11/047) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (B110671-90). Seize participants présentant un syndrome d'Asperger (AS) ou une forme d'autisme de haut-niveau (HFA pour High Functioning Autism) et dix-huit participants contrôles appariés en sexe, en âge et en QI verbal ont pris part à l'expérience. Deux sujets contrôles ont été exclus des analyses en raison d'un problème technique au moment de l'enregistrement pour l'un, et de la découverte d'une anomalie cérébrale pour l'autre. Tous les sujets participant à cette étude avaient pris part à l'étude comportementale auparavant (les participations à chacune de ces études étaient séparées au minimum d'une semaine). Tous les sujets ont eu un entretien préalable avec le Dr Sandrine Sonié, afin de vérifier qu'ils ne présentaient aucune contre-indication à l'examen IRM. Tous les participants, contrôles et sujets avec autisme, ont reçu une note explicative concernant l'étude à laquelle nous leur proposions de participer, puis ils ont signé un formulaire de consentement. Les sujets étaient motivés financièrement. Il leur était dit qu'ils gagneraient un minimum de 50 euros, auquel s'ajouteraient 10 euros supplémentaires s'ils gagnaient plus de points que la moyenne des sujets prétests. Pour des raisons éthiques, tous les sujets étaient rémunérés 60 euros.

4.2. Appréciation qualitative du comportement des participants

Cette appréciation qualitative est basée sur les réponses des sujets à un questionnaire qui leur était proposé à la fin de l'expérience (disponible en annexe 6). De façon globale, les sujets ont rapporté moins de difficultés que lors de l'étude comportementale. La plupart des sujets a dit bien se souvenir de la tâche comportementale passée avant cette étude IRM. En revanche cette étude a été associée à plus de stress que la précédente, en particulier chez deux personnes HFA/AS (claustrophobie légère et peur que l'on puisse diagnostiquer une tumeur) et chez un contrôle (claustrophobie légère ignorée du sujet avant l'expérience). Pour les deux sujets autistes les plus anxieux nous avions organisé une visite de l'IRM une semaine avant l'expérience. Les deux sujets s'étaient montrés rassurés par cette visite. Les sujets HFA/AS ont néanmoins rapporté plus de stress au début de l'expérience, et plus de fatigue à la fin que les sujets contrôles. De plus, une

patiente a rapporté avoir été déconcentrée par le bruit de la machine au début de l'expérience.

La majorité des sujets (HFA/AS et contrôles) a rapporté avoir trouvé la tâche plus difficile lors des conditions instables (comparées aux conditions stables). Les contrôles ont montré des stratégies plus homogènes que celles des sujets HFA/AS. L'un des sujets contrôles a rapporté : « je faisais confiance à l'indice, et si je perdais plus de deux fois en le suivant je faisais l'inverse de son indication », cette stratégie a été énoncée quasiment à l'identique par plusieurs contrôles. Les sujets contrôles ont également été plusieurs à mentionner le fait qu'il leur semblait plus facile de suivre l'indice plutôt que de faire l'inverse de son indication.

Les stratégies des sujets HFA/AS étaient plus disparates. Si certains d'entre eux ont tenu compte de l'indice, trois d'entre eux ont explicitement choisi de l'ignorer, en donnant ces explications : « je préfère faire mes propres choix », « ça fait trop de paramètres à gérer », et « je ne me suis pas servi de l'indice car en général j'ai une bonne intuition ». L'un des sujets HFA/AS a rapporté avoir trouvé les conditions non-sociales plus faciles car « il y avait moins d'éléments à interpréter». La stratégie la plus surprenante a été celle d'un sujet HFA/AS qui nous a dit « entendre une musique » : « je suis l'indication de l'indice- je suis l'indication de l'indice - je ne suis pas l'indication de l'indice» se transformait en une suite de trois notes que le sujet se répétait.

4.3. Mesure du quotient autistique

Comme dans l'étude comportementale, le quotient autistique des sujets a été utilisé pour comparer les caractéristiques « autistiques » des sujets contrôles et des sujets HFA/AS (Baron-Cohen et al., 2001). Les moyennes et écart-types des deux groupes, ainsi que les valeurs individuelles des quotients autistiques sont disponibles en annexe 7.

5. Article 2 : Cerebral basis of the decision-making difficulties experienced by persons with Autism Spectrum Disorder in an unstable context

En préparation

Robic S[1], Sonié S[1,2], Joffily M[3], Fonlupt P [1], Henaff M-A[1], Touil N[4], Ibarrola D[5], Coricelli G[6], Mattout J[1], Schmitz C[1]

[1] Lyon Neuroscience Research Center (Brain Dynamics and Cognition Team), INSERM U1028, CNRS UMR 5292; Lyon 1 University, Lyon, France

[2] Le Vinatier Hospital Center, Bron, France

[3] Department of GATE-LSE, Lyon-St-Etienne, France

[4] EPICIME-CIC 201 de Lyon, Inserm, CHU-Lyon, Bron, France

[5] CERMEP, Bron, France

[6] Laboratoire de Neurosciences Cognitives, INSERM U960, Ecole Normale Supérieure, Paris, France

Corresponding author :

Christina Schmitz: christina.schmitz@inserm.fr

Telephone: +33 4 72 13 89 06

Fax: +33 4 72 13 89 01

Abstract

Constructing an accurate representation of the world, despite its uncertainty, is a challenge for people with autism. These difficulties could be even more obvious in a social environment because of its very changing nature. We proposed a decision-making task to sixteen subjects with High-Functioning Autism (HFA) or Asperger Syndrome (AS) and 16 controls, investigating the influence of an environment either stable (associated with constant probabilities) or unstable (associated with changing probabilities), either social or non-social on their brain activity. The percentage of subjects succeeding in the task in the unstable context was dramatically lower in the HFA/AS group compared to the control one. fMRI analysis showed that these difficulties experienced in a changing context were linked to a weak engagement of the fronto-parietal attentional cerebral network. Despite the fact that HFA/AS subjects succeeded in the task in the same proportion than controls in the social environment, social information processing activated regions involved in action understanding and emotion processing to a greater extent in controls than in HFA/AS subjects.

Key words: Autism, Social, Instability, Decision-making, fMRI

INTRODUCTION

Restricted and repetitive behaviors, and a pronounced preference for environmental consistency, are distinctive characteristics of autism spectrum disorders (ASD, encompassing Asperger Syndrome and High Functioning Autism) (Wing & Gould, 1979). Resistance to change in autism has been hypothesized to result from difficulties in predictive processes that might prevent people with ASD from flexible adaptation to unexpected or changing events (Gomot and Wicker, 2012). Finding underlying statistical rules (i.e. regularities) and constructing an accurate representation of the world, despite its uncertainty, are significant challenges for people with autism. These difficulties could be even more obvious in a social environment because of its very changing nature (Volkmar et al., 2005). Indeed human behavior has been described as a complex, highly unpredictable system (Blackerby, 1993; Juarrero, 2002). In a previous study (Robic et al., submitted), we found that an unstable context constitutes a major source of difficulty for people with ASD that impacts the decision-making process. Therefore, social interaction deficits may be linked (among other things) to an inability to extract regularities from the environment. Although social deficits in autism have often been studied in relation to the Theory of Mind (Baron-Cohen et al., 1994; Lombardo et al., 2007; Rutherford et al., 2002), face processing (Ewing et al., 2013; Nagai et al., 2013) and emotion recognition (for a review, see Uljarevic & Hamilton, 2012), the cerebral correlates underlying the processing of an unpredictable information in the context of decision-making has not yet been investigated in subjects with autism.

Difficulties to selectively direct attention to relevant information (Landry & Burack, 2009; Keehn et al., 2013) and abnormalities in disengaging and shifting attention (Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003; Dawson et al., 1998; Landry & Burack, 2009; Leekam et al., 2000; Townsend et al., 1996) have been observed in persons with autism. Since attentional processes are essential to the detection of changes in the environment (Beck et al., 2001), resistance to change observed in persons with autism may originate from a global impairment of attentional processes. An alternative hypothesis would be that resistance to change results from a more specific difficulty to evaluate the instability of the environment. Behrens et al. (2007, 2008) have designed an experimental situation where they showed that the anterior cingulate cortex (ACC) tracks the environment uncertainty. Several studies reported functional abnormalities of the ACC in patients (Agam et al., 2010; Chiu et al., 2008; Di Martino et al., 2009; Dichter et al., 2009; Kohls et al., 2013; Thakkar et al., 2008), and a lower activation of the ACC has been shown to be involved in the atypical processing of sensory change in children with autism (Gomot et al., 2006).

To determine the neural correlates of the difficulties experienced by ASD people in an unstable context, we propose here an fMRI study. Our aim was to investigate the impact of a context either stable (associated with constant probabilities) or unstable (associated with changing probabilities) on the brain activity of HFA/AS subjects in a decision-making task. Further, we wanted to evaluate if the brain processing of unstable information was influenced by the social nature of the environment.

METHODS

Participants Sixteen participants with HFA/AS (12 right-handed, 2 left-handed and 2 ambidextrous) and 16 control participants with typical development (15 right-handed and 1 left-handed) took part in the study. The volunteers fully consented to the study, which was approved by the French National Ethics Committee. The two groups were matched with respect to age, gender and verbal IQ. HFA/AS subjects were recruited through the Resources Center for Autism in the Vinatier Hospital in Bron (69675, France). All participants in the clinical group had been diagnosed before the study. Prior to their recruitment, the control participants were screened to exclude those with a history of psychiatric or neurological disorders.

	controls	**HFA/AS**
Age	28.7±7.9	28.4±6.7
F:M	3:13	3:13
Verbal IQ	125.3±15.3	121.81±13.8
Performance IQ	113±12.7	98.5±21.8

Table 1 : Means and standard deviations for age, sex, verbal IQ and performance IQ of HFA/AS participants and typically-developing participants.

Individuals with a clinical diagnosis of AS or HFA according to the DSM-IV-TR (Diagnoses with changed criteria, 2000) were included in the study. All diagnoses were made by experienced clinicians and based on clinical observations of the participants, using the Autism Diagnostic Interview (Couteur et al., 1989) or the Autism Diagnostic Observation Schedule (Lord et al., 1989). All the participants (both control and HFA/AS subjects) also performed the Autism Quotient (AQ) test (Baron-Cohen et al., 2001), a measure of the extent of autistic traits in adults.

Participants were financially motivated. They were told that they would receive a minimum of 50 Euros, and that they would receive 10 more Euros if they did better than the mean of the pretest subjects. For ethical reasons, all participants received 60 Euros.

Experimental Procedure

We compared the behavior and the brain activity of HFA/AS patients and matched controls in a decision task performed either in a stable context (associated with constant probabilities) or in an unstable one (associated with probabilities switching every 20 trials without the subject knowing). The task was adapted from Behrens et al. (2008). Participants were presented with 2 boxes with hidden reward probabilities, and were asked to choose between them by pressing one of the two available buttons on a response pad they held in their right hand (Fig. 1). The goal was to score as many points as possible. A cue (either non-social or social) was presented to subjects at the beginning of each trial, before they made their choice. In the non-social environment, the cue was an arrow (indicating a computer's choice) and was presented to subjects for 800 ms. In the social environment, the cue was a short (1500 ms) movie which depicted the choice of an actor. In this movie, the actor dynamically indicated his choice by looking at the chosen box, and the chosen box then lit up. Subjects had a time limitation of 2 seconds to choose one of the two boxes after seeing the cue. In each trial, if one box was rewarding, the other was not. Participants received feedback about their choice in each trial and their score updated accordingly. The stimuli were back projected onto a screen positioned at the back end of the MRI tunnel and viewed by the subjects through a mirror. Stimuli were presented and responses recorded using the Presentation software (Neurobehavioral Systems, EU). Before scanning, participants were first instructed and familiarized with the task. All the subjects performed a similar behavioral task at least one week before the fMRI experiment.

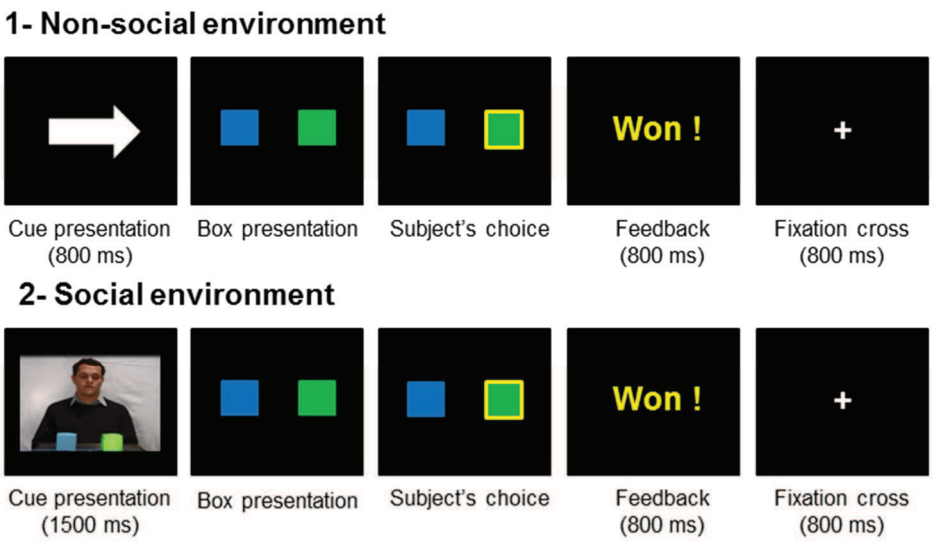


Fig. 1: Task performed in non-social and social environments

The experiment followed a block design composed of four conditions: social stable; social unstable; non-social stable and non-social unstable. Participants underwent four experimental sequences: two in a non-social environment and two in a social one (100 trials during about 9 minutes for each sequence). Each sequence included two conditions: a stable condition and an unstable one described in Table 2. Different hidden probabilities of indicating the correct answer were associated to the cue, depending on the condition. During the stable condition the probability of indicating the correct answer associated to the cue was constant (80%). During the unstable one, the probability of indicating the correct answer associated to the cue switched from 20% to 80% twice over the 60 trials.

The probability of winning attributed to the boxes was always stable and was independent from the probability of indicating the correct answer associated to the cue.

Condition	**(1)** **Stable**	**(3)** **Unstable**
Cue reliability	80%	20% - 80% - 20%
Context	Stable	Unstable
Box probabilities	Box # 1: 60% Box # 2: 40%	Box # 1: 60% Box # 2: 40%
Most efficient strategy	Follow the cue indication	Do the opposite of the cue indication; follow it; do the opposite of its indication again

Table 2: Summary of the two conditions in each environment (social and non-social)

(1) “Stable condition”: the probabilities of winning were greater when following the cue (reliable in 80% of trials) than when following the box probabilities (60% for one of the boxes). Cue reliability was stable (40 trials).

(2) “Unstable condition”: the cue reliability was unstable, switching from 80% reliable to 80% unreliable twice over the 60 trials. The probabilities of winning were greater when following the cue (choosing the opposite of the cue indication when the cue was 80% unreliable, or following its indication when it was 80% reliable) than when following the box probabilities (60% for one of the boxes) (60 trials).

Eight one-minute-long baseline periods, including one at the beginning and one after each of the four sequences, were run throughout the experiment. During these baseline periods, participants saw a rectangle which appeared during 800 ms on the left or on the right of the screen. Participants were asked to press the button on the side where the rectangle appeared.

Each run’s duration depended on subject’s reaction time and lasted about 10 minutes (including the two one-minute baseline periods in each run). The whole experiment lasted about forty-five minutes. Half the participants performed the experiment following order 1: { Social ; Non-Social ; Non-social ; Social }, the other half performed the experiment following order 2: { Non-Social ; Social; Social; Non-Social }.

Behavioral analysis

Performances were calculated considering the percentage of trials won in each condition.

In each of the four following conditions (stable/unstable contexts, and social/non-social environments) we defined the success criterion as winning 60% of trials (relative to the total number of trials). Reaching the success criterion was a Boolean equal to 1 if the subject’s performance was higher than 60%, and equal to 0 if it was lower.

Moreover, the number of trials in which the subject followed the cue indication was calculated relative to the total number of trials.

Statistical analysis

We performed ANOVAs. We used a mixed-effects model including the “subject” factor (random), the “group” factor, the “stability” factor, and the “social nature” factor. The “subject” factor had 31 levels (number of subjects) ; the “group” factor had two levels : “HFA/AS group” and “control group”, the “stability” factor held two levels : “stable” and “unstable”, and “social

nature" factor had two levels : "non-social" and "social". T-tests were applied to compare groups. Bonferroni correction was used to counteract the multiple comparisons. A "proportion comparison test" (Schwartz, 1963) was used to compare the proportion of success criterion reached in the 2 groups.

fMRI data acquisition

Images were acquired on a 1.5-T Sonata Siemens imager. Participants were lying comfortably in the supine position in the MR scanner. An ergonomic MR compatible response pad was placed under the subject's right hand. Headphones were provided to dampen the scanner noise and to communicate with the subject. Anatomical MRI data were acquired using high-resolution structural 3D-T1-weighted image (MPRage sequence, repetition time = 1970 ms, echo time = 3.9 ms, inversion time= 1100 ms, resolution $1\times1\times1mm^3$) in the sagittal plane, covering the whole brain. For functional imaging, a T2*-weighted echo planar sequence covering the whole brain with 29 interleaved 4-mm-thick/no gap axial slices (repetition time = 2500 ms, echo time = 50 ms, flip angle = 90°, FOV = 220 mm, 64×64 matrix of $3.4\times3.4\times4$ mm^3 voxels) was used.

fMRI data preprocessing

Data were processed and analyzed using SPM8 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, London; http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm). The first five functional volumes acquired in each run were discarded to ensure that longitudinal relaxation time equilibration was achieved. The remaining images were corrected for differences in slice acquisition time. A slice acquired half-way was chosen as reference in order to correct for temporal differences between the first and last slices. All volumes were realigned to the mean to correct for head movements between scans. The functional images were co-registered to each individual anatomical T1-weighted image, spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) standard space, and resampled to 4 × 4 × 4-mm voxels. Data were then spatially smoothed using an 8 mm full-width at half-maximum isotropic Gaussian kernel to accommodate for inter-subject differences in anatomy.

fMRI Analyses—Distribution of Activation

The statistical analysis of the pre-processed BOLD signals was performed using a generalized linear model (GLM) approach. We modeled the social/non-social environment, the stable/unstable condition, the four sequences, the baseline periods, the frequency of the cue reliability (averaged on the 5 previous trials for each trial), the subjects' movements and the scans means across the time. Five regressors (stable/unstable, social/non-social and the

frequency of the cue reliability) were considered as events of interest while the other regressors were considered as events of no interest. Group analyses were performed using a SPM random-effects model, calculating each contrast for each subject (first level analysis) and comparing the mean of these contrasts to zero (second level analysis). Statistical maps were superimposed on normalized T_1-weighted images. An uncorrected height threshold of $P < 0.001$ was used for the intragroup comparison and an uncorrected height threshold of $P < 0.005$ was used for the intergroup comparison. An extent threshold of 10 voxels was used. Three contrasts were computed to compare the activation during the stable and the unstable conditions, during the social and the non-social environment, and during the social unstable and the non-social unstable conditions.

RESULTS

Behavioral results

Autistic Quotient (AQ)

Autistic quotients were significantly different between the two groups with a value of 33±6 (mean ± standard deviation) for HFA/AS subjects and 12±6 for controls.

Reaction times

Regardless of the condition, ANOVA showed greater reaction times in HFA/AS subjects compared to controls (P<0.01). Reaction time means were 512 ±192 ms for HFA/AS subjects and 457±137 ms for controls. All the subjects considered together, they were slower in the social environment (527±175 ms) compared to the non-social one (442±166 ms) (P<0.05).

Performances

Regarding the subjects' performances (percentage of trials won) ANOVA showed an effect of the "group" factor. HFA/AS subjects' performances were significantly lower than controls' (P<0.001), successful trial percentage was 60,2±6.9% for HFA/AS and 67,7±7.5% for controls. ANOVA also showed an effect of stability: regardless of the group (i.e. the two groups together), subjects showed lower performance (P<0.05) in unstable condition (58.6±14.8% of successful trials) compared to stable condition (72±7.8% of successful trials). ANOVA did not show any effect of the social condition on the performances.

Proportion of trials in which the subject followed the cue

The proportion of trials in which the subject followed the cue indication was calculated in the unstable condition according to the reliability of the cue. ANOVA applied to these values

showed an interaction between “group” and “reliability” factors. Regardless of the condition (social and non-social conditions pooled together), we found a difference between the extent to which HFA/AS subjects and controls followed the cue when it was 80% reliable (P<0.05). When comparing the difference between the proportions of trials in which the subject followed the cue indication when it was 20% and 80% reliable, HFA/AS subjects modulated dramatically less their choice as a function of the cue reliability than controls: when the cue was reliable, HFA/AS subjects followed its indication in 70.8±14.4% of the trials and they followed it in 58.5±13.1% of the trials when it was unreliable. Controls followed the cue in 78.9±7.8% of the trials when it was reliable and in 53.5±12.7% of the trials when it was unreliable.

Success criterion

In each condition, the success criterion was defined as winning 60% of trials relative to the total number of trials (see methods). The percentage of subjects achieving the success criterion was significantly lower in the HFA/AS group compared to the control group in the unstable conditions (P<0.05) (Fig. 2).

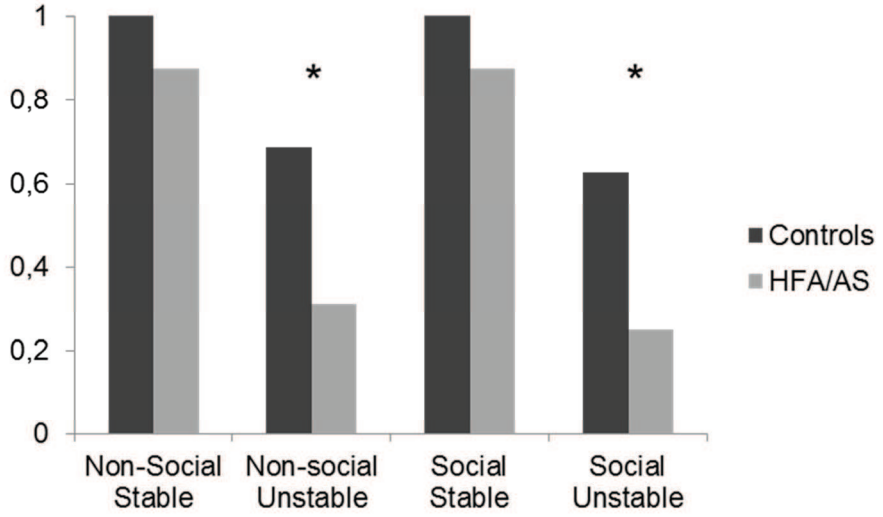


Fig. 2 : Percentage of HFA/AS and control subjects achieving the success criterion in the four conditions. Asterisks indicate a significant difference between the two groups (P<0.05).

fMRI results

1- Social > Non-Social contrast

In controls, the contrast “Social > Non-Social” showed a greater activation of the left inferior parietal lobe/angular gyrus, the right middle frontal gryus, and the right lateral orbito-frontal region (Table 3A). In HFA/AS subjects the contrast “Social > Non-Social showed an increased activation of the right cingulate gyrus, the right middle frontal gyrus and the left

precentral gyrus (Table 3B). The intergroup comparison “Controls > HFA/AS” showed for the same contrast a greater activation of the right inferior frontal gyrus, the bilateral insula, and the right superior frontal region (Fig. 3 and Table 3C). In the same contrast, the intergroup comparison “HFA/AS > Controls” showed an increased activation of the left middle frontal gyrus and of the left angular gyrus (Table 3D).

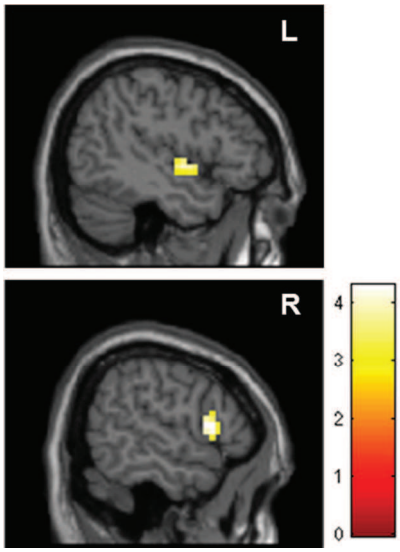


Fig. 3: Between-group (Controls > HFA/AS) contrasts showing regions that displayed greater activation for the social conditions than for the non-social ones. The t-maps are thresholded at P < 0.005 with an extent threshold of 10 voxels. Significant clusters are superimposed on representative slices of the canonical single subject T1 from SPM8. At the top of the figure: left insula, x=-46; at the bottom of the figure: right inferior frontal gyrus, x=55. L : left hemisphere ; R : right hemisphere.

2- Unstable > Stable contrast

The context (unstable versus stable) elicited different patterns of activation in control and in HFA/AS subjects. In controls, the contrast “Unstable > Stable” produced an increased activation in the right precentral gyrus, in the angular gyrus bilaterally, in the left occipital lobe (calcarine fissure) and in the anterior/median cingulate (Table 4A). In HFA/AS subjects, the contrast “Unstable > Stable” showed an enhanced activation in the right superior frontal gyrus and in the left superior parietal gyrus (Table 4B).

The intergroup comparison “Controls > HFA/AS” showed for the same contrast a greater activation of the right middle frontal gyrus and of the right angular gyrus (Fig. 4, Table 4C). In the same contrast, the intergroup comparison “HFA /AS > Controls” showed a greater activation of the left middle occipital gyrus (Table 4D).

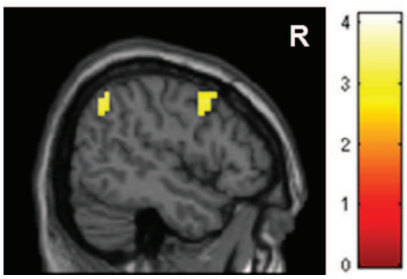


Fig. 4: Between-group contrast (Controls > HFA/AS subjects) showing regions that displayed greater activation for the unstable condition than for the stable one. The t-maps are thresholded at P < 0.005 with an extent threshold of 10 voxels. Significant clusters are superimposed on representative slices of the canonical single subject T1 from SPM8. Left middle frontal gyrus and left superior parietal gyrus, x=49. R : right hemisphere.

In controls, the social instability (compared to the non-social one) was associated to an increased activation in the right angular gyrus. In HFA/AS subjects, social instability was not associated with any increased neural activity. When comparing control and HFA/AS groups, no difference was found concerning the influence of the social nature of information on the processing of an unstable context.

3- Activity associated to the cue reliability

The frequency of the cue reliability (averaged on the 5 previous trials for each trial) was used as a regressor. In controls the left angular gyrus, the left frontal dorsolateral and the bilateral superior parietal gyri (Table 5A) showed a greater activation when the cue was mostly unreliable. In other words, those regions whose activation was negatively correlated with the cue reliability were the ones that were more activated when the cue was unreliable. In HFA/AS subjects no cluster showed a greater activation when the cue was mostly unreliable. The intergroup comparison “controls > HFA/AS” showed a greater activation of the left angular gyrus (Table 5B, Fig. 5) and the intergroup comparison “HFA/AS > controls” showed no activation in the brain.

Fig. 5: Between-group contrast (Controls > HFA/AS subjects) showing regions presenting an activation negatively correlated with the cue reliability. The t-maps are thresholded at P < 0.005 with an extent threshold of 10 voxels. Significant clusters are superimposed on representative slices of the canonical single subject T1 from SPM8. Left angular gyrus, x=-38. L : left hemisphere.

DISCUSSION

This study aimed at investigating the influence of the stability of the context and its interaction with the presence of a social environment on the cerebral activity of persons with HFA/AS during a decision-making task. The percentage of subjects succeeding in the task (achieving the success criterion) was significantly lower in HFA/AS compared to controls in the unstable conditions, but not in the stable ones. fMRI analyses showed that the instability of the context enhanced the recruitment of a fronto-parietal attentional network in controls but not in ASD persons. Despite the fact that HFA/AS participants succeeded in the task in the same proportion than controls in the social environment, social information processing activated regions involved in action understanding and emotion processing to a greater

extent in controls than in HFA/AS. However, no difference in brain activity was found between the two groups related to the influence of the social nature of information on the processing of an unstable context.

Lower activation of the fronto-parietal attentional network in persons with ASD in an unstable context

Although both HFA/AS and control groups showed lower performances in the unstable context, the percentage of subjects succeeding in the task (i.e. achieving the success criterion, defined as winning 60% of trials) in the unstable context was lower in the HFA/AS group compared to the control one. On the whole, HFA/AS subjects experienced more difficulties in an unstable context than neurotypical subjects did.

The unstable context elicited different patterns of activation in control and in HFA/AS subjects. In controls, the right pre-central/middle frontal gyrus and the angular gyrus bilaterally were more activated in the unstable context than in the stable one. This is in line with a previous study showing that the probabilistic context influences the activation of prefrontal and parietal cortices (Huettel et al., 2005). This fronto-parietal network has also been shown to mediate voluntary orienting of attention (Ozaki, 2011). Indeed the middle frontal gyrus is a region involved in attention (Yamasaki et al., 2002) and has been shown to be more active in an uncertain context during a probabilistic task (Causse et al., 2013; Huettel et al., 2005). Belonging to this fronto-parietal network, the angular gyrus is also implicated in attention, especially during a mathematical problem solving task (Grabner et al., 2011 ; Cattaneo et al., 2009), a function which can be solicited in our task when the subject is looking for regularities in his environment.

Conversely, the ASD subjects did not activate this fronto-parietal network to the same extent in the unstable context. Importantly, this difference was not observed in the stable context. This indicates that the attentional difference observed between the two groups is specific to the unstable condition. The lower activation of the attentional network observed in an unstable context in persons with HFA/AS is in line with their difficulties to selectively direct attention to relevant information (Landry & Burack, 2009; Keehn et al., 2013) and abnormalities in disengaging and shifting attention (Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003; Dawson et al., 1998; Landry & Burack, 2009; Leekam et al., 2000; Townsend et al., 1996). Prior research has demonstrated that persons with ASD exhibit atypical attentional mechanisms (Keehn et al., 2013; Landry & Burack, 2009; Leekam et al., 2000; Pascualvaca et al., 1998; Wainwright-Sharp & Bryson, 1993; Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003). This could explain the difficulties experienced by ASD subjects in using contextual information in an unstable context.

We also found in controls a greater activation of the ACC in the unstable context compared to the stable one, in line with Behrens et al. (2007, 2008) results showing an activation of the ACC in the estimation of the context instability. We did not found this activation in HFA/AS subjects, but we failed to show any difference between the two groups regarding the ACC activation in an unstable context. Our results suggest that the difficulties experienced by ASD people in an unstable context might originate from a global attentional deficit rather than from a more specific inability to assess the context instability.

Difficulty using the cue as a function of its reliability

The stable and unstable conditions taken together, we found that HFA/AS subjects experienced difficulties in modulating their decision as a function of the reliability of the cue. They followed it more than controls when it was mostly unreliable and less when the cue was mostly reliable. This result is in line with Ames & Jarrold (2007), which showed that children with autism present with difficulties in using arbitrary cues, both social and non-social, to make inferences, suggesting a cue inference deficit associated with autism. A similar suggestion was made by Leekam et al. (2000) in a study investigating attention orienting in children with ASD. Although individuals with ASD had no difficulties in orienting their attention in response to exogenous cueing (an object appears in the periphery), they showed deficient endogenous cueing (a directional cue appears in a central position). Individuals with ASD may be able to orient their attention in response to simple, low-level cues, but they may have difficulty in using high-level cues, regardless of whether such cues are social or not.

Using the frequency of the cue reliability as a regressor, we identified the regions more activated when the cue was unreliable. We showed that controls engaged the bilateral superior parietal gyri, the left angular gyrus, and the frontal dorsolateral gyrus when the cue (be it social or not) was mostly unreliable. The angular gyrus and bilateral superior parietal gyri have been involved in orienting of attention in response to invalid cue (O'Connor et al., 2010; Vossel et al., 2006) and in the incorporation of a cue in the decision (Dobbins et al., 2012), and the frontal dorsolateral gyrus is implicated in self-guided selective attention (Naci et al., 2013; Schall, 2004). Conversely, HFA/AS subjects did not display any increased neural activaty when the cue was mostly unreliable. They might experience difficulties in reorienting their attention in response to an invalid cue, and in incorporating the information of a valid one into the decision-making process.

HFA/AS subjects' performances similar to controls' in the social environment despite a different dedicated cerebral network

We did not found a negative impact of the social environment on the number of HFA/AS subjects succeeding in the task, whereas we found difficulties associated to the social nature of the environment in a previous behavioral study (Robic et al., submitted). One could argue that since all our subjects performed the behavioral task before the fMRI task, participants could have been familiarized with the social environment and might have processed it in the same way than in the non-social environment. Indeed, despite the fact that HFA/AS subjects performed the task similarly to controls in the social conditions, social information processing activated a different cerebral network in control and in HFA/AS subjects. In controls, performing the task in a social environment yielded to a greater activation of the left parietal inferior lobule, the right middle frontal gyrus, and the right lateral orbito-frontal region as compared to the non-social one. The left inferior parietal lobe and the middle frontal gyrus have been shown to be part of the mirror neuron system (Chong et al., 2008; Molnar-Szakacs et al., 2006).The right lateral orbito-frontal area is involved in face processing and especially in inhibiting irrelevant emotional information (Vuilleumier et al., 2001), a process that could be especially involved in the social condition of our task, since the actor always displayed a neutral face whereas his indication could be reliable or not.

Moreover, as compared to the ASD group, the controls showed a superior activation of the right inferior frontal gyrus, the insula bilaterally and the right superior frontal region in the social environment. These regions are involved in social perception (Keuken et al., 2011), in emotion recognition (Krolak-Salmon et al., 2003), in social emotions (Tomlin et al., 2013; Caruana et al., 2011; Gallese et al., 2004) and in the monitoring of someone else's action (Walton et al., 2004). More specifically, the insula, involved in affective and empathic processes (Wicker et al., 2003) and the inferior frontal gyrus (Cattaneo & Rizzolatti, 2009) are part of the mirror neuron system. In our task the social environment triggered processes such as action understanding and intention detection, which both have been shown to activate the mirror neuron system (Van Overwalle & Baetens, 2009). Several studies showed evidence of a mirror neuron system dysfunction in HFA/AS subjects (Perkins et al., 2010), using magnetoencephalography (Nishitani et al., 2004), transcranial magnetic stimulation (Théoret et al., 2005), electroencephalography (Lepage & Théoret, 2006; Oberman et al., 2005; Martineau et al., 2008) and fMRI (Dapretto et al., 2006; Hadjikhani et al., 2007; Martineau et al., 2010). An hypoactivation of the cerebral network dedicated to the theory of mind and a functional and anatomical alteration of this network connectivity have also been showed in ASD (Castelli et al., 2002; von dem Hagen et al., 2013). Our results are coherent with these previous findings.

Moreover, as compared to the controls, the ASD group showed a greater activation of the left middle frontal gyrus and of the left angular gyrus in the social environment. Middle frontal region is associated with high-level executive functions and decision-related processes (Talati & Hirsch, 2005) and left angular gyrus has been linked to the automatic mapping of arithmetic problems onto solutions stored in memory in control subjects (Grabner et al., 2011). This result may indicate that persons with HFA/AS could be looking for regularities (underlying statistical rules) even when confronted to a social cue, when controls rely on a more social and emotional network.

CONCLUSION

We propose that the impaired ability to build prediction in an unstable context experienced by persons with autism could be linked to a less important engagement of the fronto-parietal attentional cerebral network. This deficit might not be specifically linked to the social nature of the information. Resistance to change could be a consequence of a global difficulty to engage the attentional network in a changing environment. In a social environment, persons with HFA/AS might be relying on mathematical strategies to compensate the absence of a specific processing of the social information.

REFERENCES

Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *52*(1), 336-347. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.04.010

Ames, C. S., & Jarrold, C. (2007). The problem with using eye-gaze to infer desire: a deficit of cue inference in children with autism spectrum disorder? *Journal of autism and developmental disorders*, *37*(9), 1761-1775. doi:10.1007/s10803-006-0309-5

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*(5), 640-649.

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*(1), 5-17.

Beck, D. M., Rees, G., Frith, C. D., & Lavie, N. (2001). Neural correlates of change detection and change blindness. *Nature Neuroscience*, *4*(6), 645-650. doi:10.1038/88477

Behrens, T. E. J., Hunt, L. T., Woolrich, M. W., & Rushworth, M. F. S. (2008). Associative learning of social value. *Nature*, *456*(7219), 245-249.

Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. S. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature Neuroscience*, *10*(9), 1214-1221.

Belmonte, M. K., & Yurgelun-Todd, D. A. (2003). Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Cognitive Brain Research*, *17*(3), 651-664. doi:10.1016/S0926-6410(03)00189-7

Blackerby, R. F. (1993). Application of Chaos Theory to Psychological Models. *Thesis (PH.D.) University of Texas, Austin, 1993.Source: Dissertation Abstracts International, Volume: 54-04, Section: A, page: 1285.*

Caruana, F., Jezzini, A., Sbriscia-Fioretti, B., Rizzolatti, G., & Gallese, V. (2011). Emotional and Social Behaviors Elicited by Electrical Stimulation of the Insula in the Macaque Monkey. *Current Biology*, *21*(3), 195-199. doi:10.1016/j.cub.2010.12.042

Castelli, F., Frith, C., Happé, 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*(Pt 8), 1839-1849.

Cattaneo, L., & Rizzolatti, G. (2009). The mirror neuron system. *Archives of neurology*, *66*(5), 557-560. doi:10.1001/archneurol.2009.41

Cattaneo, Z., Silvanto, J., Pascual-Leone, A., & Battelli, L. (2009). The role of the angular gyrus in the modulation of visuospatial attention by the mental number line. *NeuroImage*, *44*(2), 563-568. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.003

Causse, M., Péran, P., Dehais, F., Caravasso, C. F., Zeffiro, T., Sabatini, U., & Pastor, J. (2013). Affective decision making under uncertainty during a plausible aviation task: An fMRI study. *NeuroImage*, *71C*, 19-29. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.060

Chambers, C. D., Payne, J. M., Stokes, M. G., & Mattingley, J. B. (2004). Fast and slow parietal pathways mediate spatial attention. *Nature Neuroscience*, *7*(3), 217-218. doi:10.1038/nn1203

Chiu, P. H., Kayali, M. A., Kishida, K. T., Tomlin, D., Klinger, L. G., Klinger, M. R., & Montague, P. R. (2008). Self responses along cingulate cortex reveal quantitative neural phenotype for high-functioning autism. *Neuron*, *57*(3), 463-473. doi:10.1016/j.neuron.2007.12.020

Chong, T. T.-J., Cunnington, R., Williams, M. A., Kanwisher, N., & Mattingley, J. B. (2008). fMRI adaptation reveals mirror neurons in human inferior parietal cortex. *Current biology: CB*, *18*(20), 1576-1580. doi:10.1016/j.cub.2008.08.068

Couteur, A. L., Rutter, M., Lord, C., Rios, P., Robertson, S., Holdgrafer, M., & McLennan, J. (1989). Autism diagnostic interview: A standardized investigator-based instrument. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *19*(3), 363-387. doi:10.1007/BF02212936

Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, *9*(1), 28-30. doi:10.1038/nn1611

Dawson, G., Meltzoff, A. N., Osterling, J., Rinaldi, J., & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of autism and developmental disorders*, *28*(6), 479-485.

Di Martino, A., Ross, K., Uddin, L. Q., Sklar, A. B., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2009). Functional brain correlates of social and nonsocial processes in autism spectrum disorders: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Biological psychiatry*, *65*(1), 63-74. doi:10.1016/j.biopsych.2008.09.022

Dichter, G. S., Felder, J. N., & Bodfish, J. W. (2009). Autism is characterized by dorsal anterior cingulate hyperactivation during social target detection. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *4*(3), 215-226. doi:10.1093/scan/nsp017

Dobbins, I. G., Jaeger, A., Studer, B., & Simons, J. S. (2012). Use of explicit memory cues following parietal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *50*(13), 2992-3003. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.037

DSM-IV-TR Diagnoses with changed criteria. (2000) (American Psychiatric Press.).

Ewing, L., Pellicano, E., & Rhodes, G. (2013). Atypical updating of face representations with experience in children with autism. *Developmental science*, *16*(1), 116-123. doi:10.1111/desc.12007

Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(9), 396-403. doi:10.1016/j.tics.2004.07.002

Gomot, M., Bernard, F. A., Davis, M. H., Belmonte, M. K., Ashwin, C., Bullmore, E. T., & Baron-Cohen, S. (2006). Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *NeuroImage*, *29*(2), 475-484. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.027

Grabner, R. H., Ansari, D., Koschutnig, K., Reishofer, G., & Ebner, F. (2011). The function of the left angular gyrus in mental arithmetic: Evidence from the associative confusion effect. *Human brain mapping*. doi:10.1002/hbm.21489

Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2007). Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Human brain mapping*, *28*(5), 441‑449. doi:10.1002/hbm.20283

Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2005). Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *25*(13), 3304‑3311. doi:10.1523/JNEUROSCI.5070-04.2005

Juarrero, A. (2002). *Dynamics in Action: Intentional Behavior As a Complex System*. MIT Press.

Keehn, B., Müller, R.-A., & Townsend, J. (2013). Atypical attentional networks and the emergence of autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(2), 164‑183. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.014

Keuken, M. C., Hardie, A., Dorn, B. T., Dev, S., Paulus, M. P., Jonas, K. J., … Pineda, J. A. (2011). The role of the left inferior frontal gyrus in social perception: an rTMS study. *Brain research*, *1383*, 196‑205. doi:10.1016/j.brainres.2011.01.073

Kohls, G., Schulte-Rüther, M., Nehrkorn, B., Müller, K., Fink, G. R., Kamp-Becker, I., … Konrad, K. (2013). Reward system dysfunction in autism spectrum disorders. *Social cognitive and affective neuroscience*, *8*(5), 565‑572. doi:10.1093/scan/nss033

Krolak-Salmon, P., Hénaff, M.-A., Isnard, J., Tallon-Baudry, C., Guénot, M., Vighetto, A., … Mauguière, F. (2003). An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Annals of neurology*, *53*(4), 446‑453. doi:10.1002/ana.10502

Landry, O., & Burack, J. A. (2009). Visual Orienting Among Persons with Autism Spectrum Disorders. *McGill Journal of Medicine : MJM*, *12*(2).

Leekam, S. R., López, B., & Moore, C. (2000). Attention and joint attention in preschool children with autism. *Developmental psychology*, *36*(2), 261‑273.

Lepage, J.-F., & Théoret, H. (2006). EEG evidence for the presence of an action observation-execution matching system in children. *The European journal of neuroscience*, *23*(9), 2505‑2510. doi:10.1111/j.1460-9568.2006.04769.x

Lombardo, M. V., Barnes, J. L., Wheelwright, S. J., & Baron-Cohen, S. (2007). Self-Referential Cognition and Empathy in Autism. *PLoS ONE*, *2*(9), e883. doi:10.1371/journal.pone.0000883

Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *19*(2), 185‑212. doi:10.1007/BF02211841

Martineau, J., Andersson, F., Barthélémy, C., Cottier, J.-P., & Destrieux, C. (2010). Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain research*, *1320*, 168‑175. doi:10.1016/j.brainres.2010.01.035

Molnar-Szakacs, I., Kaplan, J., Greenfield, P. M., & Iacoboni, M. (2006). Observing complex action sequences: The role of the fronto-parietal mirror neuron system. *NeuroImage*, *33*(3), 923‑935. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.035

Naci, L., Cusack, R., Jia, V. Z., & Owen, A. M. (2013). The Brain's Silent Messenger: Using Selective Attention to Decode Human Thought for Brain-Based Communication. *The Journal of Neuroscience*, *33*(22), 9385‑9393. doi:10.1523/JNEUROSCI.5577-12.2013

Nagai, M., Bennett, P. J., Rutherford, M. D., Gaspar, C. M., Kumada, T., & Sekuler, A. B. (2013). Comparing face processing strategies between typically-developed observers and observers with autism using sub-sampled-pixels presentation in response classification technique. *Vision research*, *79*, 27‑35. doi:10.1016/j.visres.2013.01.001

Nishitani, N., Avikainen, S., & Hari, R. (2004). Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Annals of Neurology*, *55*(4), 558–562. doi:10.1002/ana.20031

O'Connor, A. R., Han, S., & Dobbins, I. G. (2010). The Inferior Parietal Lobule and Recognition Memory: Expectancy Violation or Successful Retrieval? *The Journal of Neuroscience*, *30*(8), 2924‑2934. doi:10.1523/JNEUROSCI.4225-09.2010

Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., Altschuler, E. L., Ramachandran, V. S., & Pineda, J. A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain research. Cognitive brain research*, *24*(2), 190‑198. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014

Ozaki, T. J. (2011). Frontal-to-Parietal Top-Down Causal Streams along the Dorsal Attention Network Exclusively Mediate Voluntary Orienting of Attention. *PLoS ONE*, *6*(5). doi:10.1371/journal.pone.0020079

Pascualvaca, D. M., Fantie, B. D., Papageorgiou, M., & Mirsky, A. F. (1998). Attentional Capacities in Children with Autism: Is There a General Deficit in Shifting Focus? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *28*(6), 467‑478. doi:10.1023/A:1026091809650

Robic, S., Sonié, S., Fonlupt, P., Henaff, M.-A., Touil, N., Coricelli, G., … Schmitz, C. (submitted). Decision-making in a changing world: a study on Asperger syndrome and High-Functioning Autism.

Rutherford, M. D., Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2002). Reading the mind in the voice: a study with normal adults and adults with Asperger syndrome and high functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *32*(3), 189‑194.

Schall, J. D. (2004). On the role of frontal eye field in guiding attention and saccades. *Vision research*, *44*(12), 1453‑1467. doi:10.1016/j.visres.2003.10.025

Schwartz, D. (1963). *Méthodes statistiques à l'usage des médecins et des biologistes* (Flammarion Médecine-Sciences.).

Shulman, G. L., Astafiev, S. V., Franke, D., Pope, D. L. W., Snyder, A. Z., McAvoy, M. P., & Corbetta, M. (2009). Interaction of stimulus-driven reorienting and expectation in ventral and dorsal fronto-parietal and basal ganglia-cortical networks. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, *29*(14), 4392‑4407. doi:10.1523/JNEUROSCI.5609-08.2009

Talati, A., & Hirsch, J. (2005). Functional Specialization within the Medial Frontal Gyrus for Perceptual Go/No-Go Decisions Based on « What, » « When, » and « Where » Related Information: An fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(7), 981‑993. doi:10.1162/0898929054475226

Thakkar, K. N., Polli, F. E., Joseph, R. M., Tuch, D. S., Hadjikhani, N., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2008). Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD). *Brain*, *131*(9), 2464‑2478. doi:10.1093/brain/awn099

Théoret, H., Halligan, E., Kobayashi, M., Fregni, F., Tager-Flusberg, H., & Pascual-Leone, A. (2005). Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Current Biology*, *15*(3), R84‑R85. doi:10.1016/j.cub.2005.01.022

Tomlin, D., Nedic, A., Prentice, D. A., Holmes, P., & Cohen, J. D. (2013). The neural substrates of social influence on decision making. *PloS one*, *8*(1), e52630. doi:10.1371/journal.pone.0052630

Townsend, J., Harris, N. S., & Courchesne, E. (1996). Visual attention abnormalities in autism: Delayed orienting to location. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *2*(06), 541‑550. doi:10.1017/S1355617700001715

Uljarevic, M., & Hamilton, A. (2012). Recognition of Emotions in Autism: A Formal Meta-Analysis. *Journal of autism and developmental disorders*. doi:10.1007/s10803-012-1695-5

Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage*, *48*(3), 564‑584. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.009

Volkmar, F. R., Paul, R., Klin, A., & Cohen, D. J. (2005). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior*. John Wiley & Sons.

Von dem Hagen, E. A. H., Stoyanova, R. S., Rowe, J. B., Baron-Cohen, S., & Calder, A. J. (2013). Direct Gaze Elicits Atypical Activation of the Theory-of-Mind Network in Autism Spectrum Conditions. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*. doi:10.1093/cercor/bht003

Vossel, S., Thiel, C. M., & Fink, G. R. (2006). Cue validity modulates the neural correlates of covert endogenous orienting of attention in parietal and frontal cortex. *NeuroImage*, *32*(3), 1257‑1264. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.019

Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, *30*(3), 829‑841.

Wainwright-Sharp, J. A., & Bryson, S. E. (1993). Visual orienting deficits in high-functioning people with autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *23*(1), 1‑13. doi:10.1007/BF01066415

Walton, M. E., Devlin, J. T., & Rushworth, M. F. S. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nature neuroscience*, *7*(11), 1259‑1265. doi:10.1038/nn1339

Wicker, B., Keysers, C., Plailly, J., Royet, J. P., Gallese, V., & Rizzolatti, G. (2003). Both of us disgusted in My insula: the common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*, *40*(3), 655‑664.

Wing, L., & Gould, J. (1979). Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: Epidemiology and classification. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *9*(1), 11‑29. doi:10.1007/BF01531288

Yamasaki, H., LaBar, K. S., & McCarthy, G. (2002). Dissociable prefrontal brain systems for attention and emotion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(17), 11447‑11451. doi:10.1073/pnas.182176499

SUPPLEMENTARY RESULTS

Table 3 : Social > Non-Social

	MNI coordinates	T value	Cluster size (mm^3)
A- Controls			
Postcentral gyrus-L	-42 -28 50	4.75	108
	-34 -32 54		
Middle frontal gyrus-R	38 12 50	4.17	84
	26 16 50		
Superior frontal gyrus, orbital part-R	26 48 -10	3.47	40
	22 56 -6		
B- HFA/AS			
Cingulate gyrus-R	22 -12 38	5.65	40
Middle frontal gyrus-R	46 0 50	3.88	52
	46 -8 58		
Precentral gyrus-L	-38 -12 54	3.12	40
	-42 -4 50		
C- Controls > HFA/AS subjects			
Inferior frontal gyrus / Insula-R	58 12 10	4.3	204
	34 8 2		
	46 12 2		
Rolandic operculum / Insula-L	-46 -4 -2	3.47	76
	-42 8 -10		
Inferior frontal gyrus-R	50 40 2	3.55	88
	50 32 -6		
Superior frontal gyrus-R ; medial orbital region	10 52 -6	3.24	56
	22 52 -6		
	30 44 2		
D- HFA/AS subjects > Controls			
Middle frontal gyrus-L	-34 4 58	3.74	84
Angular gyrus-L	-38 -72 42	3.55	132
	-45 -75 38		
	-54 -60 42		

Table 4 : Unstable > Stable

	MNI coordinates	T value	Cluster size (mm^3)
A- Controls			
Middle frontal gyrus / Precental gyrus R	54 12 38 46 16 42	11.55	620
Inferior parietal lobe/ Angular gyrus -L	-38 -56 54 -42 -48 58 -42 -56 34	7.99	1076
Angular gyrus -R	42 -60 50	6.37	800
Occipital lobe / Calcarine fissure-L	-10 -88 2	5.08	196
Median cingulate -R	10 28 34 6 32 46	4.70	132
Middle frontal gyrus-L	-26 -8 50	4.62	92
Middle frontal gyrus-R	42 36 34	4.47	100
Lingual gyrus-L	-42 -84 -14 -45 -84 -14 -22 -100 -14	4.15	124
Supplementary motor area-R	6 8 54 14 4 66	3.96	64
Precentral gyrus-R	26 -8 50	3.75	40
B- HFA/AS subjects			
Angular gyrus / Superior parietal gyrus-L	-26 -76 34 -22 -56 54 -26 -56 66	6.24	732
Superior frontal gyrus, dorsolateral-R	30 -8 58 26 4 42	5.18	128
Precentral gyrus-L	-46 0 26	5.16	84
Lenticular nucleus / Putamen-R	30 20 -6	5.14	72
Lenticular nucleus / Pallidum-R	14 4 2	4.95	112
Superior frontal gyrus, dorsolateral -R	-30 -12 62	4.74	40
Precentral gyrus-R	38 -16 42 42 -24 46	4.31	48
Lenticular nucleus, putamen-L	-18 4 10 -14 -4 14	4.17	68
Supplementary motor area-L	-10 16 54	3.62	40
C- Controls > HFA/AS subjects			
Middle frontal gyrus-R	54 12 46	4.13	68
Angular gyrus-R	50 -56 50	3.24	60
D- HFA/AS subjects > Controls			
Middle occipital gyrus-L	-34 -60 22 -26 -64 34	4.44	116

Table 5 : Activity negatively correlated to the cue reliability

	MNI coordinates	T value	Cluster size (mm^3)
A- Controls			
Angular gyrus / Superior parietal gyrus -L	-34 -56 54 -46 -40 50 -30 -60 52	7.40	768
Precentral gyrus / Frontal Eye Field-L	-26 -12 58	5.71	116
B- Controls > HFA/AS subjects			
Angular gyrus-L	-38 -56 50	3.42	48

Author Note

A the time of the study Suzanne Robic was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Sandrine Sonié was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France ; University Lyon 1, France and Le Vinatier Hospital Center, Bron, France. Mateus Joffily was affiliated to the Department of GATE-LSE, Lyon-St-Etienne, France. Pierre Fonlupt was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Marie-Anne Henaff was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Giorgio Coricelli was affiliated to the “Laboratoire de Neurosciences Cognitives », INSERM U960, Ecole Normale Supérieure, Paris, France. Jérémie Mattout was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France. Christina Schmitz was affiliated to INSERM, U1028, Lyon Neuroscience Research Center, Brain Dynamics and Cognition Team, Lyon, France and University Lyon 1, France.

Any change has to be noted in the author affiliation subsequent to the time of the study.

We would like to thank all of the participants for making this research possible. The authors are grateful to the staff from the CERMEP (Lyon) for their technical support. This study was supported by a financement from the Vinatier Hospital Center.

Correspondence concerning this article should be addressed to Christina Schmitz
christina.schmitz@inserm.fr
Telephone : +33 4 72 13 89 06
Fax : +33 4 72 13 89 01

6. Synthèse de l'étude 2

Cette étude visait à mieux comprendre quelles sont les spécificités du traitement cérébral du caractère imprévisible (incertain) de l'environnement et l'effet de la nature sociale de l'environnement sur ce traitement cérébral, chez des personnes avec autisme. Plus précisément, cette étude visait à répondre à quatre questions :

1/ Dans l'étude comportementale nous avons montré que l'instabilité du contexte est une source de difficulté pour les personnes avec autisme. Est-ce que les sujets HFA/AS sollicitent les mêmes régions cérébrales que les contrôles lorsqu'ils sont confrontés à un contexte instable ?

Nos résultats montrent que les sujets contrôles, confrontés à un contexte instable, activent un réseau attentionnel comprenant le gyrus précentral / gyrus frontal médian droit, les gyri angulaires bilatéraux, le lobe occipital gauche et le cortex cingulaire antérieur. Confrontés à un contexte instable, les sujets HFA/AS sollicitent un réseau beaucoup moins important, comprenant le gyrus occipital médian gauche et le gyrus pariétal supérieur gauche. Lorsque l'on compare directement les deux groupes, on constate que les sujets contrôles activent plus un réseau fronto-pariétal que les sujets HFA/AS dans un contexte instable. Ce réseau est notamment en jeu dans l'orientation de l'attention (Ozaki, 2011, Yamasaki et al, 2002). Le gyrus frontal médian a notamment été montré comme plus activé dans un contexte incertain (Causse et al., 2013). Le gyrus angulaire, qui appartient lui aussi à ce réseau fronto-pariétal, est en jeu dans l'orientation de l'attention, mais aussi dans la résolution de problème mathématique (Grabner et al., 2011 ; Cattaneo et al., 2009), une fonction qui pourrait être active lorsque le sujet cherche à comprendre les règles statistiques dans un contexte instable. Cette différence n'était pas observée dans un contexte stable, ce qui indique que les différences attentionnelles entre les deux groupes sont spécifiques au contexte instable.

Des mécanismes attentionnels atypiques avaient déjà été notés dans l'autisme, mais c'est la première fois qu'un lien direct est proposé entre les difficultés expérimentées par les personnes avec autisme dans un contexte instable et un faible engagement du réseau attentionnel.

2/ Plus précisément, est-ce que le cortex cingulaire antérieur, qui code l'incertitude du contexte d'après Behrens et al. (2007, 2008), est moins activé chez les sujets HFA/AS que chez les contrôles dans un contexte instable ?

Nos résultats montrent que les sujets contrôles, confrontés à un contexte instable, activent le cortex cingulaire antérieur, tandis que ce résultat n'est pas observé chez les sujets HFA/AS. Pourtant, lorsque que l'on compare les deux groupes, nous ne montrons pas de différence

concernant l'activation du cortex cingulaire antérieur. Nous proposons que les difficultés expérimentées par les personnes autistes dans un environnement instable proviennent d'un déficit global à sélectionner les éléments pertinents et à orienter leur attention (lié à une hypoactivation du réseau fronto-pariétal), plutôt que d'une difficulté plus ciblée à détecter l'incertitude du contexte (qui serait liée à une hypoactivation du cortex cingulaire antérieur, ce à quoi notre étude ne permet pas de conclure).

3/ Est-ce que le traitement cérébral du contexte incertain est influencé par la nature sociale de l'information ?

Chez les contrôles, l'instabilité sociale active plus le gyrus angulaire droit que l'instabilité non-sociale, ce qui va dans le sens d'une attention accrue dans un environnement social.

Chez les sujets HFA/AS, l'instabilité sociale, comparée à l'instabilité non-sociale, n'est associée à aucun cluster dans la substance grise. Lorsque l'on compare contrôles et sujets HFA/AS, on ne montre pas de différence entre les deux groupes concernant l'influence exercée par la nature sociale de l'information sur le traitement du contexte incertain. Un plus grand nombre d'essais et un rapport signal sur bruit supérieur auraient peut-être permis de montrer une différence entre les deux groupes.

En revanche, nous avons montré qu'un environnement social (contextes stables et instables confondus) n'est pas traité de la même manière par les deux groupes. Dans un contexte social, les contrôles sollicitent plus que les personnes HFA/AS le gyrus frontal inférieur droit, l'insula bilatérale, et la région frontale supérieure droite, des aires cérébrales dédiées au traitement des émotions, notamment des émotions sociales (Keuken et al., 2011 ; Krolak-Salmon et al., 2003; Tomlin et al., 2013; Caruana et al., 2011; Gallese et al., 2004) ainsi qu'à la prise en compte des actions d'autrui (Walton et al., 2004). Le gyrus frontal inférieur et l'insula sont des régions appartenant également au système des neurones miroir. Notre tâche fait notamment entrer en jeu la détection d'intention et la compréhension des actions d'autrui, deux fonctions qui font appel au système miroir. De nombreuses études rapportent un fonctionnement atypique du système miroir dans l'autisme (Dapretto et al., 2006; Hadjikhani et al., 2007; Martineau et al., 2010; Oberman et al., 2005) : nos résultats vont dans le sens de cette littérature. Par ailleurs, comparés aux contrôles, les sujets HFA/AS montrent une activation plus forte du gyrus frontal médian gauche et du gyrus angulaire gauche dans un environnement social. Ces régions ont été impliquées dans la mise en œuvre de fonctions exécutives complexes et dans la résolution de problèmes arithmétiques (Talati & Hirsch, 2005 ; Grabner et al., 2011). Ce résultat suggère que les personnes HFA/AS pourraient être à la recherche de règles statistiques dans un environnement social, tandis que les contrôles utiliseraient un réseau plus émotionnel.

4/ On a vu dans l'étude précédente que les sujets HFA/AS ont du mal à utiliser un indice en fonction de sa pertinence. Est-ce que la valeur de l'information (le fait que l'indice donné soit fiable ou non) influence l'activité cérébrale des sujets avec autisme de la même manière que celui des contrôles ?

Pour répondre à cette question nous avons utilisé la fiabilité de l'indice comme régresseur IRM. Nous avons montré que lorsque l'indice est peu fiable, les contrôles activent les gyri bilatéraux pariétaux supérieurs, le gyrus angulaire gauche, et le gyrus frontal dorso-latéral. Ces régions sont en jeu dans l'orientation de l'attention lorsque le sujet est confronté à un indice invalide (O'Connor et al., 2010; Vossel et al., 2006) et dans l'utilisation d'un indice dans une prise de décision (Dobbins et al., 2012). Les sujets HFA/AS ne montrent pas d'augmentation de leur activation cérébrale lorsque l'indice est peu fiable, ce qui suggère des difficultés à réorienter leur attention en réponse à un indice non pertinent.

Résumé de l'étude 2

Cette deuxième étude visait à mieux comprendre quelles sont les spécificités du traitement cérébral du caractère imprévisible (incertain) de l'environnement et l'effet de la nature sociale de l'environnement sur ce traitement cérébral, chez des personnes avec autisme.

Dans un contexte incertain, les contrôles sollicitent très clairement un réseau fronto-pariétal, en jeu dans les processus attentionnels, ce qui n'est pas le cas des personnes HFA/AS. Cette différence attentionnelle entre les deux groupes n'était pas retrouvée dans un contexte stable.

Par ailleurs, dans un environnement social les sujets HFA/AS ne sollicitent pas les mêmes réseaux cérébraux que les contrôles : les contrôles sollicitent plus que les personnes HFA/AS les aires cérébrales dédiées au traitement des émotions, notamment des émotions sociales.

Ces résultats suggèrent que les difficultés rencontrées par les personnes avec autisme dans un environnement social sont à la fois dues à une altération du traitement de l'information sociale, et à une difficulté globale à sélectionner les éléments pertinents dans un contexte incertain (qu'il soit social ou non).

DISCUSSION

1. Bilan des résultats obtenus

La question posée dans ces travaux de thèse était de savoir si c'est l'aspect social, ou bien l'aspect imprévisible, qui pose problème aux personnes avec autisme dans les interactions sociales. Pour étudier le traitement du caractère imprévisible du contexte chez les personnes avec autisme, nous avons mis en place deux études, la première comportementale, et la seconde en IRM fonctionnelle.

1.1. Bilan de l'étude 1

Cette première étude visait à trancher entre deux hypothèses : l'hypothèse d'une altération globale du traitement de l'incertitude chez les personnes avec autisme, qui se manifesterait aussi bien dans un environnement non-social que dans un environnement social, et celle d'une difficulté à traiter l'incertitude se manifestant uniquement dans un environnement social. Comme nous allons le voir, nos résultats indiquent une réalité un peu plus complexe. Cette étude nous a apporté trois résultats principaux :

1- Les personnes avec autisme présentent un déficit touchant le traitement de l'incertitude. Ce déficit se manifeste à la fois par une plus grande persévération et par une difficulté à prendre en compte les indices du contexte en fonction de leur pertinence. Au niveau sensoriel, il avait déjà été montré que le traitement des changements provenant de l'environnement est altéré dans l'autisme (pour revue voir Gomot et Wicker, 2012), mais c'est la première fois que ce résultat est montré au niveau cognitif, dans une tâche jouant sur l'incertitude du contexte.

2- Cette difficulté est amplifiée dans un environnement social. Un environnement social et instable pose plus de problème aux personnes HFA/AS qu'un environnement non-social et instable. Ce résultat suggère que la dimension sociale amplifie les difficultés à prendre en compte les indices provenant de l'environnement de façon appropriée. Ce résultat, plus complexe que ne le suggéraient nos hypothèses de départ, peut être schématisé sous cette forme :

	Environnement non-social	Environnement social
Contexte stable	✔	✔
Contexte instable (incertain)	✖	✖✖

Par ailleurs, l'aspect social impactait moins que le caractère incertain les performances des sujets HFA/AS.

3- Toutes conditions confondues (c'est-à-dire environnement social et non-social, contexte stable et instable), les sujets HFA/AS montrent une difficulté globale à prendre en

compte les indices du contexte de façon adaptée. La capacité à intégrer rapidement un large éventail d'indices contextuels dans la prise de décision est cruciale, d'autant plus dans un contexte social qui implique de tenir compte de plusieurs indices, parfois subtils. Cette difficulté à intégrer les informations du contexte pourrait expliquer à la fois des prises de décision inadaptées et les difficultés expérimentées et relatées par les personnes avec autisme lorsque la décision doit être prise rapidement (Luke et al., 2012).

Ces résultats indiquent que le caractère imprévisible pose problème aux personnes avec autisme. L'ajout d'une dimension sociale accentue cette difficulté. Par ailleurs, l'impact négatif de l'aspect incertain sur le nombre de sujets HFA/AS réussissant la tâche est bien plus important que l'impact négatif du caractère social. A cela s'ajoute une difficulté globale à intégrer les indices contextuels dans la prise de décision.

1.2. Bilan de l'étude 2

La seconde étude, effectuée en IRMf, visait à mieux comprendre quelles sont les spécificités du traitement cérébral du caractère imprévisible de l'environnement et l'effet de la nature sociale de l'environnement sur ce traitement cérébral, chez des personnes avec autisme. Cette étude nous a apporté trois résultats principaux :

1- Les sujets contrôles activent plus un réseau attentionnel fronto-pariétal que les personnes HFA/AS dans un contexte instable. Cette différence n'est pas observée dans un contexte stable, ce qui indique que les différences attentionnelles entre les deux groupes sont spécifiques au contexte instable. Des mécanismes attentionnels atypiques avaient déjà été notés dans l'autisme (Fan et al., 2012; Landry & Burack, 2009; Keehn et al., 2013; Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003; Dawson et al., 1998; Leekam et al., 2000; Townsend et al., 1996), mais c'est la première fois qu'un lien direct est établi entre les difficultés expérimentées par les personnes avec autisme dans un contexte instable et un faible engagement du réseau attentionnel.

2- Dans un environnement social, les personnes HFA/AS ne sollicitent pas les mêmes réseaux cérébraux que les sujets neurotypiques: le gyrus frontal inférieur droit, l'insula bilatérale, et la région frontale supérieure droite sont plus activés chez les contrôles. Ces aires cérébrales sont dédiées au traitement des émotions, notamment des émotions sociales. Comparés aux contrôles, les sujets HFA/AS montrent une activation plus forte du gyrus frontal médian gauche et du gyrus angulaire gauche dans un environnement social. Ces régions ont été impliquées dans la mise en œuvre de fonctions exécutives complexes (Talati & Hirsch, 2005), dans l'utilisation de données mémorisées antérieurement et dans la résolution de problèmes arithmétiques (Grabner et al., 2011). Ce résultat suggère que

confrontées à un environnement social, les personnes avec autisme pourraient être à la recherche d'une situation antérieure similaire, tandis que les contrôles s'appuieraient sur un réseau plus social.

En revanche nous n'avons pas montré de différence entre les deux groupes concernant l'impact de la nature sociale sur le traitement cérébral d'un contexte incertain.

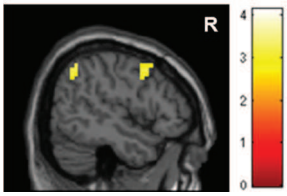
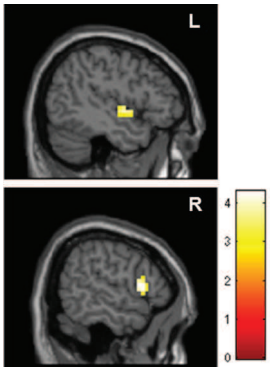
3- Lorsque l'indice provenant du contexte est peu fiable, les sujets neurotypiques activent le gyrus angulaire gauche, le gyrus frontal dorsolatéral gauche et les gyri pariétaux supérieurs bilatéraux, des régions en jeu dans l'orientation de l'attention suite à un indice non pertinent et dans la prise en compte d'un indice dans une prise de décision. Nous n'avons pas montré d'augmentation de l'activation cérébrale chez les personnes HFA/AS lorsque l'indice est peu fiable, ce qui suggère des difficultés à réorienter leur attention en réponse à un indice non pertinent.

Les personnes HFA/AS mobilisent moins le réseau attentionnel fronto-pariétal que les personnes neurotypiques dans un contexte incertain (qu'il soit social ou non). Par ailleurs, dans un environnement social les personnes HFA/AS activent moins que les contrôles les aires cérébrales dédiées au traitement des émotions.

Enfin, on observe également chez les personnes HFA/AS une difficulté à réorienter l'attention lorsque les indices contextuels ne sont pas pertinents.

1.3. Résumé des résultats obtenus dans les deux études

L'ensemble de ces résultats est récapitulé dans la table ci-contre (Table 5) :

	Etude 1 (comportement)	**Etude 2 (IRMf)**
1- Traitement de l'incertitude	Déficit touchant le traitement de l'incertitude chez les personnes avec autisme.	Réseau attentionnel fronto-pariétal plus activé chez les contrôles que chez les personnes avec autisme dans un contexte instable. *Controles > HFA/AS ; instable > stable* 
2- Impact d'un environnement social	▪ Moins de sujets HFA/AS réussissent la tâche dans un environnement social. ▪ Difficulté à traiter l'incertitude du contexte amplifiée dans un environnement social.	**Comportement** ▪ Pas d'impact de l'environnement social sur le nombre de participants HFA/AS réussissant la tâche. **IRMf** ▪ Gyrus frontal inférieur droit, insula bilatérale, et région frontale supérieure droite (impliqués dans le traitement des émotions) plus activés chez les sujets neurotypiques que chez les personnes HFA/AS dans un environnement social. *Controles > HFA/AS ; social > non-social*  ▪ Gyrus frontal médian gauche et gyrus angulaire gauche (impliqués dans l'utilisation de données mémorisées antérieurement et dans la résolution de problèmes arithmétiques) plus activés chez les personnes HFA/AS que chez les sujets neurotypiques dans un environnement social. ▪ Pas de différence entre les deux groupes concernant l'impact de la nature sociale sur le traitement cérébral d'un contexte incertain.
3- Capacité à utiliser un indice du contexte en fonction de sa pertinence	Difficulté globale à moduler la tendance à suivre un indice en fonction de sa pertinence chez les personnes avec autisme.	Gyrus angulaire gauche (impliqué dans la réorientation de l'attention) plus activé chez les sujets neurotypiques que chez les personnes HFA/AS lorsque l'indice est peu fiable *Controles > HFA/AS ; région plus activée lorsque l'indice n'est pas fiable*

2. Traitement du caractère incertain du contexte

2.1. Chez les sujets neurotypiques

L'attention peut être conceptualisée comme la succession d'une phase d'alerte (c'est-à-dire d'augmentation de la vigilance), d'une phase d'orientation vers l'information pertinente, et d'une phase de contrôle exécutif (détection et résolution de conflit) (Fan et al., 2012). Chacune de ces fonctions est associée chez les sujets neurotypiques à un réseau cérébral distinct (Fan et al., 2012):

- Alerte : thalamus, jonction temporo-pariétale, régions pariétales, gyrus frontal médian, noyau caudé et putamen
- Orientation : lobe pariétal supérieur et champ visuel frontal
- Contrôle exécutif : cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal dorso-latéral.

Notre étude a montré une activation supérieure des gyri angulaires bilatéraux (qui correspondent au lobe pariétal supérieur), du gyrus frontal médian droit et du cortex cingulaire antérieur dans un contexte instable, ce qui laisse penser que notre tâche impliquait chacune de ces trois étapes.

Nous avons présenté dans l'introduction la différence entre incertitude attendue et inattendue. L'incertitude attendue est l'incertitude que le sujet a sur la qualité de ses propres estimations (à quel point ce qu'il a vu de l'environnement lui permet de s'en faire une représentation fidèle), et l'incertitude inattendue est liée à une variation soudaine des probabilités de l'environnement. Nos deux études font appel à ce deuxième type d'incertitude, en jouant sur une variation des probabilités associées aux boîtes et associées à l'indice. Selon Yu et Dayan (2005), deux mécanismes neuronaux distincts sont en jeu quand le sujet se trouve en situation d'incertitude, selon que celle-ci est attendue ou non. L'acétylcholine signalerait l'incertitude attendue, tandis que la noradrénaline signalerait l'incertitude inattendue. Plus précisément, le cortex cingulaire antérieur (Hayden et al., 2011; Causse et al., 2013), le cortex préfrontal dorso-latéral (Causse et al., 2013 ; Huettel et al., 2005) et le cortex pariétal postérieur (Huettel et al., 2005) seraient en jeu dans le codage de l'incertitude attendue. Ces régions interviennent notamment dans le contrôle attentionnel (Ozaki, 2011; Yamasaki et al., 2002 ; Picard et al., 2013). Le striatum (Berns et al., 2001; McClure et al., 2003) et le cortex cingulaire antérieur (Behrens et al., 2007) seraient quant à eux impliqués dans le codage de l'incertitude inattendue.

Si notre protocole implique une incertitude inattendue, les régions activées dans un contexte instable (gyrus frontal médian droit et gyri angulaires bilatéraux) correspondent à celles identifiées dans le protocole de Huettel et al., un protocole qui joue sur l'incertitude attendue.

Pourquoi ces régions, impliquées dans le traitement de l'incertitude attendue, sont activées dans notre protocole qui joue sur l'incertitude inattendue ?

Plusieurs explications peuvent être envisagées :

- On peut imaginer que lorsque l'incertitude inattendue augmente, l'incertitude attendue augmente également : le sujet aurait plus de mal à approcher la vraie probabilité dans un contexte changeant, ce qui augmenterait l'incertitude attendue.
- On peut également proposer que cette distinction entre incertitude attendue et inattendue est peut-être trop artificielle pour refléter le ressenti du sujet. Celui-ci pourrait faire une distinction plus grossière entre les situations de faible incertitude (attendue ou non) et celles de haute incertitude (attendue ou non).

Dans notre tâche nous avons aussi constaté une activation du cortex cingulaire antérieur dans un contexte instable. Cette région s'activerait dans les deux types d'incertitude (Hayden et al., 2011; Causse et al., 2013 ; Behrens et al., 2007). Ce résultat est donc en adéquation avec la littérature.

2.2. Chez les personnes avec autisme

Le traitement de l'incertitude inattendue n'avait jamais été étudié dans une tâche de prise de décision chez des personnes avec autisme. Des études ont tenté de lier le manque de flexibilité comportementale observé chez les personnes avec autisme à un éventuel déficit de flexibilité cognitive (la capacité à utiliser successivement plusieurs concepts, et à passer aisément de l'un à l'autre en fonction de la situation, Geurts et al., 2009), mais les résultats obtenus n'ont pas permis d'expliquer le manque de flexibilité comportementale par un déficit de flexibilité cognitive dans l'autisme. Nous proposons que les difficultés expérimentées par ces personnes dans leur quotidien sont en partie dues à un déficit majeur, indépendant de la nature sociale de l'environnement, portant sur le traitement du caractère imprévisible du contexte. Au niveau sensoriel, il a été montré que les personnes avec autisme ont des difficultés à construire des prédictions et à les adapter à leur environnement (pour revue voir Gomot & Wicker, 2012). Ce résultat a été retrouvé ici dans une tâche cognitive de prise de décision impliquant de prendre en compte les changements de l'environnement.

Cette proposition pourrait expliquer les manifestations de l'autisme décrites par différentes théories de l'autisme (présentées dans la partie 1.6.2. de l'introduction).

Ces manifestations sont résumées dans la table 7 ci-contre :

Théorie	Manifestations expliquées par un déficit majeur, portant sur le traitement du caractère imprévisible du contexte
Théorie de la cohérence (Weak Central Coherence)	Incapacité à extraire un sens global d'une information bruitée
Théorie du « cerveau masculin extrême »	Intérêt très fort pour les systèmes prédictibles
Théorie des neurones Von Economo	Difficulté à évaluer de façon rapide et intuitive des situations complexes
Théorie de l'accessibilité profonde (Depth Accessibility Difficulties)	Difficulté à comprendre les systèmes ouverts et préférence pour les systèmes fermés
Théorie d'un déficit des représentations	Difficulté à construire une représentation fiable permettant d'anticiper
Théorie d'un style d'apprentissage différent	Apprentissage de style « table de correspondance », qui emmagasine chaque expérience avec précision, mais qui ignore la tendance générale (par opposition à l'apprentissage par interpolation)

Table 6 : Manifestations de l'autisme expliquées par un déficit majeur, portant sur le traitement du caractère imprévisible du contexte

Notre étude IRMf a montré que les sujets contrôles activent plus un réseau attentionnel fronto-pariétal que les personnes HFA/AS dans un contexte instable. Cette différence n'était pas observée dans un contexte stable : cette différence est donc bien spécifique au contexte instable.

Dès lors, deux hypothèses peuvent être émises :

1- les personnes avec autisme ne perçoivent pas l'instabilité du contexte. L'hypoactivation du réseau attentionnel ne serait qu'une conséquence de cette absence de détection de l'instabilité du contexte.

2- les personnes avec autisme perçoivent l'instabilité du contexte mais sont incapables de solliciter le réseau attentionnel en réponse à cette instabilité.

Les commentaires des participants sont en faveur de la deuxième hypothèse : beaucoup d'entre eux ont rapporté avoir perçu des changements dans les probabilités environnantes, et ont relevé que ces changements leur avaient posé problème.

Des mécanismes attentionnels atypiques avaient déjà été notés dans l'autisme au niveau de chacune des trois phases de l'attention (alerte, orientation, contrôle exécutif) (Fan et al., 2012), avec notamment une difficulté à diriger l'attention de façon sélective (Landry & Burack, 2009 ; Keehn et al., 2013) et des anomalies concernant le désengagement de l'attention (Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003; Dawson et al., 1998; Landry & Burack, 2009; Leekam et al., 2000; Townsend et al., 1996). Ces différences ont été associées à une activation plus faible du gyrus médian frontal lors de la phase d'alerte, du gyrus fusiforme lors de la phase d'orientation et du cortex cingulaire antérieur lors de la détection de conflit (Fan et al., 2012). Nos résultats montrent également une hypoactivation du réseau attentionnel chez les personnes avec autisme.

Au niveau perceptif, Gomot et al. (2008) ont montré une hyperactivation des régions pariétales inférieures et préfrontales chez les sujets autistes, lors de la perception d'un stimulus déviant dans un paradigme oddball auditif actif (dans lequel le sujet doit appuyer sur un bouton lorsqu'il entend un son discordant parmi une série de sons répétés). Au contraire, une hypoactivation du lobe pariétal inférieur était observée lorsque le sujet était en situation passive (lorsqu'il n'avait pas à appuyer sur un bouton lorsqu'il entendait un son discordant). Il a été proposé que selon les instructions qui leur sont données, les sujets peuvent montrer une attention anormalement haute ou anormalement basse envers les changements du contexte (Gomot et al., 2008). Dans notre tâche, les sujets HFA/AS montraient une activation moins importante du réseau fronto-pariétal attentionnel que les contrôles. On peut imaginer que des instructions telles que « appuyez sur l'un des boutons lorsque les probabilités environnantes changent » auraient pu encourager les sujets HFA/AS à porter leur attention sur ces changements. On aurait alors peut-être pu observer une hyperactivation du réseau attentionnel chez ces participants.

3. Traitement de la nature sociale de l'environnement

3.1. Chez les sujets neurotypiques

Une étude précédente a montré une augmentation des temps de réaction associés à la présentation d'un indice social par rapport à celle d'un indice non-social (Hietanen et al., 2006). Nous n'avons pas retrouvé ce résultat dans l'étude comportementale, mais nous l'avons observé dans l'étude IRMf. Ce résultat est surprenant : on aurait pu s'attendre à ce que l'environnement social, moins familier lors de la première étude, nécessite plus de temps pour être traité, et à ce que ce ne soit pas le cas lors de la seconde étude. Il se pourrait que

la seconde étude engendre plus de stress (en partie parce que les sujets se voient imposer une limite de temps pour donner leur réponse, et en partie en raison de l'environnement même de l'IRM), et que le stress influence le comportement des sujets.

Dans notre étude IRM, les contrôles ont montré une activation supérieure du lobe pariétal inférieur gauche, du gyrus frontal médian droit et de la région orbito-frontale latérale droite dans un environnement social. Le lobe pariétal inférieur et le gyrus frontal médian appartiennent au système miroir (Chong et al., 2008; Molnar-Szakacs et al., 2006), en jeu dans la compréhension de l'action et des intentions, et la région orbito-frontale est impliquée dans le traitement des visages, et plus spécifiquement dans le fait de ne pas prendre en compte les émotions transmises par un visage lorsqu'elles sont non pertinentes (Vuilleumier et al., 2001). Cette fonction pourrait être en jeu dans notre tâche, puisque l'acteur montrait toujours un visage neutre, qu'il donne ou non une bonne indication. En revanche, nous n'avons pas montré d'activation du réseau de la mentalisation, qui comprend le cortex préfrontal médian, la jonction temporo-pariétale, l'amygdale et le sulcus temporal supérieur (Saxe et al., 2004; Saxe & Powell, 2006; Völlm et al., 2006). Il a été proposé que le système miroir s'activerait en réponse à l'observation d'une personne physique (ce qui est le cas dans notre tâche), tandis que le système de la mentalisation permettrait de raisonner de façon abstraite pour se représenter ce que pense l'autre personne (Van Overwalle & Baetens, 2009). Nous pensions que cette fonction serait en jeu dans notre tâche, mais il semblerait qu'elle soit moins impliquée qu'une compréhension moins sophistiquée, basée sur l'observation de l'acteur. Une autre explication possible serait que les sujets aient compris que l'acteur n'a pas réellement une intention en tête et que la tâche est programmée à l'avance : ils pourraient utiliser les informations sociales véhiculées par la gestuelle de l'acteur (bien que très limitée, puisqu'il ne faisait que regarder l'une des deux boîtes), tout en ne cherchant pas à se représenter de façon abstraite ce que pense l'acteur.

3.2. Chez les personnes avec autisme

Vlamings et al. (2005) ont montré que, contrairement aux sujets contrôles qui accordent plus d'attention (en termes de temps consacré à regarder le stimulus) à un indice social que non-social, les sujets autistes consacrent le même temps d'observation aux deux types d'indice.

Dans une autre étude, (Bird et al., 2006) n'ont montré aucune différence entre les temps de réaction des sujets autistes et des contrôles (et n'ont pas montré non plus d'allongement du temps de réaction chez les contrôles dans un environnement social). Dans notre tâche, nous avons constaté que, comme chez les contrôles, les temps de réaction des personnes avec autisme n'étaient pas augmentés en présence d'un indice social (comparé à un indice non-social) dans l'étude comportementale, mais qu'ils l'étaient dans la seconde étude. Ce résultat est surprenant, d'autant plus que les sujets HFA/AS montraient des difficultés

associées à la nature sociale de l'environnement dans la première étude, mais pas dans la seconde.

Dans notre deuxième étude, nous avons montré une moins forte activation du gyrus frontal inférieur et de l'insula bilatérale chez les sujets HFA/AS que chez les contrôles dans un environnement social. Ce résultat va dans le sens de la littérature, qui indique un dysfonctionnement du système miroir dans l'autisme (Dapretto et al., 2006; Hadjikhani et al., 2007; Martineau et al., 2010).

De plus, nous avons observé une plus forte activation de la région frontale médiane et du gyrus angulaire gauche chez les personnes HFA/AS, comparées aux personnes neurotypiques, dans un environnement social. Le gyrus frontal médian a été impliqué dans la prise de décision (Talati & Hirsch, 2005) et le gyrus angulaire gauche dans l'utilisation de données mémorisées antérieurement et dans la résolution de problèmes arithmétiques (Grabner et al., 2011). Ce résultat suggère que confrontées à un environnement social, les personnes avec autisme pourraient être à la recherche d'une situation antérieure similaire, tandis que les contrôles s'appuieraient sur un réseau plus émotionnel.

4. Traitement des indices contextuels

4.1. Chez les sujets neurotypiques

Dans l'étude de De Martino (2008) (décrite dans la partie 3.2.1. de l'introduction), les sujets neurotypiques étaient influencés par le contexte (dans ce cas par la manière dont était présenté le choix : un choix équivalent pouvait être présenté comme la possibilité de garder une certaine somme d'argent ou bien de perdre une certaine somme d'argent). Dans cette tâche, le biais exercé par la manière dont était présenté le choix éloignait les contrôles du comportement rationnel idéal. Dans nos deux études, les sujets contrôles ont également tenu compte du contexte, et se sont montrés capables d'utiliser les indices contextuels en fonction de leur pertinence, ce qui, à l'inverse du biais observé dans la tâche de De Martino, les rapprochait du comportement rationnel idéal.

Dans la deuxième étude nous avons montré que lorsque l'indice est peu fiable, les contrôles activent les gyri bilatéraux pariétaux supérieurs, le gyrus angulaire gauche, et le gyrus frontal dorso-latéral. Les régions pariétales et le gyrus angulaire sont en jeu dans l'orientation de l'attention lorsque le sujet est confronté à un indice invalide (O'Connor et al., 2010; Vossel et al., 2006) et le gyrus frontal dorso-latéral est impliqué dans l'utilisation d'un indice dans une prise de décision (Dobbins et al., 2012). Nos résultats sont donc cohérents avec la littérature.

4.2. Chez les personnes avec autisme

Au niveau perceptuel, les personnes avec autisme présentent des difficultés à prendre en compte les informations visuelles ou auditives du contexte (pour revue voir Gomot & Wicker, 2012). Cela les conduit par exemple à être moins sensibles aux illusions d'optique qui sont provoquées par le traitement du contexte visuel, comme les cercles de Titchener qui paraissent plus ou moins grands selon le contexte (Fig. 32, Happé, 1999).

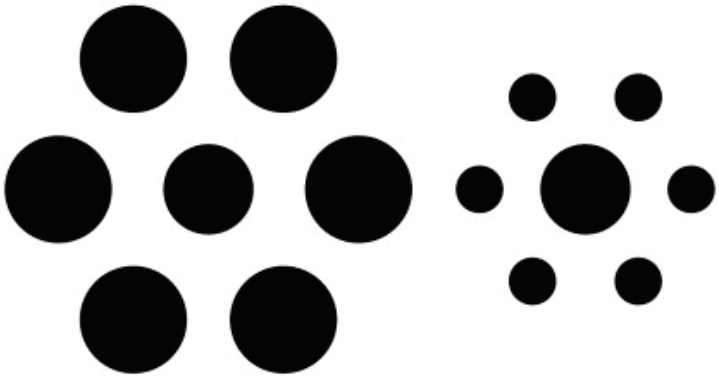


Fig. 32 : Cercles de Titchener (figure tirée de Happé, 1999) : si l'on regarde les deux cercles centraux, celui de droite à l'air plus grand que celui de gauche, alors qu'ils font en réalité la même taille. Cette illusion est due au contexte : entouré de petits cercles, le cercle de droite a l'air plus grand que celui de gauche, entouré de grands cercles.

Au niveau cognitif, les personnes avec autisme ont également tendance à être moins influencées par le contexte que les sujets neurotypiques (De Martino et al., 2008). Cela peut entraîner des prises de décision inadaptées, lorsque les indices provenant de l'environnement sont pertinents pour la prise de décision. Nos résultats vont dans ce sens et montrent une difficulté à prendre en compte les indices du contexte en fonction de leur pertinence.

Par ailleurs nos résultats montrent que dans un contexte instable, les sujets avec autisme ont plus de difficulté à prendre en compte la pertinence des indices contextuels. Est-ce que l'instabilité du contexte augmente les difficultés à prendre en compte les indices contextuels, ou bien est-ce que la difficulté à utiliser les indices contextuels est la cause des difficultés observées chez les personnes avec autisme dans un contexte instable, qui nécessite de s'appuyer encore plus sur les indices provenant du contexte pour s'adapter à l'instabilité ? Nos résultats ne permettent pas de trancher entre ces deux hypothèses.

Dans notre tâche, les sujets HFA/AS ne montrent pas d'augmentation de leur activation cérébrale lorsque l'indice est peu fiable, ce qui suggère des difficultés à réorienter leur attention en réponse à un indice non pertinent. Comme observé dans un contexte instable

(partie 2.2 de la discussion), ce résultat va dans le sens d'un fonctionnement atypique du réseau attentionnel dans l'autisme.

5. Limites

Ces deux études présentent plusieurs limites :

- Comme énoncé dans l'introduction, l'une des principales difficultés rencontrées dans la mise en place d'un protocole est de proposer une tâche à la fois écologique et qui ne teste qu'une fonction à la fois. Nous avons choisi une situation sociale la plus simple possible. Ce choix s'est fait au détriment d'une situation sociale plus écologique. Une amélioration envisageable aurait été de présenter une vraie personne à tous les sujets avant qu'ils ne passent l'expérience, puis qu'ils voient cette personne faire des choix dans la tâche ensuite. Cela aurait pu rendre la condition sociale plus « réelle ». Cette faiblesse de la condition sociale pourrait expliquer pourquoi les sujets contrôles n'ont pas montré d'activation des régions en jeu dans la théorie de l'esprit dans la condition sociale. Par ailleurs, nous avons montré que, dans notre tâche, les difficultés rencontrées par les personnes HFA/AS dans un environnement social tiennent plus à son caractère imprévisible qu'à son aspect social. Ce résultat pourrait être dû à la faiblesse de l'aspect social de notre condition, et devra être reproduit dans un environnement social plus écologique.
- Par ailleurs, dans les deux études il manque une situation contrôle dans laquelle l'indice serait non-fiable à 80% de façon stable. Cette condition nous permettrait d'identifier les difficultés dues au caractère instable et celles dues au caractère non fiable. L'absence de cette condition est due au fait qu'au moment où nous avons mis au point le protocole nous avons voulu rester au plus près de la tâche de Behrens, qui avait déjà été testée chez des sujets contrôles. Par ailleurs nous étions limités par la durée de l'expérience, qui était déjà importante.
- Ces deux études seraient enrichies par un travail plus important sur les modèles. Les modèles présentés dans la partie comportementale n'ont pas été utilisés dans la partie IRM. Pour une question de temps, le travail s'est focalisé sur un modèle adapté du travail de Mathys et al. (2011). Ce modèle a été appliqué, mais il n'a pas permis de proposer des paramètres pertinents pour l'analyse IRM. Ce travail axé sur les modèles va être poursuivi par Mateus Joffily et Jérémie Mattout, et devrait donner lieu à une nouvelle publication.
- Les résultats obtenus dans nos deux études ne sont pas entièrement cohérents entre eux. Les deux études ont montré chez les personnes HFA/AS une difficulté à traiter le caractère imprévisible d'une part, et à utiliser les indices contextuels en fonction de leur

pertinence d'autre part. En revanche, les résultats des deux études diffèrent concernant l'influence d'un environnement social. La première étude montrait que la nature sociale de l'environnement affecte le nombre de sujets HFA/AS réussissant la tâche, ce qui n'est pas observé dans la seconde étude. On peut proposer que, comme tous les sujets ont passé la tâche comportementale avant la tâche en IRMf, ils ont eu l'occasion de se familiariser avec l'environnement social. Cette familiarisation pourrait aider les personnes avec autisme. Celles-ci pourraient avoir été moins perturbées par cet environnement social lors de la seconde étude.

6. Perspectives : applications thérapeutiques

6.1. Prise en charge comportementale

Nos résultats invitent à axer les thérapies comportementales sur deux points :

- la prise en compte du contexte
- et la capacité à s'adapter aux changements du contexte.

Ces difficultés étant retrouvées aux niveaux cognitifs et sensoriels, il est nécessaire d'avoir une approche pluri-modale. Nous préconisons de garder un cadre d'apprentissage structuré, à l'image des cadres proposés dans les méthodes ABA et TEACCH.

Cette proposition va dans le sens du témoignage de l'un des sujets HFA/AS qui a participé à notre expérience : « je peux m'adapter à ce qui est imprévisible, mais il me faut du temps. Une fois que l'on m'a laissé gérer cette situation à mon rythme, je peux m'y adapter de plus en plus vite ». L'entraînement pourrait être fait d'abord dans un environnement non-social, puis transposé à un environnement social. Ces thérapies viseraient à « normaliser » les capacités attentionnelles des personnes avec autisme, qui semblent être augmentées ou diminuées selon le contexte (notamment les instructions données aux sujets).

6.2. Stimulation magnétique transcranienne

Récemment, il a été proposé que la stimulation magnétique transcranienne (TMS) puisse également constituer une réponse thérapeutique dans le cadre de l'autisme. Cette technique consiste à appliquer une impulsion magnétique sur l'encéphale, au moyen d'une bobine magnétique. La variation rapide du flux magnétique induit un champ électrique qui modifie l'activité des neurones situés dans le champ magnétique. Une utilisation courante de la TMS est la stimulation répétitive (rTMS) qui consiste à émettre une série d'impulsions pendant un intervalle de temps donné, de façon à modifier durablement l'activité de la région visée. Dans une première étude, Sokhadze et collaborateurs (2009) avaient utilisé un paradigme oddball visuel, dans lequel le sujet devait appuyer sur un bouton lorsqu'il voyait la lettre « X » (qui apparaissait dans seulement 25% des essais). Il devait ignorer la lettre « O »

(qui apparaissait dans 50% des essais) ainsi que les distracteurs qui apparaissaient dans les autres essais. Les personnes avec autisme présentaient des potentiels évoqués précoces augmentés et prolongés en réponse aux nouveaux distracteurs, suggérant qu'elles ont besoin d'un traitement plus important que les contrôles pour différencier parmi les stimuli nouveaux les cibles et non-cibles. Des potentiels évoqués tardifs (P2a, N200, P3a) retardés étaient également observés en réponse à de nouveaux distracteurs, indiquant une difficulté à s'orienter vers les nouveaux stimuli.

Suite à ces premiers résultats, Sokhadze et collaborateurs ont testé l'effet de la rTMS à basse fréquence (0,5 Hz), appliquée au cortex préfrontal dorsolatéral bilatéral une fois par semaine pendant douze semaines (6 semaines de stimulation d'un côté et 6 semaines de l'autre) (Casanova et al., 2012). La rTMS à basse fréquence (1Hz) a pour effet d'inhiber cette région connue pour être impliquée dans les processus attentionnels. Après rTMS, une amélioration des performances et une normalisation des potentiels évoqués ont été observées. Cette normalisation se traduisait par une diminution de l'amplitude des potentiels évoqués précoces en réponse aux nouveaux distracteurs et une augmentation de leur amplitude en réponse aux stimuli cibles, ainsi que par une meilleure sélectivité des potentiels tardifs en réponse aux stimuli cibles. De façon intéressante, après les trois semaines de rTMS, une diminution des comportements répétitifs était également rapportée chez les sujets avec autisme.

L'utilisation de la rTMS produit des résultats encourageants concernant le traitement des changements sensoriels du contexte. L'hypoactivation du réseau attentionnel observée dans notre seconde étude suggère qu'une stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral (principalement droit) et du gyrus angulaire droit pourrait être associée à un meilleur traitement des changements des probabilités associées au contexte. Des améliorations comportementales, concernant notamment la résistance au changement et les comportements répétitifs et stéréotypés seraient également attendues. Contrairement à l'étude de Casanova qui visait à diminuer un traitement sensoriel des changements trop important, il serait intéressant dans notre cas d'augmenter le traitement cognitif des changements à l'aide de la rTMS à haute fréquence (>5Hz), qui a un effet excitateur. La rTMS à haute fréquence, appliquée au cortex préfrontal, a été utilisée pour traiter les symptômes négatifs de la schizophrénie, proches de l'autisme (retrait social), mais ses résultats restent mitigés (Barr et al., 2012; Cohen et al., 1999). Toute la difficulté réside dans l'amélioration des deux traitements (sensoriel et cognitif) à la fois, malgré le fait que le traitement sensoriel des changements est associé à une activation plus importante du cortex préfrontal dorso-latéral chez les personnes avec autisme, tandis que le traitement cognitif est associé à une activation moins importante de cette même région chez ces personnes. On a vu plus haut que les instructions données aux sujets HFA/AS modulent leurs réponses

attentionnelles et pourraient jouer un rôle important sur le fait que l'on observe une hypo- ou une hyper-activation du réseau attentionnel chez ces personnes. Les perspectives quant à l'utilisation de la TMS restent donc complexes dans cette pathologie.

6.3. Traitement pharmaceutique

- La piste dopaminergique

Dans une étude présentée au congrès Human Brain Mapping (2013), Andreea Diaconescu et ses collaborateurs ont étudié l'influence du taux de dopamine sur l'activation cérébrale, dans une tâche adaptée de la tâche de Behrens et al. (2008), très proche de la notre (Diaconescu et al., 2013). La catéchol-O-méthyltransférase (COMT) est une enzyme impliquée dans la dégradation des catécholamines, et notamment de la dopamine. Le gène codant la COMT peut être présent sous différentes formes. Le polymorphisme le plus étudié porte sur la présence de Valine ou de Méthionine en position 158. La variante « Valine » (désignée par la forme Val/Val) catabolise la dopamine quatre fois plus vite que la variante « Méthionine » (Met/Met), ce qui se traduit par beaucoup moins de dopamine au niveau synaptique chez ces sujets Val/Val.

A l'aide d'un modèle adapté de Mathys et al. (2011), les auteurs ont modélisé les attentes du sujet vis-à-vis du conseil. Quand le conseil était plus mauvais que ce à quoi s'attendait le sujet, les sujets Met/Met (taux de dopamine élevé) activaient moins le cortex préfrontal dorsomedial et le fusiforme que les Val/Val (taux de dopamine faible). Quand le conseil était meilleur que ce à quoi s'attendait le sujet, les sujets Met/Met (taux de dopamine élevé) montraient une activation plus importante du cortex préfrontal dorsolateral. Des concentrations élevées de dopamine étaient donc associées à une activité réduite dans le cortex préfrontal dorsomédial en réponse à une erreur de prédiction négative sociale tandis que le traitement des erreurs de prédiction positives sociales dans le cortex préfrontal dorsolatéral induit des réponses plus fortes chez les sujets présentant des niveaux élevés de dopamine. Ces résultats indiquent que la dopamine joue un rôle dans l'apprentissage social.

Il serait donc possible d'augmenter le traitement des expériences sociales positives et de diminuer celui des expériences sociales négatives en administrant aux sujets un agoniste dopaminergique. Le rôle du système dopaminergique dans l'autisme est néanmoins complexe. L'administration d'un antagoniste dopaminergique (l'halopéridol) a montré des résultats positifs en améliorant les stéréotypies et la socialisation chez des enfants avec autisme (Campbell et al., 1979 ; Anderson et al., 1989). L'administration d'un agoniste dopaminergique, la bromocriptine (Simon-Soret & Borenstein, 1987), et celle d'un agoniste dopaminergique partiel, l'aripiprazole (Stigler et al., 2004), ont provoqué une amélioration globale de la symptomatologie chez des enfants avec autisme. Il semblerait que les agonistes dopaminergiques aient principalement un effet sur les troubles de l'attention et

l'hyperactivité, tandis que les antagonistes agiraient sur les comportements d'inhibition (Dollfus et al., 1992). D'autres études se sont penchées sur le rôle de la dopamine dans l'autisme sans qu'aucune réponse claire n'ait pu être apportée. Il est donc peut-être un peu trop tôt pour envisager d'agir sur le système dopaminergique dans le but d'améliorer l'apprentissage social dans le cadre de l'autisme.

On a vu en introduction que selon Yu et Dayan (2005), deux neurotransmetteurs distincts sont en jeu quand le sujet se trouve en situation d'incertitude, selon que celle-ci est attendue ou non. L'acétylcholine signalerait l'incertitude attendue, tandis que la noradrénaline signalerait l'incertitude inattendue. D'après les auteurs, l'acétylcholine comme la noradrénaline jouent un rôle dans la plasticité cérébrale liée à l'expérience, permettant de modifier les représentations internes selon l'expérience. Est-il possible d'agir sur l'un de ces deux systèmes de neurotransmetteurs pour améliorer les capacités des personnes avec autisme à s'adapter à un environnement imprévisible ?

- La Noradrénaline

Aucune différence n'a été montrée entre les taux plasmatiques de noradrénaline de personnes avec autisme et de sujets contrôles (Minderaa et al., 1994). Pourtant, le propranolol, un antagoniste adrénergique, semble améliorer la flexibilité cognitive des personnes avec autisme. Cette action serait due à une diminution du rapport signal sur bruit de l'activité neuronale, ce qui aurait pour effet d'augmenter la flexibilité cognitive. Le propanolol a montré un effet positif sur la résolution de problème (Beversdorf et al., 2008), sur la fluence verbale (Beversdorf et al., 2011) et sur la connectivité entre le cortex frontal inférieur gauche (impliqué dans des tâches de langage) et le gyrus fusiforme gauche (impliqué dans la reconnaissance visuelle de la forme des mots). Si ces effets semblent encourageants, il ne semble pas adéquat d'augmenter le taux de noradrénaline pour améliorer le codage de l'incertitude inattendue chez les personnes avec autisme.

- Acétylcholine : des résultats sur l'animal

La piste de l'acétylcholine semble la plus prometteuse. Impliquée dans le codage de l'incertitude attendue (Yu & Dayan, 2005), elle est également en jeu dans les processus attentionnels (Hasselmo & McGaughy, 2004). Un lien entre l'activité cholinergique au niveau du réseau fronto-pariétal (mesurée à l'aide d'une microdialyse permettant de doser l'acétylcholine) et la performance dans une tâche attentionnelle a ainsi été montré chez le rat (Arnold et al., 2002).

Les patients atteints de la maladie d'Alzheimer présentent à la fois un hypofonctionnement du système cholinergique (pour revue voir Schliebs & Arendt, 2011) et des troubles de l'attention. Un inhibiteur de la cholinestérase (le donepezil), qui a pour effet d'augmenter le

taux extracellulaire d'acétylcholine, a été proposé à des patients atteints de la maladie d'Alzheimer. Ce traitement a montré des résultats positifs sur les fonctions exécutives et attentionnelles (évaluées à l'aide du test de STROOP) (Bohnen et al., 2005).

Des anomalies du système cholinergique ont également été rapportées dans l'autisme. Une plus faible concentration de la choline (Friedman et al., 2006), un précurseur de l'acétylcholine, ainsi qu'un nombre moins important de récepteurs cholinergiques (Perry et al., 2001) ont été notés chez les personnes avec autisme. McTighe et collaborateurs (2013) ont observé des troubles de l'attention et de l'apprentissage, et une néophobie importante (qui rappelle la résistance au changement observée chez les personnes autistes) chez un modèle animal de l'autisme (les souris BTBR, qui présentent à la fois des comportements répétitifs et des déficits concernant les interactions sociales). Ces animaux présentaient également des taux d'acétylcholine moins importants que les contrôles (McTighe et al., 2013). Tout récemment, Karvat et collaborateurs ont testé l'effet du donepezil (un inhibiteur de la cholinestérase) chez ce même modèle animal de l'autisme. Ils ont alors constaté une amélioration comportementale, concernant à la fois la rigidité cognitive et le comportement social (Karvat & Kimchi, 2013). Cette piste, toute nouvelle (l'article de Karvat et al. est sorti le 7 octobre dernier), devra être confirmée chez l'animal avant que l'on envisage les premiers tests chez l'homme. Le fait que les bénéfices concernent autant la flexibilité comportementale (notamment l'adaptation à un changement de l'environnement) que le comportement social la rend particulièrement intéressante.

Par ailleurs, le fait que l'augmentation du taux d'acétylcholine améliore la capacité des animaux à s'adapter à un changement de l'environnement (qui correspond à un cas d'incertitude inattendue) tend à montrer que la distinction proposée par Yu et Dayan entre incertitude attendue (qui serait codée par l'acétylcholine) et incertitude inattendue (qui serait codée par la noradrénaline) est trop arbitraire. L'acétylcholine permettrait de modifier les représentations internes selon l'expérience, quel que soit le type d'incertitude rencontré.

7. Conclusion

Si la prise de décision dans un environnement social a été largement étudiée dans l'autisme, la résistance au changement observée chez les personnes avec autisme reste mal comprise. Le caractère novateur de cette thèse réside dans son sujet d'étude. En effet, l'influence du caractère imprévisible du contexte et son interaction avec la nature sociale de l'environnement, n'avaient jamais été étudiées au niveau cognitif dans le cadre de l'autisme.

Le monde social est par essence fortement incertain, dans la mesure où les informations peuvent varier rapidement et de façon imprévisible, et il est essentiel de pouvoir s'y adapter. La question posée ici était de savoir si c'est l'aspect social, ou bien l'aspect imprévisible, qui pose problème aux personnes avec autisme dans les interactions sociales.

Nos résultats ont montré que, dans notre tâche, les difficultés rencontrées par les personnes avec autisme dans un environnement social tiennent plus à son caractère imprévisible qu'à son aspect social. Les données en IRMf ont montré que ces personnes mobilisent moins le réseau attentionnel fronto-pariétal que les personnes neurotypiques dans un contexte incertain (qu'il soit social ou non). A cela s'ajoute une difficulté globale à intégrer les indices contextuels dans la prise de décision, difficulté elle-aussi liée à un plus faible engagement du réseau attentionnel chez les personnes avec autisme. Par ailleurs, dans un environnement social les aires cérébrales dédiées au traitement des émotions sont moins sollicitées chez ces personnes.

Ces résultats invitent à entraîner spécifiquement les personnes avec autisme à s'adapter à un contexte imprévisible. Les difficultés expérimentées par ces personnes dans un environnement imprévisible sont retrouvées aux niveaux cognitifs et sensoriels : il est donc nécessaire de procéder à une approche pluri-modale.

Par ailleurs, de récents résultats obtenus sur des modèles animaux de l'autisme suggèrent qu'une augmentation du taux d'acétylcholine améliorerait la capacité à s'adapter à un changement de l'environnement. Le fait que les bénéfices concernent autant la flexibilité comportementale (notamment l'adaptation à un changement de l'environnement) que le comportement social rend cette piste particulièrement intéressante pour les recherches futures.

REFERENCES

Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, *9*(5), 341‑355. doi:10.1038/nrg2346

Allman, J. M., Watson, K. K., Tetreault, N. A., & Hakeem, A. Y. (2005). Intuition and autism: a possible role for Von Economo neurons. *Trends in Cognitive Sciences*, *9*(8), 367‑373. doi:10.1016/j.tics.2005.06.008

Ames, C. S., & Jarrold, C. (2007). The problem with using eye-gaze to infer desire: a deficit of cue inference in children with autism spectrum disorder? *Journal of autism and developmental disorders*, *37*(9), 1761‑1775. doi:10.1007/s10803-006-0309-5

Andari, E., Duhamel, J.-R., 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*(9), 4389‑4394. doi:10.1073/pnas.0910249107

Anderson, L. T., Campbell, M., Adams, P., Small, A. M., Perry, R., & Shell, J. (1989). The effects of haloperidol on discrimination learning and behavioral symptoms in autistic children. *Journal of autism and developmental disorders*, *19*(2), 227‑239.

Andreoni, J., & Petrie, R. (2004). Public goods experiments without confidentiality: a glimpse into fund-raising. *Journal of Public Economics*, *88*(7-8), 1605‑1623.

Arnold, H. M., Burk, J. A., Hodgson, E. M., Sarter, M., & Bruno, J. P. (2002). Differential cortical acetylcholine release in rats performing a sustained attention task versus behavioral control tasks that do not explicitly tax attention. *Neuroscience*, *114*(2), 451‑460.

Artoni, S., Buzzi, M. C., Buzzi, M., Fenili, C., & Mencarini, S. (2011). Accessible Education for Autistic Children: ABA-Based Didactic Software. In C. Stephanidis (Éd.), *Universal Access in Human-Computer Interaction. Applications and Services* (p. 511‑520). Springer Berlin Heidelberg.

Baio, J. (2008). Prevalence of Autism Spectrum Disorders — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 14 Sites, United States, 2008.

Baker, A. E. Z., Lane, A., Angley, M. T., & Young, R. L. (2008). The relationship between sensory processing patterns and behavioural responsiveness in autistic disorder: a pilot study. *Journal of autism and developmental disorders*, *38*(5), 867‑875. doi:10.1007/s10803-007-0459-0

Barnard, L., Muldoon, K., Hasan, R., O'Brien, G., & Stewart, M. (2008). Profiling executive dysfunction in adults with autism and comorbid learning disability. *Autism*, *12*(2), 125‑141. doi:10.1177/1362361307088486

Baron-Cohen, S, Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a « theory of mind »? *Cognition*, *21*(1), 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*(1), 5‑17.

Baron-Cohen, Simon. (1991). The development of a theory of mind in autism: Deviance and delay? *Psychiatric Clinics of North America*, *14*(1), 33‑51.

Baron-Cohen, Simon. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in cognitive sciences*, *6*(6), 248‑254.

Barr, M. S., Farzan, F., Tran, L. C., Fitzgerald, P. B., & Daskalakis, Z. J. (2012). A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain stimulation*, *5*(3), 337‑346. doi:10.1016/j.brs.2011.06.003

Bastiaansen, J. A., Thioux, M., Nanetti, L., van der Gaag, C., Ketelaars, C., Minderaa, R., & Keysers, C. (2011). Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, *69*(9), 832-838. doi:10.1016/j.biopsych.2010.11.007

Bateson, M., Nettle, D., & Roberts, G. (2006). Cues of being watched enhance cooperation in a real-world setting. *Biology Letters*, *2*(3), 412-414. doi:10.1098/rsbl.2006.0509

Bault, N., Coricelli, G., & Rustichini, A. (2008). Interdependent utilities: how social ranking affects choice behavior. *PLoS ONE*, *3*(10), e3477.

Bault, Nadège, Joffily, M., Rustichini, A., & Coricelli, G. (2011). Medial prefrontal cortex and striatum mediate the influence of social comparison on the decision process. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(38), 16044-16049. doi:10.1073/pnas.1100892108

Baumgartner, T., Heinrichs, M., Vonlanthen, A., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2008). Oxytocin Shapes the Neural Circuitry of Trust and Trust Adaptation in Humans. *Neuron*, *58*(4), 639-650. doi:10.1016/j.neuron.2008.04.009

Behrens, T. E. J., Hunt, L. T., Woolrich, M. W., & Rushworth, M. F. S. (2008). Associative learning of social value. *Nature*, *456*(7219), 245-249. doi:10.1038/nature07538

Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. S. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature neuroscience*, *10*(9), 1214-1221. doi:10.1038/nn1954

Belmonte, M. K., & Yurgelun-Todd, D. A. (2003). Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Cognitive Brain Research*, *17*(3), 651-664. doi:10.1016/S0926-6410(03)00189-7

Berg, J., Dickhaut, J., & McCabe, K. (1995). Trust, Reciprocity, and Social History. *Games and Economic Behavior*, *10*(1), 122-142. doi:10.1006/game.1995.1027

Bernier, R., Dawson, G., Webb, S., & Murias, M. (2007). EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain and cognition*, *64*(3), 228-237. doi:10.1016/j.bandc.2007.03.004

Berns, G. S., McClure, S. M., Pagnoni, G., & Montague, P. R. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *21*(8), 2793-2798.

Beversdorf, D. Q., Carpenter, A. L., Miller, R. F., Cios, J. S., & Hillier, A. (2008). Effect of propranolol on verbal problem solving in autism spectrum disorder. *Neurocase*, *14*(4), 378-383. doi:10.1080/13554790802368661

Beversdorf, D. Q., Saklayen, S., Higgins, K. F., Bodner, K. E., Kanne, S. M., & Christ, S. E. (2011). Effect of propranolol on word fluency in autism. *Cognitive and behavioral neurology: official journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *24*(1), 11-17. doi:10.1097/WNN.0b013e318204d20e

Bird, G., Catmur, C., Silani, G., Frith, C., & Frith, U. (2006). Attention does not modulate neural responses to social stimuli in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *31*(4), 1614-1624. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.02.037

Birrell, J. M., & Brown, V. J. (2000). Medial frontal cortex mediates perceptual attentional set shifting in the rat. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *20*(11), 4320-4324.

Bishop, S. L., Richler, J., & Lord, C. (2006). Association between restricted and repetitive behaviors and nonverbal IQ in children with autism spectrum disorders. *Child neuropsychology: a journal on normal and abnormal development in childhood and adolescence*, *12*(4-5), 247-267. doi:10.1080/09297040600630288

Blackerby, R. F. (1993). Application of Chaos Theory to Psychological Models. *Thesis (PH.D.)--THE UNIVERSITY OF TEXAS AT AUSTIN, 1993.Source: Dissertation Abstracts International, Volume: 54-04, Section: A, page: 1285.*

Bohnen, N., Kaufer, D., Hendrickson, R., Ivanco, L., Lopresti, B., Koeppe, R., … Moore, R. (2005). Degree of inhibition of cortical acetylcholinesterase activity and cognitive effects by donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *76*(3), 315‑319. doi:10.1136/jnnp.2004.038729

Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in cognitive sciences*, *8*(12), 539‑546. doi:10.1016/j.tics.2004.10.003

Bowler, D. M. (1992). « Theory of mind » in Asperger's syndrome. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *33*(5), 877‑893.

Brand, M., Fujiwara, E., Borsutzky, S., Kalbe, E., Kessler, J., & Markowitsch, H. J. (2005). Decision-making deficits of korsakoff patients in a new gambling task with explicit rules: associations with executive functions. *Neuropsychology*, *19*(3), 267‑277. doi:10.1037/0894-4105.19.3.267

Brent, E., Rios, P., Happé, F., & Charman, T. (2004). Performance of children with autism spectrum disorder on advanced theory of mind tasks. *Autism: the international journal of research and practice*, *8*(3), 283‑299. doi:10.1177/1362361304045217

Brisson, J., Warreyn, P., Serres, J., Foussier, S., & Adrien-Louis, J. (2012). Motor anticipation failure in infants with autism: a retrospective analysis of feeding situations. *Autism: the international journal of research and practice*, *16*(4), 420‑429. doi:10.1177/1362361311423385

Brock, J. (2012). Alternative Bayesian accounts of autistic perception: comment on Pellicano and Burr. *Trends in cognitive sciences*, *16*(12), 573‑574; author reply 574‑575. doi:10.1016/j.tics.2012.10.005

Campbell, M., Anderson, L. T., & Meier, M. (1979). A comparison of haloperidol, behavior therapy, and their interaction in autistic children [proceedings]. *Psychopharmacology bulletin*, *15*(2), 84‑86.

Caruana, F., Jezzini, A., Sbriscia-Fioretti, B., Rizzolatti, G., & Gallese, V. (2011). Emotional and Social Behaviors Elicited by Electrical Stimulation of the Insula in the Macaque Monkey. *Current Biology*, *21*(3), 195‑199. doi:10.1016/j.cub.2010.12.042

Casanova, M. F., Baruth, J. M., El-Baz, A., Tasman, A., Sears, L., & Sokhadze, E. (2012). Repetitive transcanial magnetic stimulation (RTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism. *Translational Neuroscience*, *3*(2), 170‑180. doi:10.2478/s13380-012-0022-0

Castelli, F., Frith, C., Happé, 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*(Pt 8), 1839‑1849.

Cattaneo, L., Fabbri-Destro, M., Boria, S., Pieraccini, C., Monti, A., Cossu, G., & Rizzolatti, G. (2007). Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *104*(45), 17825‑17830. doi:10.1073/pnas.0706273104

Cattaneo, Z., Silvanto, J., Pascual-Leone, A., & Battelli, L. (2009). The role of the angular gyrus in the modulation of visuospatial attention by the mental number line. *NeuroImage*, *44*(2), 563‑568. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.09.003

Causse, M., Péran, P., Dehais, F., Caravasso, C. F., Zeffiro, T., Sabatini, U., & Pastor, J. (2013). Affective decision making under uncertainty during a plausible aviation task: An fMRI study. *NeuroImage*, *71C*, 19‑29. doi:10.1016/j.neuroimage.2012.12.060

Centelles, L., Assaiante, C., Nazarian, B., Anton, J.-L., & Schmitz, C. (2011). Recruitment of Both the Mirror and the Mentalizing Networks When Observing Social Interactions Depicted by Point-Lights: A Neuroimaging Study. *PLoS ONE*, *6*(1), e15749. doi:10.1371/journal.pone.0015749

Chambers, C. D., Payne, J. M., Stokes, M. G., & Mattingley, J. B. (2004). Fast and slow parietal pathways mediate spatial attention. *Nature Neuroscience*, *7*(3), 217‑218. doi:10.1038/nn1203

Charlop-Christy, M. H., Carpenter, M., Le, L., LeBlanc, L. A., & Kellet, K. (2002). Using the picture exchange communication system (PECS) with children with autism: assessment of PECS acquisition, speech, social-communicative behavior, and problem behavior. *Journal of Applied Behavior Analysis*, *35*(3), 213‑231. doi:10.1901/jaba.2002.35-213

Cherubini, E., & Ben-Ari, Y. (2011). The immature brain needs GABA to be excited and hyper-excited. *The Journal of physiology*, *589*(Pt 10), 2655‑2656. doi:10.1113/jphysiol.2011.208884

Chevallier, C., Kohls, G., Troiani, V., Brodkin, E. S., & Schultz, R. T. (2012). The social motivation theory of autism. *Trends in cognitive sciences*, *16*(4), 231‑239. doi:10.1016/j.tics.2012.02.007

Chevallier, C., Molesworth, C., & Happé, F. (2012). Diminished Social Motivation Negatively Impacts Reputation Management: Autism Spectrum Disorders as a Case in Point. *PLoS ONE*, *7*(1), e31107. doi:10.1371/journal.pone.0031107

Chong, T. T.-J., Cunnington, R., Williams, M. A., Kanwisher, N., & Mattingley, J. B. (2008). fMRI adaptation reveals mirror neurons in human inferior parietal cortex. *Current biology: CB*, *18*(20), 1576‑1580. doi:10.1016/j.cub.2008.08.068

Clery, H., Roux, S., Houy-Durand, E., Bonnet-Brilhault, F., Bruneau, N., & Gomot, M. (2013). Electrophysiological evidence of atypical visual change detection in adults with autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. doi:10.3389/fnhum.2013.00062

Cohen, E., Bernardo, M., Masana, J., Arrufat, F., Navarro, V., Valls-Sole, J., … Lomena, F. (1999). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *67*(1), 129‑130.

Committee on Children With Disabilities. (2001). American Academy of Pediatrics: The pediatrician's role in the diagnosis and management of autistic spectrum disorder in children. *Pediatrics*, *107*(5), 1221‑1226.

Coricelli, G., & Rustichini, A. (2010). Counterfactual thinking and emotions: regret and envy learning. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, *365*(1538), 241‑247. doi:10.1098/rstb.2009.0159

Croxson, P. L., Walton, M. E., O'Reilly, J. X., Behrens, T. E. J., & Rushworth, M. F. S. (2009). Effort-Based Cost–Benefit Valuation and the Human Brain. *The Journal of Neuroscience*, *29*(14), 4531‑4541. doi:10.1523/JNEUROSCI.4515-08.2009

Cuthbertson, K. (2000). *Économie financière quantitative: actions, obligations et taux de change*. De Boeck Supérieur.

Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2006). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, *9*(1), 28‑30. doi:10.1038/nn1611

Dawson, G., Meltzoff, A. N., Osterling, J., Rinaldi, J., & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of autism and developmental disorders*, *28*(6), 479‑485.

De Martino, B., Harrison, N. A., Knafo, S., Bird, G., & Dolan, R. J. (2008). Explaining enhanced logical consistency during decision making in autism. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *28*(42), 10746‑10750. doi:10.1523/JNEUROSCI.2895-08.2008

Diaconescu, A. O., Mathys, C., Weber, L. A. E., & Stephan, K. E. (2013). Model-based neurogenetic characterization of social information processing in an interactive game. Organization for Human Brain Mapping.

Dobbins, I. G., Jaeger, A., Studer, B., & Simons, J. S. (2012). Use of explicit memory cues following parietal lobe lesions. *Neuropsychologia*, *50*(13), 2992‑3003. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.037

Dollfus, S., Petit, M., Menard, J. F., & Lesieur, P. (1992). Amisulpride versus bromocriptine in infantile autism: A controlled crossover comparative study of two drugs with opposite effects on dopaminergic function. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *22*(1), 47‑60. doi:10.1007/BF01046402

DSM-IV-TR Diagnoses with changed criteria. (2000) (American Psychiatric Press.).

Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., … Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature genetics*, *39*(1), 25‑27. doi:10.1038/ng1933

Edelson, M. G. (2006). Are the Majority of Children With Autism Mentally Retarded? A Systematic Evaluation of the Data. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, *21*(2), 66‑83. doi:10.1177/10883576060210020301

Ellsberg, D. (1961). Risk, Ambiguity, and the Savage Axioms. *The Quarterly Journal of Economics*, *75*(4), 643. doi:10.2307/1884324

Engell, A. D., Nummenmaa, L., Oosterhof, N. N., Henson, R. N., Haxby, J. V., & Calder, A. J. (2010). Differential activation of frontoparietal attention networks by social and symbolic spatial cues. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *5*(4), 432‑440. doi:10.1093/scan/nsq008

Engelmann, J. B., Capra, C. M., Noussair, C., & Berns, G. S. (2009). Expert Financial Advice Neurobiologically « Offloads » Financial Decision-Making under Risk. *PLoS ONE*, *4*(3), e4957. doi:10.1371/journal.pone.0004957

Esbensen, A. J., Seltzer, M. M., Lam, K. S. L., & Bodfish, J. W. (2009). Age-related differences in restricted repetitive behaviors in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, *39*(1), 57‑66. doi:10.1007/s10803-008-0599-x

Fabbri-Destro, M., Cattaneo, L., Boria, S., & Rizzolatti, G. (2009). Planning actions in autism. *Experimental brain research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation cérébrale*, *192*(3), 521‑525. doi:10.1007/s00221-008-1578-3

Fan, J., Bernardi, S., Dam, N. T., Anagnostou, E., Gu, X., Martin, L., … Hof, P. R. (2012). Functional deficits of the attentional networks in autism. *Brain and behavior*, *2*(5), 647‑660. doi:10.1002/brb3.90

Fan, Y.-T., Decety, J., Yang, C.-Y., Liu, J.-L., & Cheng, Y. (2010). Unbroken mirror neurons in autism spectrum disorders. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *51*(9), 981‑988. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02269.x

Fecteau, S., Mottron, L., Berthiaume, C., & Burack, J. A. (2003). Developmental changes of autistic symptoms. *Autism: the international journal of research and practice*, *7*(3), 255‑268.

Fett, A.-K. J., Gromann, P. M., Giampietro, V., Shergill, S. S., & Krabbendam, L. (2013). Default distrust? An fMRI investigation of the neural development of trust and cooperation. *Social cognitive and affective neuroscience*. doi:10.1093/scan/nss144

Folstein, S., & Rutter, M. (1977). Infantile Autism: A Genetic Study of 21 Twin Pairs. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *18*(4), 297–321. doi:10.1111/j.1469-7610.1977.tb00443.x

Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, *65*(6), 591‑598. doi:10.1203/PDR.0b013e31819e7203

Fombonne, E. (2010). Estimated prevalence of autism spectrum conditions in Cambridgeshire is over 1%. *Evidence-based mental health*, *13*(1), 32. doi:10.1136/ebmh.13.1.32

Friedman, S. D., Shaw, D. W. W., Artru, A. A., Dawson, G., Petropoulos, H., & Dager, S. R. (2006). Gray and white matter brain chemistry in young children with autism. *Archives of general psychiatry*, *63*(7), 786-794. doi:10.1001/archpsyc.63.7.786

Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature reviews. Neuroscience*, *11*(2), 127-138. doi:10.1038/nrn2787

Frith, U. (1989). *Autism: explaining the Enigma*. Blackwell.

Frith, U. (2001). Mind blindness and the brain in autism. *Neuron*, *32*(6), 969-979.

Frith, Uta. (1970). Studies in pattern detection in normal and autistic children: II. Reproduction and production of color sequences. *Journal of Experimental Child Psychology*, *10*(1), 120-135. doi:10.1016/0022-0965(70)90049-4

Funamizu, A., Ito, M., Doya, K., Kanzaki, R., & Takahashi, H. (2012). Uncertainty in action-value estimation affects both action choice and learning rate of the choice behaviors of rats. *The European journal of neuroscience*, *35*(7), 1180-1189. doi:10.1111/j.1460-9568.2012.08025.x

Gallese, V., Keysers, C., & Rizzolatti, G. (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *8*(9), 396-403. doi:10.1016/j.tics.2004.07.002

Geurts, H. M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, *13*(2), 74-82. doi:10.1016/j.tics.2008.11.006

Geurts, H. M., Luman, M., & van Meel, C. S. (2008). What's in a game: the effect of social motivation on interference control in boys with ADHD and autism spectrum disorders. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *49*(8), 848-857. doi:10.1111/j.1469-7610.2008.01916.x

Gomot, M., Belmonte, M. K., Bullmore, E. T., Bernard, F. A., & Baron-Cohen, S. (2008). Brain hyper-reactivity to auditory novel targets in children with high-functioning autism. *Brain: a journal of neurology*, *131*(Pt 9), 2479-2488. doi:10.1093/brain/awn172

Gomot, M., & Wicker, B. (2012). A challenging, unpredictable world for people with Autism Spectrum Disorder. *International Journal of Psychophysiology*, *83*(2), 240-247. doi:10.1016/j.ijpsycho.2011.09.017

Grabner, R. H., Ansari, D., Koschutnig, K., Reishofer, G., & Ebner, F. (2011). The function of the left angular gyrus in mental arithmetic: Evidence from the associative confusion effect. *Human brain mapping*. doi:10.1002/hbm.21489

Green, L., Fein, D., Modahl, C., Feinstein, C., Waterhouse, L., & Morris, M. (2001). Oxytocin and autistic disorder: alterations in peptide forms. *Biological psychiatry*, *50*(8), 609-613.

Guastella, A. J., Mitchell, P. B., & Dadds, M. R. (2008). Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological psychiatry*, *63*(1), 3-5. doi:10.1016/j.biopsych.2007.06.026

Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2006). Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *16*(9), 1276-1282. doi:10.1093/cercor/bhj069

Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2007). Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Human brain mapping*, *28*(5), 441-449. doi:10.1002/hbm.20283

Haley, K. J., & Fessler, D. M. T. (2005). Nobody's watching? *Evolution and Human Behavior*, *26*(3), 245-256. doi:10.1016/j.evolhumbehav.2005.01.002

Hall, G., & Pearce, J. M. (1979). Latent inhibition of a CS during CS-US pairings. *Journal of experimental psychology. Animal behavior processes*, *5*(1), 31-42.

Hampton, A. N., Bossaerts, P., & O'Doherty, J. P. (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*(18), 6741-6746. doi:10.1073/pnas.0711099105

Happé. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends in cognitive sciences*, *3*(6), 216-222.

Happé, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, *36*(1), 5-25. doi:10.1007/s10803-005-0039-0

Happé, F. G. (1993). Communicative competence and theory of mind in autism: a test of relevance theory. *Cognition*, *48*(2), 101-119.

Happé, F. G. E. (1995). The Role of Age and Verbal Ability in the Theory of Mind Task Performance of Subjects with Autism. *Child Development*, *66*(3), 843–855. doi:10.1111/j.1467-8624.1995.tb00909.x

Hari, R., Forss, N., Avikainen, S., Kirveskari, E., Salenius, S., & Rizzolatti, G. (1998). Activation of human primary motor cortex during action observation: a neuromagnetic study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *95*(25), 15061-15065.

HAS. (2012). Haute Autorité de Santé - Autisme et autres troubles envahissants du développement : interventions éducatives et thérapeutiques coordonnées chez l'enfant et l'adolescent.

Hasselmo, M. E., & McGaughy, J. (2004). High acetylcholine levels set circuit dynamics for attention and encoding and low acetylcholine levels set dynamics for consolidation. *Progress in brain research*, *145*, 207-231. doi:10.1016/S0079-6123(03)45015-2

Hayden, B. Y., Heilbronner, S. R., Pearson, J. M., & Platt, M. L. (2011). Surprise Signals in Anterior Cingulate Cortex: Neuronal Encoding of Unsigned Reward Prediction Errors Driving Adjustment in Behavior. *The Journal of Neuroscience*, *31*(11), 4178-4187. doi:10.1523/JNEUROSCI.4652-10.2011

Helmhotz, H. (1926). Physiological Optics, Vol. III: The perceptions of Vision. *Optical Society of America*. Rochester.

Hietanen, J. K., Nummenmaa, L., Nyman, M. J., Parkkola, R., & Hämäläinen, H. (2006). Automatic attention orienting by social and symbolic cues activates different neural networks: An fMRI study. *NeuroImage*, *33*(1), 406-413. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.06.048

Hill, E. L., & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*, *44*(14), 2822-2835. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.007

Hill, E. L., Sally, D., & Frith, U. (2004). Does Mentalising Ability Influence Cooperative Decision-making in a Social Dilemma? Introspective Evidence from a Study of Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Consciousness Studies*, *11*(7-8), 144-161.

Hillman, K. L., & Bilkey, D. K. (2010). Neurons in the Rat Anterior Cingulate Cortex Dynamically Encode Cost–Benefit in a Spatial Decision-Making Task. *The Journal of Neuroscience*, *30*(22), 7705-7713. doi:10.1523/JNEUROSCI.1273-10.2010

Huerta, M., Bishop, S. L., Duncan, A., Hus, V., & Lord, C. (2012). Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children With DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1056-1064. doi:10.1176/appi.ajp.2012.12020276

Huettel, S. A., Song, A. W., & McCarthy, G. (2005). Decisions under uncertainty: probabilistic context influences activation of prefrontal and parietal cortices. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *25*(13), 3304-3311. doi:10.1523/JNEUROSCI.5070-04.2005

Hus, V., Pickles, A., Cook, E. H., Jr, Risi, S., & Lord, C. (2007). Using the autism diagnostic interview--revised to increase phenotypic homogeneity in genetic studies of autism. *Biological psychiatry*, *61*(4), 438-448. doi:10.1016/j.biopsych.2006.08.044

Iacoboni, M. (2009). Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annual review of psychology*, *60*, 653‑670. doi:10.1146/annurev.psych.60.110707.163604

Ide, J. S., Shenoy, P., Yu, A. J., & Li, C. R. (2013). Bayesian Prediction and Evaluation in the Anterior Cingulate Cortex. *The Journal of Neuroscience*, *33*(5), 2039‑2047. doi:10.1523/JNEUROSCI.2201-12.2013

Izuma, K., Matsumoto, K., Camerer, C. F., & Adolphs, R. (2011). Insensitivity to social reputation in autism. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *108*(42), 17302‑17307. doi:10.1073/pnas.1107038108

Johnson. (2009, mai 7). *Evidence for a Risk Averse Decision-Making Style in Autism Spectrum Disorders*. Présenté à International Meeting for Autism Research.

Johnson, S. A., Yechiam, E., Murphy, R. R., Queller, S., & Stout, J. C. (2006). Motivational processes and autonomic responsivity in Asperger's disorder: evidence from the Iowa Gambling Task. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *12*(5), 668‑676. doi:10.1017/S1355617706060802

Kanner, L. (1968). Autistic disturbances of affective contact. *Acta paedopsychiatrica*, *35*(4), 100‑136.

Kanner, Leo. (1943). *Autistic disturbances of affective contact*.

Karvat, G., & Kimchi, T. (2013). Acetylcholine Elevation Relieves Cognitive Rigidity and Social Deficiency in a Mouse Model of Autism. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*. doi:10.1038/npp.2013.274

Keehn, B., Müller, R.-A., & Townsend, J. (2013). Atypical attentional networks and the emergence of autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(2), 164‑183. doi:10.1016/j.neubiorev.2012.11.014

Kennerley, S. W., Walton, M. E., Behrens, T. E. J., Buckley, M. J., & Rushworth, M. F. S. (2006). Optimal decision making and the anterior cingulate cortex. *Nature Neuroscience*, *9*(7), 940‑947. doi:10.1038/nn1724

Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior Cingulate Conflict Monitoring and Adjustments in Control. *Science*, *303*(5660), 1023‑1026. doi:10.1126/science.1089910

Keuken, M. C., Hardie, A., Dorn, B. T., Dev, S., Paulus, M. P., Jonas, K. J., … Pineda, J. A. (2011). The role of the left inferior frontal gyrus in social perception: an rTMS study. *Brain research*, *1383*, 196‑205. doi:10.1016/j.brainres.2011.01.073

Klinkenberg, I., Sambeth, A., & Blokland, A. (2011). Acetylcholine and attention. *Behavioural brain research*, *221*(2), 430‑442. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.033

Kohls, G., Peltzer, J., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2009). Differential effects of social and non-social reward on response inhibition in children and adolescents. *Developmental science*, *12*(4), 614‑625. doi:10.1111/j.1467-7687.2009.00816.x

Kosfeld, M., Heinrichs, M., Zak, P. J., Fischbacher, U., & Fehr, E. (2005). Oxytocin increases trust in humans. *Nature*, *435*(7042), 673‑676. doi:10.1038/nature03701

Krolak-Salmon, P., Hénaff, M.-A., Isnard, J., Tallon-Baudry, C., Guénot, M., Vighetto, A., … Mauguière, F. (2003). An attention modulated response to disgust in human ventral anterior insula. *Annals of neurology*, *53*(4), 446‑453. doi:10.1002/ana.10502

Landry, O., & Burack, J. A. (2009). Visual Orienting Among Persons with Autism Spectrum Disorders. *McGill Journal of Medicine : MJM*, *12*(2).

Landry, R., & Bryson, S. E. (2004). Impaired disengagement of attention in young children with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(6), 1115–1122. doi:10.1111/j.1469-7610.2004.00304.x

Lawson, J. (2003). Depth accessibility difficulties: An alternative conceptualisation of autism spectrum conditions. *Journal for the theory of social behaviour*, *33*(2), 189‑202.

Lee, D. (2013). Decision making: from neuroscience to psychiatry. *Neuron*, *78*(2), 233‑248. doi:10.1016/j.neuron.2013.04.008

Leekam, S. R., López, B., & Moore, C. (2000). Attention and joint attention in preschool children with autism. *Developmental psychology*, *36*(2), 261‑273.

Lelord, G., Cochin, S., Adrien, J. L., Barthélémy, C., & Martineau, J. (1998). [Latent imitation of human movements presented on a videoscopic screen, disclosed by electroencephalographic mapping in the spectator]. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*, *182*(4), 833‑842; discussion 843‑844.

Lemonnier, E., Degrez, C., Phelep, M., Tyzio, R., Josse, F., Grandgeorge, M., … Ben-Ari, Y. (2012). A randomised controlled trial of bumetanide in the treatment of autism in children. *Translational Psychiatry*, *2*(12), e202. doi:10.1038/tp.2012.124

Leslie, A. M. (1987). Pretense and representation: The origins of « theory of mind. » *Psychological Review*, *94*(4), 412‑426. doi:10.1037/0033-295X.94.4.412

Levy, S. E., Mandell, D. S., & Schultz, R. T. (2009). Autism. *Lancet*, *374*(9701), 1627‑1638. doi:10.1016/S0140-6736(09)61376-3

Logothetis, N. K., Pauls, J., Augath, M., Trinath, T., & Oeltermann, A. (2001). Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, *412*(6843), 150‑157. doi:10.1038/35084005

Lord, C., Rutter, M., Goode, S., Heemsbergen, J., Jordan, H., Mawhood, L., & Schopler, E. (1989). Autism diagnostic observation schedule: A standardized observation of communicative and social behavior. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *19*(2), 185‑212. doi:10.1007/BF02211841

Luke, L., Clare, I. C. H., Ring, H., Redley, M., & Watson, P. (2012). Decision-making difficulties experienced by adults with autism spectrum conditions. *Autism: the international journal of research and practice*, *16*(6), 612‑621. doi:10.1177/1362361311415876

Martineau, J., Andersson, F., Barthélémy, C., Cottier, J.-P., & Destrieux, C. (2010). Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain research*, *1320*, 168‑175. doi:10.1016/j.brainres.2010.01.035

Martineau, J., Cochin, S., Magne, R., & Barthelemy, C. (2008). Impaired cortical activation in autistic children: is the mirror neuron system involved? *International journal of psychophysiology: official journal of the International Organization of Psychophysiology*, *68*(1), 35‑40. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.01.002

Martineau, J., Schmitz, C., Assaiante, C., Blanc, R., & Barthélémy, C. (2004). Impairment of a cortical event-related desynchronisation during a bimanual load-lifting task in children with autistic disorder. *Neuroscience letters*, *367*(3), 298‑303. doi:10.1016/j.neulet.2004.06.018

Mathys, C., Daunizeau, J., Friston, K. J., & Stephan, K. E. (2011). A bayesian foundation for individual learning under uncertainty. *Frontiers in human neuroscience*, *5*, 39. doi:10.3389/fnhum.2011.00039

McClure, S. M., Berns, G. S., & Montague, P. R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, *38*(2), 339‑346.

McPartland, J. C., Reichow, B., & Volkmar, F. R. (2012). Sensitivity and specificity of proposed DSM-5 diagnostic criteria for autism spectrum disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *51*(4), 368‑383. doi:10.1016/j.jaac.2012.01.007

McTighe, S. M., Neal, S. J., Lin, Q., Hughes, Z. A., & Smith, D. G. (2013). The BTBR mouse model of autism spectrum disorders has learning and attentional impairments and alterations in acetylcholine and kynurenic acid in prefrontal cortex. *PloS one*, *8*(4), e62189. doi:10.1371/journal.pone.0062189

Mesibov, G. B., Shea, V., & Schopler, E. (2005). *The TEACCH Approach to Autism Spectrum Disorders*. Springer.

Mikolajczak, M., Pinon, N., Lane, A., de Timary, P., & Luminet, O. (2010). Oxytocin not only increases trust when money is at stake, but also when confidential information is in the balance. *Biological psychology*, *85*(1), 182‑184. doi:10.1016/j.biopsycho.2010.05.010

Minderaa, R. B., Anderson, G. M., Volkmar, F. R., Akkerhuis, G. W., & Cohen, D. J. (1994). Noradrenergic and adrenergic functioning in autism. *Biological psychiatry*, *36*(4), 237‑241.

Mirza, N. R., & Stolerman, I. P. (2000). The role of nicotinic and muscarinic acetylcholine receptors in attention. *Psychopharmacology*, *148*(3), 243‑250. doi:10.1007/s002130050048

Modahl, C., Green, L., Fein, D., Morris, M., Waterhouse, L., Feinstein, C., & Levin, H. (1998). Plasma oxytocin levels in autistic children. *Biological psychiatry*, *43*(4), 270‑277.

Molnar-Szakacs, I., Kaplan, J., Greenfield, P. M., & Iacoboni, M. (2006). Observing complex action sequences: The role of the fronto-parietal mirror neuron system. *NeuroImage*, *33*(3), 923‑935. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.07.035

Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The Genetics of Autism. *Pediatrics*, *113*(5), e472‑e486.

Neumann, I. D. (2008). Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males. *Journal of neuroendocrinology*, *20*(6), 858‑865. doi:10.1111/j.1365-2826.2008.01726.x

Novemsky, N., & Kahneman, D. (2005). The Boundaries of Loss Aversion. *Journal of Marketing Research*, *42*(2), 119‑128. doi:10.1509/jmkr.42.2.119.62292

O'Connor, A. R., Han, S., & Dobbins, I. G. (2010). The Inferior Parietal Lobule and Recognition Memory: Expectancy Violation or Successful Retrieval? *The Journal of Neuroscience*, *30*(8), 2924‑2934. doi:10.1523/JNEUROSCI.4225-09.2010

O'Riordan, M., & Passetti, F. (2006). Discrimination in autism within different sensory modalities. *Journal of autism and developmental disorders*, *36*(5), 665‑675. doi:10.1007/s10803-006-0106-1

Oberman, L. M., Hubbard, E. M., McCleery, J. P., Altschuler, E. L., Ramachandran, V. S., & Pineda, J. A. (2005). EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain research. Cognitive brain research*, *24*(2), 190‑198. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014

Oberman, L. M., Ramachandran, V. S., & Pineda, J. A. (2008). Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: the mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia*, *46*(5), 1558‑1565. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.010

Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., & Tank, D. W. (1990). Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *87*(24), 9868‑9872.

Ojemann, G. A., Ramsey, N. F., & Ojemann, J. (2013). Relation between functional magnetic resonance imaging (fMRI) and single neuron, local field potential (LFP) and electrocorticography (ECoG) activity in human cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*, 34. doi:10.3389/fnhum.2013.00034

Ozaki, T. J. (2011). Frontal-to-Parietal Top-Down Causal Streams along the Dorsal Attention Network Exclusively Mediate Voluntary Orienting of Attention. *PLoS ONE*, *6*(5). doi:10.1371/journal.pone.0020079

Payzan-LeNestour, E., & Bossaerts, P. (2011). Risk, Unexpected Uncertainty, and Estimation Uncertainty: Bayesian Learning in Unstable Settings. *PLoS Comput Biol*, *7*(1), e1001048. doi:10.1371/journal.pcbi.1001048

Pellicano, E., & Burr, D. (2012). When the world becomes « too real »: a Bayesian explanation of autistic perception. *Trends in cognitive sciences*, *16*(10), 504‑510. doi:10.1016/j.tics.2012.08.009

Perry, E. K., Lee, M. L., Martin-Ruiz, C. M., Court, J. A., Volsen, S. G., Merrit, J., … Wenk, G. L. (2001). Cholinergic activity in autism: abnormalities in the cerebral cortex and basal forebrain. *The American journal of psychiatry*, *158*(7), 1058‑1066.

Phillips, J. M., McAlonan, K., Robb, W. G., & Brown, V. J. (2000). Cholinergic neurotransmission influences covert orientation of visuospatial attention in the rat. *Psychopharmacology*, *150*(1), 112‑116.

Picard, F., Sadaghiani, S., Leroy, C., Courvoisier, D. S., Maroy, R., & Bottlaender, M. (2013). High density of nicotinic receptors in the cingulo-insular network. *NeuroImage*, *79*, 42‑51. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.04.074

Preston, D., & Carter, M. (2009). A review of the efficacy of the picture exchange communication system intervention. *Journal of autism and developmental disorders*, *39*(10), 1471‑1486. doi:10.1007/s10803-009-0763-y

Prévost, C., Pessiglione, M., Météreau, E., Cléry-Melin, M.-L., & Dreher, J.-C. (2010). Separate Valuation Subsystems for Delay and Effort Decision Costs. *The Journal of Neuroscience*, *30*(42), 14080‑14090. doi:10.1523/JNEUROSCI.2752-10.2010

Qian, N., & Lipkin, R. M. (2011). A Learning-Style Theory for Understanding Autistic Behaviors. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*. doi:10.3389/fnhum.2011.00077

Raichle, M. E. (1998). Behind the scenes of functional brain imaging: A historical and physiological perspective. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *95*(3), 765‑772.

Rangel, A., Camerer, C., & Montague, P. R. (2008). A framework for studying the neurobiology of value-based decision making. *Nature Reviews Neuroscience*, *9*(7), 545‑556.

Raymaekers, R., Wiersema, J. R., & Roeyers, H. (2009). EEG study of the mirror neuron system in children with high functioning autism. *Brain Research*, *1304*, 113‑121. doi:10.1016/j.brainres.2009.09.068

Rege, M., & Telle, K. (2004). The impact of social approval and framing on cooperation in public good situations. *Journal of Public Economics*, *88*(7–8), 1625‑1644. doi:10.1016/S0047-2727(03)00021-5

Rieucau, G., & Giraldeau, L.-A. (2011). Exploring the costs and benefits of social information use: an appraisal of current experimental evidence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *366*(1567), 949‑957. doi:10.1098/rstb.2010.0325

Rinehart, N. J., Bradshaw, J. L., Brereton, A. V., & Tonge, B. J. (2001). Movement Preparation in High-Functioning Autism and Asperger Disorder: A Serial Choice Reaction Time Task Involving Motor Reprogramming. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*(1), 79‑88. doi:10.1023/A:1005617831035

Rizzolatti, G, Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain research. Cognitive brain research*, *3*(2), 131‑141.

Rizzolatti, Giacomo, Fabbri-Destro, M., & Cattaneo, L. (2009). Mirror neurons and their clinical relevance. *Nature clinical practice. Neurology*, *5*(1), 24‑34. doi:10.1038/ncpneuro0990

Rudebeck, P. H., Walton, M. E., Smyth, A. N., Bannerman, D. M., & Rushworth, M. F. S. (2006). Separate neural pathways process different decision costs. *Nature Neuroscience*, *9*(9), 1161‑1168. doi:10.1038/nn1756

Rushworth, M. F. S., Noonan, M. P., Boorman, E. D., Walton, M. E., & Behrens, T. E. (2011). Frontal cortex and reward-guided learning and decision-making. *Neuron*, *70*(6), 1054‑1069. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.014

Saxe, R., Xiao, D. K., Kovacs, G., Perrett, D. I., & Kanwisher, N. (2004). A region of right posterior superior temporal sulcus responds to observed intentional actions. *Neuropsychologia*, *42*(11), 1435‑1446.

Saxe, Rebecca, & Powell, L. J. (2006). It's the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychological science*, *17*(8), 692‑699. doi:10.1111/j.1467-9280.2006.01768.x

Schipul, S. E., Williams, D. L., Keller, T. A., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2012). Distinctive neural processes during learning in autism. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *22*(4), 937‑950. doi:10.1093/cercor/bhr162

Schliebs, R., & Arendt, T. (2011). The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behavioural brain research*, *221*(2), 555‑563. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.058

Schmitz, C, & Assaiante, C. (2008). Postural control in children with autism spectrum disorder. In: Posture: a key issue in developmental disorders (Mac Keith Press., p. 253‑269). London.

Schmitz, Christina, Martineau, J., Barthélémy, C., & Assaiante, C. (2003). Motor control and children with autism: deficit of anticipatory function? *Neuroscience Letters*, *348*(1), 17‑20. doi:10.1016/S0304-3940(03)00644-X

Schmitz, N., Daly, E., & Murphy, D. (2007). Frontal anatomy and reaction time in Autism. *Neuroscience Letters*, *412*(1), 12‑17. doi:10.1016/j.neulet.2006.07.077

Schulte-Rüther, M., Markowitsch, H. J., Fink, G. R., & Piefke, M. (2007). Mirror neuron and theory of mind mechanisms involved in face-to-face interactions: a functional magnetic resonance imaging approach to empathy. *Journal of cognitive neuroscience*, *19*(8), 1354‑1372. doi:10.1162/jocn.2007.19.8.1354

Simon-Soret, C., & Borenstein, P. (1987). [A trial of bromocriptine in the treatment of infantile autism]. *Presse médicale (Paris, France: 1983)*, *16*(26), 1286.

Sokhadze, E., Baruth, J., Tasman, A., Sears, L., Mathai, G., El-Baz, A., & Casanova, M. F. (2009). Event-related potential study of novelty processing abnormalities in autism. *Applied psychophysiology and biofeedback*, *34*(1), 37‑51. doi:10.1007/s10484-009-9074-5

Staudinger, M. R., Erk, S., Abler, B., & Walter, H. (2009). Cognitive reappraisal modulates expected value and prediction error encoding in the ventral striatum. *NeuroImage*, *47*(2), 713‑721. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.04.095

Stigler, K. A., Posey, D. J., & McDougle, C. J. (2004). Aripiprazole for maladaptive behavior in pervasive developmental disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, *14*(3), 455‑463. doi:10.1089/cap.2004.14.455

Stoit, A. M. B., van Schie, H. T., Riem, M., Meulenbroek, R. G. J., Newman-Norlund, R. D., Slaats-Willemse, D. I. E., … Buitelaar, J. K. (2011). Internal model deficits impair joint action in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *5*(4), 1526‑1537. doi:10.1016/j.rasd.2011.02.016

Sullivan, K., Zaitchik, D., & Tager-Flusberg, H. (1994). Preschoolers can attribute second-order beliefs. *Developmental Psychology*, *30*(3), 395‑402. doi:10.1037/0012-1649.30.3.395

Szapiel SV. (2001). OPtical imaging and its role in clinical neurology. *Archives of Neurology*, *58*(7), 1061‑1065. doi:10.1001/archneur.58.7.1061

Szatmari, P., Georgiades, S., Bryson, S., Zwaigenbaum, L., Roberts, W., Mahoney, W., … Tuff, L. (2006). Investigating the structure of the restricted, repetitive behaviours and interests domain of autism. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, *47*(6), 582‑590. doi:10.1111/j.1469-7610.2005.01537.x

Tager-Flusberg, H. (2007). Evaluating the Theory-of-Mind Hypothesis of Autism. *Current Directions in Psychological Science*, *16*(6), 311‑315. doi:10.1111/j.1467-8721.2007.00527.x

Talati, A., & Hirsch, J. (2005). Functional Specialization within the Medial Frontal Gyrus for Perceptual Go/No-Go Decisions Based on « What, » « When, » and « Where » Related Information: An fMRI Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(7), 981‑993. doi:10.1162/0898929054475226

Tomlin, D., Nedic, A., Prentice, D. A., Holmes, P., & Cohen, J. D. (2013). The neural substrates of social influence on decision making. *PloS one*, *8*(1), e52630. doi:10.1371/journal.pone.0052630

Townsend, J., Harris, N. S., & Courchesne, E. (1996). Visual attention abnormalities in autism: Delayed orienting to location. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *2*(06), 541‑550. doi:10.1017/S1355617700001715

Tversky, A., & Kahneman, D. (1974). Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science (New York, N.Y.)*, *185*(4157), 1124‑1131. doi:10.1126/science.185.4157.1124

Van Overwalle, F., & Baetens, K. (2009). Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage*, *48*(3), 564‑584. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.06.009

Vermeulen, P. (2009). *Autisme et émotions*. De Boeck Supérieur.

Vlamings, P. H. J. M., Stauder, J. E. A., van Son, I. A. M., & Mottron, L. (2005). Atypical visual orienting to gaze- and arrow-cues in adults with high functioning autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *35*(3), 267‑277.

Volkmar, F. R., Paul, R., Klin, A., & Cohen, D. J. (2005). *Handbook of Autism and Pervasive Developmental Disorders, Diagnosis, Development, Neurobiology, and Behavior*. John Wiley & Sons.

Völlm, B. A., Taylor, A. N. W., Richardson, P., Corcoran, R., Stirling, J., McKie, S., … Elliott, R. (2006). Neuronal correlates of theory of mind and empathy: a functional magnetic resonance imaging study in a nonverbal task. *NeuroImage*, *29*(1), 90‑98. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.07.022

Von dem Hagen, E. A. H., Stoyanova, R. S., Rowe, J. B., Baron-Cohen, S., & Calder, A. J. (2013). Direct Gaze Elicits Atypical Activation of the Theory-of-Mind Network in Autism Spectrum Conditions. *Cerebral cortex (New York, N.Y.: 1991)*. doi:10.1093/cercor/bht003

Vossel, S., Thiel, C. M., & Fink, G. R. (2006). Cue validity modulates the neural correlates of covert endogenous orienting of attention in parietal and frontal cortex. *NeuroImage*, *32*(3), 1257‑1264. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.019

Vuilleumier, P., Armony, J. L., Driver, J., & Dolan, R. J. (2001). Effects of attention and emotion on face processing in the human brain: an event-related fMRI study. *Neuron*, *30*(3), 829‑841.

Wainwright, J. A., & Bryson, S. E. (1996). Visual-spatial orienting in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *26*(4), 423‑438.

Walsh, M. B. (2011). The Top 10 Reasons Children With Autism Deserve ABA. *Behavior Analysis in Practice*, *4*(1), 72.

Walton, M. E., Bannerman, D. M., Alterescu, K., & Rushworth, M. F. S. (2003). Functional Specialization within Medial Frontal Cortex of the Anterior Cingulate for Evaluating Effort-Related Decisions. *The Journal of Neuroscience*, *23*(16), 6475‑6479.

Walton, M. E., Devlin, J. T., & Rushworth, M. F. S. (2004). Interactions between decision making and performance monitoring within prefrontal cortex. *Nature Neuroscience*, *7*(11), 1259‑1265. doi:10.1038/nn1339

Wei, H., Dobkin, C., Sheikh, A. M., Malik, M., Brown, W. T., & Li, X. (2012). The therapeutic effect of memantine through the stimulation of synapse formation and dendritic spine maturation in autism and fragile X syndrome. *PloS one*, *7*(5), e36981. doi:10.1371/journal.pone.0036981

Winston, J. S., Strange, B. A., O'Doherty, J., & Dolan, R. J. (2002). Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nature neuroscience*, *5*(3), 277‑283. doi:10.1038/nn816

Witte, E. A., Davidson, M. C., & Marrocco, R. T. (1997). Effects of altering brain cholinergic activity on covert orienting of attention: comparison of monkey and human performance. *Psychopharmacology*, *132*(4), 324‑334.

Wong, C. C. Y., Meaburn, E. L., Ronald, A., Price, T. S., Jeffries, A. R., Schalkwyk, L. C., … Mill, J. (2013). Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular Psychiatry*. doi:10.1038/mp.2013.41

Yaniv, I., & Kleinberger, E. (2000). Advice Taking in Decision Making: Egocentric Discounting and Reputation Formation. *Organizational Behavior and Human Decision Processes*, *83*(2), 260‑281. doi:10.1006/obhd.2000.2909

Zajonc, R. B. (1965). Social facilitation. *Science (New York, N.Y.)*, *149*(3681), 269‑274.

Zalla, T., Labruyère, N., Clément, A., & Georgieff, N. (2010). Predicting ensuing actions in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Experimental Brain Research*, *201*(4), 809‑819. doi:10.1007/s00221-009-2096-7

Zalla, T., Labruyere, N., & Georgieff, N. (2006). Goal-Directed Action Representation in Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*(4), 527‑540. doi:10.1007/s10803-006-0092-3

Zalla, T., Labruyère, N., & Georgieff, N. (2013). Perceiving Goals and Actions in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *43*(10), 2353‑2365. doi:10.1007/s10803-013-1784-0

ANNEXE 1 : Instructions données aux sujets (étude 1)

1/ Tâche sans indice

Consignes à lire très attentivement

Quel est le but du jeu ?

Vous allez participer à un jeu dont le but est de gagner le plus de points possible.

Comment se présente un essai ?

- Voici ce que vous verrez à l'écran :

Barre représentant votre score : plus vous gagnez de points au cours des essais, plus sa taille augmente

- Vous verrez apparaître deux boites, l'une bleue, l'autre verte. Il faudra choisir l'une de ces deux boîtes en appuyant sur les flèches du clavier : flèche gauche (pour la boîte bleue, située à gauche) ou droite (pour la boîte verte, située à droite).
  Attention : ne cliquez pas avant l'apparition des boîtes, sinon votre choix ne sera pas comptabilisé !

- Si la boîte choisie est gagnante, vous gagnez un point. Si elle est perdante vous ne gagnez rien (votre score reste inchangé).

- A chaque essai, si la boîte que vous avez choisie est gagnante, c'est que l'autre boîte était perdante et inversement.

- **L'une des boîtes a plus de chances d'être gagnante que l'autre. Cette boîte peut changer au cours du temps.**

- Le fait qu'une boîte soit gagnante ou perdante a été fixé à l'avance. Il n'est pas lié à vos choix passés et présent ni à vos gains.

- La barre rouge indique la progression de votre score. A la fin du jeu, vous gagnerez au minimum 10€. Si votre score dépasse la moyenne obtenue par les autres personnes ayant participé à cette expérience, vous gagnerez 10€ supplémentaires, soit un total de 20€.

Pour vous familiariser avec le jeu nous allons commencer par un court entraînement pendant lequel vos réponses ne seront pas comptabilisées.

Est-ce que vous avez des questions ?

2/ Tâche avec un indice social

- Dans cette session à chaque essai, avant de faire votre choix, vous verrez le choix de Pierre. Libre à vous de le suivre, ou pas.
- Pour vous familiariser avec le jeu nous allons commencer par un court entraînement, pendant lequel vos réponses ne seront pas comptabilisées.

  Est-ce que vous avez des questions ?

3/ Tâche avec un indice non-social

- Dans cette session à chaque essai, avant de faire votre choix, l'ordinateur vous proposera un choix. Libre à vous de le suivre, ou pas.
- Pour vous familiariser avec le jeu nous allons commencer par un court entraînement, pendant lequel vos réponses ne seront pas comptabilisées.

  Est-ce que vous avez des questions ?

ANNEXE 2 : Questionnaire proposé aux sujets à la fin de chaque condition (étude 1)

Session 1

NOM :

Prénom :

QUESTIONNAIRE SUR L'EXPERIENCE QUE VOUS VENEZ DE PASSER

Sur une échelle de 1 à 10, où 1 signifie « pas du tout » et 10 signifie « très élevé »,

cochez la case qui correspond le plus à votre impression :

1/ Avez-vous eu l'impression que l'une des boîtes gagnait plus souvent que l'autre ?

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Si oui laquelle ?

Commentaires :

……

……

……

2/ Avez-vous utilisé une stratégie pour faire vos choix ?

……

……

……

Session 2

1/ Avez-vous eu l'impression que l'une des boîtes gagnait plus souvent que l'autre ?

1-

2-

3-

2/ Avez-vous eu l'impression que la personne dont vous voyiez les choix choisissait plus l'une des boîtes que l'autre ?

1-

2-

3-

3/ Vous êtes-vous servi des choix de l'autre joueur pour faire vos choix ?

1-

2-

3-

Session 3

1/ Avez-vous eu l'impression que l'une des boîtes gagnait plus souvent que l'autre ?

1-

2-

3-

2/ Avez-vous eu l'impression que la flèche indiquait plus l'une des boîtes que l'autre ?

1-

2-

3-

3/ Vous êtes-vous servi de cet indice pour faire vos choix ?

1-

2-

3-

ANNEXE 3 : Echelle du Quotient Autistique (Baron-Cohen, 2001) (Etudes 1 et 2)

TOUTES LES INFORMATIONS RESTERONT STRICTEMENT CONFIDENTIELLES.

Comment remplir ce questionnaire :

Voici une liste de situations. Veuillez lire chacune d'elles très attentivement et précisez en entourant la réponse comme dans les exemples ci-dessous dans quelle mesure vous êtes d'accord ou pas.

Exemples :

E1. Je suis prêt(e) à prendre des risques.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
E2. J'aime jouer à des jeux de plateau.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
E3. Je trouve qu'il est facile d'apprendre à jouer d'un instrument de musique.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
E4. Je suis fasciné(e) par les autres cultures.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord

1. Je préfère réaliser des activités avec d'autres personnes plutôt que seul(e).	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
2. Je préfère tout faire continuellement de la même manière.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
3. Quand j'essaye d'imaginer quelque chose, il est très facile de m'en représenter une image mentalement.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
4. Je suis fréquemment tellement absorbé(e) par une chose que je perds tout le reste de vue.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
5. Mon attention est souvent attirée par des bruits discrets que les autres ne remarquent pas.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
6. Je fais habituellement attention aux numéros de plaques d'immatriculation ou à d'autres types d'informations de ce genre.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
7. Les gens me disent souvent que ce que j'ai dit était impoli, même quand je pense moi que c'était poli.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
8. Quand je lis une histoire, je peux facilement imaginer à quoi les personnages pourraient ressembler.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
9. Je suis fasciné(e) par les dates.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
10. Au sein d'un groupe, je peux facilement suivre les conversations de plusieurs personnes à la fois.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
11. Je trouve les situations de la vie en société faciles.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
12. J'ai tendance à remarquer certains détails que les autres ne voient pas.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
13. Je préfèrerais aller dans une bibliothèque plutôt qu'à une fête.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
14. Je trouve facile d'inventer des histoires.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
15. Je suis plus facilement attiré(e) par les gens que par les objets.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
16. J'ai tendance à avoir des centres d'intérêt très importants. Je me tracasse lorsque je ne peux m'y consacrer.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
17. J'apprécie le bavardage en société.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
18. Quand je parle, il n'est pas toujours facile pour les autres de placer un mot.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
19. Je suis fasciné(e) par les chiffres.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
20. Quand je lis une histoire, je trouve qu'il est difficile de me représenter les intentions des personnages.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
21. Je n'aime pas particulièrement lire des romans.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
22. Je trouve qu'il est difficile de se faire de nouveaux amis.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
23. Je remarque sans cesse des schémas réguliers dans les choses qui m'entourent.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
24. Je préfèrerais aller au théâtre qu'au musée.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
25. Cela ne me dérange pas si mes habitudes quotidiennes sont perturbées.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
26. Je remarque souvent que je ne sais pas comment entretenir une conversation.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord

27. Je trouve qu'il est facile de « lire entre les lignes » lorsque quelqu'un me parle.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
28. Je me concentre habituellement plus sur l'ensemble d'une image que sur les petits détails de celle-ci.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
29. Je ne suis pas très doué(e) pour me souvenir des numéros de téléphone.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
30. Je ne remarque habituellement pas les petits changements dans une situation ou dans l'apparence de quelqu'un.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
31. Je sais m'en rendre compte quand mon interlocuteur s'ennuie.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
32. Je trouve qu'il est facile de faire plus d'une chose à la fois.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
33. Quand je parle au téléphone, je ne suis pas sûr(e) de savoir quand c'est à mon tour de parler.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
34. J'aime faire les choses de manière spontanée.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
35. Je suis souvent le(la) dernier(ère) à comprendre le sens d'une blague.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
36. Je trouve qu'il est facile de décoder ce que les autres pensent ou ressentent juste en regardant leur visage.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
37. Si je suis interrompu(e), je peux facilement revenir à ce que j'étais en train de faire.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
38. Je suis doué(e) pour le bavardage en société.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
39. Les gens me disent souvent que répète continuellement les mêmes choses.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
40. Quand j'étais enfant, j'aimais habituellement jouer à des jeux de rôle avec les autres.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
41. J'aime collectionner des informations sur des catégories de choses (types de voitures, d'oiseaux, de trains, de plantes, ...).	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
42. Je trouve qu'il est difficile de s'imaginer dans la peau d'un autre.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
43. J'aime planifier avec soin toute activité à laquelle je participe.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
44. J'aime les événements sociaux.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
45. Je trouve qu'il est difficile de décoder les intentions des autres.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
46. Les nouvelles situations me rendent anxieux(se).	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
47. J'aime rencontrer de nouvelles personnes.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
48. Je suis une personne qui a le sens de la diplomatie.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
49. Je ne suis pas très doué(e) pour me souvenir des dates de naissance des gens.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord
50. Je trouve qu'il est très facile de jouer à des jeux de rôle avec des enfants.	Tout à fait d'accord	Plutôt d'accord	Plutôt pas d'accord	Pas du tout d'accord

Merci d'avoir rempli ce questionnaire.

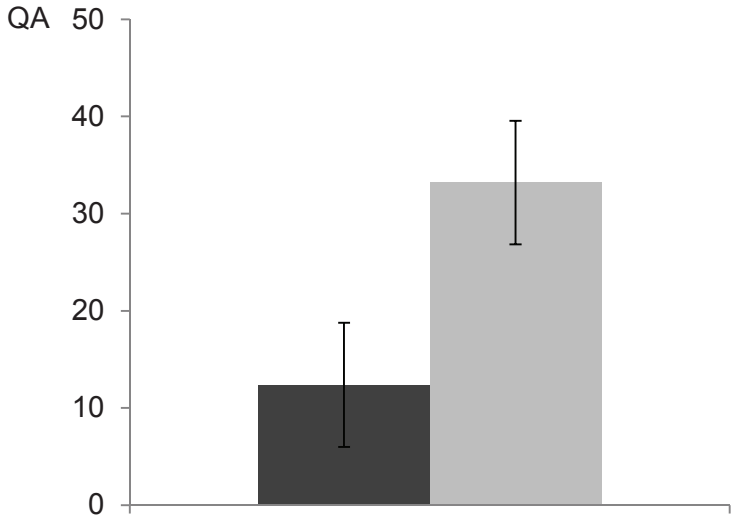
Cotation de l’échelle du Quotient Autistique :

Les réponses « Tout à fait d’accord » et « Plutôt d’accord » valaient 1 point pour les items suivant : 2, 4, 5, 6, 7, 9, 12, 13, 16, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 26, 33, 35, 39, 41, 42, 43, 45 et 46.

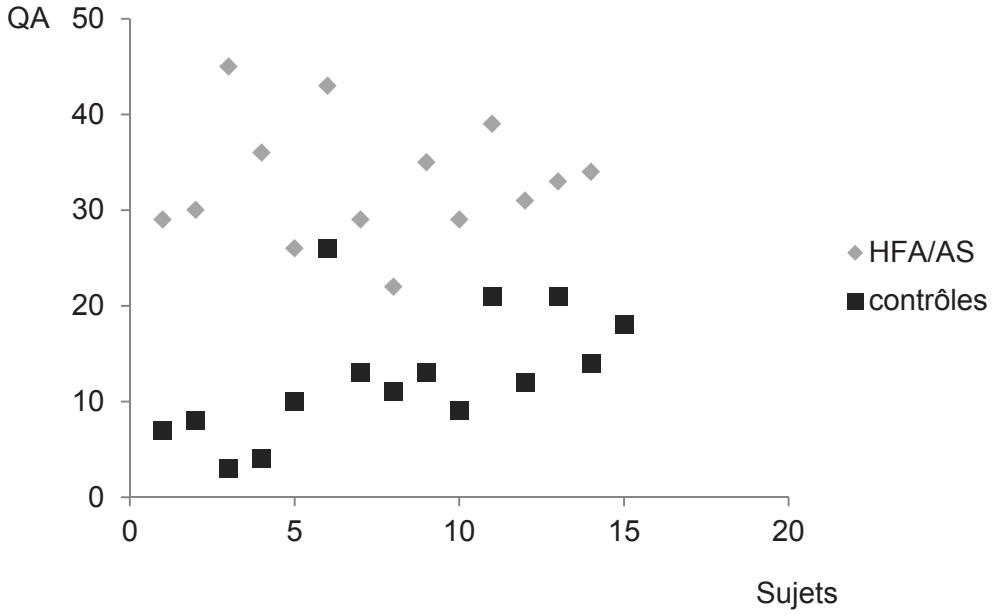
Les réponses « Plutôt pas d’accord » et « Pas du tout d’accord » valaient 1 point pour les items suivant : 1, 3, 8, 10, 11, 14, 15, 17, 24, 25, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 34, 36, 37, 38, 40, 44, 47, 48, 49 et 50.

ANNEXE 4 : Quotients autistiques des sujets (étude 1)

Valeurs moyennes et écarts-types des quotients autistiques pour les contrôles (en noir) et les sujets HFA/AS (en gris) :



Valeurs individuelles des quotients autistiques pour les contrôles (noir) et les sujets HFA/AS (gris)



(15 sujets pour le groupe contrôle ; 14 pour le groupe HFA/AS)

ANNEXE 5 : Instructions données aux sujets (étude 2)

Consignes à lire très attentivement

Quel est le but du jeu ?

Vous allez participer à un jeu dont le but est de gagner le plus de points possible.

Comment se présente un essai ?

Voici ce que vous verrez à l'écran :

Barre représentant votre score : plus vous gagnez de points au cours des essais, plus sa taille augmente

Vous verrez apparaître deux boîtes, l'une bleue, l'autre verte. A chaque essai l'une de ces boîtes est gagnante, l'autre est perdante, à vous de choisir la bonne boîte à chaque essai.

- Pour choisir l'une de ces deux boîtes vous appuierez sur les touches d'un boitier : la touche gauche (pour la boîte bleue, située à gauche) ou bien la touche droite (pour la boîte verte, située à droite).

- Si la boîte choisie est gagnante, vous gagnez 1 point, et vous voyez la barre rouge (qui représente votre score) avancer. Si elle est perdante votre score reste inchangé. Votre but est de gagner plus de points que la moyenne des personnes qui ont effectué cette tâche avant vous. Pour cela vous devez faire avancer la barre rouge au maximum.

  A la fin du jeu, vous gagnerez au minimum 50€. Si votre score dépasse la moyenne obtenue par les autres personnes ayant participé à cette expérience, vous gagnerez 10€ supplémentaires, soit un total de 60€.

- A chaque essai, si la boîte que vous avez choisie est gagnante, c'est que l'autre boîte était perdante et inversement.
  Le fait qu'une boîte soit gagnante ou perdante a été fixé à l'avance. Il n'est pas lié à vos choix passés et présent ni à vos gains.

Avant de faire votre choix :

- **dans deux sessions vous verrez le choix de Pierre. Libre à vous de le suivre, ou pas.**
- **dans deux sessions l'ordinateur vous proposera un choix. Libre à vous de le suivre, ou pas.**

Pour vous familiariser avec le jeu nous allons commencer par un court entraînement.

Est-ce que vous avez des questions ?

Entre ces quatre sessions nous vous proposerons une tâche très simple, qui sera de cliquer du côté du rectangle que vous verrez à l'écran.

Pour vous familiariser avec cette tâche nous allons commencer par un court entraînement.

Est-ce que vous avez des questions ?

ANNEXE 6 : Questionnaire proposé aux sujets à la fin de l'expérience (étude 2)

(Questions posées à l'oral)

Etat général (fatigue, maux de tête, ennui) :

……

……

Problèmes rencontrés :

……

……

Mouvements (bâillements, démangeaisons etc) :

……

……

Stratégies pour répondre à la consigne :

……

……

Avez-vous eu l'impression que l'une des boîtes gagnait plus souvent que l'autre ?

……

……

En général vous êtes-vous servi des choix de l'autre joueur (Pierre) pour faire vos choix ?

……

……

En général vous êtes-vous servi de la flèche pour faire vos choix ?

……

……

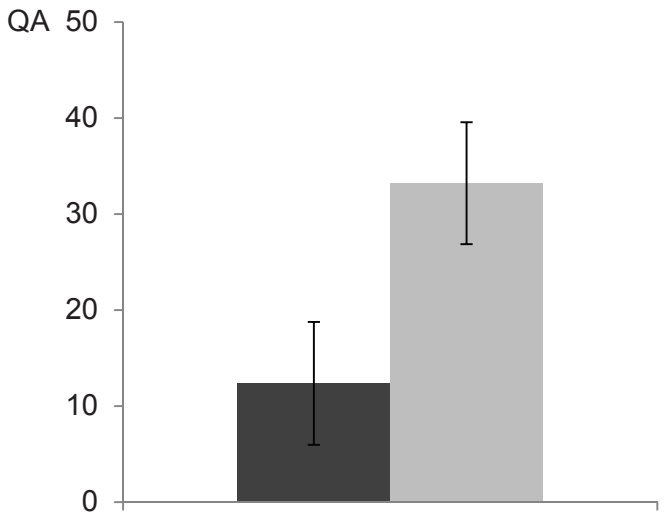
Le choix entre les deux boîtes vous a-t-il paru plus simple à certains moments plutôt qu'à d'autres ?

……

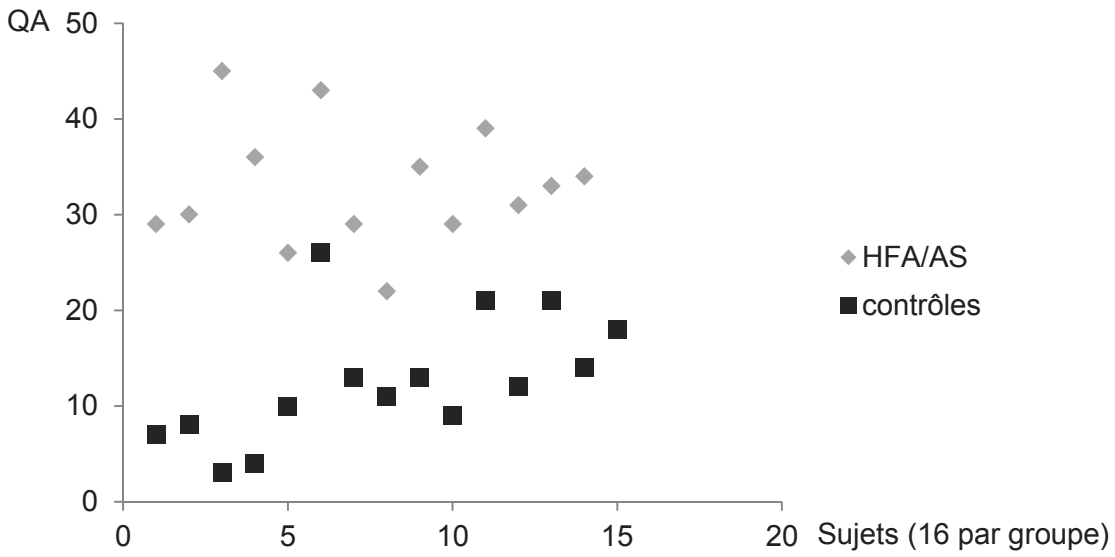
……

ANNEXE 7 : Quotient autistique des sujets (étude 2)

Valeurs moyennes et écarts-types des quotients autistiques pour les contrôles (noir) et les sujets HFA/AS (gris) :



Valeurs individuelles des quotients autistiques pour les contrôles (noir) et les sujets HFA/AS (gris)



PUBLICATIONS

Publications scientifiques

- Robic S, Sonié S, Fonlupt P, Henaff M-A, Touil N, Coricelli G, Mattout J, Schmitz C , Decision-making in a changing world: a study on Asperger syndrome and High-Functioning Autism, soumis à *Journal of Autism and Developmental Disorder*
- Robic S, Sonié S, Joffily M, Fonlupt P, Henaff M-A, Touil N, Ibarrola D, Coricelli G, Mattout J, Schmitz C, Cerebral basis of the decision-making difficulties experienced by persons with Autism Spectrum Disorder in an unstable context, en préparation
- Robic S, Sonié S, Fonlupt P, Henaff M-A, Mattout J, Schmitz C, Decision-making in autism : a review, en préparation
- Zalla T., Coricelli G., Robic S., Chaste P., Leboyer M., Sirigu A., Feelings of Regret and Disappointment in Adults with Autism, soumis.
- Nauczyciel C*, Robic S* (co-premiers auteurs), Dondaine T, Verin M, Drapier D, Millet B, The nucleus accumbens: a target for Deep Brain Stimulation in Major Depressive Disorder, *Journal of molecular psychiatry*, accepté
- Bonnefond M., Van der Henst JB, Gougain M, Robic S, Olsen MD, Weiss O, Noveck I, How pragmatic interpretations arise from conditionals: Profiling the Affirmation of the Consequent argument with reaction time and EEG measures, *Journal of memory and language, novembre 2012*

Publications pour le Bulletin scientifique de l'Association pour la Recherche sur l'Autisme et la Prévention des Inadaptations (numéro 30, 2012)

- Comprendre les autres de l'intérieur
- La planification motrice en situation normale et pathologique

COMMUNICATIONS AFFICHEES

- Autism Europe (Budapest, 2013)
- Human Brain Mapping (Seattle, 2013)
- International Conference on Innovative Research in Autism (Tours, 2012)
- Journées de l'Ecole doctorale de Neurosciences de Lyon (2011 et 2013)
- International Conference on Cognitive Neuroscience (Majorque, 2010)

BOURSES ET RECOMPENSES OBTENUES

- Human Brain Mapping (Seattle, 2013) : Travel Award
- International Conference on Innovative Research in Autism (Tours, 2012), Poster Award (3e place).
- Journées de l'Ecole doctorale de Neurosciences de Lyon (2011 et 2013), Prix du meilleur poster obtenu les deux années (2e et 3e places).
- Bourse de l'ARAPI (Association pour la Recherche sur l'Autisme et la Prévention des Inadaptations).
- Obtention d'un financement de 24300 € par le Conseil Scientifique du Centre Hospitalier Le Vinatier.
- Bourse du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche.