



HAL
open science

Analyse comparée de la pathologie du traitement temporel auditif dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie

Delphine Jochaut-Roussillon

► To cite this version:

Delphine Jochaut-Roussillon. Analyse comparée de la pathologie du traitement temporel auditif dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie. Sciences cognitives. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI; Université de Genève (Genève, Suisse). Faculté des sciences, 2015. Français. NNT : 2015PA066723 . tel-01412167

HAL Id: tel-01412167

<https://theses.hal.science/tel-01412167>

Submitted on 8 Dec 2016

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

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

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale Cerveau Cognition et Comportement (ED3C)

Département des Neurosciences, Université de Genève,

Équipe Audition et Langage

Analyse comparée de la pathologie du traitement temporel auditif dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie

Par Delphine JOCHAUT-ROUSSILLON

Thèse de doctorat de Sciences Cognitives

Dirigée par Anne-Lise GIRAUD

Présentée et soutenue publiquement le 29 mai 2015

Devant un jury composé de :

Pr Anne-Lise GIRAUD, Directrice de thèse

Dr Marie GOMOT, rapporteur

Dr Fanny MEUNIER, rapporteur

Pr Laurent COHEN, président du jury, représentant de l'UPMC

Dr Habib BENALI, Examineur

Pr Christian LORENZI, Examineur

Résumé

Cette thèse a eu pour objectif de contribuer à la compréhension de deux troubles du langage: ceux associés aux troubles du spectre autistique et la dyslexie. Les récentes avancées sur les mécanismes neuraux de segmentation acoustique du signal de parole indiquent le rôle majeur des oscillations qui offrent des fenêtres d'intégration temporelle à l'échelle de la syllabe et du phonème, unités linguistiques ayant un sens. À l'aide d'enregistrements simultanés d'EEG et d'IRM fonctionnelle durant la visualisation d'un film et au repos, nous avons étudié les rythmes corticaux auditifs et leur topographie chez des sujets sains, autistes et dyslexiques. Nous avons montré que les sujets dyslexiques et les sujets autistes montrent une sensibilité atypique à la structure syllabique et à la structure phonémique. L'activité gamma et l'activité thêta ne s'engagent pas de façon synergique dans l'autisme. L'activité thêta dans le cortex auditif gauche échoue à suivre les modulations de l'enveloppe temporelle du signal de parole dans l'autisme et à potentialiser l'activité gamma qui encode les détails acoustiques. Les troubles du langage dans l'autisme résultent d'une altération du couplage des oscillations lentes et rapides, perturbant le décodage neural du signal de parole. Dans la dyslexie, l'activité corticale auditive thêta n'est pas altérée, et l'activité de modulation de l'activité gamma par l'activité thêta préservée, rendant possible le décodage phonémique, bien qu'atypique. Dans les deux pathologies, ces altérations de l'activité oscillatoire dans le cortex auditif entraînent une altération de la connectivité fonctionnelle entre le cortex auditif et les autres aires du langage.

Mots clés : Troubles du spectre autistique, dyslexie, oscillations corticales, perception de la parole, traitement auditif temporel, EEG/IRMf.

Abstract

This research aimed to better understand two language disorders : those associated with autism spectrum disorder and dyslexia. Recent advances indicate how cortical collective neural behaviour intervene in speech segmentation and decoding. Cortical oscillations allow integration temporal windows at syllabic (4-7 Hz) and phonemic (25-35 Hz) time scale, resulting in chunking continuous speech signal into linguistically relevant units. We measured slow fluctuations of rhythmic cortical activity and their topography in healthy subjects, in subjects with autism spectrum disorder and in dyslexic subjects using combined fMRI and EEG. We showed that the sensitivity to syllabic and phonemic density is atypical in dyslexia and in autism. In autism gamma and theta activity do not engage synergistically in response to speech. Theta activity in left auditory cortex fails to track speech modulations and to down-regulate gamma oscillations that encode speech acoustic details. The language disorder in autism results from an altered coupling of slow and fast oscillations that disrupts the temporal organization of the speech neural code. In dyslexia, theta activity is not altered and theta-paced readout of gamma activity is preserved, enabling the phonemic decoding, even atypical (faster). In both pathologies, auditory oscillatory anomalies lead to atypical oscillation-based connectivity between auditory and other language cortices.

« Si notre cerveau était assez simple pour que nous puissions le comprendre, nous serions assez bêtes pour ne pas le comprendre malgré tout. (...) Il existe en effet des cerveaux beaucoup moins complexes que le nôtre. Nous savons par exemple comme fonctionne le système nerveux du ver de terre, du moins assez bien. Mais le ver de terre l'ignore lui-même, son système est trop simple pour ça. »

Le mystère de la patience

Jostein Gaarder, 1996

« L'autisme est un soleil inversé : ses rayons sont à l'intérieur. »

Christian Bobin

Remerciements

Il y a cinq ans presque jour pour jour, enceinte de 8 mois, je frappais à la porte du bureau d'Anne-Lise Giraud, responsable de l'équipe « Langage et Communication » à l'École Normale Supérieure, Paris 5e. « Je n'aime plus mon métier, je veux faire de la recherche. Je veux reprendre un master 2 en sciences cognitives et poursuivre en thèse ». Pari fou, pari tenu.

Merci à toi Anne-Lise, merci de m'avoir fait confiance dans cette folie. Vraiment, je crois qu'il m'est difficile de t'exprimer toute ma gratitude. Les remerciements dans les rapports sont souvent étayés « merci d'avoir su me rappeler qu'il y a une vie en dehors de la thèse ». Je n'ai pas eu ce souci, j'avais déjà une vie, un mari et deux enfants en débutant ce projet. Je crois donc pouvoir dire que grâce à toi, Anne-Lise, j'ai eu une thèse de rêve (bon, j'ai bien cru devenir dingue pendant les deux mois de rédaction, ok ^^', mais que représentent deux mois sur un an de master et trois années et demi de thèse ?...). J'ai pu concilier tout au long de ces quelques années vie de famille et vie professionnelle. Plus encore, j'ai pu consacrer à mes enfants tout le temps qu'une maman peut l'espérer, sans faire une croix sur mon projet... Jamais je n'aurais imaginé que ce projet nous conduirait, mon mari, nos enfants et moi, à devenir cinq ans plus tard frontaliers de la Suisse... Merci Anne-Lise pour tout cela, merci pour ton côté humain. Je crois que c'est la qualité que j'apprécie le plus chez toi, associée à ta folie...

Un grand merci à Katia pour m'avoir encadrée durant mon stage de master et ma première année de thèse. Merci d'avoir répondu présente chaque fois que je me sentais dépassée et d'avoir répondu à toutes mes questions basiques et saugrenues... J'en profite à ce point pour remercier mon pote Matlab, qui a arrêté de faire « biiiiip » (Ysoline, si jamais un jour tu lis ces lignes, elles te feront sourire) un an à peine après notre première rencontre... Merci, Ana, pour ta précieuse collaboration, merci d'avoir consacré tant de temps au recrutement des patients et à l'établissement des tests diagnostics, de m'avoir aidée à rassembler les données cliniques et à y voir plus clair... J'ai vraiment eu grand plaisir à travailler avec vous, Katia, Ana. Merci donc à toutes les deux, pour votre collaboration, et tout simplement votre gentillesse ! J'espère réellement que nos chemins se recroiseront pour de nouvelles collaborations.

Merci à Franck et à Monica pour leur précieuse collaboration dans le recrutement des patients atteints de troubles du spectre autistique et des patients dyslexiques. Monica, merci d'avoir été présente pendant les enregistrements chaque fois qu'il l'a été nécessaire, ces enregistrements qui n'auraient sûrement jamais vus le jour sans ta présence.

Merci Anne-Do pour ta disponibilité et ta précieuse collaboration concernant toutes les questions méthodologiques.

Merci, Etienne, d'avoir accepté que je conserve une place dans les locaux de l'ENS durant mes deuxième et troisième années de thèse. Merci à Catherine et à son équipe, Florence, Marianna, Hyong, de m'avoir intégrée parmi eux durant ces quelques mois d'isolation fonctionnelle...

Merci à toi, mon Fabien, d'avoir accepté que cette aventure nous conduise aux frontières de la Suisse, d'avoir bien voulu accepter des fonctions professionnelles qui te demandent davantage d'heures de travail qu'auparavant et surtout un réel surplus de stress... Tu as fait tout ça pour moi, pour nous... Merci de m'avoir supportée pendant les moments de découragement (il y en a eus) et surtout pendant les deux mois de rédaction de cette thèse, je sais que ça n'a pas été facile tous les jours...

Merci à vous, mon Nathan et mon Soane, juste pour ce que vous êtes. Toi, mon grand Nathan, 7 ans et pas toutes tes dents, et qui prend doucement mais sûrement le chemin de la dyslexie... Le comble de cette thèse... Je me retrouve finalement confrontée à la réalité clinique quotidienne de la dyslexie, de la confusion des sons, de la dysorthographe... Même en connaissant les bases théoriques de la dyslexie, il est difficile de comprendre – non en fait de réaliser et d'accepter – que son enfant ne parvient pas à faire la différence entre un « b » et un « d »... Et pourtant la dyslexie n'est rien en termes de troubles cognitifs en comparaison de l'autisme. Je ne peux que plus en remercier tous les patients et tous les parents des patients ayant participé à cette étude. J'imagine (oui je ne le vis pas, je ne peux qu'imaginer) votre investissement pour trouver du temps à accorder à la recherche fondamentale en plus de votre combat pour assurer le bien-être, l'épanouissement et l'insertion dans la société de votre enfant. Je sais qu'il est très dur de comprendre que presque cinq années de travail mobilisant des centaines de personnes (chercheurs, patients, parents des patients) ne soit qu'une infime contribution à la compréhension d'une infime partie des symptômes rencontrés dans une pathologie... Et qu'elle ne puisse déboucher immédiatement sur des applications

cliniques concrètes... Le cerveau est un outil tellement élaboré... Il faut d'abord le comprendre avant d'en comprendre ses dysfonctionnements... J'espère que ce travail représentera un morceau du puzzle, même si celui-ci est constitué de millions de pièces...

Merci à mes parents qui ont pu et ont su tout au long de ces années me prêter main forte pour s'occuper des loulous, me permettant ainsi de dégager du temps pour travailler. Merci pour votre disponibilité, tant pour vous occuper de votre fille, de vos petits-enfants que pour vous avaler la relecture de quelque 150 pages...

Je remercie Ben, Alex, Narly, David Poeppel, Itsaso, Anne-Do, Franck, Etienne, Catherine, Andréas pour les innombrables relectures et leurs précieux commentaires sur mon papier... Un grand merci à Sophie, à Valérian et à mes parents pour avoir relu et commenté ce rapport de thèse !

Un grand merci à Tony (oui Katia, je l'ai fait), mon PC perso de plus de 10 d'âge. Tu n'es plus tout jeune mais tu as tenu le coup, et tu as fait tourner une grande partie de tous les calculs matlab qui ont été nécessaires à l'élaboration de cette étude ! C'est vrai, tu vieillis, tu fatigues un peu, je ne peux plus t'utiliser car tu ne lis pas le fat32, mais sache qu'un PC bien plus jeune ainsi qu'un mac m'ont lâchée tour à tour durant ces cinq années. Toi, tu es toujours en vie !

Enfin, un grand merci à la Fondation Orange, qui a financé cette thèse pendant trois ans, et m'a permis de mener à bien ce projet tout en contribuant à faire vivre ma famille.

Liste des abbréviations

ANOVA : Analyse de variance

ANCOVA : Analyse de covariance

ASSR : Auditory steady-state response

EEG : Électro-encéphalographie

ERP : Evoked-related potential

GLM : modèle linéaire général

IFG : Inferior frontal gyrus (gyrus frontal inférieur)

IRM : Imagerie par résonance magnétique

LIFG : Left inferior frontal gyrus (gyrus frontal inférieur gauche)

MMN : Mismatch negativity

PCA : Analyse en composantes principales

QI : quotient intellectuel

QA : Quotient du spectre autistique

RAN : Rapid automatized naming (denomination rapide)

SPL : Sound pressure level (décibels)

SPM : Statistical Parametric mapping (logiciel d'analyse des données IRM)

STG : Superior temporal gyrus (gyrus temporal supérieur)

TF : Temps-fréquence

TSA : Troubles du spectre autistique

Sommaire

Résumé.....	2
Abstract	3
Remerciements.....	5
Liste des abbréviations.....	8
Sommaire	9
Introduction générale.....	15
Contexte de l'étude.....	18
1. Parole et perception de la parole	18
1.1. Anatomie de l'appareil phonatoire : production des sons de parole.....	18
1.2. Anatomie de l'appareil auditif.....	19
1.3. Anatomie de la structure corticale : réception des sons de parole.....	22
1.3.1.1. Organisation laminaire	22
1.3.1.2. Organisation colonnaire.....	23
1.3.1.3. Cortex et oscillations cérébrales.....	24
1.3.1.4. Les différentes bandes de fréquences.....	24
1.3.1.5. Enregistrements électrophysiologiques.....	25
1.3.1.5.1. Réponses évoquées et mismatch negativity en réponse à un stimulus auditif	25
1.3.1.5.2. Les réponses oscillatoires.....	26
1.4. Le modèle de la double voie du traitement de la parole.....	27
1.5. La parole, un signal hautement prédictible.....	28
1.5.1. Les propriétés acoustiques du signal de parole	29
1.5.1.1. Vibration des cordes vocales et périodicité.....	30
1.5.1.2. Formants et transitions de formants.....	30
1.5.1.3. Périodicité et délai de voisement (VOT).....	32
1.5.1.4. Mouvements périodiques des mâchoires.....	32
1.5.2. Les caractéristiques linguistiques de la parole : structure du langage oral.....	33
1.5.3. Signal de parole : une organisation rythmique et hiérarchique	35
1.6. Rôle des oscillations dans la perception de la parole	37
2. Les différents troubles du langage.....	39
2.1. Terminologie et définition.....	39
2.2. Troubles du langage oral : troubles spécifiques et non spécifiques.....	40
2.3. Troubles du langage écrit : la dyslexie.....	41
3. Dyslexie et syndrome phonologique	42
3.1. Dyslexie, troubles du langage oral et hypothèse phonologique	42

3.1.1.	Les déficits phonologiques/linguistiques	42
3.1.1.1.	Un déficit de la conscience phonologique.....	42
3.1.1.2.	Des déficits dans les tâches de dénomination rapide.....	43
3.1.1.3.	Des déficits de perception catégorielle.....	44
3.1.2.	Les déficits du traitement sensoriel auditif : données comportementales et électrophysiologiques.....	45
3.1.2.1.	Des déficits du traitement des indices acoustiques brefs.....	45
3.1.2.2.	Dyslexie et discrimination fréquentielle.....	46
3.1.2.3.	Dyslexie et détection de la modulation de fréquence et d'amplitude.....	47
3.1.2.4.	Dyslexie et perception du rise time	48
3.1.2.5.	Dyslexie et entraînement rythmique.....	49
3.2.	Autres déficits.....	50
3.2.1.	Des déficits de la mémoire à court terme	50
3.2.2.	Troubles visuo-spatiaux et troubles attentionnels	50
3.2.3.	Troubles sensori-moteurs	51
3.3.	L'hypothèse phonologique	51
3.4.	Données anatomiques.....	54
3.4.1.	Matière grise.....	55
3.4.2.	Matière blanche	57
3.4.3.	Conclusions sur les altérations de la matière blanche et de la matière grise observées dans la dyslexie	57
3.5.	Données fonctionnelles	59
3.5.1.	Corrélat neuronaux des déficits sensoriels auditifs.....	59
3.5.2.	Corrélat neuronaux du déficit phonologique	59
3.5.3.	Des patterns de connectivité altérés	60
3.6.	Des oscillations cérébrales atypiques : une base biologique pour l'étude de la dyslexie ?	62
3.6.1.	Activité oscillatoire et traitement auditif.....	62
3.6.1.1.	Réponse évoquée auditive stable (Auditory steady-state response, ASSR).....	62
3.6.1.2.	Réponse évoquée auditive dans la bande gamma.....	63
3.6.2.	Activité oscillatoire et traitement phonologique	64
3.6.3.	Conclusions	65
3.6.4.	Profils oscillatoires au repos.....	66
4.	Les troubles du langage dans l'autisme.....	66
4.1.	Autisme : définition.....	67
4.2.	Autisme et troubles de la communication sociale	68
4.3.	Autisme et comportements stéréotypés.....	68

4.4.	Autisme et troubles du langage	69
4.5.	Autisme et troubles sensoriels	70
4.6.	Troubles du traitement sensoriel auditif	71
4.6.1.	Données comportementales	71
4.6.2.	Encodage du son	72
4.6.3.	Discrimination des sons simples et complexes	74
4.6.3.1.	Amplitude et latence de la MMN	74
4.6.3.2.	Localisation de la MMN	75
4.6.4.	Traitement phonologique	75
4.7.	Quelques théories de l'autisme	77
4.7.1.	Le modèle de la faible cohérence globale	77
4.7.2.	La théorie du fonctionnement perceptuel amélioré (<i>enhanced perceptual functioning</i> or EPF en anglais)	79
4.8.	Données anatomiques	80
4.8.1.	Données macroscopiques	80
4.8.2.	Données cytoarchitecturales	82
4.9.	Données fonctionnelles	84
4.9.1.	Données fonctionnelles et langage	84
4.9.1.1.	Tâches auditives et déficit du traitement de l'information temporelle	84
4.9.1.2.	Tâches linguistiques	85
4.9.1.3.	Perception de la voix humaine	87
4.9.1.4.	Synthèse sur les données fonctionnelles	87
4.10.	Patterns oscillatoires atypiques et troubles du spectre autistique	88
4.10.1.	Bande gamma et tâches auditives	88
4.10.1.1.	La réponse évoquée auditive stable (Auditory steady-state response ou ASSR)	88
4.10.1.1.1.	Réponse évoquée précoce dans la bande gamma	88
4.10.1.1.2.	Anomalies oscillatoires dans la bande gamma et tâches linguistiques	89
4.10.1.1.3.	Anomalies oscillatoires dans la bande gamma au repos	89
4.10.1.1.4.	Anomalies oscillatoires dans la bande thêta (4-7 Hz)	90
5.	Autisme et dyslexie : des points communs ?	91
5.1.	Des anomalies fonctionnelles communes	91
5.2.	Des anomalies structurelles co-localisées	92
5.3.	Des anomalies oscillatoires co-localisées	92
5.4.	Des gènes de susceptibilité communs	93
5.5.	Des profils cognitifs opposés	95
5.6.	Nos hypothèses	96

Matériel et méthodes	99
1. Participants	99
2. Procédure expérimentale	103
3. Acquisition et prétraitement des données EEG et IRM.....	105
4. Analyses sur le cerveau entier	107
4.1. Analyse des données IRM seules	107
4.2. Analyses des données EEG et IRM combinées.....	108
4.2.1. Analyses temps-fréquence.....	109
4.2.2. Analyses EEG-IRM sur le cerveau entier	110
5. Analyses dans les régions d'intérêt	110
5.1. Relation physiologique entre les valeurs des paramètres thêta-BOLD et gamma-BOLD et corrélation avec les données cliniques	110
5.2. Engagement synergique de l'activité thêta et de l'activité gamma dans le cortex auditif gauche 112	
5.3. Analyses de corrélations partielles entre les données EEG et les données IRM	113
6. Modèle de connectivité basé sur les oscillations	113
Résultats	116
1. Résultats des données IRMf seules	117
Il est à noter que les figures représentées le sont à des seuils statistiques cerveau entier non corrigées pour comparaisons multiples. Les statistiques appliquées au gyrus de Heschl, région d'intérêt dans laquelle nous avons des hypothèses fortes, sont disponibles dans la publication relative à cette thèse (annexe 1).....	
1.1. Activité neurale BOLD pendant la visualisation du film	117
1.1.1. Effets principaux des différents groupes (<i>cf.</i> figure 27)	117
1.1.2. Comparaison entre groupes (<i>cf.</i> figure 28)	117
1.2. Suivi de l'enveloppe temporelle de la parole	119
1.2.1. Effets principaux des trois groupes (<i>cf.</i> figure 29)	119
1.2.2. Comparaison entre groupes (<i>cf.</i> figure 30)	120
1.3. Traitement du nombre de syllabes.....	121
1.3.1. Effets principaux des groupes (<i>cf.</i> figure 31)	121
1.3.2. Comparaison de groupes (<i>cf.</i> figure 32)	122
1.4. Traitement du nombre de phonèmes	123
1.4.1. Effets principaux des groupes (<i>cf.</i> figure 33)	123
1.4.2. Comparaisons entre groupes (<i>cf.</i> figure 34).....	124
2. Résultats des données EEG et IRMf combinées	124
2.1. Couplage EEG thêta -BOLD	124
2.1.1. Effets principaux des groupes (<i>cf.</i> figure 35)	125

2.1.2.	Comparaisons entre groupes (<i>cf.</i> figure 36).....	126
2.2.	Couplage EEG gamma -BOLD	127
2.2.1.	Effets principaux des groupes (<i>cf.</i> figure 37)	127
2.2.2.	Comparaisons entre groupes (<i>cf.</i> figure 38).....	128
2.3.	Relation entre les corrélations EEG thêta (4-7 Hz) -BOLD et EEG gamma (30-40 Hz)- BOLD	129
2.4.	Engagement synergique de l'activité thêta et de l'activité gamma dans le cortex auditif chez les sujets avec TSA	131
2.5.	Corrélation avec les symptômes des troubles du spectre autistique	133
2.6.	Spécificité des bandes thêta et gamma	136
2.7.	Décalage de l'activité thêta 4-7 Hz vers des plus hautes fréquences (7-8 Hz) chez les sujets atteints de troubles du spectre autistique	138
2.7.1.	Effets principaux des groupes (<i>cf.</i> figure 43)	139
2.7.2.	Comparaisons entre groupes (<i>cf.</i> figure 44).....	139
2.8.	Décalage de l'activité gamma 30-40 Hz vers des plus hautes fréquences (60-80 Hz) chez les sujets dyslexiques.....	141
2.8.1.	Effets principaux des groupes (<i>cf.</i> figure 45)	141
2.8.2.	Comparaisons entre groupes (<i>cf.</i> figure 46).....	142
2.9.	Covariation des corrélations thêta (4-7 Hz)-BOLD et gamma (60-80 Hz) chez les sujets dyslexiques	143
2.10.	Activités oscillatoires intrinsèques chez les sujets avec TSA	145
2.10.1.	Effets principaux des groupes (<i>cf.</i> figure 48)	145
2.10.2.	Comparaisons entre groupes (<i>cf.</i> figure 49).....	146
2.11.	Modèle oscillatoire basé sur les oscillations cérébrales	147
Discussion	150
1.	Résumé des résultats obtenus	150
2.	Sensibilité à la densité syllabique et phonémique	151
3.	Sensibilité phonémique, sensibilité syllabique et profils oscillatoires	153
4.	Engagement synergique des activités thêta et gamma.....	154
5.	Décalage des activités rythmiques critiques pour la perception de la parole dans le cortex auditif gauche dans la dyslexie et les troubles du spectre autistique.....	155
6.	Les profils oscillatoires au repos dans le cortex auditif.....	157
7.	Conclusions générales sur l'échantillonnage de la parole dans l'autisme et la dyslexie.....	158
8.	Connectivité fonctionnelle basée sur les oscillations	160
9.	Altération des oscillations corticales auditives et micro-architecture	161
9.1.	Altérations du neurotransmetteur GABA	162
9.2.	Ectopies, neurones surnuméraires ou déficitaires.....	163

9.3.	Altération de la microarchitecture et altération des oscillations cérébrales	163
9.4.	La balance excitation-inhibition	164
10.	Intégration et modulation sensorielle	165
10.1.	Intégration multisensorielle	165
10.2.	Modulation sensorielle	168
11.	Limitations de l'étude.....	169
11.1.	Un nombre limité de participants	169
11.2.	Équivalence en QI entre les groupes	169
11.3.	Mouvements de tête.....	170
11.4.	Déficits attentionnels.....	171
11.5.	La méthode de l'EEG et de l'IRM combinés	171
	Conclusion générale	173
	Bibliographie.....	175
	Annexe 1 : Publication	206

Introduction générale

Comprendre la parole peut apparaître intuitivement comme une suite de mécanismes relativement simples. À partir d'un signal auditif émis, le locuteur reconnaît une séquence discontinue de mots et accède au sens de la phrase prononcée.

Figure 1 : Schéma général de perception et de réception du signal de parole. Le signal acoustique est émis par un locuteur, réceptionné par le système auditif de l'auditeur, qui perçoit alors les différents mots de la phrase et en comprend le sens.

La compréhension de la parole dépend de la reconnaissance des mots parlés. Chaque mot parlé est composé de sons, qui constituent la base du langage et sont le support du sens. Le chemin d'accès au sens de la phrase depuis la reconnaissance des sons nécessite un traitement complexe comportant de multiples niveaux linguistiques, dont tous les mécanismes ne sont pas encore connus.

La première étape est le processus d'audition de ces sons. La compréhension de la parole dépend de l'intégrité et du bon fonctionnement du système auditif. Au niveau cortical, le signal auditif initial est analysé afin d'extraire les indices acoustiques qui le composent. Les caractéristiques acoustiques sont ensuite segmentées, dans le but de percevoir le début et la fin de chaque son et de reconnaître le phonème. Le son reconnu sera ensuite apparié à la représentation phonologique stockée en mémoire : c'est le niveau phonologique. Les phonèmes seront assemblés pour former des mots : c'est le niveau lexical. Les étapes suivantes permettront d'accéder au sens des mots. Le traitement morphologique permet de reconnaître les plus petites unités de sens qui composent notre langue (les racines, les préfixes, les suffixes). Le traitement syntaxique permettra finalement de combiner les mots entre eux pour former de plus grandes unités signifiantes, les phrases. Enfin, le niveau sémantique donne un sens à la phrase. Il régit la signification des mots et des combinaisons de mots, permettant ainsi la reconnaissance du sens du signal acoustique émis.

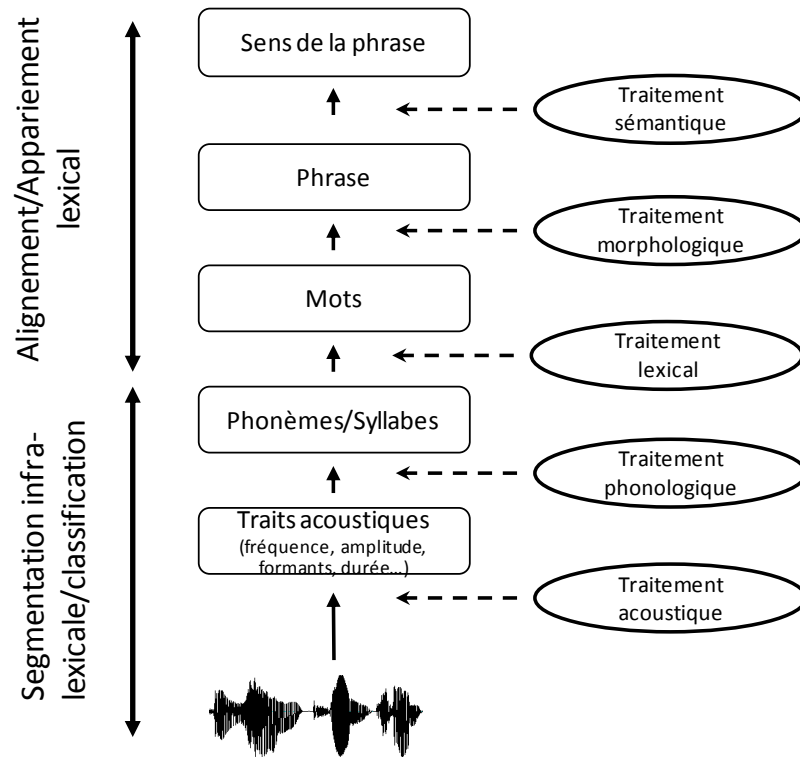


Figure 2 : Perception de la parole : du signal acoustique à la compréhension.

La multiplicité des niveaux de traitement de la parole ne laisse nul doute quant à la complexité du processus. La succession d'étapes en cascade montre à quel point chaque étape est dépendante du bon fonctionnement de la précédente. On comprend dès lors qu'un dysfonctionnement dans l'un seul de ces niveaux peut compromettre la perception de la parole et conduire à des troubles du langage. On perçoit notamment toute l'importance des traitements acoustiques et phonémiques, dits de « bas niveau », se situant à la base de l'extraction de l'information utile et pertinente, et conditionnant les traitements cognitifs de plus haut niveau impliquant des processus d'abstraction complexes.

À l'heure actuelle, les mécanismes de perception de la parole décrits précédemment ne sont pas pleinement compris. Voilà en partie pourquoi l'origine des troubles du langage reste également largement méconnue. Les raisons pour lesquelles les enfants autistes échouent dans les interactions linguistiques avec leur entourage, comme pour lesquelles les enfants dyslexiques parviennent difficilement à lire, restent une énigme.

L'objectif de cette thèse a été de contribuer à la compréhension de deux troubles du langage : un trouble du langage écrit, la dyslexie, et les troubles du langage oral associés aux troubles du spectre autistique. En nous basant d'une part sur les récentes avancées sur le processus de

segmentation acoustique du traitement de la parole, et d'autre part sur une comparaison du traitement temporel atypique dans ces deux pathologies, rendant légitime leur investigation au sein d'une analyse commune, nous avons postulé une origine commune à certains symptômes rencontrés dans les deux pathologies, et cherché à comprendre comment une altération des processus de « bas niveau » de la perception de la parole est susceptible de générer des troubles du langage à des degrés divers.

Contexte de l'étude

1. Parole et perception de la parole

1.1. Anatomie de l'appareil phonatoire : production des sons de parole

Les sons de parole sont produits grâce au passage d'un flux d'air contrôlé lors de l'expiration. L'air expulsé provient des poumons et passe par le tractus vocal, c'est-à-dire l'ensemble des voies aériennes supérieures, le long duquel il va rencontrer différents obstacles.

Figure 3 : Anatomie de l'appareil respiratoire.

L'air en provenance des poumons passe par la trachée, dont la fonction principale est de conduire l'air. Il entre ensuite dans le larynx, conduit cartilagineux qui abrite les deux cordes vocales, organes vibratoires constitués de tissus musculaires et de tissus conjonctifs résistants qui peuvent s'écarter ou s'accoler. L'espace entre les deux cordes vocales se nomme la glotte. L'air qui arrive dans la glotte fait alors vibrer les cordes vocales. Le mouvement vibratoire correspond à une succession plus ou moins rapide de cycles d'ouverture et de fermeture de la glotte. Les cordes vocales se comportent comme une valve bloquant et laissant passer alternativement le flux d'air. L'air pharyngé, pour arriver à l'air libre, passe par le conduit vocal, ou tractus vocal, constitué d'une succession de cavités reliées entre elles :

- Le pharynx est un conduit musculo-membraneux. Sa paroi est constituée de muscles appelés les constricteurs, dont le rôle est de modifier la longueur et/ou le diamètre de la cavité pharyngienne et de faire varier en conséquence les caractéristiques acoustiques du son qui circule. Les mouvements de la langue participent également aux variations de forme de la cavité pharyngienne.
- La cavité buccale, ou plus simplement la bouche, qui comporte ce qu'on appelle des articulateurs, fixes (dents, palais) ou mobiles (lèvres, langue, voile du palais), dont la fonction est également de faire varier la forme de la cavité. Le voile du palais, ou velum, est la partie molle du palais, dont la constitution musculo-membraneuse permet l'isolement des fosses nasales de la cavité buccale pendant l'articulation des phonèmes. C'est lui qui détermine la configuration du flux d'air : passage nasal quand il est abaissé, non nasal lorsqu'il est relevé. Une partie de l'air sort malgré tout par la

bouche : les voyelles sont orales (l'air sort uniquement par la bouche) ou oro-nasales (l'air sort par la bouche et le nez).

- Les fosses nasales. Pour certains sons, une partie de l'air expiré s'échappe par le nez. Les fosses nasales sont elles aussi constituées de muscles et de membranes et sont donc capables de vibrer.

1.2. Anatomie de l'appareil auditif

Le signal acoustique produit par un locuteur, pour être entendu par un auditeur, traverse le système auditif.

L'oreille est l'organe qui permet d'acheminer les vibrations de l'air produites par la source sonore et de les transformer en signal électrique sur le nerf auditif. Elle se divise en trois grandes régions : l'oreille externe, l'oreille moyenne et l'oreille interne (*cf.* figure 4).

L'oreille externe est composée du pavillon et du méat auditif externe (conduit auditif). La fonction du pavillon, constitué de cartilage, est de diriger les vibrations sonores vers le conduit auditif, tube court et courbé. Les ondes sonores qui arrivent dans le méat auditif frappent le tympan, membrane de tissu conjonctif déformable, qui se met à vibrer sous l'impulsion des vibrations sonores et qui transmet cette énergie aux osselets de l'oreille moyenne.

Figure 4 : Anatomie du système auditif

L'oreille moyenne, ou caisse du tympan, renferme les trois plus petits os du corps humain, les osselets de l'ouïe : le marteau, l'enclume et l'étrier. Le marteau est rattaché au tympan, l'étrier s'insère dans la fenêtre du vestibule, cavité appartenant à l'oreille interne, et l'enclume relie le marteau et l'étrier. Les osselets transmettent le mouvement vibratoire du tympan à la fenêtre vestibulaire par un phénomène mécanique, qui, à son tour, agite les liquides de l'oreille interne.

L'oreille interne, ou labyrinthe, est divisé en deux grandes régions : le labyrinthe osseux, cavité constituée de plusieurs canaux tortueux creusés dans l'os : le vestibule, les canaux semi-circulaires et la cochlée, et remplie d'un liquide appelé la périlymphe ; le labyrinthe

membraneux, système de vésicules et conduits membraneux qui logent dans le labyrinthe osseux et épousent ses contours. Le labyrinthe membraneux flotte dans la périlymphe et contient l'endolymphe, liquide dont la composition est proche du liquide intracellulaire. Le vestibule (cavité ovoïde) et les canaux semi-circulaires sont des organes principalement impliqués dans l'équilibre. La cochlée joue un rôle central dans l'audition. La cochlée est une cavité osseuse en forme de spirale. Elle naît de la partie antérieure du vestibule et décrit environ deux tours et demi. Cette cavité abrite le conduit cochléaire membraneux, qui abrite lui-même l'organe de Corti, le récepteur de l'audition. Le conduit cochléaire divise la cochlée en trois cavités distinctes : la rampe vestibulaire en haut, le conduit cochléaire au milieu, et la rampe tympanique en bas. C'est cette triple cavité qui est enroulée en forme de spirale (cf. figure 5). Le toit du conduit cochléaire est formé par la paroi vestibulaire, et son plancher par la lame basilaire, flexible et fibreuse et qui soutient l'organe spiral. La lame basilaire est étroite et épaisse au niveau du côté de la fenêtre vestibulaire, et s'élargit et s'amincit à proximité du sommet de la cochlée. La résonance de cette lame basilaire est à l'origine de l'audition.

Figure 5 : (A) Coupe transversale de l'ensemble de la cochlée organisée en spirale. (B) Coupe transversale d'un tour de spirale de la cochlée.

En vibrant contre la fenêtre vestibulaire, l'étrier transmet ses vibrations à la périlymphe qui est comprimé. L'onde de compression se propage alors depuis l'extrémité basale de la lame basilaire de la cochlée jusqu'au sommet, à l'instar du mouvement ondulatoire imprimé à l'extrémité d'une corde tenue horizontalement. Les sons très basses fréquences (inférieures à 20 Hz) sont à l'origine d'ondes qui parcourent toute la cochlée : l'onde se propage dans la rampe vestibulaire, contournent le sommet (*helicotréma*), et suit la rampe tympanique pour atteindre la fenêtre cochléaire, sans imposer de déformation à la lame basilaire. Les sons de fréquence inférieure à 20 Hz n'activent pas l'organe de Corti et sont inaudibles (inférieurs au seuil de l'audition). Les sons de fréquence plus élevée créent des ondes de pression qui n'atteignent pas l'*helicotréma* mais sont transmises à travers le conduit cochléaire jusque dans la périlymphe de la rampe tympanique. Dans ce cas, l'onde fait vibrer la lame basilaire. La largeur de la lame basilaire est parcourue de fibres qui sont courtes et rigides à sa base, et longues et flexibles à son sommet. Cette particularité anatomique permet à la lame basilaire d'entrer en résonance, c'est-à-dire de vibrer de façon maximale, avec les vibrations basses

fréquences (sons graves) à sa base, et avec les vibrations hautes fréquences (sons aigus) à son sommet, suivant un continuum fréquentiel depuis sa base jusqu'à son sommet. À chaque fréquence correspond ainsi un lieu de vibration particulier de la lame basilaire. Cette répartition spatiale de la fréquence dans la cochlée est connue sous le nom de tonotopie cochléaire (*cf.* figure 6).

Figure 6 : Tonotopie cochléaire

La cochlée décompose ainsi le signal comme le ferait une banque de filtres passe-bande constituée de 24 canaux fréquentiels.

L'organe de Corti, récepteur auditif, est composé d'environ 16 000 cellules réceptrices de l'ouïe appelées cellules sensorielles ciliées, organisées en trois rangées : une rangée de cellules ciliées dites internes, et deux rangées de cellules ciliées dites externes. Les stéréocils de cellules ciliées internes, entourés par les neurofibres afférentes du nerf cochléaire, permettent la transduction des vibrations de la lame basilaire vers le cerveau auditif. Les cellules ciliées sont activées aux endroits où la lame basilaire vibre, provoquant l'inflexion des stéréocils, entraînant un afflux ionique (potassium et calcium) qui conduit à une dépolarisation de la cellule, à une libération de neurotransmetteurs, et à l'envoi d'influx à l'encéphale via le nerf cochléaire. Ces influx nerveux empruntent la voie auditive dite ascendante pour atteindre l'encéphale. Ils traversent le ganglion spiral, les noyaux cochléaires du bulbe rachidien, le noyau olivaire supérieur, le lemnisque latéral, le colliculus inférieur puis le corps géniculé médial du thalamus pour atteindre l'aire auditive primaire dans le lobe temporal (*cf.* figure 7). Une partie des neurofibres issues de chaque oreille traversent la ligne médiane pour atteindre l'hémisphère opposé. Chaque hémisphère reçoit ainsi des informations provenant de chaque oreille.

Figure 7 : Schéma simplifié de la voie auditive menant de l'organe de spiral (cochlée) à l'aire auditive dans le lobe temporal.

1.3. Anatomie de la structure corticale : réception des sons de parole

Le système auditif envoie ensuite les informations par l'intermédiaire des voies auditives ascendantes au cortex auditif primaire.

Le néocortex est la zone la plus externe des deux hémisphères cérébraux des mammifères. Il est impliqué dans les fonctions cognitives supérieures, notamment la perception sensorielle. Il est principalement composé de deux types de cellules nerveuses : les neurones pyramidaux, correspondant aux neurones excitateurs (environ 80 % des neurones), et les interneurons, ou neurones inhibiteurs. Le néocortex est constitué des corps cellulaires des neurones et de l'arbre dendritique des neurones (fibres non myélinisées) : c'est ce qu'on appelle la substance grise. La substance blanche est quant à elle constituée principalement d'axones myélinisés. Elle est située plus profondément dans le cerveau.

Figure 8 : Localisation de la matière grise et de la matière blanche dans le néocortex.

1.3.1.1. Organisation laminaire

Au 19^e siècle, Santiago Ramon y Cajal, histologiste et neuroscientifique espagnol, étudie la composition histologique du néocortex. Il met en évidence une organisation laminaire du cortex. Ce dernier est constitué de six couches dont la composition en cellules varie. Les couches sont numérotées depuis la surface.

La couche I est la couche dite moléculaire. Elle ne contient pas de corps cellulaires de neurones mais uniquement des axones et dendrites provenant des couches plus internes.

La couche II est la couche granulaire externe. Elle est constituée de neurones dits granulaires et de petites cellules pyramidales. Elle reçoit les afférences pyramidales en provenance des autres aires corticales : on parle de connections cortico-corticales afférentes.

La couche III est la couche pyramidale externe. Elle est constituée de cellules pyramidales, dont les axones se dirigent vers d'autres aires corticales, à l'origine de connections cortico-corticales efférentes, et d'interneurones.

La couche IV est la couche granulaire interne. Elle contient des neurones étoilés et des neurones pyramidaux. Les informations en provenance de l'extérieur du cortex (par exemple le thalamus) entrent dans le cortex par l'intermédiaire de cette couche. Elle reçoit également les afférences de l'autre hémisphère cérébral.

La couche V est la couche pyramidale interne. Elle est constituée de cellules pyramidales dont les prolongements axonaux sont envoyés à l'extérieur du cortex (informations efférentes). C'est, par exemple, de cette couche que partent les neurones qui innervent les motoneurones.

La couche VI est la couche polymorphe. Elle envoie des prolongements axonaux en direction du thalamus permettant une rétroaction du cortex cérébral.

Ainsi, les couches I, II, IV sont réceptrices, alors que les couches III, V, VI sont effectrices.

1.3.1.2. *Organisation colonnaire*

En plus de cette organisation laminaire, le cortex présente une organisation verticale (Mountcastle, 1997). L'unité de base verticale fonctionnelle du néocortex est la mini-colonne. Une mini-colonne est définie par l'alignement vertical d'une centaine de neurones interconnectés (le nombre pouvant varier en fonction de l'aire cérébrale), s'étendant le long des six couches corticales. Une mini-colonne a un diamètre d'environ 60 μm à 100 μm et une profondeur d'environ 2 millimètres. Chaque mini-colonne possède ses propres fibres afférentes et efférentes, et les mini-colonnes sont reliées entre elles par des connections horizontales de courte distance. Ces colonnes se répètent quasiment à l'identique sur toute la surface du cortex. Chez l'humain, il y a environ un demi-million de colonnes néocorticales, contenant chacune approximativement 60 000 neurones. Plus qu'un rôle structurel, ces mini-colonnes ont un rôle fonctionnel (Buxhoeveden & Casanova, 2002). Elles peuvent exister dans différents états dynamiques : un traitement neural donné passe par le recrutement de différentes mini-colonnes qui vont coopérer en vue de ce traitement. Ainsi, le nombre de mini-colonnes coopérant pour un traitement sensoriel ou cognitif particulier varie dans le temps. Un ensemble de mini-colonnes coopérant à un instant t en vue d'un état fonctionnel est nommé « macro-colonne ». Les macro-colonnes sont caractérisées par l'existence de connections transversales, permettant une communication entre les macro-colonnes, notamment via la synchronisation fonctionnelle des activités oscillatoires entre les macro-colonnes.

Figure 9 : Structure micro-architecturale colonnaire du cortex. Les cellules pyramidales, dont la taille varie en fonction de la zone du cortex, sont regroupées en micro-colonnes. L'épaisseur des mini-colonnes dépend de la taille des neurones pyramidaux qui la constituent. Les micro-colonnes adjacentes forment des macro-colonnes. La distance entre macro-colonnes varie en fonction des besoins computationnels de la région (d'après Hustler et Galuske, 2003).

1.3.1.3. *Cortex et oscillations cérébrales*

La fonction essentielle d'un neurone est de transmettre l'information qu'il vient de collecter aux autres neurones qui lui sont connectés sous la forme de potentiels d'action (décharge). Un potentiel d'action correspond à une inversion transitoire, locale, brève et stéréotypée du potentiel de la membrane du neurone. Le neurone répond à la loi du tout ou rien, c'est-à-dire qu'il ne répond que lorsque l'influx qu'il reçoit atteint un certain seuil. Jusqu'aux années 80, les recherches ne s'intéressaient donc qu'à l'activité des neurones excités par une entrée sensorielle, les neurones étant considérées comme des cellules silencieuses en dehors de tout influx sensoriel. L'activité spontanée des neurones était vue comme une propriété des neurones primitifs des invertébrés.

Les propriétés membranaires des neurones ont depuis été largement étudiées. La membrane des neurones se caractérise par la présence de multiples canaux membranaires permettant le passage d'ions à travers la membrane et ayant des cinétiques d'activation temporelles très différentes. Les propriétés membranaires des neurones leur confèrent ainsi un très large répertoire de réponses électriques, et notamment oscillatoires. À l'échelle du neurone, on observe des activités oscillatoires à de multiples fréquences. À l'échelle des réseaux neuronaux, des activités oscillatoires intrinsèques émergent de zones localisées du néocortex. L'activité synchronisée à large échelle, c'est-à-dire à l'échelle des macro-colonnes, ensembles neuronaux interconnectés, donne naissance à une activité oscillatoire qui peut être observée grâce aux techniques d'électrophysiologie.

1.3.1.4. *Les différentes bandes de fréquences*

On distingue cinq grands types d'oscillations cérébrales en fonction de leur fréquence, certaines ayant parfois été plus spécifiquement liées à un ou plusieurs processus cognitifs :

- Bande delta : 1-3 Hz ;
- Bande thêta : 4-7 Hz ;
- Bande alpha : 8-12 Hz ;
- Bande beta : 13-20 Hz ;
- Bande gamma :
 - Bande gamma bas : 25-40 Hz ;
 - Bande gamma haut : 50-150 Hz ;
 - Bande gamma très haut : fréquences supérieures à 200 Hz.

1.3.1.5. *Enregistrements électrophysiologiques*

L'activité électrique du cerveau, oscillatoire ou non, peut être enregistrée grâce à la technique de l'électroencéphalographie (EEG) à l'aide d'électrodes disposées sur le cuir chevelu. Les variations de potentiel électrique à l'échelle du neurone étant extrêmement faibles, l'EEG ne peut détecter que des dynamiques neurales à large échelle, résultats de plusieurs milliers de neurones déchargeant de façon quasi-synchrone. Ce phénomène est déclenché soit par une cascade de processus neuronaux liés et amorcés par un événement externe (perception) ou interne, soit par leur entrée en synchronisation, c'est-à-dire le déclenchement d'une oscillation. Deux processus électriques majeurs sont ainsi observables grâce à l'EEG : les potentiels évoqués (*Event Related Potentials* ou ERP en anglais) et les phénomènes oscillatoires.

1.3.1.5.1. *Réponses évoquées et mismatch negativity en réponse à un stimulus auditif*

Réponses évoquées ou ERP

Les potentiels évoqués (ERP) sont les réponses électriques dues à un traitement cognitif enregistrées grâce à l'EEG. Ce sont des réponses calées dans le temps sur le début du stimulus. Elles sont obtenues en moyennant la réponse électromagnétique enregistrée pour un stimulus donné à travers de nombreux essais (une centaine). En moyennant les valeurs d'amplitude à travers les essais, le bruit enregistré s'annule (car aléatoire à travers les différents essais). Il ne reste alors que la réponse évoquée. Les mesures les plus simples et communes de la réponse évoquée sont son amplitude et sa latence. Le pic d'amplitude est informatif sur la force de la réponse enregistrée, une amplitude plus faible pouvant être

interprétée comme une réaction moins grande au stimulus. La latence, qui représente la durée écoulée entre le début du stimulus et le pic d'amplitude de la réponse, est informative sur le délai de réaction au stimulus.

Les potentiels évoqués sensoriels (auditifs, visuels, olfactifs, gustatifs ou tactiles) sont constitués par une série de déflexions (ondes) positives ou négatives, désignées respectivement par la lettre P ou N suivie d'un nombre représentant la durée en millisecondes entre le début stimulus et l'apparition de la déflexion. Ces déflexions reflètent l'activité des régions sensorielles et associatives du cortex cérébral. Certaines de ces déflexions ont été clairement associées à un processus cognitif particulier. Par exemple, l'onde N170 est observée en réponse à la présentation de l'image d'un visage ; la N400 en réponse au traitement linguistique ou sémantique. Plus spécifiquement, une composante du potentiel évoqué, appelée la négativité de discordance (*mismatch negativity* ou MMN en anglais), est d'une importance particulière dans le traitement auditif.

La MMN (*mismatch negativity*)

La négativité de discordance auditive (MMN) correspond à une déflexion en réponse à un changement dans une séquence répétitive de sons, c'est-à-dire en réponse à une violation de la régularité (Näätänen et al. 2001; Winkler 2007). Des différences facilement perceptibles entre les sons engendrent une MMN de large amplitude ; des différences de sons difficiles à discriminer entraînent une MMN de faible amplitude (Baldeweg 2006; Kujala and Näätänen 2010). La MMN auditive est donc un indice de la discrimination « bas niveau » des sons. Les principales sources neurales de la MMN sont localisées dans les aires temporales et frontales (Kujala 2007), et en particulier dans le cortex auditif gauche pour les changements acoustiques liés aux sons de parole (Näätänen et al. 1997; Tervaniemi and Hugdahl 2003; Kujala 2007). La MMN est anormale dans une large variété de troubles du langage. Les anomalies de la MMN observées dans les troubles du langage montrent une corrélation significative avec les mesures verbales et langagières, suggérant que la MMN puisse être un marqueur endophénotypique prédictif des troubles du langage chez l'enfant (Kujala 2007).

1.3.1.5.2. Les réponses oscillatoires

Les stimuli auditifs peuvent produire deux types de réponses spécifiquement dans la bande de fréquences du gamma bas (25-35 Hz) :

- Une réponse précoce commune à tout stimulus auditif, observable entre 20 et 130 ms après le stimulus, comportant quatre cycles ou plus calés en phase sur le début du stimulus. Cette réponse a une origine principalement sensorielle (Karakas and Başar 1998), bien que l'activité à 100 ms ait également été associée à des processus cognitifs tels que la perception du stimulus ou l'attention sélective (Pantev 1995; Krause et al. 1998).
- Une réponse appelée *auditory steady-state response* (ASSR). Il s'agit d'une réponse du cortex auditif à un son modulé en fréquence ou en amplitude, qui suit la modulation du stimulus. Les composantes fréquentielles du son et de la réponse restent constantes en phase et en amplitude sur une période de temps continue. L'ASSR est maximale à 40 Hz et principalement localisée dans le cortex auditif primaire droit (Ross et al. 2000, 2005; Poulsen et al. 2007) (cf. figure 6). Pour une bande de fréquences légèrement inférieure (25-35 Hz) liée au rythme phonémique, l'ASSR est dominante à gauche (Lehongre et al. 2011).

Figure 10 : (A) Exemple de forme d'onde du stimulus entraînant une auditory steady-state response. Le stimulus est ici un bruit blanc d'une durée de 5.4 s modulé linéairement en amplitude de 10 à 80 Hz. (B) Spectrogramme du stimulus. (C) Réponse électrophysiologique cérébrale à ce stimulus (auditory steady-state response, ASSR) enregistrée dans le cortex auditif. (D) Localisation cérébrale de l'ASSR dans les cortex auditifs droit et gauche.

1.4. Le modèle de la double voie du traitement de la parole

Le cortex auditif primaire est l'aire cérébrale qui reçoit directement les influx issus du nerf cochléaire et qui empruntent la voie auditive. C'est l'aire de la perception auditive. De nombreuses autres aires cérébrales, structurellement et fonctionnellement connectées au sein de l'hémisphère gauche, font partie de ce que l'on appelle « le réseau du langage », ensemble de régions impliquées dans le traitement du langage. Dans un modèle anatomo-fonctionnel récent de la « double voie », Hickok et Poeppel proposent que le traitement de la parole emprunte deux voies cérébrales distinctes, l'une liée à des tâches sub-lexicales (reconnaissance des unités constitutives des mots) et l'autre liée aux représentations lexicales (Hickok and Poeppel 2004).

La voie ventrale, impliquant le cortex auditif primaire et secondaire, le sillon temporal supérieur et l'aire de Wernicke (BA 21), serait l'aire de reconnaissance de la parole, c'est-à-dire des « objets acoustiques ». Le cortex auditif primaire permettrait notamment une analyse temporelle fine

du signal de parole. L'information acoustique serait transmise aux régions ventrales et permettrait l'appariement des représentations acoustiques aux représentations phonologiques, afin d'accéder aux informations sémantiques, c'est-à-dire au sens.

La voie dorsale, impliquant l'aire de Broca et le cortex prémoteur, qui permettrait d'apparier représentations phonologiques et représentations articulatoires. Le gyrus supramarginal intégrerait les informations issues des deux voies : elle serait l'interface sensori-motrice.

Ces régions sont spécifiques du traitement du langage, à l'exception du cortex auditif qui traite tous les types des sons, vocaux comme non-vocaux. Cette observation suggère que ce sont les propriétés acoustiques elles-mêmes du signal de parole qui permettent au cortex auditif de distinguer un son de parole d'un son non vocal.

Figure 11 : Modèle de la double voie du traitement de la parole, d'après Hickok et Poeppel, 2004, et Rauschecker and Scott 2009

1.5. La parole, un signal hautement prédictible

Comme décrit précédemment, la parole humaine est intuitivement perçue comme un flux discontinu constitué d'une suite de mots. Sur le plan acoustique, la parole est une vibration, c'est-à-dire une variation continue de la pression de l'air. En d'autres termes, rien dans le signal de parole ne permet de distinguer clairement les frontières linguistiques.

Voici la représentation la plus simple d'un son de parole, issue d'un oscillogramme (cf. figure 7).

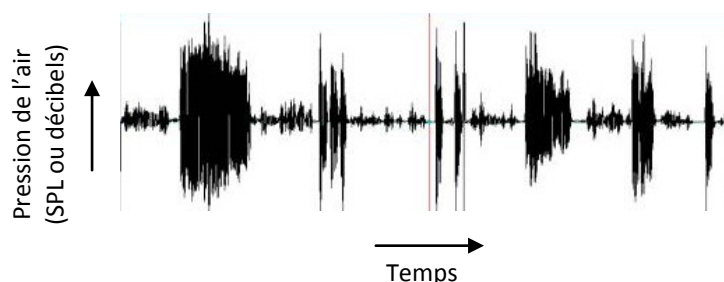


Figure 12 : Oscillogramme (A) et spectrogramme (B) d'un son de parole.

Cette représentation montre l'évolution de la variation de la pression de l'air provoquée par les sons émis, c'est-à-dire la variation de l'intensité, ou amplitude, du signal sonore dans le temps. Rien, dans cette représentation, ne permet de reconnaître un phonème ni de dire quand

il commence ou finit. La représentation physique du signal de parole soulève donc une question fondamentale dans le traitement cérébral de la parole : comment le cerveau procède-t-il pour découper le signal de la parole en unités qui ont du sens ?

1.5.1. Les propriétés acoustiques du signal de parole

Le son est une onde. Une onde sonore est une vibration mécanique d'un milieu (l'air pour un signal sonore dans des conditions normales) qui se propage en produisant une variation des propriétés physiques de ce milieu. Le signal sonore engendre ainsi des modifications de la pression de l'air. Les molécules d'air subissent de faibles variations de pression (pression acoustique), s'entrechoquent avec les molécules d'air proches, auxquelles elles transfèrent ainsi la perturbation, puis reviennent à leur position initiale. Chaque molécule oscille autour de sa position d'équilibre.

Les êtres humains perçoivent cette vibration grâce au sens de l'ouïe. Un son pur est une vibration périodique de l'air à une certaine fréquence et à une certaine amplitude. Les sons complexes sont une vibration de l'air à différentes fréquences simultanées et différentes amplitudes.

La parole est un son complexe qui se distingue des autres sons par ses caractéristiques acoustiques.

Les sons de parole sont produits par deux processus différents :

- la vibration périodique des cordes vocales, appelé voisement. Un son voisé est un son produit par vibration des cordes vocales. Sont produites par ce processus les voyelles (qui sont toutes voisées) et les consonnes voisées.
- les mouvements complexes et rapides du tractus vocal qui font obstacle au son. Ces mouvements entraînent une obstruction du passage de l'air par constriction du conduit vocal, provoquant ainsi un écoulement rapide de l'air (turbulences) au moment du relâchement de la constriction. Ils permettent la production des consonnes non voisées. La source est le signal turbulent en lui-même pour ce qu'on appelle les consonnes fricatives ; c'est le signal d'explosion qui se forme lors du relâchement de l'occlusion pour les consonnes dites occlusives. La consonne émise est dépendante de la position de la constriction (palais, langue, lèvres).

Les consonnes voisées ont donc deux sources sonores : celle produite par la vibration des cordes vocales, et celle produite à l'endroit du resserrement dans le conduit vocal.

1.5.1.1. *Vibration des cordes vocales et périodicité*

Les vibrations des cordes vocales sont périodiques par définition. Le flux d'air interrompu par le rapprochement des cordes, puis libéré par leur éloignement, résulte en une expulsion régulière de bouffées d'air. Ainsi, tous les sons voisés, et donc les voyelles, sont des sons complexes périodiques. L'onde est caractérisée par un motif principal de l'ordre de 10 ms qui se répète à intervalles réguliers. Elle est ainsi hautement prédictible (*cf.* figure 8). La période de répétition est de l'ordre de 10 ms, et correspond à la fréquence fondamentale F0 de chaque son. Chaque répétition correspond à un cycle glottal, c'est-à-dire un cycle de fermeture et d'ouverture des cordes vocales dans le larynx, autrement dit au rythme de vibration des cordes vocales. Concrètement, la fréquence fondamentale F0 donne la hauteur (le *pitch* en anglais) (grave/aigu) de la voix du locuteur.

Figure 13 : Oscillogramme du son /a/.

Au contraire, les consonnes non voisées, comme le son /h/ par exemple, sont apériodiques, dépourvues de tout motif se répétant (*cf.* figure 9). Aucun segment de l'onde ne se répète à intervalles réguliers.

Figure 14 : Oscillogramme du son /h/.

Ainsi, le signal de parole apparaît comme une alternance de zones voisées et prédictibles, et de zones non voisées bruitées (consonnes non voisées).

1.5.1.2. *Formants et transitions de formants*

Après le passage de la glotte et des cordes vocales, l'air laryngé traverse de multiples cavités : pharynx, cavité buccale, et pour certains sons, nasopharynx et fosses nasales. Comme les cordes vocales, ces cavités sont des organes déformables capables de vibrer lorsqu'elles sont excitées par une source sonore. Chacune de ces cavités confère au flux laryngé des

caractéristiques acoustiques précises : ce sont des organes « résonateurs ». En faisant varier sa forme, sa longueur, ses volumes, et donc ses caractéristiques et propriétés acoustiques, le tractus vocal peut faire varier sa fréquence de résonance (fréquence de vibration préférentielle). Si la fréquence de résonance est égale à la fréquence de vibration de la source sonore, la cavité va se mettre à vibrer lors du passage de l'onde acoustique et va amplifier la vibration qui la traverse : c'est le phénomène de résonance. Le tractus vocal agit à la fois comme un filtre de certaines fréquences et comme un renforçateur de certaines autres par le phénomène de résonance. Ces fréquences de résonance de chaque organe seraient à l'origine des formants. Les formants sont les maxima d'énergie du spectre sonore d'un son de parole rencontrés dans le spectre sonore des sons voisés, c'est-à-dire les voyelles. Ce sont des zones harmoniques renforcées (*cf.* figure 15).

Figure 15 : Spectrogramme d'un son de parole (en haut) et spectre sonore du son /i/ (issu de la syllabe anglais [ins]).

Les formants sont visibles sur une représentation graphique appelée spectrogramme, indiquant le temps en abscisse et la fréquence en ordonnées (*cf.* figure 15). Les formants prennent la forme de barres foncées dans ce type de représentation. Les formants, pour une voyelle donnée, sont numérotés : F1, F2, F3, *etc.* Le premier formant F1 correspond à l'aperture de la voyelle, c'est-à-dire au degré d'ouverture de la mandibule. Le second formant F2 donne l'information sur la position plus ou moins avancée de la langue. Le troisième formant F3 dépend de l'arrondissement des lèvres.

Le spectre sonore est la représentation graphique de toutes les fréquences constituant un son. Les fréquences sont en abscisse et l'énergie de chaque fréquence (décibels ou *sound pressure level*, SPL) sont en ordonnées. Il n'y a plus de notion de temps dans cette représentation. La fréquence fondamentale F0 représentée sur la figure 10 correspond à la fréquence de vibration des cordes vocales. D'autres maxima d'énergie numérotés F1, F2, F3, *etc.* sont également visibles sur cette même figure : ce sont les formants.

En résumé, les formants correspondent aux maxima d'énergie (d'amplitude) des différentes fréquences de vibration du son. Ils sont déterminés par le phénomène de résonance des différentes cavités rencontrées par le son.

Le passage d'un formant à un autre, qu'on appelle transition de formants, est donc contraint par le changement de forme du tractus vocal. La transition de formant reflète non seulement un changement rapide de résonance du tractus vocal, mais également le passage entre deux états de l'appareil phonatoire. La transition de formants est une variation acoustique qui traduit les mouvements des articulateurs de la consonne à la voyelle qui suit ou de la voyelle à la consonne qui suit. La trajectoire et la durée de la transition diffèrent en fonction de la voyelle placée après la consonne. Ces changements rapides de la fréquence des formants sont cruciaux pour l'identification des sons de parole (Delattre et al. 1955), en particulier pour discriminer quelle voyelle va être prononcée après la consonne. Par exemple, la différence entre « ba », « da » et « ga » est décodée grâce aux transitions de formants. Certaines transitions de formants sont plus ou moins brèves, mais toujours inférieures à 50 ms.

1.5.1.3. Périodicité et délai de voisement (VOT)

On appelle délai de voisement (ou VOT pour *Voice Onset Time* en anglais) l'intervalle de temps entre le relâchement de l'air bloqué par la glotte (espace entre les cordes vocales qui est obstrué lorsque que les cordes vocales sont accolées), et le déclenchement des vibrations des cordes vocales. En français, la durée moyenne du VOT est de 30 ms. Par exemple, pour un délai de voisement inférieur à 30 ms, on perçoit la consonne (/b/). Pour un délai de voisement supérieur à 30 ms, on perçoit un /p/. Le délai de voisement de 30 ms constitue la frontière perceptive entre ces deux consonnes.

Ainsi, les transitions de formants et le VOT sont deux caractéristiques acoustiques qui différencient un son de parole des autres sons. Au cours de l'évolution, le cerveau s'est adapté au traitement de ces indices acoustiques majeurs produits par la parole afin d'en discriminer les différents sons, ou phonèmes.

1.5.1.4. Mouvements périodiques des mâchoires

L'articulation des syllabes est issue d'un mouvement cyclique des mâchoires et des lèvres. La théorie du *frame/content* de Peter MacNeilage et Barbara Davis propose que les oscillations de la mâchoire sont à l'origine de la parole, en lien avec ses caractéristiques oscillatoires mécaniques (MacNeilage and Davis 2001). Les aires motrices des articulateurs expriment une activité oscillatoire spontanée dans la bande de fréquences thêta (environ 4 Hz) et gamma (25-40 Hz) qui caractérisent respectivement les mouvements de la mâchoire et de la langue

(Morillon et al. 2010). Les données articulatoires montrent qu'un cycle de mâchoire (fermeture/ouverture) correspond à la production d'une syllabe. C'est cette alternance ouverture/fermeture de la mâchoire qui rythme la parole, sur laquelle viennent se superposer les mouvements plus rapides des autres articulateurs dont dépend la production des phonèmes.

1.5.2. Les caractéristiques linguistiques de la parole : structure du langage oral

Du point de vue non plus acoustique mais linguistique, la parole est constituée de différentes unités sonores qui ont un sens et de sous-unités appartenant à des unités ayant un sens. C'est la phonologie, ou science des sons, qui décrit les systèmes de sons d'une langue et leurs règles d'agencement. Elle étudie les caractéristiques qui différencient les mots du point de vue sonore, et ne se préoccupe pas des aspects sémantiques.

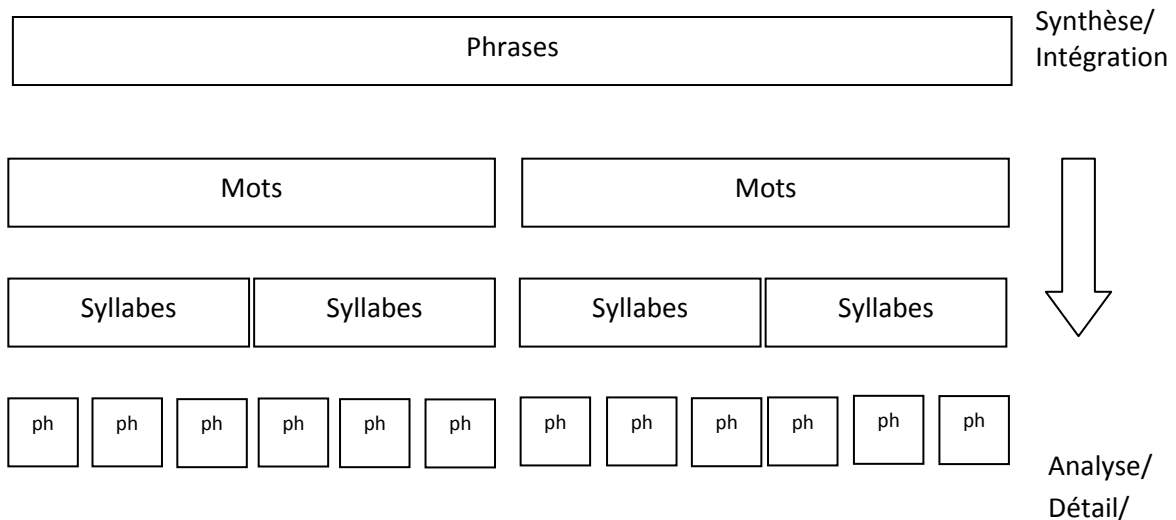


Figure 16 : Représentation schématique de la segmentation du signal de parole. 1

linguistique peut être segmenté (i) en unités ayant un sens : la phrase, les mots (ii) en unités plus petites n'ayant pas de sens mais considérées comme partie des unités ayant un sens et participant à la reconnaissance du sens. C'est à ce deuxième niveau de segmentation que s'intéresse la phonologie. *ph* = phonème.

Du point de vue phonologique, le signal de parole comprend plusieurs niveaux : il est constitué d'unités « imbriquées » les unes dans les autres (*cf.* figure 11). La phrase est une suite ordonnée de mots porteuse de sens. Chaque mot est un groupe de syllabes formant une unité autonome, également porteur de sens. La syllabe est l'unité phonétique fondamentale ;

elle est constituée d'un ensemble interrompu de sons de la langue. La syllabe se prononce d'une seule émission de voix. Elle est toujours constituée d'une voyelle seule ou d'une voyelle précédée et/ou suivie d'une ou plusieurs consonnes. Enfin, les sons constitutifs des syllabes sont communément appelés phonèmes. Ils correspondent à la plus petite unité sonore permettant de décomposer et de différencier les signaux de parole. Le phonème est la plus petite unité distinctive que l'on puisse isoler par segmentation de la chaîne orale.

Exemples : Le [p] et le [b] sont des phonèmes, ils permettent de distinguer les mots : pas et bas ; paie et baie ; pot et beau.

Comme la syllabe, le phonème n'a pas de signification propre. Certains ne sont pas prononçables isolément. Le nombre de phonèmes varie entre les langues. Toutes les langues ont par contre en commun de construire leurs énoncés à partir d'un nombre fini de phonèmes. Le français comporte 36 phonèmes, 16 voyelles et 20 consonnes.

Paradoxalement, alors que le phonème est l'unité fondamentale permettant de discriminer les mots dans une langue, la caractéristique première d'un phonème est sa variabilité. Un même son n'est jamais prononcé deux fois de la même façon par un même locuteur. Deux locuteurs n'ont également pas la même façon de prononcer le même son. Malgré cette variabilité, le son est généralement parfaitement compris par l'auditeur. Et de façon très surprenante, chaque phonème n'est pas associé à une propriété acoustique invariante qui le caractériserait. Intuitivement, on pourrait penser que les formants sont l'indice acoustique invariant caractéristique de chaque phonème. Comme décrit précédemment, les voyelles sont caractérisées par leurs formants. À l'inverse, la variabilité acoustique des consonnes est extrêmement large, elles n'ont pas de caractéristique acoustique invariante comme les voyelles. Par exemple, /di/ et /du/ partagent le phonème /d/. Cependant, le signal acoustique du son /d/ varie considérablement entre les deux cas (Lieberman et al. 1967). La syllabe /di/ se caractérise par un formant qui débute à une haute fréquence et augmente en fréquence, alors que la syllabe /du/ comporte un formant qui commence à une basse fréquence et diminue en fréquence. Plus que les formants, ce sont les transitions de formants qui vont permettre de discriminer ces deux syllabes. La direction ainsi que la durée des transitions de formants sont les indices majeurs de discrimination de certains sons (Delattre et al. 1955; Lieberman et al. 1967). La durée des transitions de formants est très brève, inférieure à 50 ms.

1.5.3. Signal de parole : une organisation rythmique et hiérarchique

Nous sommes partis de la constatation que lorsque nous parlons, nous produisons des fluctuations de la pression de l'air qui ne montrent que très peu de respect pour les frontières linguistiques. L'analyse acoustique plus approfondie que nous venons de faire du signal de parole montre cependant que les contraintes anatomiques de l'appareil phonatoire imposent une certaine régularité à la parole, et ce à deux échelles de temps :

- Les transitions de formants reflètent le passage entre deux états de l'appareil phonatoire. La forme du tractus vocal ainsi que son mode d'excitation (voisement, turbulence, ou explosion) varie relativement lentement. Les transitions de formants ont une durée de l'ordre de 40 ms, contrainte par le temps mis par l'appareil phonatoire pour modifier sa forme. La parole peut donc être considérée comme quasi-stationnaire sur de courtes périodes, de l'ordre de 40 ms, correspondant à la durée mise par l'appareil phonatoire pour changer sa forme, et ainsi à la durée des transitions de formants, ainsi qu'au délai de voisement (VOT).
- Le mouvement cyclique des mâchoires permettant l'articulation des syllabes leur confère une certaine régularité. Un mouvement de mâchoire a une durée de 200 à 300 ms, correspondant à la durée d'une syllabe.

L'observation d'un contenu rythmique à deux échelles temporelles différentes, phonémique et syllabique, se retrouve dans la décomposition mathématique du signal de parole. La décomposition acoustique du signal de parole par la transformée de Hilbert permet de distinguer deux types de structures temporelles :

- des fluctuations d'intensité rapides, supérieures à 600 Hz, correspondant à la structure fine du signal. La structure fine représente le signal porteur ;
- des fluctuations lentes d'amplitude du signal, inférieures à 50 Hz (en rouge sur la figure 12), qui modulent la structure fine.

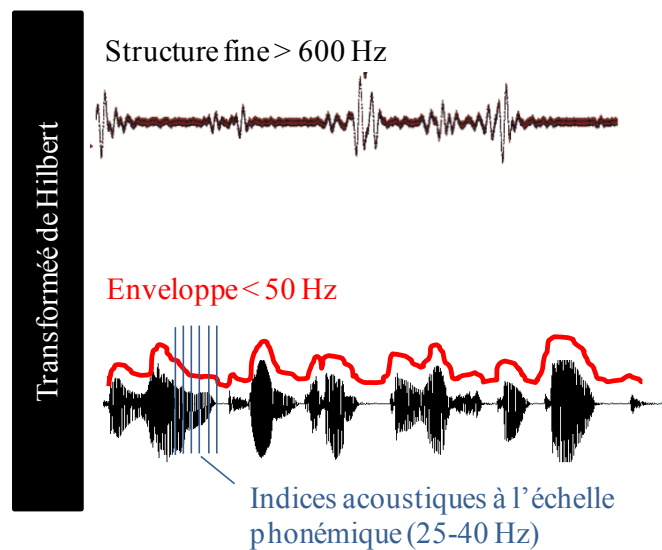


Figure 17: Décomposition d'un son de parole par la transformée de Hilbert : structure fine et enveloppe

Bien que les fluctuations lentes d'amplitude comprennent des variations comprises entre 2 et 50 Hz environ, la composante dominante des modulations d'amplitude de l'enveloppe est comprise entre 4 et 8 Hz (Chandrasekaran et al, 1999). La puissance acoustique dans cette bande de fréquences trouve son origine dans le couplage entre le voisement (fréquence de vibration des cordes vocales) et l'ouverture cyclique de la mâchoire (Greenberg 1999), phénomène qui a lieu une fois par syllabe. Ainsi, l'information syllabique prédomine dans l'enveloppe temporelle de la parole. L'enveloppe du signal de parole est porteuse du rythme syllabique et marque les frontières entre syllabes.

L'enveloppe du signal de parole comporte également une composante fréquentielle comprise entre 25 et 40 Hz (en bleu sur la figure 12), qui comporte des indices acoustiques à l'échelle phonémique tels que les transitions de formants. Les informations phonémiques semblent ainsi imbriquées dans l'enveloppe. L'information pertinente pour la compréhension de la parole est portée par toutes les fréquences de l'enveloppe (1-50 Hz), avec un rôle prépondérant des basses fréquences (4-7 Hz) (Elliott and Theunissen 2009).

La parole est donc un signal continu mais rythmique, présentant une quasi-régularité dans ses modulations d'amplitude lentes à l'échelle syllabique, et contenant des informations temporelles de périodicité à l'échelle phonémique. Il est capital de noter que ces deux informations ne sont pas indépendantes l'une de l'autre, puisque le rythme syllabique contenu

dans l'enveloppe module le rythme phonémique contenu dans la structure fine. Cette double rythmicité du signal de parole et la régularité qui en découle apparaissent comme un moyen efficace de segmentation de la parole.

1.6. Rôle des oscillations dans la perception de la parole

De façon similaire à l'imbrication hiérarchique des syllabes et des phonèmes dans le signal de parole du point de vue acoustique, les activités oscillatoires dans les bandes de fréquences thêta (4-7 Hz) et gamma (25-35 Hz) sont hiérarchiquement couplées dans le cerveau. Les activités oscillatoires dans ces deux bandes de fréquences sont co-localisées dans le cerveau humain, plus précisément dans l'hippocampe et le cortex auditif, et évoluent de manière couplée (Lakatos et al. 2005). Dans le cortex auditif, les activités oscillatoires thêta et gamma sont couplées par un mécanisme communément appelé *nesting* ou couplage fréquentiel (Canolty et al. 2006). Ce mécanisme est central dans le modèle de perception de la parole proposé en 2012 par Giraud et Poeppel (Giraud and Poeppel 2012) : la théorie de l'échantillonnage sensoriel de la parole.

Ce modèle repose sur l'alignement fréquentiel entre les rythmes cérébraux et les rythmes de la parole, permettant ainsi une segmentation adéquate du signal continu de paroles en unités ayant un sens. Les cortex auditifs droit et gauche ont des fréquences de résonance (fréquences oscillatoires préférentielles) spécifiques (*cf.* figure 13). L'activité spontanée dans la bande fréquentielle du gamma bas (28-40 Hz) est dominante dans le cortex auditif primaire gauche, et l'activité spontanée dans la bande fréquentielle du thêta (3-6 Hz) est dominante dans le cortex auditif primaire droit. Néanmoins, les deux activités oscillatoires coexistent dans les deux hémisphères (Giraud et al. 2007).

Figure 18 : Représentation de l'activité oscillatoire spontanée dans les bandes de fréquences gamma (en bleu, 28-40 Hz) et thêta (en orange, 3-6 Hz) dans le gyrus de Heschl bilatéralement (adapté de Giraud et al, 2007).

Cette asymétrie oscillatoire intrinsèque peut être reliée aux différences architectoniques des cortex auditifs droit et gauche. Les neurones pyramidaux du cortex auditif gauche sont plus larges que ceux de la couche III du cortex auditif droit. Les macro-colonnes sont également plus larges et la distance entre les macro-colonnes plus grande dans le cortex auditif gauche

(Hutsler and Galuske 2003). Les différences architectoniques entre cortex auditif droit et gauche, dont semble dépendre le régime oscillatoire asymétrique, apparaissent donc cruciales pour la perception de la parole. Elles confèrent une échelle temporelle de segmentation spécifique à chaque hémisphère : l'échelle syllabique pour le cortex auditif droit, et l'échelle phonémique pour le cortex auditif gauche.

Quand l'influx sensoriel de parole parvient à un auditeur, les propriétés spectro-temporelles du signal sont encodées par le système auditif. Selon le modèle de Giraud et Poeppel (Giraud and Poeppel 2012, *cf.* figure 14), un phénomène de résonance entre les fréquences oscillatoires du signal de parole (rythmes syllabique et phonémique) et les fréquences oscillatoires intrinsèques des cortex auditifs droit et gauche permet un réaligement de la phase des rythmes thêta et gamma. L'activité thêta s'aligne sur l'enveloppe temporelle de la parole, et suit précisément ses modulations d'amplitude. L'alignement génère ainsi des fenêtres temporelles d'intégration à l'échelle syllabique. L'activité thêta contraint les variations d'amplitude de l'activité gamma par un phénomène de modulation d'amplitude (*nesting*), mécanisme par lequel la phase de l'activité thêta module l'amplitude de l'activité gamma (Lakatos et al. 2005). Les oscillations gamma sont comme « imbriquées » dans les oscillations thêta. L'activité gamma est alors à son tour réinitialisée en phase, et s'aligne sur le rythme phonémique. L'activité gamma, représentant les fluctuations du seuil d'excitabilité des neurones, permettrait une réorganisation temporelle des trains de potentiels d'action, qui seraient restreints à certaines périodes (première moitié du cycle oscillatoire). Les oscillations cérébrales dans les bandes de fréquences gamma et thêta fournissent ainsi une alternance de périodes de haute excitabilité et de faible excitabilité à deux échelles temporelles : l'échelle syllabique et l'échelle phonémique.

Figure 19 : Modèle oscillatoire de la perception de la parole, adapté de Giraud et Poeppel, 2012.

2. Les différents troubles du langage

La classification des troubles du langage est une tâche difficile. Il existe à l'heure actuelle un flou dans cette classification, marquée par des changements récurrents, qui reflètent le manque de connaissances actuel sur les causes de ce/ces troubles.

2.1. Terminologie et définition

Le trouble du langage regroupe l'ensemble des altérations des capacités linguistiques et communicationnelles que peut présenter un patient. Ce type de trouble peut toucher le langage écrit ou oral.

Le *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM) publié par l'American Psychiatric Association est l'outil de référence en matière de diagnostic des troubles neuro-développementaux. La version la plus récente, le DSM5 (American Psychiatric Association (APA) 2013), utilise le terme générique « troubles de la communication » pour regrouper :

- les troubles du langage,
- les troubles de la parole et de la phonologie,
- le trouble du bégaiement,
- le trouble de la communication sociale pragmatique : ce diagnostic s'applique aux personnes qui ont des problèmes de communication sociale verbale et non verbale, entraînant des limitations dans la participation sociale et la réussite scolaire ou la performance au travail mais qui ne présentent pas les comportements stéréotypés ou répétitifs et les intérêts restreints caractéristiques des troubles du spectre de l'autisme.
- les troubles de la communication non spécifiés.

En plus de cette classification, la 5^e version du manuel a adopté un nouveau terme générique pour désigner les troubles spécifiques d'une fonction cognitive, qu'il s'agisse d'un trouble du langage oral, du langage écrit, de la capacité à se repérer dans l'espace ou encore d'un trouble de l'attention : les « troubles spécifiques de l'apprentissage ». Ces troubles sont considérés comme spécifiques car n'altérant qu'une seule fonction cognitive, les autres capacités intellectuelles étant préservées. Sont ainsi concernés les retards de langage et la dysphasie, la dyslexie, mais également la dyscalculie et la dysorthographe, les dyspraxies, le THADA (hyperactivité), la phobie scolaire, la précocité intellectuelle. Ils sont également connus sous le nom de troubles « DYS » dans le milieu de la rééducation et le milieu scolaire. Lorsque la

fonction cognitive altérée est le langage, on parle de trouble spécifique du langage (*specific language impairment* ou SLI en anglais), terme privilégié dans les publications de recherche.

2.2. Troubles du langage oral : troubles spécifiques et non spécifiques

Cliniquement, un trouble du langage oral se définit comme un retard significatif dans l'utilisation et/ou la compréhension du langage verbal. Lorsqu'il s'agit d'un trouble spécifique du langage oral, on parle le plus souvent de dysphasie. Un trouble du langage peut également être associé à une autre pathologie à spectre cognitif altéré beaucoup plus large, en particulier l'autisme.

Le trouble du langage oral, spécifique (dysphasie) ou non spécifique, est le plus souvent caractérisé par un retard de l'acquisition du langage oral. On parle de retard de l'acquisition du langage lorsqu'il existe un décalage dans la chronologie normale de l'apprentissage de l'enfant (Bishop and Norbury 2008). En France, on estime que 4 à 8 % des enfants sont concernés, soit un enfant par classe environ. Le retard de l'acquisition du langage est évalué par rapport au niveau moyen de développement du langage pour un âge donné.

	Développement normal	En cas de retard de langage
Apparition du 1 ^{er} mot	Entre 10 et 18 mois	Après 24 mois (2 ans)
Assemblage de deux mots	Entre 12 et 20 mois	Au-delà de 36 mois (3 ans)
Utilisation des pronoms, dont le « je »	Vers 3 ans	4 ans ou plus
Langage courant	Vers 4 ans	5 ans ou plus

La quatrième édition du *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM-IV, American Psychiatric Association (APA) 1994) employait la distinction « expressif-réceptif » pour décrire les différents symptômes des troubles du langage oral. Bien que cette classification ne soit plus d'actualité depuis la plus récente version (DSM5, American Psychiatric Association (APA) 2013), elle reste pertinente pour décrire les déficits observés dans les troubles du langage oral.

Selon le DSM-IV, un trouble du langage de type expressif affecte les capacités d'expression de l'enfant, qui sont en deçà du niveau moyen observé à cet âge. L'enfant montre alors des

paroles et/ou un discours incompréhensibles. Son discours a un style télégraphique, caractérisé par l'omission de certains mots ou constitué de mots isolés. Le vocabulaire est pauvre, les erreurs grammaticales fréquentes, et l'enfant présente de faibles compétences narratives.

Un trouble du langage réceptif affecte les capacités de compréhension, qui sont inférieures à celles des autres enfants de son âge. La compréhension du message oral est alors partielle, l'enfant a du mal à suivre des consignes, à comprendre des mots et des phrases. Il présente de grandes difficultés à répondre aux questions et à trouver les mots justes. En général, son langage expressif en sera affecté, d'où la présence récurrente de troubles mixtes expressifs-réceptifs.

Le trouble du langage oral peut affecter la forme du langage (phonologie, morphologie et syntaxe), être un trouble de fond ou de sens (sémantique) ou un trouble lié à son utilisation (pragmatique) ou une combinaison de ces différents aspects (American Speech-Language-Hearing Association 1993). La pragmatique s'intéresse à l'aspect social de l'utilisation du langage. Ainsi, malgré l'évolution de la classification des troubles du langage oral, notamment observée dans le DSM, il est important de constater que le terme générique « dysphasie réceptive » regroupe finalement tous les troubles du langage oral réceptif, quel que soit le niveau de traitement de la parole affecté, phonologique, morphologique, syntaxique, sémantique ou pragmatique. Cette observation reflète d'une part la méconnaissance de l'origine de cette/ces pathologies, et d'autre part la connaissance seulement partielle des mécanismes de perception de la parole.

2.3. Troubles du langage écrit : la dyslexie

La dyslexie est un trouble neuro-développemental de l'apprentissage du langage écrit qui se manifeste indépendamment du contexte éducatif, social, ou psycho-affectif de l'enfant (American Psychiatric Association (APA) 2013) et qui touche entre 3 % et 7 % des enfants scolarisés (World Health Organization ICD-10. 2008). Cette pathologie se caractérise par des difficultés de lecture en l'absence de tout déficit sensoriel visuel ou auditif de bas niveau, de toute déficience intellectuelle ou manque d'opportunité éducative ou d'intérêt. De façon concrète, les personnes atteintes de dyslexie montrent une lecture lente ou laborieuse, et inexacte de certains de mots. Au-delà de l'aspect déchiffrement, ils montrent également des difficultés à comprendre la signification de ce qui est lu, même dans le cas où la lecture se fait

correctement, ainsi que des difficultés d'orthographe et des difficultés dans l'expression écrite (erreurs de ponctuation ou grammaticales, manque de clarté de l'expression des idées).

3. Dyslexie et syndrome phonologique

3.1. Dyslexie, troubles du langage oral et hypothèse phonologique

La dyslexie est un trouble de l'apprentissage spécifique de la lecture. La compréhension orale de la parole chez l'enfant dyslexique apparaît normale. Néanmoins, elle est fréquemment associée à la dysphasie, c'est-à-dire des troubles de l'acquisition du langage oral (Rutter et al. 1976). En particulier, les enfants diagnostiqués dyslexiques ont fréquemment souffert d'un retard de langage durant les premières années de l'acquisition de la parole. En l'absence de tout trouble articulaire, les mots sont prononcés de façon incorrecte. Des sons sont omis, transformés, inversés dans les mots prononcés (« bologan » pour « toboggan », « tris » pour « triste », « fi » pour « fille »). Le vocabulaire peut également s'avérer pauvre et imprécis. L'enfant précise difficilement sa pensée, ses phrases sont peu structurées, il cherche ses mots. D'un point de vue clinique, même quand le langage oral s'est en apparence développé normalement, les personnes dyslexiques présentent néanmoins des performances inférieures à la norme sur des épreuves d'articulation, de fluence verbale, de dénomination rapide, de compréhension syntaxique, l'ensemble reflétant une dysfonction généralisée des systèmes corticaux du langage.

3.1.1. Les déficits phonologiques/linguistiques

3.1.1.1. *Un déficit de la conscience phonologique*

C'est sur cette constatation que les enfants dyslexiques présentent des déficits verbaux et des difficultés d'acquisition du langage (Ingram 1970; Rutter et al. 1976) que Margaret Snowling, une psychologue britannique, s'appuie pour tester l'hypothèse d'un déficit verbal chez les enfants dyslexiques. Elle entreprend de tester des patients dyslexiques à la fois sur des tâches de lecture et des tâches verbales. Elle fait l'hypothèse que les dyslexiques ne sont pas conscients des sons parlés, ce qui les empêcherait de déchiffrer le codage son/représentation graphique. Elle met en évidence chez les patients dyslexiques des difficultés dans la répétition de mots, particulièrement des mots longs, peu fréquents ou complexes, et des pseudo-mots (chaîne de caractère ressemblant à un mot réel mais n'ayant aucun sens) (Snowling 1981), montrant ainsi que les enfants et adultes dyslexiques présentent un trouble persistant de la

conscience phonologique, c'est-à-dire de la discrimination et de la manipulation des phonèmes.

Rappelons que la phonologie s'intéresse aux systèmes de sons d'une langue et à leurs règles d'agencement. Tout énoncé linguistique peut être segmenté en unités ayant un sens : phrases et mots. À un deuxième niveau, il peut être segmenté en unités plus petites n'ayant pas de sens formel mais participant à la discrimination du sens : les syllabes et les phonèmes. La conscience phonologique est définie comme la connaissance consciente et explicite de cette discrimination de deuxième niveau, c'est-à-dire la conscience que les mots sont constitués d'unités plus petites, les syllabes et les phonèmes.

L'observation des difficultés rencontrées par les enfants et adultes dyslexiques dans la répétition des pseudo-mots a permis d'affiner l'hypothèse d'un déficit de la conscience phonologique dans la dyslexie et de dire que ce sont les représentations phonémiques elles-mêmes qui sont affectées dans la dyslexie, engendrant un déficit de conscience phonémique (Martin et al. 2010). La conscience phonémique est le niveau d'abstraction de la conscience phonologique le plus élevé : c'est la capacité à analyser les phonèmes, à les manipuler, à les combiner.

D'autres études utilisant des tâches méta-phonologiques, c'est-à-dire des tâches de manipulation, d'inversion, de suppression ou encore de fusion de phonèmes, sont venues étayer cette théorie (Sprenger-charolles et al. 2000; Sprenger-Charolles et al. 2003).

3.1.1.2. *Des déficits dans les tâches de dénomination rapide*

La tâche de dénomination rapide (*rapid automatized naming* ou RAN en anglais) a été développée par Denckla et Rudel dans les années 70 (Denckla and Rudel 1976; Snowling 1981). Elle consiste à dénommer le plus rapidement possible et à haute voix une série d'items présentés sur une feuille de papier, les items pouvant être des chiffres, des lettres, des images d'objets ou des couleurs. La vitesse de dénomination est un indice de la rapidité d'accès au lexique. Cet indice est prédictif des troubles de la lecture : les personnes présentant des performances faibles dans cette tâche présentent en parallèle des difficultés en lecture (Wolf 1984; Wolf and Bowers 2000).

Le lien entre lecture et dénomination rapide, et l'aspect prédictif de ce dernier sur le premier, peut paraître difficile à appréhender. Pourtant, les deux activités mettent en jeu des processus

communs, au niveau verbal comme au niveau visuel. Dans les deux activités, la personne doit traiter des informations visuelles et les verbaliser. Dans les deux cas, il s'agit d'un processus continu ; la consigne donnée lors du passage du test de dénomination rapide précise clairement de procéder comme lors d'un exercice de lecture, de façon continue, sans arrêt en fin de ligne. La tâche de dénomination rapide et la lecture partagent ainsi un processus d'intégration de l'information, de traitement lexical, et un processus moteur (verbalisation, articulation), mais également des processus d'automatisation, les deux activités ne faisant appel qu'à peu de contrôle.

Conformément au caractère prédictif du niveau de lecture par la tâche de dénomination rapide, les personnes dyslexiques présentent de mauvaises performances dans cette tâche comparativement aux normo-lecteurs, une fois l'âge, la classe et le QI contrôlés (Tallal 1980; Tallal et al. 1985; Wolf 1986; Bowers et al. 1988; Wolff 2014).

3.1.1.3. *Des déficits de perception catégorielle*

La mise en correspondance des graphèmes et des phonèmes nécessite comme indiqué précédemment une bonne conscience phonologique, impliquant des capacités de segmentation phonémique, mais également des capacités de spécification des représentations phonémiques. En d'autres termes, le cerveau doit pouvoir séparer les phonèmes les uns des autres, et chacun doit appartenir à une catégorie bien définie. C'est ce qu'on appelle la perception catégorielle. Elle se définit comme la discrimination de sons de paroles basée sur les différences acoustiques entre phonèmes proches, en faisant abstraction des variantes acoustiques d'un même phonème (Liberman et al. 1957). C'est la perception catégorielle qui nous permet de dire : « C'est un /b/ » ou « C'est un /p/ ». La perception catégorielle se mesure en faisant varier un trait acoustique de façon continue à l'intérieur d'une paire de syllabes. Par exemple, les syllabes /ba/ et /pa/ s'opposent par le délai de voisement (VOT). Le VOT est très bref pour la syllabe /ba/ et long pour la syllabe /pa/. Un continuum est élaboré entre les deux valeurs extrêmes de VOT. Les sujets écoutent différentes variantes entre /ba/ et /pa/, leur tâche étant d'indiquer s'ils perçoivent un /ba/ ou un /pa/. Après moyennage à travers les sujets, les résultats indiquent que la frontière entre la perception du /ba/ et du /da/ chez les normo-lecteurs est très clairement définie. Il existe une valeur de VOT pour laquelle la perception change (*cf.* figure 15).

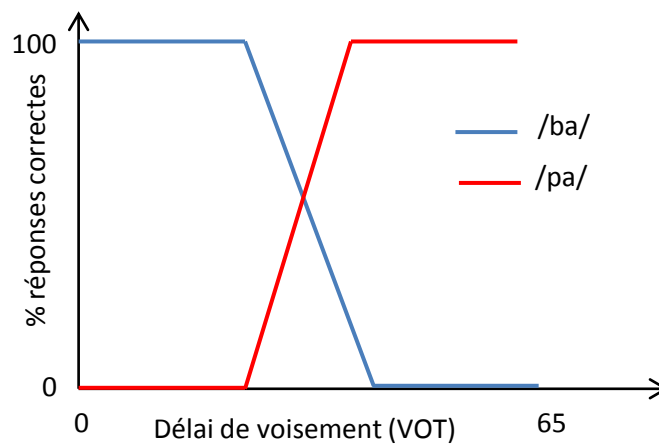


Figure 20 : Perception catégorielle des syllabes /ba/ et /pa/ en fonction du délai de voisement.

Les dyslexiques se montrent moins performants dans cette tâche. Ils ont des difficultés à réaliser cette tâche de perception inter-catégorielle ; leurs temps de réaction pour catégoriser est plus long (Reed 1989). La perception inter-catégorielle est moins clairement définie chez les dyslexiques (Manis et al. 1997). Au contraire, les dyslexiques montrent une perception intra-catégorielle améliorée, c'est-à-dire des performances améliorées de perception des variations acoustiques d'un son appartenant à une même catégorie (Serniclaes et al. 2001). Les dyslexiques seraient donc plus performants pour détecter les allophones, qui se définissent comme les différentes réalisations possibles d'un même phonème. Ces résultats suggèrent un mode de perception allophonique chez les dyslexiques, et une perception moindre des détails acoustiques invariants, mais accrue des détails acoustiques variables (Serniclaes et al. 2004).

3.1.2. Les déficits du traitement sensoriel auditif : données comportementales et électrophysiologiques

3.1.2.1. Des déficits du traitement des indices acoustiques brefs

En 1980, postulant que les troubles phonologiques observés chez les dyslexiques relèvent d'un déficit auditif, Paula Tallal entreprend une série d'études sur le traitement auditif des signaux sonores chez les dyslexiques. Elle utilise le test du jugement temporel qui consiste à faire écouter une succession des deux sons aux sujets en faisant varier l'intervalle de temps entre ces deux sons, les sujets devant discriminer les deux sons (Tallal and Piercy 1973). Alors qu'aucune différence significative n'est observée entre le groupe dyslexique et le groupe contrôle pour un intervalle entre les deux sons supérieur à 150 ms, elle montre que les dyslexiques sont moins performants à discriminer les deux sons lorsque l'intervalle de temps est bref, inférieur à 150 ms. Les patients atteints de dyslexie montrent donc une incapacité à percevoir les transitions rapides dans le signal de parole. Ces résultats suggèrent notamment

que les dyslexiques seraient incapables de traiter les informations rapides inhérentes à la parole. En particulier, les dyslexiques seraient incapables de traiter les transitions de formants, transitions rapides de l'ordre de 40 ms, engendrant une incapacité de prédire quelle voyelle viendra après la consonne entendue. Ils seraient également incapables de percevoir le voisement des consonnes occlusives, dont la durée est du même ordre de grandeur.

Ce déficit du traitement temporel rapide apparaît cependant non spécifique du langage, puisqu'il affecte également les sons non-verbaux. Il serait également indépendant de la modalité sensorielle, dans la mesure où il s'observe aussi dans des tâches visuelles et sensori-motrices.

Ce déficit du traitement auditif s'avère ainsi ne pas pouvoir rendre compte à lui seul du déficit phonologique. Il n'affecte pas l'ensemble de la population mais entre 30 et 50 % des dyslexiques selon les études (Adlard and Hazan 1998; Rosen and Manganari 2001). Par ailleurs, aucune étude utilisant les tâches de Tallal n'a permis de confirmer que le déficit des dyslexiques était limité aux stimuli acoustiques brefs (Reed 1989; Nittrouer 1999; Marshall et al. 2001). Enfin, de nombreuses études ont échoué dans leur tentative de corroborer les hypothèses de Tallal (Ramus, 2003).

3.1.2.2. *Dyslexie et discrimination fréquentielle*

Une autre vive critique rencontrée par l'étude de Paula Tallal en 1973 concerne la validité de la mesure utilisée. Sur 12 enfants testés, trois présentaient plus de deux erreurs pour les stimuli avec un intervalle de temps supérieur à 900 ms. Il a alors été suggéré que la tâche utilisée par Tallal, en imposant des contraintes temporelles, mesurait en fait la simple discrimination fréquentielle plutôt que les compétences dans le traitement temporel rapide. Certaines équipes ont alors étudié la discrimination fréquentielle chez les personnes atteintes de dyslexie. Rappelons qu'un son pur (et non pas un son de parole) est une vibration à une fréquence unique (fréquence fondamentale). C'est ce que nous percevons comme une note de musique. La discrimination fréquentielle se définit donc comme la capacité à détecter les changements de fréquence d'un son pur. Pour des variations fréquentielles faibles, la majorité des études rapportent une amplitude des ERP plus faible et une latence de la MMN retardée (dans un paradigme de MMN avec déviant fréquentiel) chez les sujets dyslexiques comparativement aux sujets normo-lecteurs (Lachmann et al. 2005; Corbera et al. 2006; Kujala et al. 2006). Les adultes et enfants dyslexiques montrent ainsi des difficultés à

discriminer des sons purs proches en fréquence (McArthur and Bishop 2001; Ben-Yudi et al. 2004; Mengler et al. 2005). Quelques études ont testé la corrélation entre les performances moindres en discrimination fréquentielle des personnes dyslexiques et certains scores de lecture. Les résultats sont très divergents sur ce point : certaines ont rapporté une absence de corrélation avec les scores de lecture de mots et non-mots (chaîne de caractères ne respectant pas les règles phonologiques d'une langue) (Mengler et al. 2005) ; d'autres ont rapporté une corrélation entre les deux mesures, chez les sujets dyslexiques et les sujets contrôles (McAnally and Stein 1996; Heath et al. 2006; Thomson and Goswami 2008), ou seulement dans l'un des deux groupes (France et al., 2002; Gibsona, Hogbena, & Fletcher, 2006a). Les faibles performances des personnes dyslexiques dans la discrimination fréquentielle ne semblent pas ainsi être à l'origine de leurs déficits de lecture, mais semblent plutôt en être un symptôme co-morbide.

3.1.2.3. *Dyslexie et détection de la modulation de fréquence et d'amplitude*

Comme décrit dans la première partie, chaque son de parole est défini par son spectre fréquentiel, comme dans le cas de sons purs non vocaux. En plus de ses caractéristiques spectrales, le signal continu de la parole est caractérisé par une organisation temporelle particulière, cruciale pour son traitement par le cerveau. Les variations temporelles se font soit en amplitude, soit en fréquence. La modulation d'amplitude réfère aux fluctuations de l'amplitude (de l'intensité) du son dans le temps, et la modulation de fréquence aux fluctuations fréquentielles dans le temps.

La détection de la modulation de fréquence a été estimée par plusieurs études, dont la grande majorité ont rapporté une performance inférieure des sujets dyslexiques à détecter les modulations de fréquences lentes (2 Hz) (Gibsona, Hogbena, & Fletcher, 2006b; Ramus, 2003a; Witton et al., 2002). Les données sont plus conflictuelles sur la détection de la modulation de fréquence à un taux moyen ou rapide. Quelques études ont mis en évidence une différence entre les groupes contrôle et dyslexique significative concernant la modulation de fréquence à 40 Hz. Les résultats sur la corrélation entre les moindres performances dans la détection de la modulation de fréquence et les compétences en lecture et en orthographe sont divergents. Cette corrélation a été rapportée non significative par certaines études (Van Ingelghem et al. 2005; Heath et al. 2006; Dawes et al. 2009). D'autres équipes ont rapporté une corrélation positive entre l'amplitude de la MMN en réponse à des sons modulés en fréquence à 20 Hz et les scores d'identification des mots (Stoodley et al. 2006), ou encore

entre les mesures comportementales du seuil de détection de la modulation de fréquence et la lecture de mots ou non-mots (Witton et al. 2002; Gibson et al. 2006; Wright and Conlo 2009). À nouveau, le lien entre faibles performances dans la détection de la modulation de fréquence et faibles performances langagières chez les sujets dyslexiques n'apparaît pas évident, tout au moins difficile à interpréter.

Les différences entre sujets dyslexiques et sujets normo-lecteurs apparaissent plus concordantes en ce qui concerne la détection de la modulation d'amplitude. Les performances comportementales sont moindres chez le sujet dyslexique pour des taux de modulation lents et modérés, entre 4 et 150 Hz (Lorenzi et al., 2000; Rocheron et al., 2002). Cette observation est confirmée par une amplitude réduite de l'ERP en réponse à la modulation d'amplitude (McAnally and Stein 1996; Menell et al. 1999). Une corrélation modérée entre faible détection de la modulation d'amplitude lente (dans les basses fréquences) et une mesure composite des scores de lecture a été plusieurs fois rapportée (Menell et al. 1999; Witton et al. 2002; Stuart et al. 2006).

3.1.2.4. *Dyslexie et perception du rise time*

Une faible sensibilité à la modulation lente d'amplitude (basses fréquences) a été rapportée dans la dyslexie. Or, comme nous l'avons décrit précédemment, le signal de parole peut être décomposé d'un point de vue physique en une structure fine modulée en amplitude, principalement dans la gamme des 4-7 Hz. Chaque syllabe est un son de parole modulé en amplitude et caractérisé par le « *rise time* » au début de chaque cycle de modulation. Ce terme, qui se traduit par « temps d'élévation », correspond à la durée entre le début du son d'une syllabe et le moment où son amplitude maximale est atteinte. Les modulations d'amplitude lentes, autour de 2 Hz (donc non plus les modulations à l'échelle syllabique mais à l'échelle des mots), encodent ce qu'on appelle la prosodie en français, et le *stress* en anglais. D'un point de vue perceptif, la prosodie correspond à la musicalité de la phrase. D'un point de vue linguistique, elle correspond au rythme donné par l'accentuation des syllabes. Les syllabes accentuées présentent un *rise time* plus large que les syllabes non accentuées.

Les personnes dyslexiques montrent des différences dans les ERP en réponse à la perception du *rise time* comparativement aux personnes normo-lectrices. Les paradigmes expérimentaux comportementaux reposent sur l'écoute de sons modulés en amplitude dont le *rise time* varie entre deux extrêmes (par exemple entre 30 et 150 ms) selon un continuum. Les enfants et les

adultes dyslexiques démontrent des performances plus faibles dans la perception du *rise time* que les sujets normo-lecteurs (Goswami et al. 2002, 2011; Muneaux et al. 2004; Hämäläinen et al. 2005; Thomson et al. 2006). Cette observation a été reproduite dans différentes langues (Goswami et al. 2011).

Au niveau électrophysiologique, les enfants dyslexiques ont une composante N1 moins ample que les enfants normo-lecteurs (Hämäläinen et al. 2007) et une MMN moins ample (Hämäläinen et al. 2009) en réponse à différents *rise time*, suggérant une difficulté accrue chez le sujet dyslexique à traiter le *rise time*.

Les études sont très cohérentes concernant la corrélation significativement positive entre la perception du *rise time* et les performances en lecture, indiquant que plus un individu présente des difficultés à percevoir le *rise time* dans les basses fréquences, plus ses performances en lecture seront faibles. Cette corrélation a été montrée pour un large éventail des mesures de la lecture : compétences en lecture de mots et non-mots, compétences en orthographe, performances en reconnaissance de mots masqués et de non-mots (Goswami et al. 2002, 2011; Muneaux et al. 2004; Hämäläinen et al. 2005; Thomson et al. 2006; Thomson and Goswami 2008).

3.1.2.5. *Dyslexie et entraînement rythmique*

Les adultes et enfants dyslexiques montrent des difficultés à reproduire une séquence rythmique en battant la mesure avec le doigt ou en tapant des mains (Stambak 1951; Wolff 2002). Ces moindres performances d'entraînement rythmique sont particulièrement marquées pour les rythmes dans les basses fréquences, de l'ordre de 2 Hz. Les performances auditives rythmiques sont également diminuées chez l'enfant et l'adulte dyslexique. Les performances auditives rythmiques sont évaluées grâce au test suivant : les sujets écoutent deux séquences de sons rythmiques, c'est-à-dire dont les sons sont régulièrement espacés dans le temps. Ils doivent ensuite choisir la séquence auditive dans laquelle les sons leur semblent plus espacés dans le temps. Moindres performances d'entraînement rythmique et moindres performances auditives rythmiques sont corrélées chez l'enfant et l'adulte dyslexique (Thomson et al. 2006; Thomson and Goswami 2008). Les moindres performances d'entraînement rythmique sont également corrélées aux moindres scores en lecture chez les sujets dyslexiques, selon les deux mêmes études.

3.2. Autres déficits

3.2.1. Des déficits de la mémoire à court terme

Des déficits de la mémoire à court terme, qui se définit comme la capacité à retenir et réutiliser de manière passive une quantité limitée d'informations pendant un temps relativement court (environ une demi-minute), ont fréquemment été associés aux troubles de la lecture. Plus spécifiquement, de nombreuses études ont mis en évidence des performances en mémoire de travail chez les adultes et les enfants dyslexiques inférieures à celles obtenues par les normo-lecteurs. La mémoire de travail est un processus dynamique, elle consiste à stocker et à manipuler les informations de manière active et temporaire. Selon le modèle de Alan Baddeley (Baddeley 2000), la mémoire de travail comporte quatre composantes : le calepin visuo-spatial qui traite les informations visuelles, la boucle phonologique qui assure le maintien et la manipulation des informations auditivo-verbales, l'administrateur central, chargé d'intégrer les informations visuelles et verbales et d'accéder aux informations stockées dans la mémoire à long terme, et le tampon épisodique. Cette mémoire de travail aux multiples composantes est fortement mobilisée lors de l'activité de lecture, qui requiert le stockage de différents graphèmes dans un ordre sériel bien défini. Un déficit dans la mémoire de travail aboutit donc à un mauvais décodage du mot lu, et à une altération de la compréhension contextuelle.

Il existe un large consensus pour dire que la mémoire de travail phonologique est spécifiquement altérée dans la dyslexie (Ackerman and Dykman 1993; Wolff and Lundberg 2003; Jeffries and Everatt 2004; Savage et al. 2006; Ramus and Szenkovits 2008).

3.2.2. Troubles visuo-spatiaux et troubles attentionnels

Troubles de l'attention et troubles de la lecture semblent être en partie liés : 15 % à 40 % des enfants hyperactifs souffrent de troubles de la lecture (Moores et al. 2003). Le premier constat des déficits attentionnels provient des parents et enseignants d'enfants dyslexiques qui rapportent, à un niveau qualitatif, des difficultés attentionnelles accrues chez les enfants dyslexiques (Knivsberg and Andreassen 2008). D'un point de vue clinique, les enfants dyslexiques présentent fréquemment des troubles attentionnels associés (Mazeau 2005). Ce tableau soulève la question de la place des symptômes attentionnels dans la dyslexie, et de la spécificité du lien entre les deux pathologies (Willcutt et al. 2001).

Les troubles attentionnels ont été spécifiquement étudiés dans la modalité visuelle. Au moins une partie des enfants dyslexiques font des confusions récurrentes entre des lettres symétriques (d et b) ou des lettres visuellement proches (n et m). Des études de cas ont montré que ce déficit visuo-attentionnel peut survenir en l'absence de déficit phonologique (Valdois et al. 2003).

Une capture attentionnelle ralentie a également été constatée chez les personnes dyslexiques. Celles-ci présentent des temps de réaction plus longs dans l'engagement et le désengagement de leur attention visuelle sur une cible (Marendaz et al. 1996; Iles et al. 2000; Buchholz and McKone 2004). La capture attentionnelle est d'une particulière importance dans la lecture des pseudo-mots, tâche dans laquelle les dyslexiques sont moins performants. En effet, la lecture de pseudo-mots implique l'engagement de l'attention sur le début du mot, puis son désengagement suivi d'un réengagement sur la deuxième partie du mot. Les temps de réaction expliquent 17 % de la variance de la lecture des pseudo-mots une fois que l'âge, le QI et la dimension phonologique sont contrôlés (Facoetti et al. 2006). Ce résultat suggère que le déficit phonologique, reflet des moindres performances en lecture des pseudo-mots, est expliqué par une autre cause que le déficit visuo-attentionnel.

3.2.3. Troubles sensori-moteurs

La capacité motrice fine peut également être affectée dans la dyslexie. La constatation que les enfants dyslexiques sont moins bons à répéter une séquence rythmique en tapant des mains (Stambak 1951) a été la première observation de performances motrices altérées dans la dyslexie. Les enfants dyslexiques montrent des temps de réaction allongés comparativement aux individus normo-lecteurs dans des tâches motrices. Ils sont par exemple plus lents à appuyer sur un bouton avec le pied ou la main en réponse à un stimulus auditif ou visuel (Nicolson and Fawcett 1993). Des troubles de la posture peuvent également être associés à la dyslexie (Pozzo et al. 2006; Kapoula and Bucci 2007).

3.3. L'hypothèse phonologique

Ainsi, les dyslexiques sont moins performants dans une large panoplie de tâches mettant en jeu la sensibilité phonologique : détection des rimes, allitérations, contrepèteries, mémoire verbale à court terme (empan des chiffres), dénomination rapide. La fréquence d'un trouble des capacités phonologiques chez les dyslexiques n'est plus aujourd'hui à démontrer. La

théorie d'un déficit phonologique, comme origine d'un trouble de la lecture, reste l'hypothèse explicative la plus reconnue dans les travaux de recherche et semble faire l'objet d'un consensus. Cette hypothèse repose sur l'idée d'un déficit du système de représentation mentale et du traitement cognitif des sons la parole, entraînant un déficit de la conscience phonologique. Cette incapacité à appréhender les différents sons constitutifs de la parole explique facilement les difficultés rencontrées par les personnes dyslexiques pour associer un phonème à une représentation graphique. Un déficit phonologique explique également très bien les faibles performances obtenues par les dyslexiques dans les tâches de répétition de mots, de mots longs et de pseudo-mots. L'hypothèse du déficit phonologique trouve également une totale légitimité dans l'explication des difficultés rencontrées par les dyslexiques pour catégoriser les phonèmes. Ne pouvant les percevoir de façon consciente, il semble logique qu'ils soient incapables de les associer spécifiquement à une catégorie. La forte corrélation observée entre apprentissage de la lecture et capacités méta-phonologiques vient largement renforcer cette hypothèse du déficit phonologique. Les liens entre déficit phonologique et faibles performances dans les tâches de dénomination rapide et plus encore de mémoire à court terme sont à l'heure actuelle encore débattus.

On peut supposer que les tâches de dénomination rapide reflètent l'accès aux représentations phonologiques. De faibles performances en dénomination rapide indiqueraient ainsi des difficultés à accéder aux représentations phonologiques et s'expliquent alors parfaitement par un déficit phonologique (Swan and Goswami 1997).

D'autres auteurs voient les déficits en dénomination rapide comme un trouble indépendant du déficit phonologique (Wolf and Bowers 1999). La tâche de dénomination rapide implique non pas un traitement phonologique seul, mais un ensemble de processus cognitifs : attention aux stimuli, reconnaissance visuelle, accès aux représentations phonologiques et production articulatoire. Les processus mis en jeu sont les mêmes que ceux mis en jeu dans le cas de la lecture. La particularité de la dénomination rapide concerne l'activation rapide de ces processus. Des performances moindres en dénomination rapide pourraient ainsi résulter d'un trouble non pas auditif ni verbal, mais d'un déficit visuel. La tâche de dénomination rapide implique des processus de balayage visuel. Elle nécessite un fort contrôle oculaire et une attention visuelle focalisée. Le déficit de dénomination rapide observé chez les sujets dyslexiques pourrait donc s'expliquer par des facteurs visuo-attentionnels, spécifiquement une instabilité de la fixation oculaire (Stein 2003). Une manière d'exclure les facteurs visuo-

attentionnels de la tâche de dénomination rapide consiste à présenter les items individuellement. Le regroupement des items sur une même feuille nécessite en effet un balayage oculaire important. Certaines études utilisant la version discrète ont montré que la vitesse de dénomination corrèle aux performances en lecture indépendamment du déficit phonologique chez les sujets dyslexiques (Bowers and Swanson 1991). D'autres n'ont pas reproduit cet effet (Stanovich 1981).

Un déficit dans la tâche de dénomination rapide pourrait également s'expliquer par une défaillance du contrôle temporel dans le domaine visuel (Wolf et al. 2000) : les personnes dyslexiques ne parviendraient pas à activer assez rapidement les représentations phonologiques des sons, empêchant ainsi une combinaison efficace entre les différents sons et empêchant la formation d'unités d'ordre supérieur comme les syllabes. Cette hypothèse est la théorie du double déficit, postulant qu'un sous-groupe de la population dyslexique souffre d'un déficit phonologique, un deuxième sous-groupe d'un déficit de dénomination rapide, et un troisième d'un double déficit, à la fois phonologique et de dénomination rapide. Cette hypothèse implique une indépendance entre les deux déficits. Or plusieurs travaux ont rapporté une corrélation entre dénomination rapide et conscience phonologique (Vukovic and Siegel 2006; Vaessen et al. 2009), n'allant pas dans le sens de l'indépendance des deux déficits.

Allant encore plus loin dans l'hypothèse d'un déficit auditif et visuel indépendants dans la dyslexie, certains auteurs ont interprété les moindres performances dans les tâches de dénomination rapide chez les sujets dyslexiques comme un déficit de l'automatisation. La lecture nécessite que ses sous-composantes soient automatisées, selon le modèle de la double voie (Marshall and Newcombe 1973) qui sert de référence dans l'évaluation des pathologies langagières acquises ou développementales. Ce modèle postule l'existence de deux voies de lecture : la voie directe et la voie indirecte. La voie indirecte de la lecture est la voie phonologique, qui permet d'associer chaque représentation graphique à un son. Une atteinte de la voie phonologique provoque des altérations de la représentation, du stockage et de la récupération des segments phonologiques, d'où les difficultés observées dans la conversion graphème-phonème. La voie lexicale est dite directe car elle permet d'accéder directement au sens du mot sans passer par l'étape phonologique. Elle correspond à un processus d'automatisation de la lecture, par reconnaissance globale du mot et non plus par déchiffrement. Elle implique notamment le gyrus fusiforme gauche, ou l'aire de la reconnaissance visuelle

(VWFA), le gyrus temporal moyen postérieur, le gyrus frontal inférieur (pars triangularis) et la partie ventrale antérieure du lobe temporal. Une incapacité à développer cette voie de lecture directe, et à automatiser certains processus, pourrait expliquer le lien entre RAN et lecture (Nicolson and Fawcett 1990).

De façon synthétique, on peut donc regrouper les grandes théories de la dyslexie en deux grandes tendances. La première considère que la dyslexie est un trouble spécifique du langage : c'est la théorie phonologique. Selon cette approche, les autres symptômes rencontrés dans la dyslexie n'ont pas de relation causale avec le trouble de la lecture, mais sont considérés comme des « marqueurs » co-morbides. À l'opposé, les autres théories considèrent que la dyslexie est un dysfonctionnement affectant de multiples domaines sensoriels (audition, vision), sans restriction au domaine auditif, et affectant le domaine moteur : il s'agit de l'hypothèse du double déficit, de l'hypothèse cérébelleuse, de l'hypothèse magnocellulaire. Nous avons décrit seulement certaines de ces hypothèses pour la bonne compréhension des analyses.

Le consensus sur l'hypothèse phonologique s'est principalement basé sur la proportion de la population dyslexique souffrant de troubles phonologiques. Une étude de 2003 a montré, à l'aide d'une batterie de tests très large (lecture de pseudo-mots, tâches d'analyse phonologique, de dénomination rapide et de fluence verbale), que le déficit phonologique était présent chez la totalité des dyslexiques de l'échantillon, contrairement aux troubles auditifs et sensori-moteurs, présents dans des sous-groupes uniquement (Ramus, 2003). Cette observation suggère que le déficit phonologique apparaît en l'absence de tout autre déficit sensoriel ou moteur. Les troubles sensori-moteurs apparaissent donc comme des symptômes co-morbides. Pourtant, des méta-analyses rapportent que tous les dyslexiques ne souffrent pas d'un déficit phonologique. Les mêmes auteurs ont rapporté une prévalence de 77 % des troubles phonologique dans un groupe de 22 enfants dyslexiques âgés de 8 à 12 ans (Ramus et al. 2003). Une seconde équipe a reproduit ces résultats avec d'autres critères, toujours chez des enfants, en rapportant la présence de troubles dans les compétences phonologiques de 52 %.

3.4. Données anatomiques

Les premières données anatomiques concernant le cerveau dyslexique remontent à 1979. Albert Galaburda, neurologue américain à l'Université de Harvard, entreprend une série

d'études *post-mortem* en examinant au microscope le cerveau de patients dyslexiques. En 1979, sur un patient dyslexique (étude de cas), il repère la présence d'amas de neurones dans le lobe pariétal et le lobe temporal. Ce sont des neurones surnuméraires, présentant une localisation anormale. On parle d'ectopies. Les neurones de ces ectopies présentent de surcroît une dysplasie, c'est-à-dire une désorganisation des couches cellulaires (Galaburda and Kemper 1979). Il reproduit ces résultats en 1985 sur quatre autres patients dyslexiques et localise plus particulièrement les ectopies et les dysplasies dans la région péricoronaire gauche (Galaburda et al. 1985). Il montre également une différence du pattern asymétrique habituel caractérisant le *planum temporale* entre le cerveau dyslexique et le cerveau sain. Cette région est impliquée dans le traitement du langage et se caractérise chez le sujet sain par une asymétrie latérale, avec une aire du côté gauche plus développée dans 65 % des cas (Geschwind and Levitsky 1968). Les patients de Galaburda étaient caractérisés par une symétrie de cette aire auditive, avec un *planum temporale gauche* et un *planum temporale droit* de même taille.

Figure 21 : (A) Ectopies observées dans le cerveau des sujets dyslexiques. La flèche indique une migration neuronale anormale (tiré de Galaburda et al., 1979) (B) Localisation corticale des ectopies chez les sujets dyslexiques. Tiré de Giraud et Ramus, 2013 et adapté de Ramus, 2004 (Ramus 2004).

La plus grande critique adressée aux résultats de Galaburda relève du faible nombre de sujets étudiés, pouvant mettre en doute la généralisation de ces données à l'ensemble de la population dyslexique. Mais cette observation a ouvert un champ de recherches considérable sur les anomalies structurelles dans le cerveau dyslexique.

Les premières études d'imagerie se sont alors penchées, à l'instar de Galaburda, sur l'asymétrie du cerveau dyslexique, et notamment sur le degré de latéralisation du *planum temporale*, en étudiant les anomalies structurelles de matière grise.

3.4.1. Matière grise

Rappelons que la matière grise contient les corps cellulaires des neurones. Ces études de neuroimagerie étudiant la matière grise (volume, localisation, *etc.*) reflètent donc les

anomalies structurelles de développement d'une aire cérébrale, et ont principalement permis d'étudier la symétrie du cerveau chez les dyslexiques.

Une partie de ces études sont venues confirmer l'absence d'asymétrie du cerveau dyslexique, en particulier du *planum temporale* (Hynd et al. 1990; Larsen et al. 1990; Bloom et al. 2013). Des divergences sont apparues concernant les causes structurelles de cette asymétrie. Elle était due à une augmentation de la taille du *planum temporale* gauche ou du gyrus temporal supérieur gauche dans certaines études (Larsen et al. 1990; Eliez et al. 2000), et à une diminution de la taille du *planum temporale* gauche dans d'autres (Hynd et al. 1990; Bloom et al. 2013). D'autres études ont quant à elle mis en évidence une réduction de matière grise de manière bilatérale dans le gyrus temporal supérieur (Brambati et al. 2004; Steinbrink et al. 2008). D'autres études, enfin, tendent à infirmer l'absence d'asymétrie dans le cerveau dyslexique (Leonard et al. 1993; Schultz et al. 1994; Best and Demb 1999; Heiervang et al. 2000; Robichon et al. 2000). Plus récemment, une réduction du volume de matière grise a été montrée dans une région particulière du sulcus temporal supérieur droit, l'aire temporale de la voix, chez des sujets dyslexiques, altérant la latéralisation droite observée chez les normo-lecteurs (Dole et al. 2013). L'aire temporale de la voix est une région très précise du sillon temporal supérieur impliquée et activée chez tous les enfants normaux lors de l'écoute de la voix humaine. Cette région restant inactive à l'écoute de sons non vocaux.

La divergence de ces résultats peut paraître déroutante. Certains auteurs ont attribué l'observation d'une asymétrie atypique chez les sujets dyslexiques à un manque de rigueur méthodologique (groupes non appariés en âge, en QI, en préférence manuelle, en sexe, *etc.*) (Schultz et al. 1994; Altarelli et al. 2014). Une récente étude a répliqué une réduction de l'asymétrie du *planum temporale* chez les sujets dyslexiques uniquement chez les garçons (Altarelli et al. 2014). Toutefois, les études ayant échoué à répliquer l'absence d'asymétrie du *planum temporale* chez les sujets dyslexiques ont souvent associé l'asymétrie normale observée à d'autres anomalies structurelles : des anomalies morphologiques subtiles (Heiervang et al. 2000) ou encore une asymétrie au contraire exacerbée (Leonard et al. 1993, 2001).

La question de l'altération de l'asymétrie corticale, et particulièrement du cortex auditif, dans la dyslexie, reste ouverte. Bien qu'une altération de l'asymétrie corticale ne semble pas être liée de façon systématique à la dyslexie, il semble exister un lien intéressant entre profil linguistique et anatomie périsylvienne. Certains auteurs ont proposé une interprétation de

l'anatomie périsylvienne en fonction du profil linguistique : une faible asymétrie serait associée à des déficits dans de multiples domaines du langage écrit et oral alors qu'une asymétrie anormalement prononcée conduirait un déficit phonologique isolé.

3.4.2. Matière blanche

Les différences d'asymétrie rencontrées dans le cerveau dyslexique, et particulièrement la présence d'ectopies montrée par Galaburda, ont conduit certains chercheurs à émettre l'hypothèse d'un défaut de connectivité cortico-corticale, engendré par une altération de la migration corticale.

Rappelons que la matière blanche est constituée des axones des neurones qui sont entourés d'une gaine de myéline protectrice. Elle est le lieu de la connectivité entre neurones. Une technique en particulier permet d'explorer la matière blanche, l'imagerie en tenseur de diffusion, qui fournit une mesure de l'anisotropie fractionnelle et permet ainsi d'obtenir la position et l'orientation des faisceaux de substance blanche du cerveau. L'anisotropie est la propriété d'être dépendant de la direction. Une haute anisotropie dans le cerveau est associée à une orientation de fibres neuronales bien définie, alors qu'une anisotropie faible est associée à une orientation des fibres plus aléatoire.

De façon générale, les régions temporales et pariétales chez les dyslexiques ont montré une diminution de l'anisotropie (Klingberg et al. 2000; Beaulieu et al. 2005; Deutsch et al. 2005; Niogi and McCandliss 2006). D'autres régions impliquées dans le traitement du langage ont également montré des différences de diffusivité entre patients atteints de dyslexie et normo-lecteurs, notamment les gyrus inférieurs frontaux droit et gauche et certaines régions temporales telles que le gyrus fusiforme et une région temporale inférieure (Eliez et al. 2000; Brown et al. 2001; Richards et al. 2008; Steinbrink et al. 2008). Cette observation est prédictive d'anomalies de connectivité fonctionnelle entre régions impliquées dans le traitement du langage.

3.4.3. Conclusions sur les altérations de la matière blanche et de la matière grise observées dans la dyslexie

Ainsi, malgré les divergences observées concernant l'étude de l'asymétrie du cerveau dyslexique, deux observations sont récurrentes :

- Une réduction du volume de la substance grise dans le gyrus temporal supérieur des deux hémisphères ;
- La présence de corrélations significatives entre les volumes de matière grise ou blanche atypiques et les performances comportementales sur des tâches de lecture, de traitement phonologique ou de dénomination rapide :
 - Il existe une corrélation entre l'anisotropie et la vitesse de lecture des pseudo-mots chez les sujets dyslexiques et les sujets neuro-typiques : moins l'anisotropie est élevée dans la région temporo-pariétale et moins les fibres sont clairement orientées, plus la vitesse de lecture des pseudo-mots est lente (Klingberg et al. 2000; Niogi and McCandliss 2006; Steinbrink et al. 2008).
 - De même, une faible anisotropie a été associée à des performances faibles en orthographe et en dénomination rapide (Deutsch et al. 2005).
 - Une corrélation entre les indices de réduction de volume de substance grise dans les régions occipito-temporales et pariéto-temporales et les performances en dénomination rapide a été observée : un volume de substance grise élevé prédit une performance en dénomination rapide élevée (Raschle et al. 2011).
 - La faible asymétrie de distribution de la matière blanche dans le gyrus temporal supérieur corrèle positivement avec les capacités de compréhension de la parole dans le bruit chez les adultes dyslexiques (Dole et al, 2014).

De telles anomalies pourraient provenir d'un mauvais apprentissage de la lecture. Cependant, l'existence d'anomalies structurales chez des jeunes enfants, non en âge d'apprendre à lire, suggèrent un lien causal entre ces anomalies et la dyslexie (Raschle et al. 2011).

Les divergences obtenues sur la latéralisation anatomique du cerveau dyslexique permettent de conclure à un point intéressant. Les atteintes du lobe temporal, bien qu'encore mal caractérisées, ne semblent pas résulter d'une anomalie de latéralisation. Un défaut de composition tissulaire au niveau du lobe temporal pourrait par contre rendre compte non seulement de l'idée d'une altération anatomique du lobe temporal, mais également des différences obtenues entre les études. Ces altérations anatomiques s'accompagneraient d'anomalies affectant également les fibres nerveuses intra- et inter-hémisphériques, limitant probablement le transfert d'information et la communication entre aires cérébrales à

l'intérieur d'un même hémisphère, mais également entre hémisphères. Cette hypothèse est renforcée par les nombreuses anomalies fonctionnelles observées chez les sujets dyslexiques.

3.5. Données fonctionnelles

L'évaluation des corrélats fonctionnels sous-tendant les déficits comportementaux liés à la lecture et au traitement phonologique a été largement explorée chez les dyslexiques, grâce aux études de neuroimagerie fonctionnelle.

3.5.1. Corrélats neuronaux des déficits sensoriels auditifs

L'IRM fonctionnelle a été essentiellement utilisée afin de tester l'hypothèse du traitement temporel rapide dans la dyslexie. Les corrélats neuronaux des autres déficits auditifs observés dans la dyslexie, n'ont été que très peu étudiés jusqu'ici.

Temple et collaborateurs ont utilisé une tâche de discrimination des stimuli acoustiques en fonction de leur fréquence (haute ou basse) en jouant sur l'intervalle séparant les deux stimuli conformément à l'hypothèse proposée par Tallal (Temple et al. 2000, 2001). Le groupe contrôle montrait une activation plus importante d'une région frontale gauche (BA46/10/9) pour les stimuli rapides *versus* les stimuli lents, alors que le groupe dyslexique ne montrait aucune différence d'activité dans cette région entre les deux conditions. Une troisième étude de la même équipe a reproduit ces résultats, y ajoutant un aspect clinique en montrant qu'un entraînement focalisé sur le traitement auditif rapide améliore les compétences phonologiques et linguistiques des sujets dyslexiques (Gaab et al. 2007).

3.5.2. Corrélats neuronaux du déficit phonologique

Le traitement phonologique chez les dyslexiques a été évalué par des tâches simples, telles que le jugement de rimes et la lecture de pseudo-mots.

L'une des pionnières en matière d'étude du corrélat fonctionnel des déficits phonologiques rencontrés dans la dyslexie est le Dr Sally Shaywitz. Elle soumet un échantillon de sujets dyslexiques âgés de 16 à 54 ans à cinq tâches requérant un degré croissant de décodage phonologique (Shaywitz et al. 1998, 2002). Les sujets dyslexiques montrent, en réponse à la difficulté phonologique, une hypo-activation de régions temporo-pariétales postérieures (aire de Wernicke, gyrus angulaire et cortex strié) et une sur-activation du gyrus frontal inférieur

(aire de Broca). L'hypo-activation du cortex temporal gauche apparaît être un corrélat direct du déficit phonologique. Ce résultat a été confirmé par des études ultérieures utilisant d'autres méthodes telles que la tomographie par émission de positons (TEP) ou la magnétoencéphalographie (MEG) au cours de tâches phonologiques (Salmelin et al. 1996; Rumsey et al. 1997; Brunswick et al. 1999). Par ailleurs, cette hypo-activation au niveau des aires temporo-pariétales serait améliorée par un entraînement basé sur le langage oral et le traitement auditif, et cette amélioration serait corrélée aux habiletés de traitement du langage oral (Temple et al. 2003).

La sur-activation du gyrus frontal inférieur en réponse à une forte demande phonologique chez les dyslexiques a été corroborée par de nombreuses études (Rumsey et al. 1997; Brunswick et al. 1999; Temple et al. 2001). Le degré d'activité dans cette région corrèle positivement avec l'âge des sujets dyslexiques (Shaywitz et al. 2002). En revanche, chez les enfants, certaines études ont montré une hypo-activation de cette région en réponse à une tâche phonologique (Shaywitz et al. 2002; Cao et al. 2009), suggérant que les différences d'activité dans le gyrus frontal inférieur relèvent non pas d'une conséquence directe du déficit phonologique mais d'un mécanisme de compensation, mis en place progressivement au cours du développement.

3.5.3. Des patterns de connectivité altérés

Les altérations de matière blanche observées dans le cerveau dyslexique montrant une connectivité structurelle anormale entre certaines régions cérébrales ont conduit certaines équipes à étudier la connectivité fonctionnelle lors de tâches phonologiques. Rappelons que la connectivité fonctionnelle peut se mesurer en calculant le degré de corrélation entre l'activité de deux régions lors d'une tâche cognitive ou au repos. Plus la corrélation est élevée, plus l'activité des deux régions est fonctionnellement liée. Cette analyse a été menée notamment entre le gyrus angulaire et certaines régions postérieures temporales et occipitales impliquées dans le traitement du langage. Le gyrus angulaire, aire associative multimodale, jouerait en effet un rôle majeur dans le traitement phonologique, notamment dans la correspondance graphème/représentation linguistique. Les normo-lecteurs montrent une forte corrélation entre l'activité du gyrus angulaire et certaines régions postérieures de l'hémisphère gauche (gyrus temporal supérieur, gyrus lingual, aire visuelle primaire) lors de tâches phonologiques, absente chez les dyslexiques (Horwitz et al. 1998; Pugh et al. 2000). Parallèlement, lors d'une tâche visuo-graphique, ne sollicitant pas les compétences phonologiques, aucune différence

significative de connectivité fonctionnelle entre ces mêmes régions n'a été observée entre dyslexiques et normo-lecteurs, suggérant que les altérations de connectivité fonctionnelle observées dans la dyslexie sont spécifiques du déficit phonologique.

Une altération de la connectivité a également été rapportée entre la jonction temporo-pariétale et les régions antérieures du langage au sein de l'hémisphère gauche dans une étude en TEP lors d'une tâche de jugement de rimes et d'une tâche de mémoire à court terme (Paulesu et al. 1996). Alors que les sujets contrôles activent de concert l'aire de Broca et le cortex temporo-pariétal pour chacune des deux tâches, les dyslexiques activent moins le cortex temporo-pariétal durant la tâche de jugement des rimes, et moins l'aire de Broca pendant la tâche de mémoire à court terme. L'aire de Broca et le cortex temporo-pariétal semblent ainsi ne pas pouvoir être activés simultanément chez les adultes atteints de dyslexie, suggérant une altération de la connectivité fronto-temporale dans la dyslexie (Schurz et al. 2014).

Ces altérations de la connectivité fonctionnelle trouvent un substrat neuro-anatomique dans les différentes études sur la matière blanche et la matière grise citées précédemment, notamment celle de Klingberg (Klingberg et al. 2000) montrant une atteinte des fibres de substance blanche temporo-pariétale gauche corrélant avec les scores de lecture. Jusque récemment, le lien entre altération de la connectivité fonctionnelle fronto-temporale et les altérations de microstructure dans le lobe temporal gauche était hypothétique, aucune étude ne faisant le lien direct entre les deux. En 2007, une première étude montre un lien causal entre l'hypo-activation observée dans le cortex temporo-pariétal chez les adolescents dyslexiques et les altérations de la microstructure dans cette région (Hoeft et al. 2007). Au contraire, les hyper-activations frontales paraissent être le reflet des performances courantes de lecture et donc indépendantes des causes de la dyslexie. Ces résultats vont dans le sens d'une hyper-activation frontale due à un mécanisme de compensation. Plus récemment, une méta-analyse est venue confirmer cette hypothèse en montrant une co-localisation des altérations de la matière grise et des anomalies fonctionnelles dans la dyslexie (Linkersdörfer et al. 2012). En outre, cette réduction de la connectivité fronto-temporale paraît être présente chez l'adulte dyslexique à l'état de repos, en l'absence de toute tâche phonologique (Schurz et al. 2014).

3.6. Des oscillations cérébrales atypiques : une base biologique pour l'étude de la dyslexie ?

3.6.1. Activité oscillatoire et traitement auditif

3.6.1.1. Réponse évoquée auditive stable (*Auditory steady-state response, ASSR*)

Les sujets dyslexiques montrent une réponse diminuée aux modulations d'amplitude autour de 40 Hz dans le cortex auditif gauche, reflétant un entraînement moins efficace de l'activité oscillatoire corticale par ce type de stimulus.

Un premier paradigme d'ASSR a été utilisé avec des modulations d'amplitudes à 80, 20 et 4 Hz, de façon discontinue (Poelmans et al. 2011). Le groupe dyslexique présentait des réponses diminuées comparativement aux normo-lecteurs pour la modulation d'amplitude à 20 Hz, et ne montrait pas de différence pour la modulation lente d'amplitude à 4 Hz, suggérant que les sujets dyslexiques peuvent aligner leur activité oscillatoire corticale sur le rythme syllabique, mais pas sur le rythme phonémique. Les auteurs ont également obtenu une corrélation entre les ASSR à la cadence phonémique (20 Hz) et les scores comportementaux de perception de la parole dans le bruit et les scores de conscience phonologique.

Avec un paradigme d'ASSR légèrement différent utilisant un continuum de sons modulés en amplitude entre 10 et 80 Hz, Lehongre et collègues ont précisé le déficit d'entraînement de l'activité corticale à la cadence phonémique moyenne observée précédemment. Dans le groupe contrôle, la dominance de l'hémisphère gauche pour l'entraînement cortical autour de 30 Hz corrélait avec les performances phonologiques. Cette asymétrie gauche était absente dans le groupe dyslexique, confirmant le rôle majeur de la dominance gauche de l'activité oscillatoire dans la bande du gamma bas dans les compétences phonologiques. L'absence d'asymétrie de l'ASSR en réponse aux modulations d'amplitude autour de 30 Hz chez les sujets dyslexiques était due à une réponse moindre dans l'hémisphère gauche, déficit qui corrélait avec les mesures comportementales de traitement phonologique et de dénomination rapide. Parallèlement à ce déficit d'entraînement cortical observé autour de 30 Hz, le groupe dyslexique montrait une réponse ASSR augmentée à une modulation d'amplitude comprise entre 60 et 80 Hz dans le cortex auditif gauche, suggérant un décalage de l'activité gamma physiologique (25-35 Hz) vers des fréquences légèrement plus hautes dans la dyslexie. Ces résultats suggèrent un sur-échantillonnage à l'échelle phonémique chez les sujets dyslexiques,

conduisant à des représentations phonémiques d'un format atypique, et susceptible d'être à l'origine de leurs difficultés à associer un phonème à un graphème.

3.6.1.2. Réponse évoquée auditive dans la bande gamma

Très peu d'études ont étudié la réponse évoquée auditive dans la bande gamma dans la dyslexie. Quelques études concernent la perception de stimuli auditifs non verbaux.

La cohérence de la réponse gamma (20-60 Hz) évoquée par une succession rapide de stimuli brefs semble plus faible chez les sujets présentant de faibles performances en lecture (Nagarajan et al. 1999).

La réponse précoce dans la bande gamma a été étudiée dans un paradigme de *oddball* (Uclés et al. 2009). Ce *design* expérimental étudie les ERP lors de la présentation d'une séquence répétitive de sons auditifs ou visuels, comportant un stimulus déviant présenté irrégulièrement et de façon non fréquente. La tâche du sujet consiste à détecter le stimulus déviant en appuyant sur un bouton ou comptant ses occurrences. La composante P300 de l'ERP apparaît quand le sujet est engagé dans la tâche de détection du stimulus déviant. Son amplitude est plus large après la détection du stimulus déviant. Elle est localisée dans la région pariéto-centrale du cerveau. Sa latence varie avec la difficulté de discrimination. Les enfants dyslexiques montrent une variation d'amplitude des oscillations à 40 Hz plus faible en comparaison avec les enfants normo-lecteurs, dans un intervalle de temps compris entre 25 ms avant le début du stimulus déviant et 50 ms après le stimulus déviant. Ces différences de la réponse sensorielle précoce suggèrent une altération des premières étapes précoces du traitement auditif.

Des différences dans la réponse précoce dans la bande gamma ont également été associées à des niveaux de traitement de la parole plus avancés. Une étude en EEG a étudié les capacités des enfants dyslexiques à associer un symbole à un son (Widmann et al. 2012). Les enfants étaient entraînés à associer un symbole à un son (par exemple un rectangle vert à un son pur). Dans la phase de test, des associations congruentes (appries) et incongruentes (non appries) étaient montrées aux enfants qui devaient indiquer si l'association était correcte ou non. Aucune différence de performances comportementales n'a été observée entre les deux groupes. Les sons correctement prédits entraînaient une réponse auditive précoce dans la bande gamme chez les enfants normo-lecteurs, reflet de la synchronisation de l'activité

cérébrale. Cette réponse gamma précoce était absente chez les enfants dyslexiques, indiquant une incapacité à intégrer l'information visuelle symbolique et l'information auditive en une représentation unique. La différence de réponse cérébrale observée entre les deux groupes malgré une performance comportementale identique suggère que les individus normo-lecteurs et les individus dyslexiques font appel, au moins en partie, à des mécanismes cérébraux différents pour résoudre la tâche.

Le couplage fonctionnel (mesuré à l'aide du facteur de verrouillage de phase ou *phase-locking factor*) entre le cortex auditif et le sulcus temporal supérieur est diminué chez les enfants dyslexiques dans la bande gamma 30-45 Hz durant une tâche de compréhension de phrase impliquant une manipulation phonologique (Han et al. 2012). Cette observation va dans le sens du rôle important des oscillations gamma dans le traitement du langage et de son altération dans la dyslexie.

3.6.2. Activité oscillatoire et traitement phonologique

Une altération de la connectivité fonctionnelle représente une altération du mode de coopération entre aires corticales, engendrant une altération du comportement intégré. L'hypothèse la plus récente concernant la coopération dynamique entre aires cérébrales et à l'intérieur d'une aire repose sur l'idée d'une synchronisation dynamique des populations neuronales sous-jacentes, sur un mode oscillatoire. Pour autant, les études portant sur les anomalies de l'activité oscillatoire sont peu nombreuses dans la dyslexie.

Une équipe a étudié l'hypothèse du déficit phonologique en étudiant les variations d'amplitude de la bande thêta durant le traitement phonologique. Durant une tâche de reconnaissance de rimes entre des paires de mots visuellement présentées, tâche sollicitant la mémoire de travail, les auteurs ont utilisé les bandes thêta et bêta comme index neurophysiologiques de la mémoire de travail (Spironelli et al. 2006). Le groupe dyslexique montrait un profil d'activation dans la bande de fréquences thêta latéralement inversé, avec une augmentation d'amplitude plus importante dans le cortex temporal droit, contrairement au groupe contrôle. Dans une seconde étude, les auteurs ont repris le même protocole pour étudier la latéralisation des activités bêta et thêta de l'EEG liée au traitement du langage (Spironelli et al. 2008). Durant les tâches phonologiques, les sujets normo-lecteurs étaient caractérisés par une latéralisation gauche de l'activité thêta et de l'activité bêta dans les régions frontales et une latéralisation droite dans les régions postérieures (temporo-pariétales).

Les profils de latéralisation frontaux et postérieurs étaient inversés chez les dyslexiques, suggérant une incapacité à recruter les structures de l'hémisphère gauche pour encoder et intégrer les composantes phonologiques des mots. Un déficit d'activité bêta (12,5-16 Hz) dans l'hémisphère gauche a également été sélectivement lié au traitement des mots dans une étude utilisant des tâches de lecture de mots, de chiffres et de pseudo-mots (Klimesch et al. 2001).

3.6.3. Conclusions

Les données concernant les anomalies oscillatoires dans la dyslexie sont peu nombreuses, et les méthodes d'investigation disparates. Il apparaît difficile, à l'heure actuelle, d'interpréter ces données de façon globale, les corrélats neurophysiologiques attribués à chaque bande de fréquence dans le traitement du langage étant encore mal connus. Une revue publiée en 2003 tente d'attribuer des rôles aux différentes bandes de fréquence de l'EEG (Weiss and Mueller 2003) relativement au traitement du langage : traitement sensoriel (bande alpha), mémoire de travail (bande thêta), traitement sémantique (bande alpha, bande bêta) et syntaxique (bande bêta). Cependant, ces rôles restent vagues, sans caractérisation concrète.

C'est pourquoi le cadre de travail clairement défini proposé par Usha Goswami depuis quelques années représente une avancée en matière d'étude des anomalies oscillatoires dans la dyslexie. L'auteur part de l'observation chez les patients dyslexiques (i) des difficultés à traiter le taux de changement d'amplitude (*rise time*) de l'enveloppe de la parole (ii) des performances altérées à reproduire une séquence rythmique (iii) du caractère prédictif des premières sur ces dernières (Thomson et al., 2006; Thomson & Goswami, 2008). Les difficultés de perception du *rise time* chez les sujets dyslexiques sont observées dans les basses fréquences (bandes delta et thêta). Ces basses fréquences sont critiques pour la perception de la parole puisqu'elles participent à la perception des frontières syllabiques acoustiques. Usha Goswami fait donc l'hypothèse que les personnes dyslexiques montrent des activités oscillatoires corticales atypiques dans les bandes de fréquences delta (1-4 Hz) et thêta (4-7 Hz), conduisant à une altération de la segmentation de la parole à l'échelle syllabique et à l'échelle prosodique. Conformément à cette hypothèse, le verrouillage de phase (*phase locking* en anglais) de la réponse évoquée à une modulation d'amplitude lente à 2 Hz est atypique chez les adultes dyslexiques. Alors que les adultes normo-lecteurs montrent un verrouillage de phase plus marqué dans le cortex auditif droit, les adultes dyslexiques montrent un verrouillage de phase bilatéral, suggérant que les mécanismes oscillatoires de calage en phase pour les modulations temporelles lentes sont atypiques chez le sujet

dyslexique (Hämäläinen et al., 2012). Une étude complémentaire est venue préciser ce cadre de travail. Les adolescents et adultes dyslexiques montrent une distribution symétrique des oscillations delta/thêta (2-7 Hz) et gamma (25-35 Hz) dans le cortex auditif durant une tâche naturelle de perception de la parole, alors qu'elles sont respectivement dominantes dans l'hémisphère droit ou gauche, conformément à la théorie de l'échantillonnage asymétrique (Lehongre et al. 2013).

3.6.4. Profils oscillatoires au repos

Les études sur les oscillations cérébrales à l'état de repos sont également peu nombreuses. Elles ont principalement relevé des différences dans le rythme alpha, mais les résultats sont divergents.

Dans certaines études, les enfants dyslexiques, et notamment les enfants n'ayant pas encore appris à lire, montrent une amplitude plus grande des rythmes alpha à l'état de repos les yeux fermés comparativement à des enfants normo-lecteurs (Duffy et al. 1980; Schiavone et al. 2014). Dans d'autres, le rythme alpha a été détecté d'une amplitude plus faible (Clarke et al. 1994; Babiloni et al. 2012) et la diminution de l'amplitude du rythme alpha corrélée avec la vitesse de lecture de pseudo-mots dans certaines régions postérieures du cerveau. L'amplitude du rythme alpha reflète au moins en partie les processus d'excitation et d'inhibition durant les traitements cognitifs (Klimesch et al. 2007), la synchronisation dans la bande de fréquences alpha étant un corrélât fonctionnel de l'inhibition durant les tâches motrices et cognitives. L'altération du rythme alpha au repos observé dans la dyslexie suggère une inhibition corticale atypique en état d'inactivité, qu'elle soit amoindrie ou exacerbée, et va dans le sens d'une balance atypique entre l'excitation neuronale et l'inhibition neuronale.

Dans une étude récente, une augmentation de l'amplitude ainsi que de la cohérence du rythme delta (1,5-3 Hz) et du rythme thêta (4-7.5 Hz) au repos les yeux ouverts a été observée dans les régions frontales et temporales droites et gauches d'enfants dyslexiques (Arns et al. 2007), suggérant une asymétrie atypique de l'activité oscillatoire spontanée aux rythmes thêta et bas gamma (25-35 Hz), cruciaux pour la compréhension de la parole.

4. Les troubles du langage dans l'autisme

Contrairement à la dyslexie qui est un trouble spécifique du langage, l'autisme affecte plusieurs fonctions cognitives. L'autisme est un trouble neurologique qui touche les relations sociales et la communication verbale et non verbale. L'étude des corrélats neuronaux du langage dans cette pathologie permettra de comprendre plus précisément le rôle des oscillations dans la compréhension de la parole.

4.1. Autisme : définition

Bien que l'autisme ne soit pas un trouble spécifique du langage, cette pathologie est largement associée à des troubles du langage. La 4^e version du *manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (DSM) publié par l'American Psychiatric Association (American Psychiatric Association (APA) 1994) définissait l'autisme comme un trouble envahissant du développement (TED). Selon les critères les plus récents du DSM, définis par la 5^e version (American Psychiatric Association (APA) 2013), on ne parle plus d'autisme mais de troubles du spectre autistique (TSA), lesquels sont inclus dans la catégorie plus vaste des troubles neuro-développementaux. Ces TSA sont définis par des déficits dans deux domaines majeurs :

- la communication sociale, comprenant la communication non verbale,
- des intérêts restreints et des comportements répétitifs. Parmi cette deuxième catégorie, un nouveau symptôme, non mentionné par le DSMIV, a été inclus : l'hyper ou hypo-réactivité à l'influx sensoriel ou un intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement.

En plus des déficits dans ces deux domaines majeurs, les personnes atteintes de troubles du spectre autistique présentent des symptômes co-morbides :

- retard mental : 70 % de la population atteinte de TSA souffre également d'un retard mental à un degré plus ou moins sévère. Les 30 % de la population atteinte de TSA ne présentant pas de retard mental regroupent les « autistes de haut niveau », reflétant majoritairement la population atteinte du syndrome d'Asperger.
- troubles de la communication verbale.
- épilepsie : environ 1/3 des personnes autistes présentent des manifestations épileptiques plus ou moins graves.

L'image typique du trouble du langage spécifique est un enfant avec des interactions sociales et une communication non verbale normales mais avec des difficultés spécifiques dans la maîtrise du langage. L'image typique des troubles du spectre autistique est un enfant enfermé dans une bulle, privé de toute communication avec l'extérieur. Dans son sens étymologique, autisme signifie enfermement sur soi-même (*autos* = soi-même). C'est le premier symptôme observé par Léo Kanner qui le conduit, en 1943, à définir cette pathologie (Kanner 1943, 1957). Le désordre autistique implique un spectre de troubles de la communication beaucoup plus large que celui observé dans la dyslexie.

4.2. Autisme et troubles de la communication sociale

Concrètement, les enfants et adultes atteints de troubles du spectre autistique présentent des déficits dans les habiletés sociales. Ils montrent une appréciation atypique des signaux émotionnels et sociaux, des difficultés à comprendre les expressions faciales, à décoder et comprendre les expressions émotionnelles, et à interpréter les intentions des autres. Les enfants et adultes atteints de TSA présentent également des troubles de l'expression sociale : ils expriment difficilement leurs émotions. Les enfants avec TSA ne savent pas comment jouer de façon interactive avec les autres et sont dans l'incapacité d'établir des liens d'amitié avec les autres enfants. Ils montrent ainsi une préférence pour les jeux solitaires, dépourvus d'interactions sociales.

4.3. Autisme et comportements stéréotypés

Un comportement stéréotypé est un ensemble de gestes répétitifs, rythmés, sans but apparent. Ces gestes sont très souvent observés chez le jeune enfant, et disparaissent au cours du développement. Les enfants atteints de troubles du spectre autistique montrent une tendance exagérée à effectuer des mouvements répétitifs (stéréotypies). Par exemple, certains patients atteints de TSA se bercent, tapent des mains ou tournent sur eux-mêmes de façon incessante. Ils montrent également une dépendance excessive par rapport à des routines ou à des rituels particuliers. Très réfractaires au changement, ils ont un comportement restreint. Ils peuvent être fascinés par des objets habituels (bouts de ficelle, miette, plume...), par une caractéristique particulière d'un objet (par exemple une roue qui tourne sur un jouet).

4.4. Autisme et troubles du langage

Les enfants atteints de troubles du spectre autistique présentent souvent des difficultés à développer un langage cohérent et à comprendre leur entourage. Bien que non systématiques et exclus des symptômes centraux des troubles du spectre autistique par le DSM5 (American Psychiatric Association (APA) 2013), les déficits du langage, et particulièrement un retard dans son acquisition, sont une manifestation récurrente de la pathologie. Les troubles du langage sont souvent le premier symptôme se manifestant (Kurita 1985; Lord and Paul 1997) et sont la caractéristique prédictive majeure du pronostic et du développement futur du patient (Rutter 1970). Plus de la moitié de la population atteinte de TSA est affectée par au moins un type de trouble du langage. La moitié de ces enfants restent non-verbaux ou présentent un langage peu fonctionnel (Lord and Paul 1997; Gillberg and Coleman 2000). Le DSM5 précise que parallèlement au diagnostic, chaque patient sera évalué en termes de capacités intellectuelles, de causes génétiques (syndrome de Rett et syndrome de l'X fragile) et de niveau de langage.

Les troubles du langage oral dans les troubles du spectre autistique peuvent prendre la forme d'un retard dans l'acquisition et/ou d'anomalies dans le développement du langage :

- L'enfant commence à parler plus tard que 2 ans.
- Il peut montrer un développement du langage suivi d'une perte inexplicée des mots ou des phrases déjà acquis.
- L'enfant ne regarde pas son interlocuteur lorsqu'il s'adresse à quelqu'un.
- L'enfant montre une incapacité à amorcer ou à soutenir une conversation.
- Il parle avec un rythme ou une tonalité anormale (une voix chantante ou « mécanique »).
- L'enfant est capable de répéter des mots mais n'en comprend pas le sens.

Il est difficile de caractériser les troubles du langage associés aux troubles du spectre autistique. La sévérité de troubles du langage (Kjelgaard and Tager-Flushberg 2001) et les performances langagières des patients atteints de TSA sont extrêmement variables, allant du mutisme total à une utilisation pragmatique anormale d'un langage d'apparence grammaticale correcte (le patient présente des difficultés à user du contexte de la phrase pour en comprendre le sens, d'où des difficultés à comprendre par exemple l'ironie et à interagir verbalement avec autrui). Les troubles du langage dans les TSA peuvent ainsi concerner de multiples aspects du

langage : la pragmatique, la sémantique, la syntaxe, la morphologie, la phonologie et la phonétique (Rapin and Dunn 2003).

4.5. Autisme et troubles sensoriels

Comme indiqué précédemment, les individus atteints de TSA présentent une hyper ou hypo-réactivité à l'influx sensoriel ou un intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement. Le fait que plus de 90 % des enfants atteints de TSA présentent également une altération sensorielle qui perdure généralement à l'âge adulte (Leekam et al. 2007) suggère qu'elle est au centre des syndrômes de l'autisme. Les troubles de la perception sensorielle rencontrés dans les TSA sont, à l'instar des troubles du langage, très hétérogènes. Au-delà d'une hypo-réactivité ou d'une hyper-réactivité aux stimuli sensoriels, ils peuvent aussi prendre la forme d'une aversion ou d'une fascination pour certains stimuli sensoriels (American Psychiatric Association (APA) 2013). Un exemple concret d'hypo-réactivité est l'absence de réaction portée par certains enfants atteints de TSA à leur prénom ou à des sons forts. D'autres, au contraire, peuvent être affectés fortement par certains sons, essayant de les éviter en se couvrant les oreilles.

Une grande partie des données disponibles et des conclusions sur les troubles sensoriels liés aux TSA proviennent de témoignages de personnes atteintes de TSA et/ou de leur entourage, fournissant une image très empirique de ce déficit. Par exemple, l'écrivain néerlandais Hans Van Dalen, diagnostiqué « autiste non sévère », conçoit lui-même l'autisme comme un déficit perceptif temporel :

« For me, time seems to flow out rapidly, or in other terms, a non-autistic person sees me as living slowly. During a certain period of time a non-autistic person can digest more percepts than me because I am constrained to digest each object piece by piece... » (Van Dalen, 1994).

Concernant la modalité auditive, Daniel Tammet (2006), écrivain atteint du syndrome d'Asperger, indique : *« She spoke very fast and I found it difficult to follow her...the rapid succession of questions was intrusive...and it took me some time to answer her »*.

Le témoignage de Donna Williams, auteur australien de best-seller diagnostiquée autiste, semble témoigner d'un surplus d'informations temporelles chez les personnes avec TSA :

« One of the ways of making things seem to slow down was to blink or to turn the lights on and off really fast. If you blinked really fast, people behaved like in old frame-by-frame movies, like the effect of strobe lights without the control being taken out of your hands » (Donna Williams, 1992).

Ces témoignages restent cependant des cas isolés, très subjectifs, obtenus de personnes atteintes de TSA dites de « haut niveau ». Depuis quelques années, des études scientifiques sont venues étayer ces observations plus anecdotiques que statistiques et ont démontré la présence de déficits du traitement sensoriel dans plusieurs modalités, incluant le domaine visuel, le domaine tactile, le domaine gustatif et le domaine auditif (Dahlgren and Gillberg 1989; Gillberg and Coleman 2000; Blakemore et al. 2006; Kern et al. 2006; Leekam et al. 2007; Klintwall et al. 2011). Seul le domaine auditif fera l'objet de notre attention dans le cadre de cette thèse.

4.6. Troubles du traitement sensoriel auditif

4.6.1. Données comportementales

Les particularités perceptives auditives des autistes ont été rapportées dès la première description de cette pathologie par Léo Kanner en 1943 (Kanner 1943, 1957). Les enfants atteints de TSA en âge préscolaire portent une attention atypique à l'environnement sensoriel auditif, tant sur le plan social (sons vocaux) que non social (sons non vocaux) (Dawson et al. 2004). Ils montrent une préférence pour les sons non parlés comparativement aux sons de parole (Kuhl et al. 2005; Lepistö et al. 2005), l'inverse étant observé chez des enfants neurotypiques (Blackstock 1978).

Mais les données comportementales disponibles pour les adultes et les enfants atteints de TSA sont extrêmement réduites. En effet, alors que la dyslexie est une pathologie qui se développe en dehors de toute déficience intellectuelle, il n'en va pas de même pour les enfants atteints de troubles du spectre autistique qui présentent pour la plupart un retard mental. Il est donc difficile d'étudier les déficits auditifs et linguistiques des personnes atteintes de TSA en utilisant une batterie de tests phonologiques ou linguistiques, car elles sont dans l'impossibilité d'une part d'en comprendre les consignes, et d'autre part de les réaliser car dépourvues de langage. Il est donc quasi-impossible d'obtenir des données comportementales en mesurant les compétences de catégorisation, de détection ou de discrimination des stimuli auditifs chez les individus atteints de TSA dits de « bas niveau ». Les données

comportementales concernent essentiellement les autistes de « haut niveau ». Ces derniers montrent une sensibilité à la hauteur tonale supérieure à celle d'adultes neuro-typiques (Bonnell et al. 2010). Dans les tâches de discrimination (deux sons sont présentés et le sujet doit indiquer s'ils sont identiques ou différents) et de catégorisation (un son pur est présenté au participant, qui doit indiquer si ce son est grave ou aigu par rapport à une fréquence de référence), les adultes atteints de TSA de « haut niveau » montrent de meilleures performances.

Les quelques données comportementales concernant les personnes avec TSA présentant un retard mental relèvent de l'observation de réponses sensorielles auditives atypiques. L'hyperacousie, c'est-à-dire une sensibilité accrue au son, est rencontrée plus fréquemment dans la population atteinte de TSA (Gomes and Pedroso 2008). Le lien entre cette hyperacousie observée dans des conditions naturelles et la perception exacerbée de l'intensité des sons a été établi. Une même intensité d'un son pur complexe sera jugé trop fort par la population atteinte de TSA alors qu'elle ne provoquera aucun inconfort dans la population neuro-typique (Khalifa et al. 2004). D'autre part, cette hyper-sensibilité intervient en l'absence d'anomalie auditive périphérique (Gomes et al. 2004; Gravel et al. 2006).

4.6.2. Encodage du son

Afin de répondre à ces observations d'hyper-sensibilité acoustique, le traitement auditif cortical a été examiné par plusieurs études en électrophysiologie. Ces études ont porté sur l'étude des potentiels évoqués (ERP) en EEG ou en MEG, et particulièrement sur l'étude de la MMN, représentative du traitement auditif de bas niveau comme indiqué dans un paragraphe précédent.

Les premières études ont présenté un stimulus auditif simple à un groupe de patients avec TSA : un son pur à une fréquence donnée pendant une durée donnée, délivré binauralement à différentes intensités. Les résultats ont en commun de montrer une amplitude et une latence atypique des ondes précoces chez les individus atteints de TSA, suggérant une activité corticale anormale dans le cortex auditif primaire et les aires auditives associatives, liées aux étapes précoces du traitement auditif. Par contre, elles ne s'accordent pas toujours sur le sens des différences. Certains auteurs ont montré une latence plus précoce en réponse à des tons

simples (Martineau et al. 1992; Ferri et al. 2003), d'autres retardée (Bruneau et al. 2003; Oram Cardy et al. 2005). L'amplitude de la réponse corticale à un ton déviant (au sein d'une série de tons identiques répétés) est augmentée chez les personnes avec TSA, signe d'une hyper-réactivité (Gomot et al. 2002).

L'étude de la réponse aux sons complexes a également abouti à des résultats divergents, en grande partie liée aux différences d'âge entre les groupes atteints de TSA. Chez les enfants atteints des TSA, une latence augmentée de la réponse précoce aux sons complexes de parole (voyelles) (Whitehouse and Bishop 2008) ainsi qu'une amplitude diminuée de la réponse P1 (Jansson-verkasalo et al. 2003; Lepistö et al. 2005), allant plutôt dans le sens d'une hypo-réactivité. Ces différences n'ont pas été reproduites chez les adultes atteints de TSA (Lepistö et al. 2005).

De façon novatrice, Dinstein et son équipe ont récemment exploré la variabilité des réponses auditives évoquées entre les essais (Dinstein et al. 2012). Les sujets atteints de TSA écoutaient trois tons de même hauteur (condition adaptative) ou de hauteur différente (condition non adaptative). Alors que l'amplitude moyenne des réponses n'était pas différente entre groupe avec TSA et groupe contrôle, la fiabilité inter-essais était plus faible dans les sujets avec TSA, conduisant à un ratio signal-sur-bruit plus faible, notamment dans la modalité auditive.

Malgré les divergences observées entre les résultats, il semble exister une réponse corticale atypique aux stimuli auditifs et langagiers chez les adultes et les enfants atteints de TSA, suggérant une réponse moindre ou trop intense, trop précoce ou trop tardive par rapport aux personnes neuro-typiques. Quel que soit le sens de cette altération (hypo- ou hyper-réactivité), les individus atteints de TSA semblent être caractérisés par un mauvais encodage des sons, qui pourrait être lié à leur réaction inhabituelle au son. En outre, ces réponses neurophysiologiques à l'encodage des sons sont prédictives de la sévérité du déficit langagier (Oram Cardy et al. 2005, 2008). La latence de la réponse M50 de l'hémisphère droit apparaît être l'indice le plus fortement prédictif des troubles du langage, indépendamment du diagnostic clinique (autisme ou non).

4.6.3. Discrimination des sons simples et complexes

Les études utilisant le paradigme de *mismatch negativity* (MMN) vont également dans le sens d'un traitement sensoriel atypique dans l'autisme.

Les paradigmes employés pour tester la MMN utilisent des changements d'identité, de durée ou de fréquence (changement de formants) de voyelles et de leurs homologues non parlés.

4.6.3.1. Amplitude et latence de la MMN

Le changement de la durée d'une voyelle au sein d'une succession régulière de voyelles de même durée entraîne une MMN d'amplitude réduite chez les enfants atteints de TSA (Lepistö et al. 2005) comparativement à des enfants neuro-typiques, suggérant des difficultés du traitement temporel des voyelles. Ce résultat va dans le sens d'une hypo-sensibilité.

Concernant les changements fréquentiels dans des séries de tons, les études se partagent entre hypo-sensibilité et hyper-sensibilité. Une MMN plus précoce, détectée chez des enfants atteints de TSA âgés de 5 à 11 ans (Gomot et al. 2002, 2011), et une amplitude de la MMN plus large, observée chez des enfants également (Lepistö et al. 2005), parlent en faveur d'une hyper-sensibilité aux variations fréquentielles. À l'inverse, une MMN réduite en amplitude (Tecchio et al. 2003; Dunn et al. 2008) et retardée (Jansson-Verkasalo et al. 2005; Kujala et al. 2010) parle en faveur d'une hypo-sensibilité. Les divergences observées dans ces études proviennent probablement en grande partie de l'hétérogénéité des échantillons. Certaines études s'intéressent en effet uniquement au syndrome d'Asperger, population caractérisées par certains troubles du spectre autistique mais sans retard apparent dans l'acquisition formelle du langage. Parmi ces études, il est donc fort probable que certaines étudient le syndrome autistique, alors que d'autres étudient les troubles du langage. La latence retardée de la MMN a été reproduite chez des adultes avec TSA de « bas niveau » (avec un QI compris entre 52 et 99) dans l'hémisphère gauche pour un changement de voyelle (Kasai et al. 2005) et est apparue fortement corrélée avec la sévérité des TSA. Elle a également été reproduite chez des enfants atteints de TSA à la fois pour un changement de fréquence (300 Hz vs 700 Hz) et un changement de voyelle (/a/ vs /u/) (Oram Cardy et al. 2004; Roberts et al. 2011). Le retard dans la latence de la MMN était plus fortement prononcée chez les enfants atteints de troubles du langage (Roberts et al. 2011).

4.6.3.2. Localisation de la MMN

Les études sur la MMN ont également rapporté des topographies atypiques de cette réponse électrophysiologique chez les patients atteints de TSA. La source neurale de la MMN est localisée chez les sujets neuro-typiques dans les aires frontales et temporales (Kujala 2007). Chez les sujets avec TSA, elle est localisée dans des régions atypiques, parfois plus postérieures que chez les sujets neuro-typiques (Jansson-Verkasalo et al. 2005; Lepistö et al. 2005), parfois plus antérieures (Gomot et al. 2002). Les composantes des ERP sont caractérisées par une latence particulière, mais également par des caractéristiques spatiales. La MMN est produite par ce qu'on appelle des « générateurs corticaux », ensemble de neurones qui produisent la réponse physiologique. Ainsi, l'observation d'une localisation plus antérieure (frontale) de la MMN précédant une composante temporale gauche précoce chez les patients avec TSA indique une augmentation de l'activité des aires temporales et/ou une hypo-activation des aires frontales (Gomot et al. 2002), compatible avec l'observation d'un métabolisme temporal et frontal altéré (Zilbovicius et al. 1995, 2000) et d'une micro-architecture frontale et temporale altérée dans les troubles du spectre autistique (Casanova et al. 2002; Buxhoeveden et al. 2006; van Kooten et al. 2008; Jacot-Descombes et al. 2012).

L'asymétrie de la réponse MMN dans le lobe temporal est également atypique chez les patients atteints de TSA. Chez les adultes atteints de TSA, la MMN montre une tendance à être diminuée dans l'hémisphère gauche et augmentée dans l'hémisphère droit à la fois pour les sons vocaux et non-vocaux (Lepistö et al. 2006), suggérant une altération des fonctions auditives latéralisées à gauche, spécifiquement liées au traitement de la parole.

4.6.4. Traitement phonologique

Le traitement phonologique, comme indiqué précédemment, peut difficilement être évalué chez des personnes atteintes de TSA dont le langage est altéré. Une étude a néanmoins administré une batterie de tests phonologiques et lexicaux à des enfants atteints de TSA, présentant des troubles du langage plus ou moins sévères, et un QI entre 25 et 141 (Kjelgaard and Tager-Flushberg 2001). Soixante-dix pourcents des enfants du groupe avec TSA présentaient des compétences phonologiques moindres, particulièrement dans les tâches de répétition de pseudo-mots. Cette observation a été reproduite plus récemment, également avec une tâche de répétition de pseudo-mots (Bishop et al. 2004). La réponse hémodynamique lors d'une tâche de priming impliquant un traitement phonologique implicite a été évaluée chez

les parents d'enfants dyslexiques (Wilson et al., 2013). Elle était diminuée dans un réseau de régions corticales impliquées dans le traitement phonologique, suggérant qu'un déficit du traitement phonologique pourrait représenter un trait caractéristique des troubles du spectre autistique et pourrait en être un endo-phénotype.

L'observation d'une sensibilité accrue à certaines caractéristiques acoustiques chez les personnes avec TSA de haut niveau (Bonnel et al. 2003) montre que leur cognition serait basée sur la perception du détail plutôt que la perception globale. Dans le domaine auditif, cette observation a conduit certains chercheurs à étudier l'hypothèse d'un déficit dans les capacités à détecter et extraire les invariants phonétiques, considérés comme les indices acoustiques fins du signal de parole. Lepistö et son équipe (Lepistö et al., 2008) ont utilisé un protocole de MMN en introduisant deux conditions : la première condition consistait en une séquence répétitive d'une voyelle interrompue de façon aléatoire par un changement d'identité de voyelle (par exemple un /u/ parmi des /a/). Dans la deuxième condition, le stimulus standard (la voyelle /a/) et le stimulus déviant (la voyelle /u/) variaient continuellement en fréquence selon un trait acoustique, la fréquence fondamentale. Concrètement, cette deuxième condition se traduisait par la perception de /a/ différents et de /u/ différents. Dans ce paradigme, les enfants atteints de TSA montraient une amplitude de la MMN plus large pour les changements de fréquence intra-voyelle que les changements de fréquence inter-voyelles. Le profil inverse caractérisait les enfants neuro-typiques. Cette constatation indique que les enfants avec TSA ont une tendance à l'extraction des variations allophoniques plutôt que des caractéristiques acoustiques invariantes, à l'instar des enfants dyslexiques (Serniclaes et al. 2004).

Ces différentes observations sur les déficits auditifs chez les individus atteints de TSA sont révélatrices de déficits de bas niveau de traitement du langage structural, indispensables à une perception fluide de la parole. Ces troubles de bas niveau engendrent des déficits plus prononcés chez l'enfant atteint de troubles du spectre autistique que chez l'enfant dyslexique, puisqu'ils sont associés à une altération de l'orientation attentionnelle vers les sons vocaux plutôt que non vocaux. Comme dans le cas de la dyslexie, l'un de ces déficits au moins affecte la phonologie, c'est-à-dire la structure des sons et leur organisation dans le langage. Les troubles dans les interactions sociales sont considérés par certains auteurs comme étant le dysfonctionnement primaire de l'autisme, d'où découlent les différents déficits de communication (Wing 1988; Mundy and Neal 2000). Une autre hypothèse propose à l'inverse

que les troubles de bas niveau du traitement auditif et de la parole observés dans les TSA contribuent aux déficits de la communication verbale, susceptibles d'avoir des conséquences majeures sur les interactions sociales (Bomba and Pang 2004; Rapin 2010; Kujala et al. 2013).

4.7. Quelques théories de l'autisme

Alors que les bases psychiatriques de la définition de l'autisme ont conduit pendant de nombreuses années à une interprétation psychanalytique de ses causes – qui fait encore polémique à l'heure actuelle –, il existe désormais un consensus pour reconnaître une cause neurobiologique à l'autisme. Les premières tentatives visant à déterminer les déficits primaires des déficits secondaires datent d'une quarantaine d'années. Ce n'est que dans les années 70 que l'idée d'un trouble cognitif émerge. La première véritable théorie, la théorie de l'esprit (*theory of mind* en anglais), apparaît vers le milieu des années 80. Depuis, d'autres théories ont également été proposées : la théorie de la faible cohérence centrale, l'hypothèse des fonctions exécutives, l'hypothèse des neurones miroirs, ou encore la théorie du fonctionnement perceptuel amélioré (EPF).

Les anomalies du traitement auditif ont été interprétées dans deux cadres théoriques différents : la théorie de la faible cohérence centrale (Frith and Happé 1994a, 1994b) et la théorie du fonctionnement perceptuel amélioré (Mottron et al. 2006).

4.7.1. Le modèle de la faible cohérence globale

Le modèle de la faible cohérence centrale, développé par Utah Frith à partir des années 90, postule que les patients atteints de TSA présentent des difficultés à intégrer les caractéristiques locales en un ensemble cohérent à un niveau plus global.

La cohérence globale est un processus cognitif qui tend à collecter les diverses informations perceptuelles afin de construire une signification globale dans un contexte particulier. Ce processus s'inscrit dans la théorie de la Gestalt selon laquelle « la perception du tout est supérieure à celle des parties ». Dans le domaine visuel, l'information globale est issue des basses et moyennes fréquences spatiales, alors que l'information « fine » et détaillée est issue des hautes fréquences spatiales et fournit les contours des formes. Les patients avec TSA se montrent plus performants dans la tâche des figures enchevêtrées. Cette tâche mesure la capacité du participant à détecter un élément local (par exemple un triangle) enchevêtré dans

une figure globale (Jarrod et al. 2005) (*cf.* figure 17). Les personnes atteintes de TSA sont plus rapides à détecter la figure locale, indiquant un biais du traitement local, et suggérant une incapacité à inhiber le traitement local. Les patients avec TSA montrent une tendance à la vision détaillée (Motttron et al. 2003; Chen et al. 2012; Falter et al. 2012) et des difficultés à une « vision globale ». Au contraire, ils se focaliseraient sur les détails, engendrant une « hyper-sélectivité » et une incapacité à trier les stimuli entrants.

Figure 22: Exemple de figure enchevêtrée (Kanizsa 1976), permettant de mesurer chez le sujet normal la capacité à détecter un élément local dans une figure globale. Cette détection nécessite une inhibition du traitement local (Jarrod et al. 2005).

Dans le domaine auditif, cette tendance humaine à unifier l'information traitée se retrouve dans l'incapacité à relater les détails linguistiques d'une conversation entendue. Seul le sens général sera le plus souvent rapporté. À l'instar des déficits dans la modalité visuelle, les patients atteints de TSA présentent des difficultés à intégrer les caractéristiques locales auditives en un ensemble cohérent (Kellerman et al. 2005; Nieto Del Rincón 2008).

En 1999, une série d'expériences suggère qu'un déficit de la cohérence centrale a des répercussions sur la communication verbale (Jolliffe and Baron-Cohen 2001), spécifiquement sur les aspects pragmatiques. L'équipe de Simon Baron-Cohen, professeur en psychologie développementale à l'Université de Cambridge, a mis en place plusieurs tâches linguistiques requérant l'utilisation des informations contextuelles pour désambiguïser un énoncé. Par exemple, *pen* a deux significations en anglais : *stylo* (la plus courante) et *enclos*, qui n'ont aucun rapport de sens. Un sujet contrôle adapte sa compréhension du mot en fonction des informations contextuelles contenues dans l'énoncé. Au contraire, les sujets atteints de TSA choisissent systématiquement le sens le plus courant même si le contexte de la phrase révèle clairement l'autre sens s'applique. Dans une seconde expérience, les auteurs ont présenté aux sujets atteints de TSA un scénario à partir duquel le participant devait tirer une inférence pour que l'histoire racontée soit cohérente. Par exemple, les participants se voyaient présentés une première phrase affirmative du type « George a laissé les robinets de sa baignoire ouverts », puis une seconde du type « George a réparé les dégâts ». La compréhension globale du texte nécessite l'inférence suivante : « La baignoire a débordé ». Les sujets autistes se sont révélés moins performants à réaliser cette inférence.

Cette série d'expériences dans les domaines visuel et langagier donnera naissance à la théorie de l'esprit, proposée par Simon Baron-Cohen en 1995 (Baron-Cohen 1991a, 1991b, 1995). Cette théorie fait l'hypothèse que les états mentaux (pensées, intentions, souhaits d'une personne) ne sont pas directement observables mais nécessitent un mécanisme de déduction impliquant des processus cognitifs complexes. La critique la plus vive rencontrée par la théorie de l'esprit et la théorie de la faible cohérence centrale relève de leur incapacité à expliquer les symptômes autres que les déficits sociaux. Elles ne peuvent en effet à elles seules rendre compte des déficits auditifs de bas niveau observés dans les TSA. Faible cohérence centrale et faibles capacités à comprendre les intentions d'autrui apparaissent ainsi plus comme un profil cognitif caractérisant les personnes atteintes de troubles du spectre autistique que comme une cause. Des études rapportant un traitement auditif global intact dans les troubles du spectre autistique sont venues remettre en question cette théorie (Mottron et al. 1999, 2000; Heaton 2005).

4.7.2. La théorie du fonctionnement perceptuel amélioré (*enhanced perceptual functioning* or EPF en anglais)

Mottron et son équipe proposent alors une alternative à la théorie de la cohérence centrale : le modèle du fonctionnement perceptuel amélioré (*enhanced perceptual functioning* or EPF en anglais) (Mottron et al. 2006). Cette théorie décrit à la fois la tendance à un traitement local chez les patients avec TSA et un traitement global intact des contours à l'intérieur d'un motif auditif (par exemple une mélodie). Cette théorie postule que les deux types de traitement sont intacts chez les personnes atteintes de TSA, mais qu'ils ne sont pas interconnectés et fonctionnent indépendamment l'un de l'autre (Bouvet et al. 2014). Par ailleurs, le traitement auditif et le traitement visuel fonctionneraient en parallèle plutôt qu'en synergie et seraient responsables des profils atypiques de performance cognitive, comportementale et neurale observés dans l'autisme. Le modèle EPF souligne la primauté des traitements perceptuels plutôt que sociaux ou d'ordre cognitif supérieur (Stevenson et al. 2014).

4.8. Données anatomiques

4.8.1. Données macroscopiques

Les premières observations concernant des anomalies anatomiques sur le cerveau autistique remontent aux années 40. Léo Kanner, pédopsychiatre, décrit pour la première fois en 1943 « l'autisme infantile précoce », qui regroupe plusieurs troubles auparavant considérés comme indépendants. Les 11 enfants l'ayant conduit à cette description de l'autisme présentaient une circonférence de tête anormalement élevée. Les études se sont alors tournées vers l'exploration de la macrocéphalie chez les adultes et enfants atteints de TSA. Ces études ont révélé une circonférence de tête normale (ou légèrement en-dessous de la moyenne) à la naissance chez les enfants qui développeront plus tard des TSA (Lainhart et al. 1997; Courchesne et al. 2003; Dementieva et al. 2005; Hazlett et al. 2006), suivie d'une croissance accélérée du périmètre crânien vers l'âge de 1 an (Courchesne et al. 2003; Courchesne and Pierce 2005; Dementieva et al. 2005; Ben Bashat et al. 2007), suivie d'une macrocéphalie vers l'âge de 4-5ans dans 15 à 20 % des cas (Lainhart et al. 1997; Fombonne et al. 1999; Courchesne et al. 2001; Deutsch and Joseph 2003; McCaffery and Deutsch 2005). Différentes équipes ont ensuite exploré le volume cérébral total, dont la circonférence représente un indice, par l'utilisation de l'IRM structurelle. Les enfants atteints de TSA sont caractérisés par un élargissement du volume cérébral (Piven et al. 1996; Courchesne et al. 2001, 2003; Herbert et al. 2004; Dementieva et al. 2005), atteignant différentes aires cérébrales, dont le lobe frontal et le lobe temporal (Carper et al. 2002; Herbert et al. 2004; Hazlett et al. 2006; Brun et al. 2009). Une forte corrélation entre le phénomène de macrocéphalie et le degré de sévérité des symptômes chez les enfants atteints de TSA âgés de 2 à 4 ans a été relevée (Courchesne et Pierce, 2005).

Des anomalies ont été spécifiquement trouvées dans le *planum temporale* gauche (aire de Wernicke, localisée postérieurement au cortex auditif primaire) qui joue un rôle primordial dans le traitement auditif, le langage réceptif et le traitement lexical. La taille de cette région est atypique chez les personnes atteintes de TSA : elle a été rapportée plus large (Herbert et al. 2002) ou moins large (Rojas et al. 2002, 2005) chez les enfants et adolescents atteints de TSA, et plus large chez des adultes atteints de TSA, conduisant à une asymétrie gauche accentuée (Knaus et al. 2010). Le gyrus frontal inférieur gauche, plus connu sous le nom d'aire de Broca, et impliqué dans le traitement sémantique, présente un volume plus important chez les adultes atteints de TSA (Abell et al. 1999). Les enfants atteints de TSA montrent une

asymétrie du gyrus frontal inférieur inversée (IFG), avec un volume de l'IFG droit supérieur à celui de l'IFG gauche, contrairement aux enfants neuro-typiques. Ce défaut de latéralisation, apparaissant spécifique du sexe masculin, est observé uniquement en cas de présence de troubles du langage.

L'imagerie en tenseur de diffusion, une technique permettant d'évaluer la microstructure de la matière blanche dans le cerveau, a permis de mettre en évidence des anomalies de distribution de substance blanche et substance grise chez les sujets affectés par les TSA. De façon générale, les études vont dans le sens d'une augmentation de la matière blanche chez les adultes et les enfants atteints de TSA (Courchesne et al. 2003; Herbert et al. 2003). Les individus atteints de TSA présentent spécifiquement une augmentation du volume de matière blanche dans les zones sous-corticales de la matière blanche (Herbert et al. 2004; Carper and Courchesne 2005; Amaral et al. 2008; Stanfield et al. 2008), coïncidant avec la macrocéphalie observée dans l'hémisphère gauche (Ben Bashat et al. 2007). Le volume cérébral est à l'inverse normal dans la zone interne de la matière blanche, le corps calleux, suggérant un nombre de connections intra-hémisphériques augmenté, et un nombre de connections inter-hémisphériques diminué (Herbert et al. 2004). Rappelons que le corps calleux est une commissure transversale du cerveau reliant les lobes frontaux, temporaux, pariétaux et occipitaux droits et gauches. Dans cette étude, les auteurs ont co-localisé l'augmentation de volume de matière blanche dans l'autisme et dans les désordres développementaux du langage (Herbert et al. 2004).

Des différences locales de volume de matière grise ont été mises en évidence dans de nombreuses régions du cerveau : dans le cortex frontal et notamment le gyrus frontal inférieur, le sulcus temporal supérieur (Boddaert, Chabane, Gervais, et al. 2004). L'augmentation de volume du cortex préfrontal chez les enfants atteints de TSA est due à un surcroît de neurones pyramidaux de l'ordre de 58 % dans cette région (Courchesne and Pierce 2005; Kennedy et al. 2007).

D'autres caractéristiques du cortex comme sa forme et son épaisseur ont également été explorées chez les patients atteints de TSA. Ceux-ci sont caractérisés par des différences dans l'anatomie corticale de surface. La forme de la fissure de Sylvius, du *sulcus* temporal supérieur et du *sulcus* frontal inférieur montre des différences chez les patients atteints de TSA comparativement aux personnes non affectées (Levitt et al. 2003). Notamment, la fissure de Sylvius droite et les sulcus temporaux supérieurs droit et gauche ont une localisation plus

antérieure chez les patients atteints de TSA. Les enfants atteints de TSA présentent une augmentation globale de l'épaisseur des *sulci* et *gyri*, principalement expliquée par leur augmentation d'épaisseur dans les lobes temporaux et frontaux.

Au vu des résultats très hétéroclites, avec des différences structurelles très éparses dans le cerveau, aucune anomalie anatomique fondamentale n'a pu actuellement être associée aux troubles du spectre autistique. Il est actuellement très difficile de dire si les différences de volume observées dans le cerveau autistique sont dues à une prédominance de substance blanche ou grise à travers tout le cerveau, ou si cette disproportion est spécifique à certaines régions. Ces divergences de résultats sont probablement en partie dues à des différences méthodologiques entre les études : différences dans les échantillons de population (âge, taille, sexe, préférence manuelle, *etc.*), critères d'inclusion et d'exclusion des patients, techniques utilisées, paramètres d'acquisition des données, étapes de pré-traitement, méthodes d'analyse, *etc.* Néanmoins, une méta-analyse sur ces dix dernières années montre qu'une tendance semble se dessiner vers une augmentation régionale de substance grise et une diminution locale de substance blanche (Bonilha et al. 2008), suggérant une proportion atypique entre matière grise et matière blanche chez les patients atteints de TSA comparativement aux individus normaux. Cette disproportion entre matière blanche et matière grise pourrait représenter une base structurelle des symptômes de l'autisme. Cette idée va dans le sens d'une neuropathologie affectant le niveau microscopique de l'architecture corticale (Kemper and Bauman 1998).

4.8.2. Données cytoarchitecturales

Plusieurs types d'anomalies microscopiques ont été mis en évidence dans le cerveau autistique : une augmentation de la densité neuronale, une diminution de la taille des neurones, et une altération de l'arborisation dendritique, dont la complexité apparaît moins grande. Ces anomalies ont d'abord été mises en évidence dans plusieurs structures limbiques du cerveau antérieur : couches CA1 et CA4 de l'hippocampe, amygdale et noyau du septum (Kemper and Bauman 1998). Dans ces régions, on observe une dysplasie corticale chez les personnes atteintes de TSA. Habituellement organisés en différentes couches (*cf.* paragraphe 1.2 Rappel anatomique sur la structure corticale) chez le sujet neuro-typique, les neurones sont regroupés en paquets chez le sujet atteint de TSA, organisation que l'on retrouve habituellement à une phase précoce du développement cérébral (Stoner et al. 2014). Des anomalies du même type ont ensuite été observées dans d'autres régions du cerveau via des

études histologiques *post-mortem*, notamment dans les aires de Brodmann 21 (temporal), BA 9 (frontal) et BA 7 (pariétal) (Hutsler and Zhang 2010). Ces trois régions ont montré un accroissement de la densité dendritique dans les couches corticales II, III, V chez des sujets atteints de TSA. Cette différence était plus marquée au niveau de la couche II, couche dans laquelle s'établissent des connections synaptiques durant la période post-natale. Les altérations dans la couche V étaient spécifiques du lobe temporal. Rappelons que la couche II est constituée de cellules pyramidales impliquées dans la transmission cortico-corticale, c'est-à-dire entre régions du cortex situées à l'intérieur d'un même hémisphère. La couche V est quant à elle une couche pyramidale interne qui émet des connections du cortex vers d'autres structures. Par exemple, les neurones innervant les muscles, les motoneurones, partent de cette couche.

Depuis une vingtaine d'années, le projet de recherche de Manuel Casanova et son équipe (Université de Louisville, US) a pour but d'étudier les anomalies structurelles cérébrales chez les patients atteints de troubles du langage : autisme, dyslexie, syndrome d'Asperger. Ses études montrent que le cerveau autistique est caractérisé par une augmentation du nombre de mini-colonnes, un plus faible nombre de neurones par colonnes, et une densité neuronale globale intacte dans certaines régions corticales frontales (BA 9 et BA 44 ou aire de Broca) et temporales (BA 21 et BA 22) (Casanova et al. 2002). L'augmentation du nombre de mini-colonnes est due à la diminution de diamètre des mini-colonnes (Buxhoeveden et al., 2006). Par ailleurs, une altération de la taille des neurones a été rapportée dans la population autistique. Les cellules pyramidales du gyrus fusiforme sont plus petites et moins nombreuses chez les sujets atteints de TSA (van Kooten et al. 2008).

Ainsi, une maturation néocorticale accélérée (Courchesne et al. 2003) coexiste avec une désorganisation laminaire dans plusieurs régions néocorticales impliquées dans le traitement du langage, notamment dans le cortex temporal (Casanova et al, 2002; Jacot-Descombes et al., 2012; Oblak, Rosene, Kemper, Bauman, 2011; van Kooten et al., 2008). Ces différences morphologiques suggèrent une altération de la connectivité structurelle dans le cerveau autistique, affectant le nombre de connections synaptiques (Courchesne and Pierce 2005). Notamment, la croissance accélérée du cortex temporal (Courchesne et al. 2003) et la macrocéphalie observées chez les enfants avec TSA pourraient être le résultat d'une maturation cérébrale anormale. Les premières années de la vie sont caractérisées par l'expansion rapide des connections entre neurones. La mise en place des réseaux neuronaux

durant cette période de développement est dépendante d'un phénomène d'élagage des synapses excitatrices en excès. L'observation de neurones pyramidaux surnuméraires chez le jeune enfant atteint de TSA, notamment dans le lobe temporal, suggère une déficience de ce phénomène d'élagage à un stade précoce du développement cérébral dans les troubles du spectre autistique (Tang et al. 2014; Zhan et al. 2014).

De telles anomalies compromettent probablement le développement des micro et macro-circuits du langage (Eyler, Pierce, & Courchesne, 2012; Prigge et al., 2013; Rojas et al., 2002; Williams et al., 2013), suggérant des activations et une connectivité fonctionnelle atypiques dans le réseau cortical, et en particulier le réseau cortical du langage.

4.9. Données fonctionnelles

4.9.1. Données fonctionnelles et langage

4.9.1.1. *Tâches auditives et déficit du traitement de l'information temporelle*

De meilleures performances à traiter des sons simples (sons purs) semblent caractériser un sous-groupe seulement de la population autistique, dite de « haut niveau » (Bonnel et al. 2010). Une réponse corticale atypique à la complexité auditive semble à l'inverse associée à l'ensemble de la population atteinte de TSA. Cette observation a été confirmée par une étude en IRM fonctionnelle chez 15 sujets avec TSA et 13 sujets neuro-typiques lors d'une tâche de détection de modulation (Samson et al. 2011). Dans ce paradigme, les sujets entendaient des sons dont la complexité spectrale ou temporelle variait. Leur tâche consistait à indiquer si le son était modulé ou non. La complexité spectrale était modulée en faisant varier le contenu harmonique ; la complexité temporelle en introduisant un taux de modulation de fréquences plus ou moins important. Le taux de modulation (ou profondeur de modulation) représente la mesure de la variation d'amplitude par rapport à l'amplitude de la porteuse non modulée (*cf.* figure 18).

Figure 23 : Modulations d'amplitude à un taux de 50, 100 et 150 %.

La performance de détection de modulation était la même dans les deux conditions dans les deux groupes. L'augmentation de complexité spectrale ou temporelle était associée dans les deux groupes à une augmentation d'activité dans le cortex auditif primaire (gyrus de Heschl)

et dans le cortex auditif associatif (gyrus temporal supérieur antéro-postérieur). Dans la condition « augmentation de la complexité temporelle », le groupe affecté présentait un effet plus fort dans le cortex auditif primaire et un effet moindre dans le cortex auditif antéro-postérieur, effet non retrouvé dans le cas de l'augmentation de la complexité spectrale. L'augmentation d'activité dans l'aire auditive primaire suggère un effort accru à détecter les informations temporelles complexes « bas niveau ». Cette observation est cohérente avec les données comportementales de détection de la parole dans le bruit chez les personnes atteintes de TSA, qui se montrent moins performantes à détecter des mots dans un bruit temporellement complexe plutôt que dans un bruit spectralement complexe (Alcantara et al. 2004; Groen et al. 2009). Elle est également renforcée par l'observation d'un déficit de l'activité BOLD du cortex auditif en réponse à des stimuli non langagiers mais complexes (Boddaert et al., 2003, 2004).

Cette observation va également dans le sens de nombreuses études montrant que les patients atteints de TSA présentent des troubles du traitement dynamique des stimuli environnementaux multisensoriels : moindre réactivité aux mouvements biologiques et physiques humains (Gepner et al. 1995; Gepner and Mestre 2002), déficit dans le timing précis de l'anticipation motrice (Schmitz et al. 2003). Ces observations suggèrent une altération du traitement temporel du flux sensoriel dans l'autisme. Sur le plan clinique, les méthodes de stimulation sensorielle intensive (méthode ABA, *Applied Behavior Analysis* ou analyse appliquée du comportement ; méthode 3I, basée sur une stimulation sensorielle par le jeu) donnent actuellement de bons résultats d'amélioration des troubles du spectre autistique, ce qui vient renforcer l'idée qu'une partie au moins des déficits observés dans les troubles du spectre autistique touche le domaine de la captation des stimuli biologiques.

La reconnaissance et la compréhension des sons de parole reposant principalement sur l'analyse des variations temporelles qu'ils contiennent (Shannon et al., 1995), les déficits du traitement temporel observés chez les patients atteints de TSA suggèrent un traitement atypique de l'information langagière dans l'autisme.

4.9.1.2. *Tâches linguistiques*

En matière de langage, les études sont hétéroclites étant donné la grande variabilité des troubles du langage rencontrés dans les troubles du spectre autistique, pouvant affecter tant les

aspects sémantiques, syntaxiques que pragmatiques du langage (Groen et al. 2008). L'IRM fonctionnelle a été largement utilisée pour explorer ces déficits.

Une réduction de l'activation du gyrus inférieur frontal gauche et une augmentation de l'activité dans le *planum temporale* gauche ont été observées chez des patients adultes atteints de TSA lors d'une tâche de compréhension de phrase (Just et al. 2004). La synchronisation entre les aires corticales impliquées dans la compréhension de la phrase est également diminuée chez les sujets affectés (Just et al. 2004), suggérant une connectivité antéro-postérieure réduite dans le cerveau autistique. Ce pattern d'activation a été reproduit dans plusieurs études utilisant des tâches sémantiques (Harris et al. 2006; Gaffrey et al. 2007). Alors que les adolescents avec TSA de haut niveau ont des performances normales dans une tâche de dénomination, ils montrent une réduction de l'activité du gyrus frontal inférieur gauche, débouchant sur une moindre latéralisation de cette région (Knaus et al., 2008), et sur une connectivité réduite entre l'activation du gyrus frontal inférieur et le *planum temporale* dans l'hémisphère gauche.

La compréhension pragmatique a été également explorée chez des enfants et des adultes atteints de TSA de haut niveau. Il semble difficile de mettre en relation ces résultats avec les troubles du langage chez les personnes avec TSA de bas niveau. Néanmoins, ils permettent d'appréhender les déficits des mécanismes de perception de la parole de plus haut niveau. À nouveau, le résultat récurrent de ces études concerne une activation atypique du gyrus frontal inférieur. Par exemple, les sujets atteints de TSA montrent une latéralisation réduite durant une tâche de fluence verbale, due à une activation significativement supérieure des lobes frontaux et temporaux droits, suggérant une altération de l'asymétrie des régions impliquées dans le traitement du langage dans les troubles du spectre autistique (Mason et al. 2008; Tesink et al. 2009).

Les corrélats neuro-anatomiques fonctionnels du développement du langage ont été étudiés en IRMf chez le jeune enfant atteint de troubles du spectre autistique. Durant leur sommeil, les enfants avec TSA âgés de 2-3 ans montrent une diminution de l'activité des aires cérébrales normalement recrutées chez l'enfant neuro-typique durant la phase précoce d'acquisition du langage, notamment des régions frontales et temporales gauches (Redcay and Courchesne 2008). Cette observation souligne une déviance précoce de la trajectoire développementale du langage dans les troubles du spectre autistique.

4.9.1.3. Perception de la voix humaine

Les individus atteints de TSA montrent souvent une absence de réaction à la voix humaine, mais les causes en sont encore largement méconnues. L'exploration des bases neurales du traitement de la voix humaine a fourni quelques pistes quant aux déficits biologiques. Le cortex temporal supérieur, et particulièrement le *sulcus* temporal supérieur, est activé bilatéralement en réponse à des stimuli vocaux (parole ou non parole) comparativement à des stimuli auditifs non vocaux (Belin et al. 2000) chez l'adulte neuro-typique. Les adultes atteints de TSA échouent à activer ces deux régions (Gervais et al. 2004).

4.9.1.4. Synthèse sur les données fonctionnelles

Ainsi, les données fonctionnelles observées chez des personnes atteintes de TSA mettent en exergue trois points majeurs :

- (i) des déficits dans la détection de la modulation temporelle des stimuli auditifs ;
- (ii) un profil d'asymétrie fonctionnelle altéré, avec une latéralisation gauche diminuée de l'activité du cortex temporal et du cortex préfrontal ;
- (iii) des profils de connectivité fronto-temporale altérés. Un nombre croissant d'études de neuroimagerie apportent des preuves convergentes quant à une connectivité cérébrale perturbée dans l'autisme. Alors que la première étude à rapporter un déficit de connectivité fonctionnelle dans les troubles du spectre autistique a été publiée il y a une vingtaine d'années (Horwitz et al. 1998), c'est seulement récemment que l'étude de la connectivité a reçu une grande attention. La théorie d'un déficit de la connectivité (Just et al, 2004) a largement influencé toutes les recherches actuelles en matière de connectivité dans l'autisme. Elle propose « l'autisme comme un trouble cognitif et neurobiologique marqué et causé par une circuiterie intégrative moins fonctionnelle résultant en un déficit de l'intégration de l'information à la fois localement au niveau neural et globalement au niveau cognitif ».

4.10. Patterns oscillatoires atypiques et troubles du spectre autistique

4.10.1. Bande gamma et tâches auditives

4.10.1.1. *La réponse évoquée auditive stable (Auditory steady-state response ou ASSR)*

Comme dans le cas de la dyslexie, les réponses corticales du lobe temporal gauche à une modulation d'amplitude à 40 Hz est réduite chez les enfants et adolescents atteints de TSA (Wilson et al., 2007), suggérant une incapacité de l'activité corticale à s'aligner temporellement sur le rythme phonémique. Aucune étude n'a étudié à ce jour la fréquence de « résonance » préférentielle des neurones du cortex auditif chez les personnes atteintes de TSA.

4.10.1.1.1. *Réponse évoquée précoce dans la bande gamma*

La réponse précoce dans la bande gamma à des stimuli auditifs simples est également atypique chez les personnes atteintes de TSA. Son amplitude apparaît réduite chez les enfants et adultes avec TSA (Rojas, Maharajh, Teale, & Rogers, 2008) lors de la présentation d'un son sinusoïdal simple, et son alignement en phase par rapport au début du son est réduit comparativement aux individus neuro-typiques (Rojas et al. 2008; Gandal et al. 2010; Edgar et al. 2013).

Plus récemment, une étude en MEG a rapporté des anomalies de l'amplitude de la bande gamma dans la ligne de base pré-stimulus (Edgar et al. 2013). Constatant la co-existence d'anomalies dans la latence de la réponse auditive évoquée (décrite dans un paragraphe précédent) et d'anomalies dans la bande gamma dans le gyrus temporal supérieur chez les personnes atteintes de TSA, les auteurs se sont intéressés au lien entre les deux observations. Un paradigme très simple d'écoute de sons purs sur un large échantillon de sujets avec TSA (105 enfants) a montré une augmentation de l'activité oscillatoire pré-stimulus dans de multiples bandes de fréquences, dont la bande gamma, dans le gyrus temporal supérieur, de façon bilatérale. L'amplitude totale de la ligne de base pré-stimulus, toutes fréquences confondues, était prédictive de la latence de la composante M100 post-stimulus ainsi que des scores langagiers, démontrant ainsi un déficit dans le ratio signal/bruit chez les individus avec TSA. L'activité oscillatoire pré-stimulus suggère des anomalies dans la condition de repos. Une hyperactivité basale peut expliquer une incapacité à retourner à un état hypo-activé avant le stimulus suivant, et une incapacité à s'engager dans le traitement du stimulus suivant.

La réduction de l'ASSR dans la bande du gamma bas et les déficits de la réponse précoce induite dans la bande gamma ont été reproduites chez les parents d'enfants atteints de TSA (Rojas et al., 2011, 2008), suggérant sa possible utilisation en tant que marqueur des troubles du spectre autistique.

4.10.1.1.2. Anomalies oscillatoires dans la bande gamma et tâches linguistiques

Les études ayant exploré les anomalies de la bande gamma en réponse à des stimuli langagiers sont peu nombreuses et, comme dans le cas des études fonctionnelles, ont principalement étudié les processus de haut ordre de traitement de la parole.

L'étude des mécanismes neuraux sous-tendant les fonctions pragmatiques du langage montre également des réponses atypiques dans la bande gamma chez les sujets atteints de TSA. Dans un paradigme en MEG de violation sémantique (phrases sémantiquement congruentes et incongruentes), les sujets avec TSA montraient des patterns de synchronisation atypiques (Braeutigam et al. 2008). Les réponses évoquées (synchronisées sur le début du stimulus) et induites (non synchronisées sur le début du stimulus) dans la bande gamma sont prolongées dans le temps chez les individus avec TSA. L'activité gamma étant un index de l'équilibre entre l'excitation et l'inhibition neuronale (Buzsáki and Wang 2012), ce résultat suggère à nouveau un état d'hyperactivité corticale chez les sujets atteints de TSA.

Parallèlement, le gyrus frontal inférieur gauche (LIFG) montre une réponse gamma évoquée atypique dans la population autistique lors de tâches linguistiques. Elle est diminuée dans cette région chez les enfants atteints de TSA lors d'une tâche de dénomination, et associée à une connectivité fonctionnelle accrue avec le gyrus temporal supérieur gauche (Buard et al. 2013). Elle est à l'inverse augmentée chez les parents d'enfants atteints de TSA lors d'une tâche de dénomination et de reconnaissance auditive de mots (McFadden et al. 2012). Cette augmentation peut être interprétée comme un mécanisme de compensation dans cette population.

4.10.1.1.3. Anomalies oscillatoires dans la bande gamma au repos

Des patterns oscillatoires anormaux au repos ont été observés chez les patients atteints de TSA. Les anomalies rapportées sur l'activité intrinsèque dans la bande du gamma bas sont partagées entre augmentation et diminution de cette activité. Les enfants atteints de désordres

autistiques montrent une activité accrue de la bande gamma (25-90 Hz) durant le repos les yeux ouverts ou fermés (Cornew et al., 2012; Orekhova et al., 2007). Cette augmentation d'activité gamma est particulièrement localisée dans les lobes temporaux et occipitaux (Cornew et al. 2012). Elle est également prédictive de la suppression de la composante P50 dans un paradigme de présentation de paires de sons chez les sujets atteints de TSA (Orekhova et al. 2012). Chez le sujet sain, la P50, appelée la composante « préattentive », décroît en amplitude lors de la répétition rapide d'un son (intervalle de temps entre les deux sons inférieur à 50 ms) et reflète la perception de la redondance entre les deux stimuli et son inhibition. Une valeur basse de P50 indique le bon fonctionnement du blocage sensoriel, une valeur élevée un manque de blocage. Ainsi, plus l'activité gamma au repos est élevée chez un sujet, moins la P50 diminue au 2^e click. L'activité gamma élevée observée chez les sujets atteints de TSA au repos va ainsi dans le sens d'une hyperactivité corticale et d'une altération des processus d'inhibition.

Une augmentation de l'activité gamma (20-60 Hz) a été reproduite au repos dans les régions temporales centrales et droites chez des frères et sœurs autistes de 10 mois (Elsabbagh et al. 2009) ;

4.10.1.1.4. Anomalies oscillatoires dans la bande thêta (4-7 Hz)

Des anomalies oscillatoires ont également été mises en évidence dans la bande thêta (4-7 Hz) chez les adultes atteints de TSA. Contrairement aux oscillations dans la bande gamma, les circuits cérébraux conduisant à l'émergence des oscillations dans la bande thêta sont moins bien connus. Les mécanismes neurobiologiques sous-tendant les oscillations thêta sont moins bien caractérisés. Pour cette raison, les anomalies observées dans cette bande de fréquences chez les sujets atteints de TSA ont été peu reliées à des tâches cognitives, et ont essentiellement été observées dans des paradigmes de repos.

Les adultes atteints de TSA montrent une cohérence intra-hémisphérique réduite des activités oscillatoires delta (1,5-3,5 Hz) et thêta (3,5-7,5 Hz) en comparaison avec les adultes neurotypiques, particulièrement marquée au niveau des électrodes moyenne et longue-distance (Coben et al., 2008). Les oscillations dans la bande thêta sont impliquées dans la communication à longue distance (entre réseaux neuronaux spatialement éloignés), qui est associée au traitement cognitif de haut niveau (Von Stein and Sarnthein 2000). Ces résultats suggèrent donc des altérations de la connectivité entre régions cérébrales distantes dans les

troubles du spectre autistique. Cette hypothèse a été récemment confirmée par deux études. Les sujets avec TSA montrent une cohérence dans la bande thêta réduite entre régions antérieures et régions postérieures. Cette réduction de connectivité antéro-postérieure corrèle avec la sévérité de leurs symptômes (Kikuchi et al. 2015). Une hyper-connectivité a également été observée dans les bandes de fréquences bêta et gamma entre les régions frontales et temporales, et une hypo-connectivité entre les régions pariétales et occipitales dans les bandes de fréquences alpha et thêta, chez des adolescents atteints de TSA (Ye et al. 2014).

Parallèlement, une augmentation de la cohérence locale (entre électrodes séparées par de courtes distances) dans la bande thêta caractérise les adultes atteints de TSA dans les régions frontale et temporale (Murias et al., 2007), suggérant que des patterns de sur-connectivité et de sous-connectivité coexistent au repos dans les troubles du spectre autistique.

Ainsi, bien que les profils oscillatoires observés dans le cerveau autistique ne soient pas encore clairement définis, les anomalies oscillatoires sont récurrentes et affectent plus spécifiquement la bande gamma durant les tâches auditives et linguistiques, et la bande thêta au repos. Les résultats des différentes études suggèrent l'existence de patterns d'hyper-connectivité associés à des patterns d'hypo-connectivité dans les troubles du spectre autistique, à des échelles spatiales et temporelles différentes, susceptibles de résulter d'un déséquilibre entre l'activité corticale excitatrice et l'activité corticale inhibitrice, conformément au modèle proposé par Rubenstein et Merzenich (Rubenstein and Merzenich 2003).

5. Autisme et dyslexie : des points communs ?

5.1. Des anomalies fonctionnelles communes

La dyslexie et les troubles du spectre autistique partagent une altération du traitement temporel des stimuli auditifs. Dans les deux pathologies, les études de neuroimagerie pendant des tâches linguistiques montrent le même profil atypique d'activation cérébrale, caractérisé par une réduction de l'activation du gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca) et une suractivation du cortex auditif gauche. La suractivation du cortex auditif gauche semble indiquer un traitement atypique des sons de parole de bas niveau, compromettant le traitement de plus haut ordre. Cette idée est renforcée par les patterns de connectivité antéro-postérieurs réduits observés dans les deux pathologies.

Les données anatomo-fonctionnelles des cerveaux autistique et dyslexique montrent des anomalies superposées dans le lobe temporal gauche, caractérisées notamment par une asymétrie inversée des régions impliquées dans le traitement de la parole et par un hémisphère droit dominant (Herbert et al. 2005), susceptible d'être un marqueur des troubles du langage.

5.2. Des anomalies structurelles co-localisées

L'organisation cytoarchitecturale du lobe temporal est altérée dans les deux pathologies. Les défauts de micro-architecture dans la dyslexie et les troubles du spectre autistique semblent opposés. Les troubles du spectre autistique sont associés à une réduction de la densité mini-colonnaire, la dyslexie à une augmentation de la densité mini-colonnaire (Williams & Casanova, 2010). Les TSA sont caractérisés par une augmentation locale du nombre de neurones, et la dyslexie par une diminution locale du nombre de neurones. De nombreuses études de connectivité structurelle ont montré que les connections locales sont proportionnellement plus nombreuses que les connections à longue distance entre aires cérébrales éloignées (Braitenberg, 2001; Sporns & Zwi, 2004). L'augmentation ou la diminution du nombre de neurones entraîne ainsi une proportion anormale de connections locales relativement aux connections distantes. Ces observations sont cohérentes avec l'observation de patterns de connectivité altérés dans les deux pathologies. Les anomalies neuro-anatomiques associées aux deux pathologies semblent refléter une altération de la migration et/ou de la maturation neuronale, susceptible de perturber la connectivité cortico-corticale.

5.3. Des anomalies oscillatoires co-localisées

Les sujets atteints de troubles du spectre autistique et les sujets dyslexiques partagent une diminution de l'ASSR en réponse aux modulations d'amplitude autour de 40 Hz, suggérant des anomalies oscillatoires au repos comparables. Les deux pathologies partagent également des patterns oscillatoires dans la bande de fréquences gamma co-localisées dans le cortex temporal.

Puisque les oscillations cérébrales sont le reflet de la synchronisation neuronale à large échelle, il est légitime de penser que les altérations de la connectivité dans les deux pathologies vont affecter les patterns oscillatoires.

5.4. Des gènes de susceptibilité communs

Les troubles du spectre autistique et la dyslexie sont deux pathologies neuro-développementales dont l'origine génétique fait désormais l'objet d'un consensus. De nombreuses données épidémiologiques réalisées sur des familles et des jumeaux ont fourni des preuves quant à la haute héritabilité du spectre autistique et de la dyslexie et quant à leurs origines génétiques. L'héritabilité représente le pourcentage de la variance d'un trait phénotypique expliquée par les facteurs génétiques. Elle se mesure par la comparaison de la concordance d'une pathologie chez les jumeaux monozygotes et les jumeaux dizygotes. Lorsqu'un jumeau monozygote est dyslexique, la probabilité que l'autre le soit également est d'environ 70 % (DeFries et al. 1987; Stevenson et al. 1987; Olson et al. 1989; Castles et al. 1999). Les troubles du spectre autistique sont également hautement héréditaires. Bien que la plus récente étude concernant l'héritabilité de l'autisme, menée sur un échantillon exceptionnellement large (14 000 patients atteints de TSA), rétablisse à 50 % la part de facteurs environnementaux (Gaugler et al. 2014), jusque-là considérés comme responsables des TSA à hauteur de 30 % environ, l'implication de causes génétiques dans cette pathologie n'est plus à démontrer.

L'autisme est une pathologie polygénique impliquant avec certitude au moins 30 gènes interagissant les uns avec les autres (Sutcliffe 2008) et pointant de façon moins causale vers environ 6000 gènes candidats.

Une partie de ces gènes jouent un rôle dans le développement de l'organisation corticale : la protéine *Reelin*, impliquée dans la migration neuronale et la mise en place des couches corticales durant le développement, est altérée dans les TSA (Fatemi et al. 2005) ; la famille des neurotrophines (NGF, BDNF, neurotrophines 3 et 4), connue pour participer à la régulation de la migration neuronale et la croissance axonale et dendritique, est également affectée (Nelson et al. 2001). Des anomalies dans des gènes impliqués dans la migration neuronale et la cortico-genèse pourraient avoir un impact sur la communication neuronale, du fait de leur implication dans la mise en place des réseaux neuronaux.

Des mutations de nombreux gènes jouant un rôle dans le fonctionnement synaptique ont également été observées dans les troubles du spectre autistique : les neurexines et neuroligines, molécules d'adhésion présentes dans les synapses glutaminergiques et GABAergiques, sont affectées dans l'autisme (Jamain et al. 2003). Certains

neurotransmetteurs - par exemple le 5-HTT, un transporteur de la sérotonine (Yirmiya et al. 2001) et certains récepteurs au glutamate (Jamain et al. 2002; Serajee et al. 2003) - présentent des anomalies chez certains sujets atteints de TSA. Plusieurs mutations fonctionnelles de gènes encodant des canaux ioniques voltage-dépendant ont également été rapportées (Weiss et al. 2003; Krey and Dolmetsch 2007).

Du côté de la dyslexie, une petite quinzaine de gènes sont à ce jour portés candidats, dont quatre principaux : DYX1C1, ROBO1, KIAA0319 et DCDC2 (Paracchini et al. 2007; Peterson and Pennington 2015). Une douzaine d'années à peine nous séparent de l'identification du premier gène impliqué dans la dyslexie par une équipe finlandaise (Taipale et al. 2003). Le rôle des différents gènes de susceptibilité à la dyslexie reste peu connu, et a, pour l'heure, essentiellement été étudié chez des modèles murins. Une équipe américaine s'est penchée en 2006 sur le rôle de DYX1C1 chez la souris et a observé son implication dans la migration neuronale (Wang et al. 2006), en montrant une altération de cette dernière lors du blocage du gène. Plus précisément, le blocage du gène DYX1C1 induit une désorganisation corticale laminaire conduisant à des ectopies. Ce résultat va dans le sens des ectopies temporales observées chez des patients dyslexiques (Galaburda et al. 1985). DCDC2 et KIAA0319 ont également été impliqués dans la migration radiaire des neurones vers le cortex (Meng et al. 2005; Paracchini et al. 2006). ROBO1 aurait quant à lui un rôle dans le guidage axonal et dendritique (Andrews et al. 2006; López-Bendito et al. 2007), dans la migration des interneurons (Andrews et al. 2008), et dans la régulation de la prolifération et de la génération des cellules pyramidales (Yeh et al. 2014), particulièrement dans les couches II et IV (Gonda et al. 2013). En outre, trois de ces quatre gènes majeurs de susceptibilité à la dyslexie affectent le volume de la matière blanche dans le cortex temporo-pariétal, les performances de lecture étant dépendantes de ce volume (Darki et al. 2012).

Ces anomalies génétiques observées dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie montrent qu'une grande partie des mutations génétiques associées à ces deux pathologies jouent un rôle dans la communication neuronale, puisqu'elles affectent tant la communication synaptique que le développement précoce de l'organisation corticale. De telles altérations sont susceptibles d'engendrer une perturbation de la connectivité et de la mise en place des réseaux neuronaux. Un défaut dans le fonctionnement synaptique associé à une connectivité anormale pourrait entraîner une perturbation des oscillations corticales, connues pour être dépendants du bon fonctionnement des synapses.

Séparément, chaque pathologie pourrait ainsi résulter au moins partiellement d'anomalies micro-architecturales dans le cortex temporal. Les deux pathologies partagent de plus certains de ces gènes de susceptibilité. Des variations de certains gènes (CNTNAP5, DOCK4 et ROBO2) ont été identifiées comme locus de susceptibilité à l'autisme et à la dyslexie (Pagnamenta et al. 2010; St Pourcain et al. 2014). Des variations communes de ces mêmes gènes dans la population générale ont été en outre associées aux performances de langage et de lecture. Ces observations confirment que certains gènes associés aux troubles du langage et à la dyslexie contribuent également aux traits de langage dans l'autisme (Eicher and Gruen 2014).

Des travaux sur le lien causal entre les anomalies génétiques de la microarchitecture du cortex temporal et les déficits auditifs et phonologiques dans la dyslexie ont déjà été publiés (Giraud and Ramus 2013). Dans cette même lignée, nous proposons dans le cadre de cette thèse que les troubles du langage oral rencontrés dans la dyslexie et les troubles du spectre autistiques pourraient trouver une origine dans des anomalies micro-structurelles du cortex auditif.

5.5. Des profils cognitifs opposés

Des altérations de la connectivité intra et inter-circuits corticaux semblent caractériser la dyslexie et les troubles du spectre autistique. Le réseau cortical impliqué dans le traitement de la parole semble être affecté. Une hyper-connectivité locale et une hypo-connectivité distale semblent expliquer certains traits cognitifs retrouvés dans les troubles du spectre autistique (Wass 2011; Keown et al. 2013; Kikuchi et al. 2015). Le profil inverse semble caractériser la dyslexie, avec une hypo-connectivité locale et une hyper-connectivité longue portée. Les profils fonctionnels opposés observés dans la dyslexie et dans les troubles du spectre autistique pourraient trouver leur origine dans les profils neuro-anatomiques opposés, et sous-tendre les profils cognitifs de chacune des pathologies qui apparaissent également opposés (Williams & Casanova, 2010).

Les troubles du spectre autistique sont caractérisés par une augmentation de la matière blanche externe, du nombre de neurones et du volume cérébral, et par une diminution de la largeur des mini-colonnes. La connectivité longue portée est sacrifiée au profit de la connectivité locale, conduisant au niveau comportemental à une intégration sensorielle globale (entre aires cérébrale éloignées) appauvrie et à un traitement local et individuel de l'information exacerbé. Les personnes atteintes de troubles du spectre autistique sont donc

caractérisées par une perception focalisée sur le détail. À l'inverse, la dyslexie est caractérisée par une diminution de la matière blanche externe, du nombre de neurones et du volume cérébral, et par une augmentation de la largeur des mini-colonnes. La réduction des connexions locales inhérente à ces caractéristiques neuro-anatomiques diminue les capacités d'extraction des caractéristiques fines de l'information sensorielle au profit de performances améliorées dans le traitement intégratif, soit global, de l'information. La dyslexie est associée à un profil cognitif axé sur la perception cohérente et globale (*cf.* figure 19).

Figure 24 : Caractéristiques neuro-anatomiques et cognitives des troubles du spectre autistique et de la dyslexie comme extrêmes du continuum humain. Les deux figures résument l'opposition des styles cognitifs des deux pathologies (tiré de Williams & Casanova, 2010).

5.6. Nos hypothèses

Nos hypothèses sont que les déficits du traitement temporel des stimuli langagiers observés dans la dyslexie et les troubles du spectre autistique seraient dus à un défaut de l'échantillonnage temporel des stimuli auditifs linguistiques. Cette altération de la capacité à segmenter de façon cohérente les signaux acoustiques est susceptible de conduire à une incapacité d'associer le segment acoustique à la représentation phonologique adéquate, et de conduire à des troubles du langage.

La dyslexie présentant un profil cognitif axé sur la perception globale, nous postulons que les sujets dyslexiques présentent des difficultés à échantillonner le signal de parole à l'échelle acoustique fine, c'est-à-dire à l'échelle des phonèmes, conservant une perception de la segmentation globale, à l'échelle syllabique, intacte. Les troubles du spectre autistique étant caractérisés par un profil cognitif axé sur la perception du détail, nous postulons que les sujets atteints de TSA présentent des difficultés à échantillonner le signal de parole à l'échelle de la perception globale, soit l'échelle syllabique. Notre modèle de perception de la parole reposant sur le contrôle de la segmentation phonémique par la segmentation syllabique permettant un déchiffrement global (Giraud and Poeppel 2012), nous postulons également que l'échantillonnage de la parole à l'échelle phonémique est compromise dans les troubles du spectre autistique.

L'échantillonnage temporel de la parole étant dépendant des oscillations cérébrales gamma et thêta, et ces deux activités oscillatoires interagissant par un mécanisme de modulation d'amplitude (*nesting*), nous postulons qu'une altération de l'activité oscillatoire dans ces deux bandes de fréquences, aboutissant à un possible découplage des rythmes thêta et gamma, cruciaux pour l'analyse de la parole, sont à l'origine des troubles de l'échantillonnage sensoriel auditif dans ces deux pathologies.

Afin d'étudier les réponses physiologiques de nature oscillatoire dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie, nous avons choisi de tester cette hypothèse au moyen d'enregistrements combinés d'électroencéphalographie (EEG) et d'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) durant un paradigme écologique de perception de la parole et au repos les yeux fermés. Cette technique permet de mesurer les fluctuations de l'activité rythmique corticale, intrinsèques et induites par la parole, ainsi que leur topographie, chez un groupe de sujets contrôles, un groupe de sujets atteints de troubles du spectre autistique, et un groupe de sujets dyslexiques

Figure 25 : Hypothèses de travail : 1) Altération de l'émergence des oscillations thêta et gamma dans le cortex auditif primaire gauche dans les troubles du spectre autistique conduisant à des anomalies du découpage syllabique compromettant le déchiffrement phonémique. 2) Altération de l'émergence des oscillations gamma uniquement dans le cortex auditif primaire gauche dans la dyslexie conduisant à des anomalies du format phonémique mais une analyse syllabique intacte.

Matériel et méthodes

Dans le but d'étudier une éventuelle altération conjointe des activités oscillatoire thêta et gamma dans la dyslexie et les troubles du spectre autistique, nous avons utilisé la méthode de l'électroencéphalographie (EEG) et de l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf) simultanés. Nous avons utilisé cette approche pour localiser les régions où les fluctuations BOLD co-varient avec les fluctuations lentes d'amplitude des oscillations enregistrées grâce à l'EEG.

1. Participants

Quarante-deux sujets droitiers ont participé à une étude d'EEG et d'IRM simultanés. Parmi ces quarante-deux participants, quinze ont été diagnostiqués atteints de troubles du spectre autistique selon les critères du DSMIV (American Psychiatric Association (APA) 2013). Chaque sujet a été soumis à la version révisée de l'Interview Diagnostique de l'Autisme (*Autism Diagnostic Interview* ou ADI-R) (Lord et al. 1994) afin de confirmer le diagnostic. L'ADI-R est un entretien semi-structuré avec les parents d'un enfant susceptible d'être atteint de troubles autistiques permettant de confirmer et de compléter un premier diagnostic. Dix-sept autres participants présentaient des difficultés en lecture, mesurées à l'aide du test de lecture standardisé. Nous avons considéré que les participants présentaient des difficultés de lecture quand ils obtenaient à ce test un score inférieur à celui attendu pour un niveau de français en classe de troisième au collège. Les 15 participants restants étaient des sujets normo-lecteurs (obtenant un résultat au test de lecture standardisé supérieur à la valeur attendue pour le niveau « classe de troisième), non atteints de troubles du spectre autistique, et équivalents aux participants autistes et dyslexiques en âge, sexe et préférence manuelle.

Ont été exclus de l'étude les sujets avec des maladies génétiques, infectieuses, neurologiques, métaboliques, avec un niveau d'audition anormal ou incapables de rester confinés à l'intérieur du scanner IRM. Ont également été exclus les sujets atteints du syndrome d'Asperger, car non affectés dans les délais de développement du langage oral (American Psychiatric Association (APA) 2013).

Tous les sujets et leurs représentants légaux ont fourni un consentement de participation à l'étude, approuvée par le comité éthique local (protocole biomédical Inserm C08-39).

Données cliniques

Le quotient intellectuel a été mesuré avec la version abrégée de l'échelle WAIS-III (Weschler 2000) pour chaque participant atteint de troubles du spectre autistique et avec les matrices de Raven pour chaque participant dyslexique (Raven et al. 1998).

Le vocabulaire réceptif a été évalué chez les participants dyslexiques avec le test EVIP (Dunn et al. 1993), une adaptation de l'échelle de vocabulaire en images *Peabody*. L'exactitude et la vitesse de lecture (donnant une mesure composite de la fluidité de la lecture) ont été estimées sur la base de la performance au test Alouette (Lefavrais 1967), tâche de lecture d'un texte dépourvu de sens. Les compétences orthographiques ont été mesurées en utilisant une tâche de choix orthographique informatisée et un test de dictée orthographique. La conscience phonologique a été estimée à l'aide d'une tâche informatisée de spoonérisme, au cours de laquelle les participants écoutent des paires de mots et doivent les répéter oralement en omettant le premier phonème. La mémoire à court terme a été évaluée à l'aide du test d'empan des chiffres (quantité maximale de chiffres qu'un individu est capable de retenir en une fois durant une période courte). La dénomination rapide a été évaluée grâce à la batterie de tests de Frederickson (Frederickson et al. 1997). Les données cliniques des sujets dyslexiques n'ont pas été utilisées au moment de la rédaction de cette thèse, mais le seront ultérieurement dans le cadre d'un autre article scientifique.

Le quotient du spectre autistique (AQ), qui mesure de l'importance des traits autistiques chez les adultes, a été évalué chez les patients affectés par les TSA et les sujets sains avec le questionnaire créé par le psychologue Simon Baron-Cohen et ses collègues du centre de recherche sur l'autisme de Cambridge (Baron-Cohen et al. 2001). Cette mesure n'a pu être évaluée chez deux participants atteints de troubles du spectre autistique, étant donné leur déficit de communication verbale prononcé et leur incapacité à répondre à un questionnaire de ce type. Ces deux participants étaient dysphasiques, l'un profondément, l'autre moyennement. La composante de communication verbale de l'ADI-R était disponible pour tous les participants atteints de troubles du spectre autistique, à l'exception des deux patients dysphasiques et d'un troisième patient pour lequel nous n'avons pas obtenu le consentement des parents de passage du test. Les deux sujets avec des difficultés dans le langage expressif (les deux participants dysphasiques) n'ont pas été inclus dans les statistiques des analyses cliniques. Les données de ces sujets sont reportées sur les figures correspondantes afin d'évaluer leur relation au groupe.

Les données démographiques, psychométriques et comportementaux sont présentées dans les tableaux 1 et 2. Notre étude s'est focalisée sur les propriétés de bas niveau du cortex auditif comme possible explication des troubles sensoriels auditifs basiques. Nous n'avons donc pas restreint nos observations à une quelconque sous-population atteinte de TSA (syndrome d'Asperger ou autisme de haut niveau) et n'avons pas choisi de sélectionner des participants atteints de TSA avec un QI équivalent à celui des participants contrôles.

Groupe	Age	QI	QA	ADib	ADIconv	ADIconv	ADI	Total ADI
TSA	20	50	Profondément dysphasique	16	12	-	7	35
TSA	27	90	-	24	11	17	8	43
TSA	20	82	Modérément dysphasique	13	7	-	6	26
TSA	22	79	26	20	11	15	2	33
TSA	19	110	28	23	11	17	4	38
TSA	17	66	28	28	11	17	5	44
TSA	15	80	21	17	5	12	8	30
TSA	17	124	33	22	14	21	11	47
TSA	15	35	26	23	5	16	10	38
TSA	16	85	43	20	14	23	3	37
TSA	17	120	21	25	17	22	2	44
TSA	40	75	32	36	14	21	7	57
TSA	17	91	27	25	14	18	5	44
Contrôles	20	106	19					
Contrôles	27	97	20					
Contrôles	19	97	13					
Contrôles	23	102	14					
Contrôles	16	114	12					
Contrôles	20	105	6					

Contrôles	17	112	12					
Contrôles	18	123	9					
Contrôles	17	92	11					
Contrôles	38	94	7					
Contrôles	20	97	14					
Contrôles	40	95	10					
Contrôles	16	127	9					

ADI : Interview Diagnostique de l'Autisme.

ADIB : Composante comportements stéréotypés de l'ADI.

ADInv : Composante de communication non verbale de l'ADI.

ADIV : Composante de communication verbale de l'ADI.

ADId : Composante sociale de l'ADI.

QA : Quotient du spectre autistique.

QI : Quotient intellectuel.

Tableau 1 : Données démographiques et psychométriques des participants atteints de troubles du spectre autistique et des participants du groupe contrôle.

La batterie de tests comportementaux utilisée chez les sujets dyslexiques est décrite de façon détaillée dans la publication de Soroli et collègues (Soroli et al. 2010). Le quotient intellectuel chez les sujets dyslexiques a été évaluée chez tous les participants avec les matrices de Raven (Raven et al. 1998). Le vocabulaire réceptif a été évalué avec le test EVIP (Dunn et al. 1993). Les sujets dyslexiques ont été inclus dans l'étude sur la base de leur performance au test de l'Alouette (Lefavrais 1967), un texte de 265 mots dépourvu de sens. La lecture de ce texte par les sujets permet de mesurer à la fois la vitesse de lecture et la précision (erreurs commises), fournissant ainsi une mesure composite de la fluence de lecture. Des tests de compétences littéraires additionnels issus de la batterie de tests Phonolec ont été conduits, incluant des tests de lecture de mots et de non-mots, avec des mesures de précision et de rapidité. Les compétences orthographiques ont été évaluées à l'aide d'une tâche de choix orthographique informatisée, et un test d'épellation orale/dictée écrite. Les tests phonologiques ont utilisés les tests suivants : la mémoire de travail verbale a été estimée à l'aide du test d'empan des chiffres de WAIS. La mémoire verbale à court terme a été testée avec un test informatisé de répétition de non-mots incluant 3, 5 et 7 syllabes. La conscience phonologique a été testée à l'aide d'une tâche de spoonérisme, durant laquelle les participants écoutent des paires de mots et doivent répéter les deux mots en omettant le phonème initial. Enfin, les compétences en

dénomination rapide ont été évaluées en utilisant les feuilles montrant des objets et des chiffres issues de la batterie de tests PhAB (Frederickson et al. 1997). Le tableau 2 récapitule l'âge, le QI et les performances au test de l'Alouette de chaque participant dyslexique. Les autres données comportementales ne sont pas rapportées car non utilisées dans le cadre de cette thèse.

Groupe	Âge	QI	Alouette vitesse de lecture	Alouette erreurs	Alouette vitesse de lecture normalisé
Dyslexique	18	105	143.24	9	-1.4311
Dyslexique	19	129	81.666	10	-3.0964
Dyslexique	22	104	85	8	-3.0062
Dyslexique	28	120	104.60	5	-2.4760
Dyslexique	23	108	138.26	5	-1.5658
Dyslexique	22	107	97.54	3	-2.6669
Dyslexique	28	125	151.42	4	-1.2097
Dyslexique	26	97	73.33	18	-3.3218
Dyslexique	25	125	101.92	9	-2.5486
Dyslexique	25	107	151.42	7	-1.2097
Dyslexique	21	107	119.54	10	-2.0719
Dyslexique	18	119	80	13	-3.1415

Tableau 2 : Données démographiques, psychométriques et comportementales des participants dyslexiques.

2. Procédure expérimentale

Nous avons exploré le traitement cortical auditif durant une tâche passive et écologique à faible demande cognitive à l'aide d'enregistrements simultanés d'EEG et d'IRM. Les sujets visualisaient une séquence audiovisuelle à destination du jeune public, choisi pour susciter l'intérêt des patients atteints de troubles du spectre autistique. Le programme était un épisode de l'émission pour enfants « C'est pas sorcier », un documentaire scientifique relatant les dangers du soleil sur la plage. Trois locuteurs faisant des démonstrations scientifiques et interagissant occasionnellement, intervenaient durant cette séquence audio-visuelle, dont une

voix off. Il était demandé aux participants d'être à l'état de repos les yeux fermés ou de regarder le film diffusé alternativement, durant des périodes courtes d'environ 5 minutes, sur 3 sessions au total. Les deux premières sessions comportaient 5 minutes de film suivies de 5 minutes de repos et la troisième session comportait 5 minutes de film. Afin de minimiser l'influence du film sur la période de repos suivante, nous avons analysé les 4 dernières minutes et demie de film de chaque session. Les participants recevaient comme consigne de regarder attentivement le film et étaient informés qu'ils auraient à fournir un bref rapport de son contenu après l'enregistrement. Ils avaient également pour consigne de ne pas s'endormir durant les périodes de repos. Il leur avait été au préalable demandé d'avoir bien dormi la nuit précédente. L'attention des participants a été contrôlée par le contrôle de l'activité alpha dans les signaux EEG enregistrés. Nous avons également utilisé les enregistrements EEG pour détecter les périodes de mouvement créant des artéfacts dans les données. Nous avons exclu les données de deux participants ne présentant pas de période continue d'au moins 1 minute dépourvue de mouvements. Les données de deux autres participants ont été exclues, en lien avec des problèmes techniques durant les enregistrements (dysfonctionnement du système de son ou de l'amplificateur). Les 38 participants restant comprenaient 13 sujets atteints de TSA (âge moyen = 20.67 ± 6.77 ans, QI moyen = 83.61 ± 25.27), 12 sujets dyslexiques (âge moyen = 22.92 ± 3.55 ans, QI moyen = 112.75 ± 10.27) et 13 sujets contrôles (âge moyen = 22.38 ± 7.97 ans, QI moyen = 104 ± 11.28), équivalents en âge, sexe, préférence manuelle mais non en QI (cf. tableau 1).



Figure 26 : Protocole d'EEG et d'IRM simultanés comportant deux conditions : visualisation d'un film et repos les yeux fermés. Les deux premières sessions comportaient 5 minutes de film suivies de 5 minutes de repos les yeux fermés et la troisième session comportait 5 minutes

de repos les yeux fermés. Les enregistrements d'IRM fonctionnelle étaient suivis de 8 minutes d'enregistrement d'IRM anatomique.

À la fin des sessions d'enregistrement, les sujets ont été soumis à un questionnaire demandant de rapporter le sujet du film visualisé et les noms des locuteurs. Tous les participants, à l'exception de deux sujets atteints de TSA (les deux participants dysphasiques), ont correctement répondu à ces questions. Les données des deux sujets n'ayant pas fourni de réponses satisfaisantes à ce questionnaire ont été exclues des analyses incluant des variables cliniques. Nous avons inclus les données de ces deux sujets dans nos analyses neurophysiologiques après avoir vérifié que leurs données n'étaient pas statistiquement aberrantes. Pour cela, nous avons utilisé le test de Grubb's pour chaque variable neurophysiologique étudiée, c'est-à-dire les valeurs des paramètres θ -BOLD et γ -BOLD (cf. *infra*): θ : moyenne=0.017, SD=0.035, $G(0.05)<2.84$; γ : moyenne=-0.0017, SD=0,109, $G(0.05)<2.84$.

Les effets neurophysiologiques ont été corrélés aux variables cliniques (AQ, composante de communication verbale de l'ADI). La corrélation avec la composante de communication non verbale a servi de variable contrôle.

3. Acquisition et prétraitement des données EEG et IRM

680 images d'IRM échoplanaires pondérées en T2* (Tim-Trio, Siemens, 40 coupes transverses ; taille du voxel = 3 x 3 x 3 mm ; temps de répétition = 2,00 ms ; temps d'écho = 50 ms ; champ de vue = 192) ont été acquises durant les deux premières sessions, et 310 images durant la troisième session. Les signaux EEG ont été acquis simultanément et de façon continue durant les trois sessions, à une fréquence d'échantillonnage de 5 000 Hz, à l'aide d'un casque comportant 12 électrodes en Ag/AgCl (*Easy electrode cap*, système international 10-20) placées en F3, F4, T7, T8, C3, C4, P3, P4, O1, O2, en Cz pour la référence et en AFz pour la terre. Des amplificateurs compatibles avec l'IRM (*BrainAmp MR* et logiciel *Brain Vision Recorder*, produits *Brainproducts*) ont été utilisés pour les enregistrements EEG. Une électrode additionnelle, l'électrocardiographe (ECG), a été placée sous l'omoplate gauche pour l'enregistrement des battements cardiaques. L'impédance a été maintenue à une valeur inférieure à 10 k Ω . L'EEG a été synchronisée sur l'horloge du scanner, permettant la réduction de l'artéfact de coupe et résultant ainsi en une plus grande qualité de la bande gamma. Une séquence d'images anatomiques pondérées en T1 en écho de gradient d'une

durée de 8 minutes a été acquise à la fin de l'enregistrement EEG-IRM simultanés dans les conditions suivantes : 176 coupes, champ de vue = 256°, taille des voxels = 1 x 1 x 1 mm.

Nous avons utilisé le logiciel *Statistical Parametric Mapping* (SPM8 ; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UK ; www.fil.ion.ucl.ac.uk) pour les étapes standard de prétraitement des images IRM (réalignement, co-registation, normalisation, lissage). Les images fonctionnelles ont été réalignées une première fois sur la première image afin de corriger les éventuels mouvements de la tête. Comme notre échantillon de sujets se composait en partie de sujets cliniques susceptibles de nombreux et larges mouvements durant les enregistrements pouvant générer des artéfacts, nous avons utilisé le logiciel *ArtRepair*, proposant un ensemble d'algorithmes permettant de réduire les erreurs résiduelles de mouvement après réalignement. *ArtRepair* détecte automatiquement les images montrant un déplacement excédant un certain seuil en millimètres et remplace le volume manquant par interpolation entre le volume précédent et le volume suivant. Nous avons choisi le seuil pour n'avoir jamais plus de 5 % de la totalité des scans IRM à réparer, et n'avoir pas plus de 5 scans consécutifs à réparer. Les images ont été réalignées une seconde fois avec SPM puis co-registrées sur les images anatomiques. Les images anatomiques ont ensuite été segmentées, normalisées dans l'espace stéréotactique de l'Institut Neurologique de Montréal, et lissées avec un noyau gaussien de 10 mm afin de compenser les variations résiduelles individuelles après normalisation spatiale.

Les artéfacts électrophysiologiques dus au gradient IRM et aux battements cardiaques sont une série de déflexions reconnaissables car stéréotypées et répétitives. Un motif de ces artéfacts a été défini manuellement dans le cas du l'artéfact cardiaque et automatiquement à l'aide du logiciel *datahandler* développé le Centre de neuro-imagerie de recherche à Paris (Cenir) (wiki.cenir.org/doku.php/datahandler) dans le cas du gradient. Une fois les motifs définis, l'artéfact de gradient et l'artéfact cardiaque ont été détectés et marqués avec *datahandler* par corrélation des données avec les motifs. Les artéfacts ont ensuite été corrigés en utilisant une analyse en composantes principales (PCA) implémentée dans le logiciel FASST v111017 (www.montefiore.ulg.ac.be/~phillips/FASST.html) pour les artéfacts de gradient, et EEGLab v.9 (scn.ucsd.edu/eeglab) pour les artéfacts cardiaques. Les données ont ensuite été sous-échantillonnées à 250 Hz et référencées une seconde fois à partir de la référence moyenne commune à toutes les électrodes. L'électrode de référence originale a été recalculée en tant que FCz, conduisant à un total de 13 électrodes. Pour chaque sujet, les

périodes de mouvement ont été détectées par une inspection visuelle et exclues selon la méthode décrite dans le paragraphe 4.2.1 Analyses temps-fréquences.

4. Analyses sur le cerveau entier

4.1. Analyse des données IRM seules

Nous avons dans un premier temps analysé les données IRM seules, en utilisant le modèle linéaire général (GLM) implémenté dans SPM8. Nous avons initialement exploré l'activité neurale dans le cerveau entier au niveau individuel. La distribution gaussienne des données nous a permis d'appliquer des tests paramétriques sur ces données. Afin de minimiser les mouvements de tête, les paramètres de mouvements ainsi que leurs premières et secondes dérivées, le signal moyen de trois compartiments cérébraux séparés (matière blanche, matière grise et liquide céphalo-rachidien) ainsi que tous les voxels détectés à l'extérieur du cerveau ont été modélisés dans le modèle SPM en tant que covariables de non-intérêt.

Dans un second temps, nous avons exploré les réponses corticales liées au traitement de la parole en modélisant :

- (i) l'enveloppe acoustique du signal de parole issue de la bande son de la séquence audio-visuelle. L'enveloppe temporelle de la parole a été obtenue en calculant la transformée de Hilbert de la bande son et en filtrant l'amplitude du signal résultant entre 2 et 30 Hz. L'enveloppe de la parole a été incluse dans un second modèle SPM en tant que modulateur paramétrique.
- (ii) le nombre de syllabes par scan, qui a été inclus dans une troisième modèle SPM en tant que régresseur d'intérêt.
- (iii) le nombre de phonèmes par scan. Dans un quatrième modèle IRM, nous avons inclus le nombre de syllabes par scan en tant que premier régresseur d'intérêt et le nombre de syllabes par scan en tant que deuxième régresseur d'intérêt. Les deux régresseurs ont été « orthogonalisés », c'est-à-dire rendus indépendants. Ce modèle nous a permis d'explorer l'activité neurale expliquée uniquement par la variance du nombre de phonèmes, sans tenir compte de la variance due au nombre de syllabes.

Les images de contraste (film et repos) ont été créées pour chaque sujet (analyse de premier niveau) et entrées dans une analyse de second niveau. Le QI a été inclus dans le modèle en tant que covariable de non-intérêt. Les différences entre les groupes ont été évaluées avec une ANOVA implémentée dans le design *full factorial* de SPM8 séparément pour chaque condition. Chaque comparaison de groupe a été masquée par l'effet principal du groupe. Les images présentées dans la partie « résultats » montrent des statistiques non corrigées pour le cerveau entier. Nos prédictions concernant le gyrus de Heschl, nous avons procédé à une correction pour petit volume (*small volume correction* ou SVC) sur les résultats obtenus dans la région de Heschl. Les résultats corrigés pour petit volume dans la région de Heschl sont reportées dans l'article publié dans le cadre de cette thèse (*cf.* annexe 1). La SVC a été appliquée sur la région d'intérêt (gyrus de Heschl) définie grâce à l'atlas *Automated Anatomical Labeling* (aal) implémenté dans xjview (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>). Les faux positifs ont été éliminés par l'utilisation d'un seuil de taille de cluster supérieur égal à 30 voxels pour toutes les analyses, signifiant que tous les clusters de taille inférieure à 30 voxels ont été rejetés. Toutes les images du cerveau sont issues du logiciel *MRICron* (www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron).

4.2. Analyses des données EEG et IRM combinées

Dans une seconde étape, nous avons utilisé les données IRM et EEG combinées pour mesurer les fluctuations d'activité rythmique corticale et leur topographie chez les sujets avec TSA, chez les sujets dyslexiques et chez les sujets contrôles. Nous avons utilisé cette approche dans le but de localiser les régions où les fluctuations dépendantes du niveau d'oxygène covarient avec les fluctuations d'amplitude de l'EEG (Laufs et al. 2006; Giraud et al. 2007; Morillon et al. 2010). L'effet BOLD relate avant tout l'activité synaptique (Logothetis 2010). Les oscillations corticales, et plus spécifiquement les oscillations dans les bandes de fréquences thêta et gamma enregistrées grâce à l'EEG, dénotent principalement l'activité neuronale impliquant les cellules pyramidales (Buzsáki et al. 2012). En combinant les deux techniques, nous avons déterminé la fraction de l'effet BOLD liée à l'activité des cellules pyramidales, aux rythmes thêta et gamma. Ces deux activités rythmique sont, dans nos hypothèses, à la base de l'analyse de la parole et du décodage syllabique (Giraud and Poeppel 2012).

4.2.1. Analyses temps-fréquence

Nous avons utilisé les fluctuations d'amplitude de bandes de fréquences spécifiques (thêta et gamma) pour informer les modèles IRM dans SPM. En d'autres termes, les modulations d'amplitude aux rythmes thêta et gamma issues des enregistrements EEG ont été inclus dans un modèle IRM en tant que régresseur d'intérêt (modulateur paramétrique).

Pour extraire les fluctuations d'amplitude des deux bandes de fréquences thêta et gamma dans les données EEG, nous avons procédé à une analyse temps-fréquence (TF) utilisant l'approche des ondelettes de Morlet (*Fieldtrip*, <http://fieldtrip.fcdonders.nl/>). La structure TF du signal a été calculée pour chaque électrode et pour chaque fréquence entre 1 et 70 Hz par pas fréquentiel de 1 Hz et par pas temporel de 0.1 seconde. La résolution temporelle étant largement dépendante de la fréquence dans l'approche par ondelette, nous avons appliqué un facteur d'ondelette différent pour les basses et les hautes fréquences : 1–20 Hz, $m = 10$; 21–72 Hz, $m = 30$. Pour chaque fréquence et chaque électrode, les périodes de mouvements précédemment détectées par inspection visuelle ont été exclues par remplacement des valeurs de l'EEG pendant ces périodes par des NaNs (*Not a Number*). Le décours temporel de la puissance du signal a été converti en Z-scores et les valeurs supérieures ou inférieures à 4 ont également été remplacées par des NaNs afin de rejeter tout artefact résiduel. Le signal résultant a été moyenné à travers les différentes électrodes, converti en Z-scores une seconde fois et les NaNs ont été remplacés par des zéros. Le signal a ensuite été moyenné à travers les fréquences d'intérêt :

- entre 4 et 7 Hz pour la bande de fréquences thêta physiologique ;
- entre 7 et 8 Hz pour la bande de fréquences thêta plus haute dite « pathologique » (nos analyses indiquant un décalage de la bande de fréquences thêta vers des fréquences légèrement plus élevées chez les participants atteints de TSA) ;
- entre 30 et 40 Hz pour la bande de fréquences du gamma bas physiologique ;
- entre 60 et 80 Hz pour la bande de fréquences gamma dite « pathologique » (nos analyses indiquant un décalage de la bande de fréquences du gamma bas vers des fréquences plus élevées chez les participants dyslexiques).

Nous avons utilisé les signaux résultant dans les analyses d'EEG/IRMF subséquentes. La transformation logarithmique des données était normalement distribuée, permettant l'utilisation de tests statistiques paramétriques standards.

4.2.2. Analyses EEG-IRM sur le cerveau entier

Nous avons inclus respectivement les fluctuations d'amplitude dans les bandes de fréquences thêta et gamma issues des analyses temps-fréquence précédentes en tant que modulateurs paramétriques dans deux modèles SPM séparés dans une analyse de premier niveau (pour chaque sujet). Les images de contraste (film et repos) ainsi créées pour chaque sujet ont été respectivement entrées dans une analyse de second niveau.

5. Analyses dans les régions d'intérêt

5.1. Relation physiologique entre les valeurs des paramètres thêta-BOLD et gamma-BOLD et corrélation avec les données cliniques

Comme nos hypothèses sont fondées sur l'idée d'une dépendance physiologique entre l'activité thêta et l'activité gamma dans le cortex auditif gauche durant la perception de la parole, nous avons examiné le degré de covariation entre les valeurs des paramètres thêta-BOLD et gamma-BOLD (correspondant aux valeurs des coefficients de régression entre l'activité BOLD et l'activité EEG issues des modèles SPM). La qualité des enregistrements EEG n'a pas permis d'appliquer une mesure directe de *nesting* (couplage entre la phase de l'activité thêta et l'amplitude de l'activité gamma). L'EEG est un signal trop diffus ne permettant pas de fournir une information spécifique du cortex auditif. Nous avons donc exploré les relations entre l'amplitude de l'activité thêta et l'amplitude de l'activité gamma dans le cortex auditif. Les valeurs des paramètres thêta-BOLD et gamma-BOLD ont été extraites du second niveau des modèles EEG thêta-BOLD et EEG gamma-BOLD durant la condition visualisation du film dans les deux régions d'intérêt suivantes :

- (i) la région du cortex auditif gauche où nous avons observé un couplage thêta-BOLD augmenté durant la visualisation du film chez les sujets avec TSA (partie antérieure du gyrus de Heschl gauche bordant l'insula) ;
- (ii) la région du cortex auditif gauche où nous avons observé un couplage gamma-BOLD augmenté durant la visualisation du film chez les sujets avec TSA (gyrus de Heschl gauche).

Ces deux régions ont servi de région d'intérêt pour les trois groupes de notre étude : groupe contrôle, groupe TSA et groupe dyslexique.

Pour chaque sujet, nous avons ainsi obtenu une valeur de paramètre thêta-BOLD et une valeur de paramètre gamma-BOLD. Ces valeurs des paramètres thêta-BOLD et gamma-BOLD ont été corrélées (corrélation de Pearson) à travers les sujets de chaque groupe avec le logiciel SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics pour Windows, Version 18.0. Armonk, NY).

Les valeurs des paramètres thêta-BOLD et gamma-BOLD ont également été extraites des deux mêmes modèles de second niveau dans la région du cortex auditif droit dans laquelle une augmentation du couplage gamma-BOLD a été observée durant la visualisation du film chez les sujets atteints de TSA en comparaison avec les sujets contrôles, afin de servir de contrôle.

Nous avons ensuite testé la dépendance entre les valeurs des paramètres thêta-BOLD et les valeurs des paramètres gamma-BOLD dans chaque groupe et chaque hémisphère avec un test de corrélation de Pearson. Afin d'évaluer si la relation entre les valeurs des paramètres thêta-BOLD et les valeurs des paramètres gamma-BOLD était différente entre les trois groupes (contrôles, TSA et dyslexiques), nous avons appliqué, pour les données issues de chaque hémisphère, une analyse de covariance univariée (ANCOVA) dans SPSS en incluant les valeurs des paramètres gamma-BOLD en tant que facteur dépendant, et les valeurs des paramètres thêta-BOLD en tant que covariable, puisque nos hypothèses sont fondées sur l'idée d'un contrôle de l'activité gamma par l'activité thêta (l'activité gamma étant donc dépendante de l'activité thêta).

Nous avons finalement évalué la relation entre la dépendance entre le couplage thêta-BOLD et gamma-BOLD et la sévérité des symptômes observés dans les troubles du spectre autistique. La relation entre la dépendance couplage thêta-BOLD/gamma-BOLD et la sévérité des symptômes de la dyslexie n'a pas encore été évaluée dans le cadre de la rédaction de cette thèse, mais le sera dans le cadre d'un second article scientifique. Dans le cadre des troubles du spectre autistique, nous avons calculé une variable neurophysiologique reflétant la relation de dépendance entre les valeurs des paramètres thêta-BOLD et les valeurs des paramètres gamma-BOLD. Cette variable neurophysiologique combine ces deux paramètres pour chaque sujet. Nous avons exclu la combinaison linéaire $\beta(\text{thêta}) + \beta(\text{gamma}) + \beta(\text{thêta}) * \beta(\text{gamma})$ car les variables thêta et gamma ne sont pas indépendantes. Nous avons corrélé les données cliniques avec le terme d'interaction $\beta(\text{thêta}) * \beta(\text{gamma})$, qui, contrairement aux variables thêta et gamma seules, est sensible au signe de la corrélation (observée opposée dans le

groupe contrôle et le groupe atteint de TSA). Nous avons corrélé (test de corrélation de Pearson) cette variable composite avec le quotient du spectre autistique (AQ) (Baron-Cohen et al. 2001), la composante de communication verbale de l'*Autism Diagnostic Interview* (ADI) et la composante de communication non verbale de l'ADI. Nous avons testé si la relation entre le terme d'interaction $\beta(\text{thêta}) * \beta(\text{gamma})$ et l'AQ était différente entre le groupe contrôle et le groupe avec TSA en utilisant une analyse de covariance (ANCOVA) univariée implémentée dans SPSS, avec l'AQ inclus en tant que facteur dépendant et la variable $\beta(\text{thêta}) * \beta(\text{gamma})$ incluse en tant que covariable.

5.2. Engagement synergique de l'activité thêta et de l'activité gamma dans le cortex auditif gauche

Comme les modèles IRM informés par la bande thêta et par la bande gamma ont montré des effets significatifs dans le cortex auditif gauche durant la visualisation du film, nous avons évalué l'engagement des oscillations thêta et gamma durant les deux conditions (visualisation du film et repos) dans cette région dans chaque groupe. Pour chaque sujet et chaque condition, nous avons extrait les valeurs des paramètres issues du second niveau d'analyse des modèles thêta-IRM et gamma-IRM dans le cortex auditif. La région auditive à partir de laquelle ont été extraites les valeurs des paramètres a été définie comme suit :

- les valeurs des paramètres ont été extraites du modèle EEG thêta-IRM dans la région du cortex auditif gauche où un effet BOLD significatif ($p < 0.01$ non corrigé) a été observé dans le groupe contrôle durant la visualisation du film.
- le second niveau du modèle EEG gamma-IRM ne montrait pas d'effet BOLD significatif dans le cortex auditif. Cette absence d'effet significatif était probablement due à une réorganisation temporelle de l'activité gamma plutôt qu'à une forte variation de puissance dans cette bande de fréquences. Les valeurs des paramètres ont été extraites du modèle EEG gamma-IRM dans la région auditive où un déficit de corrélation gamma-BOLD a été observé dans le groupe avec TSA.

Les valeurs des paramètres thêta-IRM et gamma-IRM extraites pour chaque condition (visualisation du film et repos) comme décrit précédemment ont respectivement été entrées dans une analyse de variance (ANOVA) à deux facteurs (groupe x condition).

5.3. Analyses de corrélations partielles entre les données EEG et les données IRM

L'analyse précédente requiert la spécificité des bandes de fréquences d'intérêt. Dans le but d'établir la spécificité fréquentielle des effets observés dans les bandes thêta et gamma, nous avons exploré le couplage EEG-BOLD à travers tout le spectre fréquentiel de l'EEG dans le cortex auditif. Les conditions de visualisation du film et de repos ont été analysées séparément. Pour chaque condition, les sessions ont été concaténées. Pour chaque électrode, le décours temporel des modulations d'amplitude des fréquences de 1 à 70 Hz (obtenu à l'aide de l'analyse temps-fréquence décrite précédemment) a été convolué avec la fonction de réponse hémodynamique (*hemodynamic response function* ou HRF) et sous-échantillonné à 0.5 Hz afin d'obtenir un point par volume IRM (un volume = 2 secondes). Nous avons calculé les corrélations partielles entre les fluctuations de l'EEG dans les régions d'intérêt suivantes :

- (i) la région du cortex auditif gauche dans laquelle nous avons observé un déficit global dans le groupe avec TSA en comparaison avec le groupe contrôle durant la visualisation du film.
- (ii) la région visuelle dans laquelle nous avons observé une activité BOLD augmentée durant la visualisation du film chez le groupe atteint de TSA.
- (iii) neuf régions corticales anatomiquement définies appartenant au réseau du langage.

Chacune de ces régions a été utilisée comme masque spatial pour extraire, pour chaque sujet, le décours temporel BOLD associé (moyenné à travers les voxels de la région) sur la période d'enregistrement complète, en utilisant la boîte à outil de SPM *marsbar* (<http://marsbar.sourceforge.net/>). Pour chaque sujet, le décours temporel de l'EEG convolué par la *hrf* (fréquences comprises entre 1 et 70 Hz) a été corrélé (corrélation de Pearson) avec le décours temporel BOLD associé. Les paramètres de mouvements ainsi que leurs premières et secondes dérivées, les signaux moyens issus de trois compartiments du cerveau (matière blanche, matière grise et liquide céphalo-rachidien) et les voxels localisés hors du cerveau, ont été ajoutés dans le calcul des corrélations en tant que variables de non-intérêt. Nous avons également ajouté un régresseur session en tant que régresseur de non-intérêt. Les valeurs résultantes de corrélations partielles ont été moyennées à travers les électrodes pour chaque sujet puis à travers les sujets de chaque groupe, et converties en Z-scores de Fisher.

6. Modèle de connectivité basé sur les oscillations

Nous avons finalement exploré la connectivité basée sur les oscillations (Morillon et al. 2010). Nous avons délimité neuf territoires anatomiques dans l'hémisphère gauche appartenant au réseau du langage. Le cortex auditif primaire A1 (territoires Te1.0, Te1.1, Te1.2 fusionnés), le *planum temporale* (aire de Wernicke, Te3), le cortex ventral préfrontal (aire de Broca : BA 44 et BA 45), le cortex pariétal inférieur BA 40 (aires PFop, PFt, PF, PFm, PFcm fusionnées) et le cortex moteur primaire (BA 4a et BA 4p) ont été délimités sur la base des cartes de probabilité architectonique définies dans la boîte à outil *Anatomy* (*Anatomy toolbox*) de SPM v.1.6. Nous avons délimité la région auditive secondaire (A2) et le gyrus caudal pariétal inférieur (BA 39) à l'aide de l'atlas *Automated Anatomical Labeling* (aal) implémenté dans xjview (<http://www.alivelearn.net/xjview8/>).

Cette analyse fonctionnelle est basée sur le degré de similarité entre les profils de corrélation entre le spectre à large échelle de l'EEG (1-70 Hz) et le signal BOLD au repos et les profils de corrélation entre le spectre à large échelle de l'EEG (1-70 Hz) et le signal BOLD pendant la visualisation du film. L'hypothèse sous-jacente est que les profils oscillatoires existant au repos dans une région influencent les profils oscillatoires observés durant la visualisation du film dans une autre région, si les deux régions sont fonctionnellement connectées. En d'autres termes, les régions impliquées dans le traitement du stimulus durant la visualisation du film héritent du profil oscillatoire spontané d'autres régions, et échangent des informations dans des bandes de fréquences spécifiques. Nos hypothèses sont qu'au repos, la connectivité fonctionnelle (révélée par la similarité du spectre oscillatoire) entre le cortex auditif et les autres aires impliquées dans le traitement du langage est plus forte durant le traitement de la parole chez les sujets contrôles que chez les sujets atteints de TSA ou de dyslexie.

Pour cette analyse fonctionnelle, nous avons calculé les corrélations partielles entre le décours temporel de l'EEG convolué par la *hrf* (fréquences comprises entre 1 et 70 Hz) et corrélé le décours temporel BOLD associé (*cf.* paragraphe 4.2.3.3.) pour chacune des neuf régions délimitées, pour les deux conditions (repos et visualisation du film), pour chaque sujet et chaque électrode. Les valeurs de corrélation obtenues ont été moyennées à travers les électrodes pour chaque sujet, puis corrélées entre la condition repos et la condition visualisation du film par un test de corrélation de Pearson. Pour chaque groupe, les matrices de corrélation ont été moyennées à travers les sujets. Nous avons ainsi obtenu une matrice de corrélation consistant en une valeur de corrélation entre le profil oscillatoire au repos (1-70 Hz) et le profil oscillatoire durant la visualisation du film (1-70 Hz) par région. Par exemple,

la figure 45 représente la matrice de corrélation calculée entre les corrélations partielles EEG (1-70 Hz) au repos et durant la visualisation du film dans chacun des neuf territoires délimités, pour le groupe contrôle (A) et le groupe avec TSA (B). Cette matrice s'interprète de manière unidirectionnelle, puisque nous avons fait l'hypothèse que le profil oscillatoire au repos détermine le profil oscillatoire durant la visualisation du film.

Dans une analyse de second niveau, des *t*-tests ont été appliquées dans chaque groupe afin de tester la significativité des corrélations dans chaque matrice. Comme les corrélations ont été calculées à partir de deux ensembles de données distincts (repos et visualisation du film), nous avons utilisé un critère statistique indulgent ($p < 0.05$). Nous avons obtenu des matrices de corrélations significatives (positives ou négatives) entre les profils de corrélations EEG-BOLD au repos et les profils de corrélation EEG-BOLD durant la visualisation du film pour chaque groupe. Des *t*-tests pour échantillons non appariés ont été appliqués entre groupe contrôle et groupe TSA d'une part, et entre groupe contrôle et groupe dyslexique d'autre part. Afin d'évaluer le sens des effets observés (corrélation supérieure dans le groupe contrôle comparativement au groupe pathologique ou inversement), nous nous sommes référés aux valeurs des corrélations de Pearson dans les analyses de premier niveau pour chaque groupe. Les différences de groupe significatives ont été masquées à $p < 0.05$ par les corrélations significatives de chaque groupe. Elles sont représentées sur une figure (*cf.* figure 45). Une flèche pointant d'une région A vers une région B représente une différence de corrélation significative entre le profil de corrélation EEG (1-70 Hz)-BOLD au repos et le profil de corrélation EEG (1-70 Hz)-BOLD durant la visualisation du film entre les deux groupes.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées sous Matlab version 11b (The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts, USA).

Résultats

En nous basant sur les récentes avancées concernant le rôle des oscillations cérébrales dans la perception de la parole, nous avons cherché à savoir si les sujets atteints de troubles du spectre autistique et les sujets dyslexiques présentaient des déficits neurophysiologiques dans le traitement de la parole. Nous avons testé cette hypothèse en mesurant les fluctuations de l'activité rythmique corticale et leur topographie chez les participants atteints de troubles du spectre autistique, chez les participants dyslexiques et chez les participants sains par la méthode de l'EEG et de l'IRM combinés, durant la visualisation d'un film et au repos les yeux fermés. Cette méthode nous a permis de localiser les régions dans lesquelles les fluctuations du niveau d'oxygénation sanguine (BOLD) covarient avec les fluctuations d'amplitude lentes de l'EEG.

Afin de minimiser les différences entre groupes liées aux performances comportementales et aux différences de quotient intellectuel, nous avons utilisé une tâche écologique (c'est-à-dire naturelle, réalisée dans la vie quotidienne) à faible demande cognitive. Nous avons exposé les sujets à un stimulus écologique : la visualisation d'un programme télévisé destiné à la jeunesse afin de susciter l'intérêt des participants avec TSA. Cette séquence audiovisuelle était une émission scientifique française intitulée « C'est pas sorcier ». L'épisode diffusé pour la condition « visualisation d'un film » relatait les dangers du soleil sur la plage. Ce documentaire mettait en scène trois locuteurs masculins faisant des démonstrations scientifiques et parlant à l'audience et se parlant réciproquement de façon occasionnelle, ainsi qu'une voix off. La séquence audio-visuelle comportait de la parole de façon continue et était dépourvue de toute musique.

1. Résultats des données IRMf seules

Il est à noter que les figures représentées le sont à des seuils statistiques cerveau entier non corrigées pour comparaisons multiples. Les statistiques appliquées au gyrus de Heschl, région d'intérêt dans laquelle nous avons des hypothèses fortes, sont disponibles dans la publication relative à cette thèse (annexe 1).

1.1. Activité neurale BOLD pendant la visualisation du film

1.1.1. Effets principaux des différents groupes (cf. figure 27)

Nous avons dans un premier temps analysé les données IRM seules en utilisant un simple contraste film *versus* repos dans chaque population. L'activité neurale, évaluée grâce à la réponse BOLD, s'étendait aux aires visuelles et auditives pour chaque groupe (cf. figure 27).

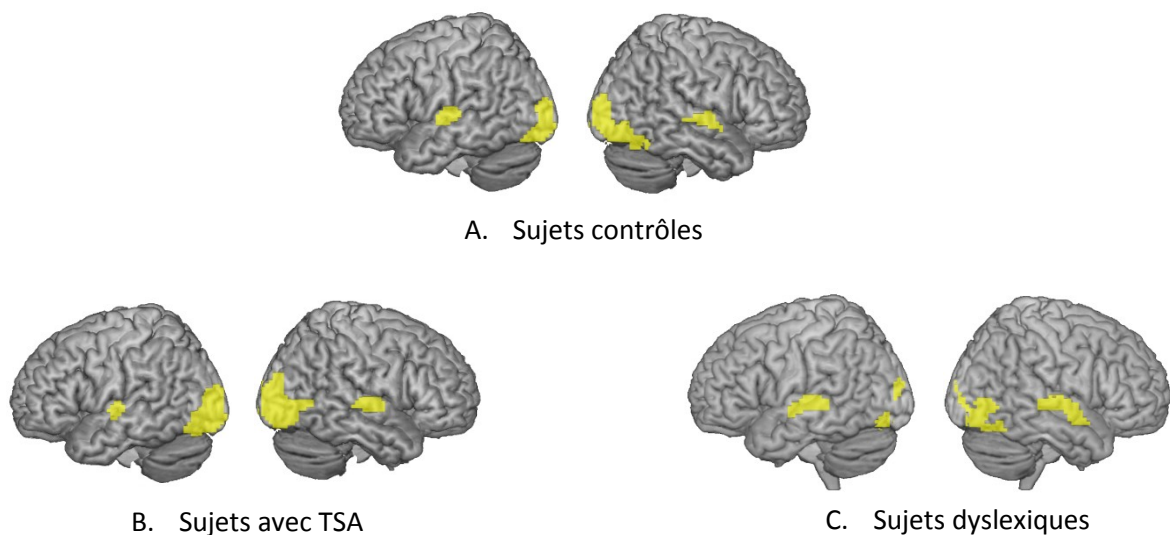


Figure 27: Activité neurale issue de l'analyse des données IRM seules, chez les sujets contrôles (A), avec TSA (B) et dyslexiques (C) lors de la présentation audio-visuelle du documentaire ($p < 0.05$ corrigé pour comparaisons multiples).

1.1.2. Comparaison entre groupes (cf. figure 28)

Un déficit a été observé chez les participants avec TSA dans le cortex pariétal supérieur et le gyrus temporal supérieur gauche (cortex auditif primaire, BA41 ou gyrus de Heschl). Une augmentation de l'activité BOLD a été détectée dans le cortex visuel secondaire dans les deux

hémisphères et dans le *sulcus* temporal supérieur postérieur dans le groupe avec TSA comparativement au groupe contrôle.

Dans le groupe dyslexique, nous avons observé un déficit d'activité neurale BOLD en réponse à la visualisation du film dans le cortex pariétal inférieur de façon bilatérale, région impliquée dans le réseau attentionnel, et à la jonction pariéto-temporo-occipitale, région impliquée dans l'intégration auditivo-sémantique (Hickok and Poeppel 2004), suggérant un effort accru des dyslexiques pour accéder au sens à partir des informations acoustiques.

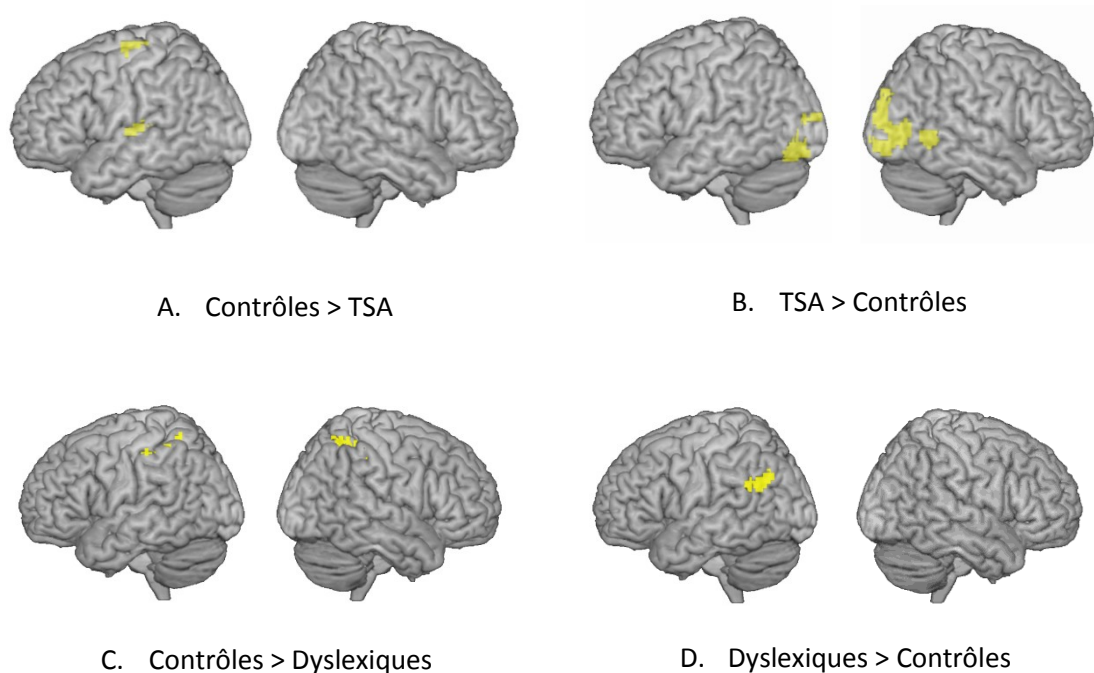


Figure 28 : Comparaison de l'activité neurale (BOLD) chez 13 sujets atteints de troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles non affectés, pendant la visualisation d'un documentaire scientifique pour enfants (versus repos) ($p < 0.015$ non corrigé).

En raison de sa localisation, le déficit d'activité neurale observé dans le groupe avec TSA dans le cortex auditif gauche est largement susceptible d'être lié au traitement auditif, et donc au traitement des sons de parole. Le girus supramarginal gauche est notamment impliqué dans le traitement phonologique (sélection et mise en ordre des phonèmes pour former des mots) et articulaire des mots.

1.2. Suivi de l'enveloppe temporelle de la parole

Afin de caractériser le déficit auditif observé dans le groupe avec TSA, nous avons calculé un régresseur auditif : l'enveloppe temporelle de la bande son du film, qui est un indicateur des frontières syllabiques du signal de parole (*cf.* introduction). Ce régresseur a été inclus dans le modèle IRMf (réalisé avec l'outil SPM) dans le but de mettre à jour les régions cérébrales montrant une activation en réponse aux modulations lentes d'amplitude de la parole dans chacun des groupes.

1.2.1. Effets principaux des trois groupes (*cf.* figure 29)

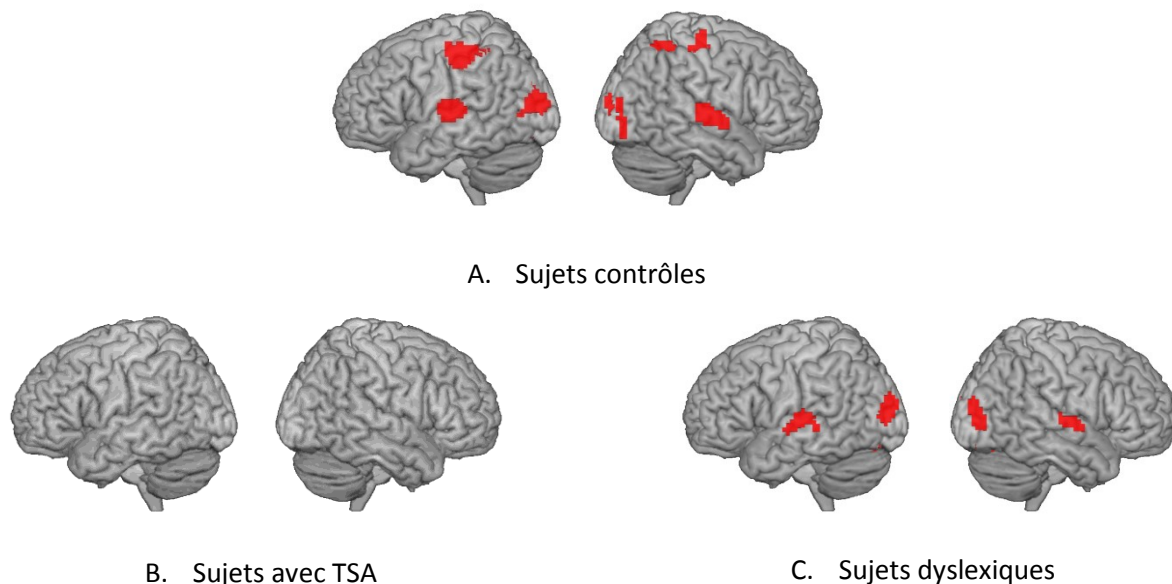


Figure 29: Activité neurale BOLD en réponse à l'enveloppe du son de parole du film chez 13 sujets contrôles (A), 13 sujets avec TSA (B) et 12 sujets dyslexiques (C) ($p < 0.001$ non corrigé).

Une activité neurale est observée dans le groupe contrôle et le groupe dyslexique dans le cortex auditif droit et gauche ainsi que dans l'aire visuelle de façon bilatérale. L'activité en réponse à l'enveloppe observée dans le cortex visuel est probablement liée au suivi visuel des mouvements de mâchoire. Le groupe contrôle montre en outre une activité BOLD dans le gyrus post-central, plus précisément le cortex somatosensoriel, non présente dans le groupe dyslexique et le groupe avec TSA. Au seuil statistique utilisé ($p < 0.001$ non corrigé), aucune activité neurale en réponse à l'enveloppe du son n'a survécu dans le groupe avec TSA.

1.2.2. Comparaison entre groupes (cf. figure 30)

Un déficit dans le suivi de l'enveloppe est observé dans le cortex auditif gauche dans le groupe avec TSA, coïncidant avec l'effet global déficitaire observé durant la visualisation du film. Cette première analyse, basée sur les données IRM uniquement, souligne un déficit dans le traitement auditif caractérisé par un suivi anormal du rythme syllabique dans les troubles du spectre autistique.

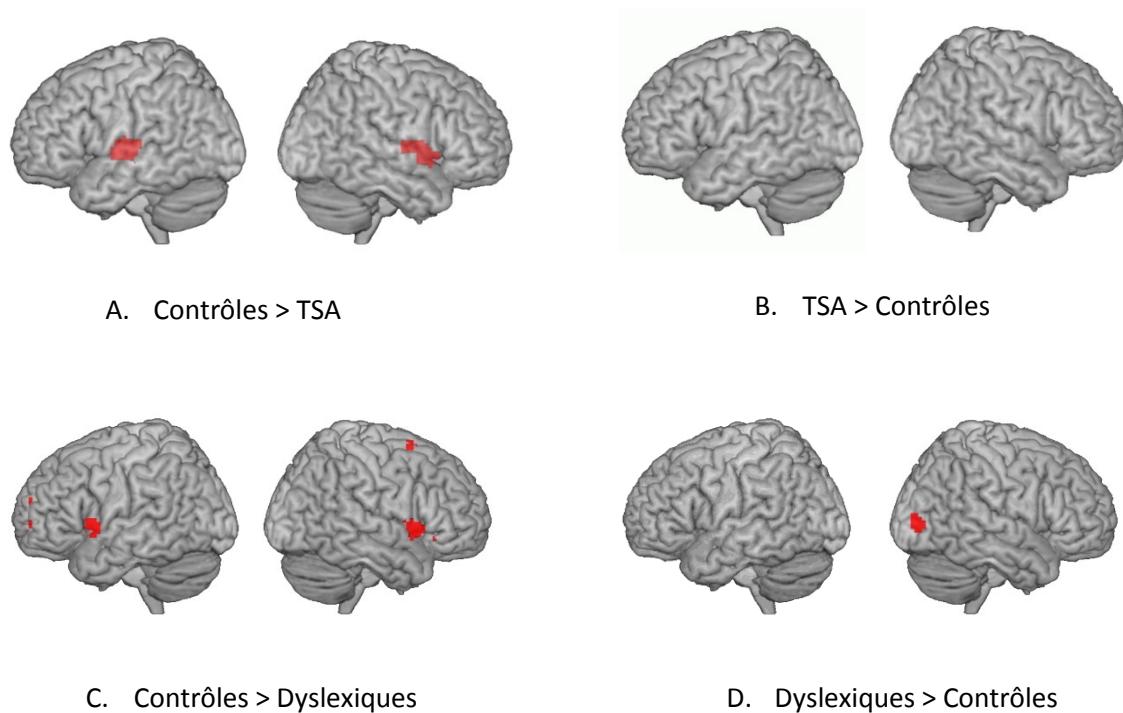


Figure 30 : Comparaison de l'activité neurale (BOLD) en réponse à l'enveloppe du son de parole issue de 5 minutes de film visualisé chez 13 sujets avec troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles non affectés, pendant la visualisation d'un documentaire scientifique pour enfants ($p < 0.005$ non corrigé).

Les sujets dyslexiques montrent une activité neurale BOLD réduite dans le gyrus frontal inférieur de façon bilatérale comparativement aux sujets contrôles et une activité augmentée dans le cortex occipital droit (BA 19, aire visuelle associative). Le gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca) étant fortement impliqué dans les processus de haut ordre de traitement du langage (traitement sémantique et production du langage), ces résultats évoquent un trouble de plus haut ordre associé au suivi de l'enveloppe temporelle du signal de parole chez les sujets dyslexiques que chez les sujets avec TSA.

1.3. Traitement du nombre de syllabes

Afin d'avoir un indicateur précis de la façon dont les sujets sains, les sujets atteints de TSA et les sujets dyslexiques suivent le rythme syllabique et phonémique, nous avons calculé le nombre de syllabes par scan, que nous avons inclus en tant que régresseur d'intérêt dans notre modèle IRMf.

1.3.1. Effets principaux des groupes (cf. figure 31)

Alors que les groupes dyslexique et contrôle montrent une activité neurale BOLD bilatérale dans le cortex auditif primaire en réponse au nombre de syllabes, le groupe avec TSA ne montre aucune activité dans les cortex auditifs droit ou gauche au seuil de significativité utilisé. Les sujets dyslexiques présentent de plus une activité BOLD en réponse au nombre de syllabes dans le gyrus supramarginal (BA 40) et le gyrus angulaire (BA 39) droits.

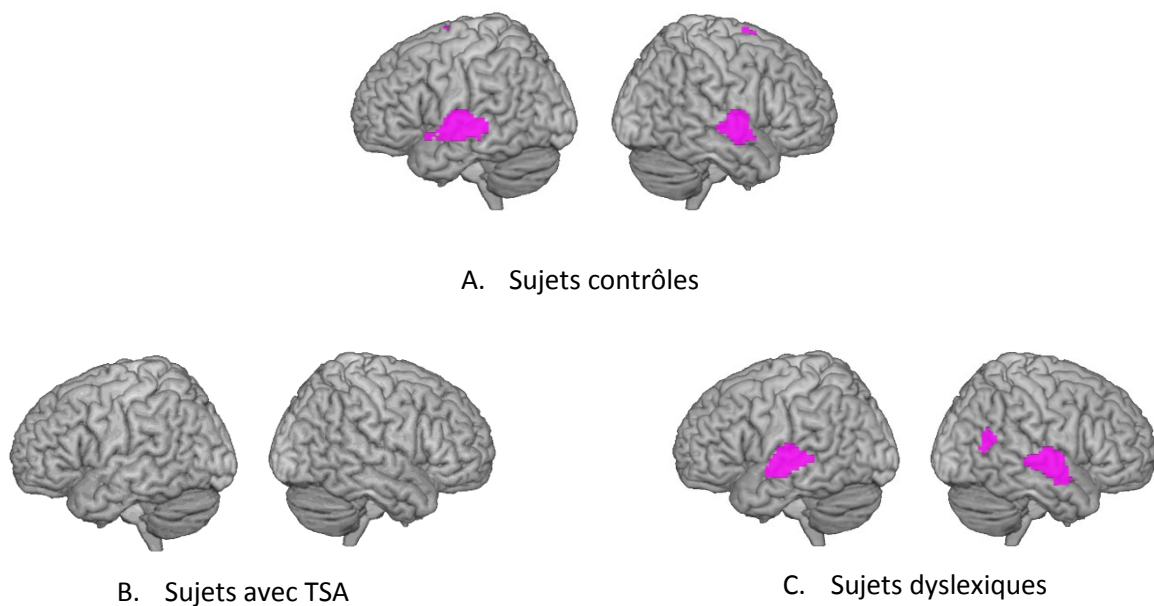


Figure 31: Activité neurale BOLD en réponse au nombre de syllabes de la bande son du film chez 13 sujets contrôles (A), 13 sujets avec TSA (B) et 12 sujets dyslexiques (C) ($p < 0.001$ non corrigé pour comparaison multiples).

1.3.2. Comparaison de groupes (cf. figure 32)

Le groupe avec TSA montre un déficit d'activité lié au traitement du nombre de syllabes dans le cortex auditif gauche et le cortex auditif droit. Au seuil de significativité statistique utilisé, aucune différence n'a survécu dans le contraste détectant une activité neurale augmentée dans le groupe avec TSA en comparaison avec le groupe contrôle. Le groupe avec TSA ne montre aucune région avec une activité BOLD supérieure à celle du groupe contrôle en réponse au nombre de syllabes.

Le groupe dyslexique montre quant à lui un excès d'activité BOLD lié au traitement du nombre de syllabes dans le cortex auditif droit et le cortex auditif gauche.

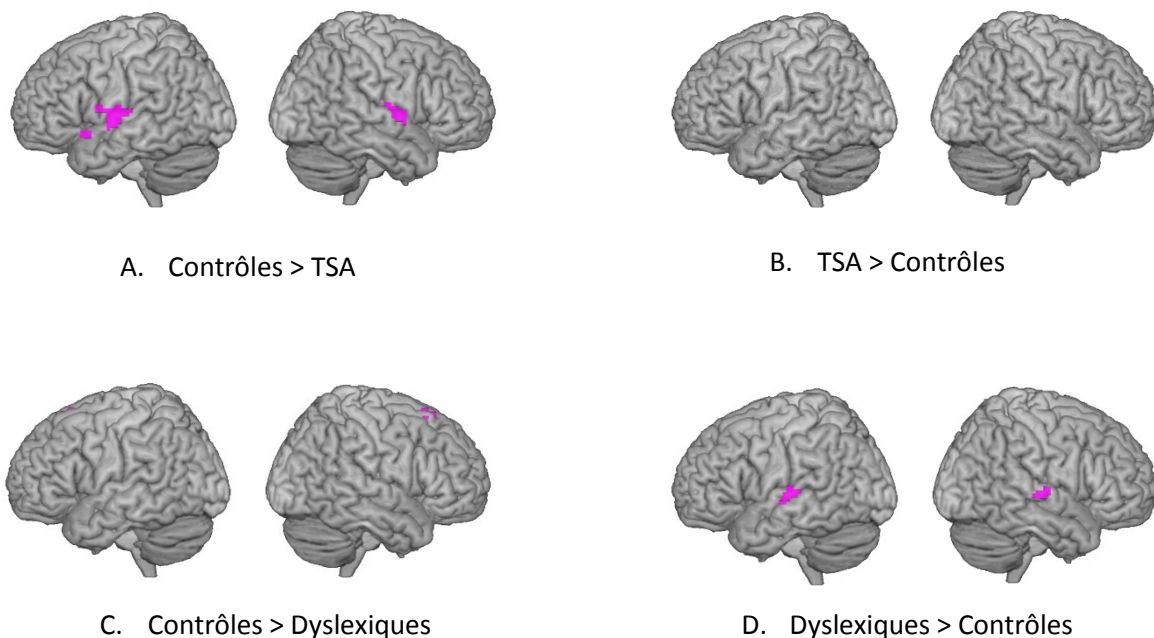


Figure 32 : Comparaison de l'activité neurale (BOLD) en réponse au nombre de syllabes dans 5 minutes de film visualisé chez 13 sujets avec troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles non affectés, pendant la visualisation d'un documentaire scientifique pour enfants ($p < 0.005$ non corrigé).

1.4. Traitement du nombre de phonèmes

Comme les phonèmes sont très corrélés aux syllabes, afin de déterminer les différences d'activité neurales entre les trois groupes liés au traitement du nombre de phonèmes uniquement, nous avons réalisé un modèle avec deux régresseurs d'intérêt. Le nombre de syllabes par scan a été inclus en tant que régresseur 1, et le nombre de phonèmes par scan en tant que régresseur 2. Ces deux régresseurs ont été orthogonalisés, c'est-à-dire rendus indépendants : seule la variance due au traitement du nombre de phonèmes est ainsi détectée, en excluant la variance due au traitement du nombre de syllabes.

1.4.1. Effets principaux des groupes (cf. figure 33)

Le groupe contrôle montre une activité neurale BOLD en réponse au nombre de phonèmes dans le gyrus supramarginal et le gyrus angulaire (BA 40 et BA 39) de façon bilatérale. L'activité BOLD en réponse au nombre de phonèmes dans cette région est observée unilatéralement dans les deux groupes pathologiques : les sujets avec TSA montrent une activité neurale dans le gyrus supramarginal/angulaire gauche, et les sujets dyslexiques dans le gyrus supramarginal/angulaire droit. Le groupe dyslexique montre de surcroît une activité neurale en réponse au nombre de phonèmes dans le gyrus préfrontal inférieur de façon bilatérale.

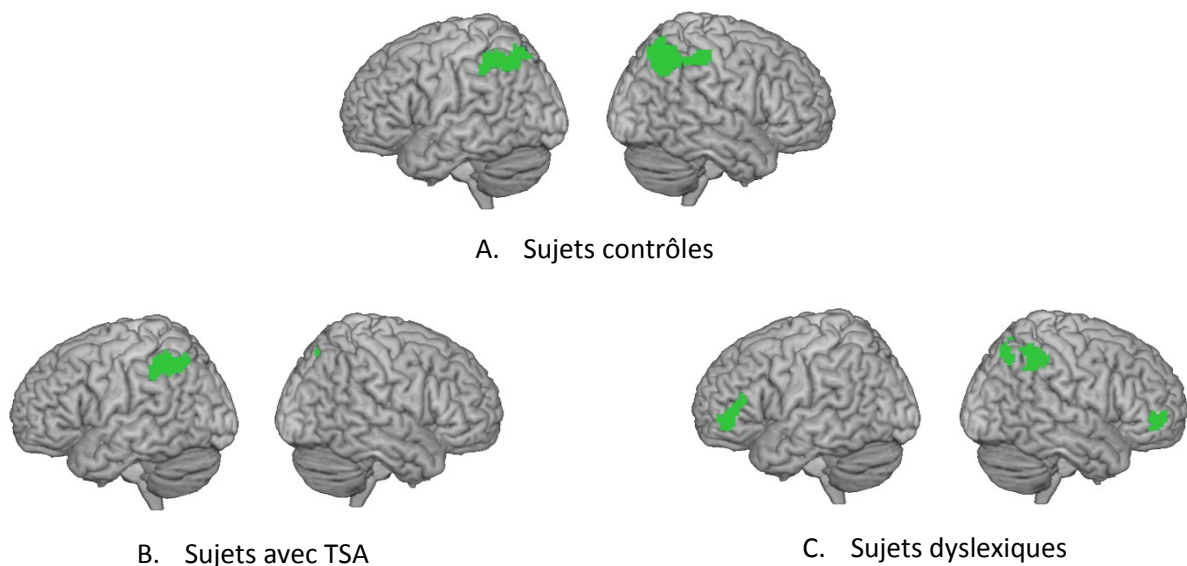


Figure 33 : Activité neurale BOLD en réponse au nombre de phonèmes de la bande son du film chez 13 sujets contrôles (A), 13 sujets avec TSA (B) et 12 sujets dyslexiques (C) pendant la visualisation d'un documentaire scientifique pour enfants ($p < 0.001$ non corrigé).

1.4.2. Comparaisons entre groupes (cf. figure 34)

Le groupe avec TSA présente une activité BOLD augmentée dans le gyrus supramarginal/angulaire (BA 40/ BA 39) gauche en réponse au traitement du nombre de phonèmes. Le groupe dyslexique présente une activité neurale augmentée de façon bilatérale dans le gyrus frontal inférieur (BA 45/BA 47). Au seuil statistique utilisé, aucune différence significative n'a survécu pour les contrastes groupe contrôle > groupe TSA et groupe contrôle > groupe dyslexique.

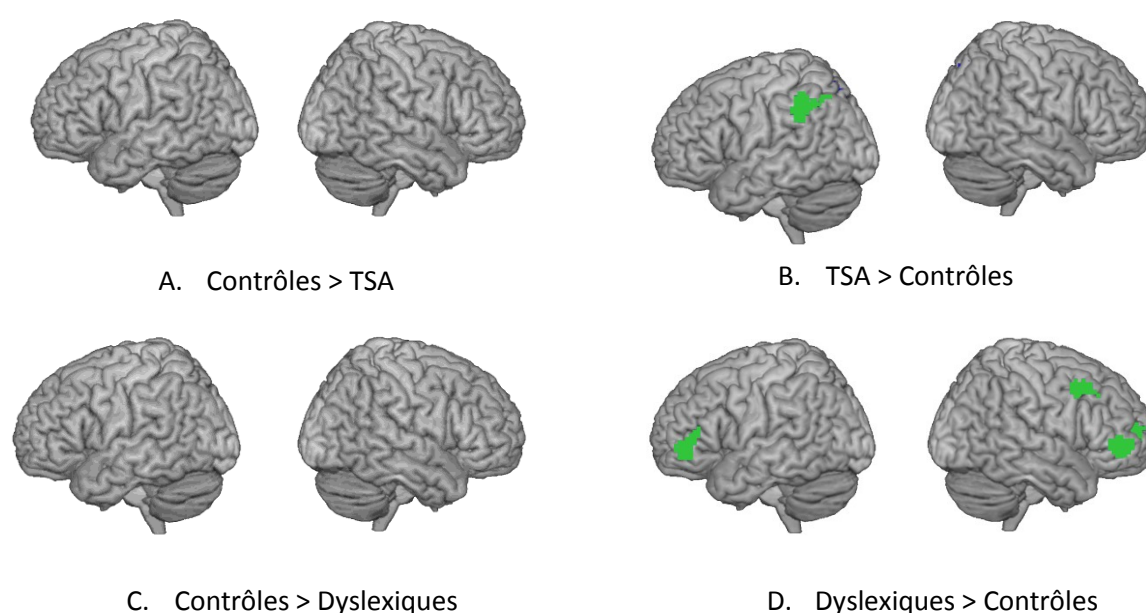


Figure 34 : Comparaison de l'activité neurale (BOLD) en réponse au nombre de phonèmes de la bande son du film chez 13 sujets avec troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles non affectés, pendant la visualisation d'un documentaire scientifique pour enfants ($p < 0.005$ non corrigé).

2. Résultats des données EEG et IRMf combinées

2.1. Couplage EEG thêta -BOLD

En extrayant l'enveloppe de la bande son de la parole, nous avons mis en évidence un déficit du traitement de l'enveloppe de la parole dans le cortex auditif primaire gauche dans le groupe avec TSA. L'enveloppe de la parole indiquant les frontières syllabiques, cette diminution quantitative d'activité neurale suggère un déficit dans le suivi des frontières

syllabiques dans les TSA, qui pourrait être une conséquence de l'incapacité du cortex auditif des sujets avec TSA à engager l'activité thêta quand la parole vient le stimuler (Ghitza 2012; Giraud and Poeppel 2012; Peelle et al. 2013).

Nous avons donc cherché à comprendre si l'incapacité du cortex auditif à coder de façon optimale l'enveloppe du son de parole chez les sujets avec TSA était associée à des anomalies oscillatoires dans la bande de fréquences thêta (4-7 Hz). L'EEG et l'IRM simultanés nous ont permis d'explorer les corrélations entre les fluctuations d'amplitude des oscillations thêta engendrées par le film et l'activité synaptique locale indexée par le signal BOLD.

2.1.1. Effets principaux des groupes (cf. figure 35)

Dans les trois groupes, l'activité BOLD corrèle avec l'activité thêta dans le gyrus temporal supérieur de façon bilatérale. Le groupe contrôle et le groupe dyslexique montrent également un couplage EEG thêta-BOLD dans le cortex visuel, absent dans le groupe avec TSA.

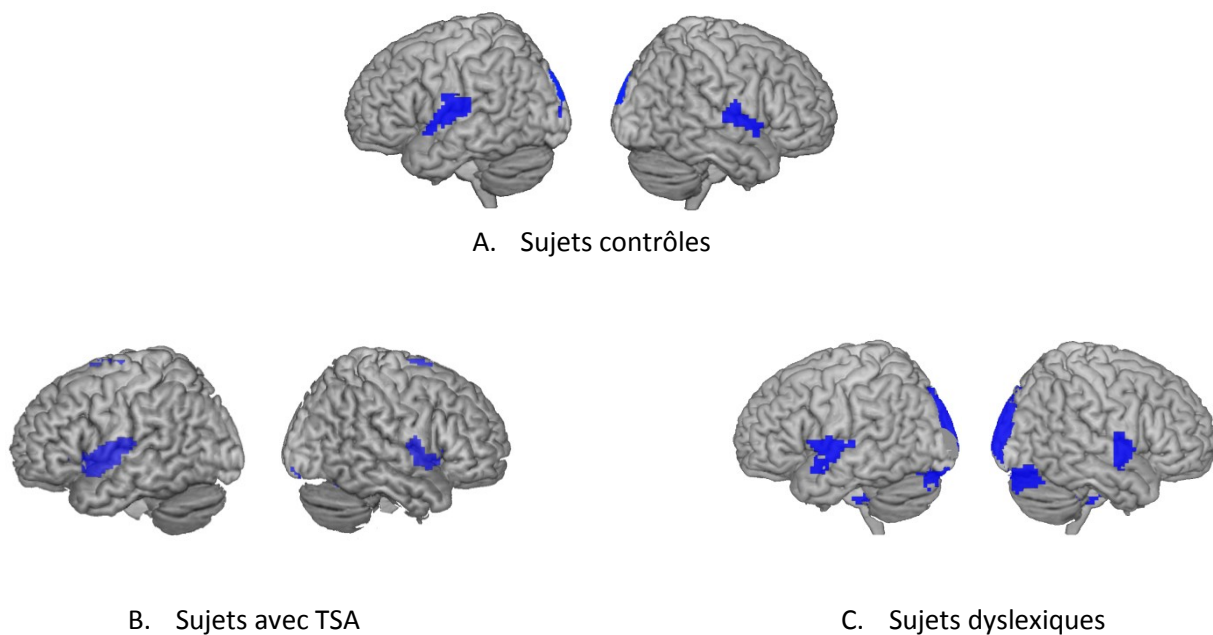


Figure 35 : Topographie des effets thêta-BOLD durant la visualisation du film chez 13 sujets contrôles (A), 13 sujets avec TSA (B) et 12 sujets dyslexiques) ($p < 0.01$ non corrigé).

2.1.2. Comparaisons entre groupes (cf. figure 36)

Une augmentation du couplage EEG thêta-BOLD est observée dans le gyrus de Heschl gauche dans le groupe avec TSA comparativement au groupe contrôle, sur le bord antérieur du cortex auditif. Cet effet est colocalisé avec le déficit de suivi de l'enveloppe temporelle de la parole observé précédemment (cf. figure 36). Le groupe avec TSA présente par ailleurs un déficit du couplage thêta-BOLD dans le cortex visuel, dans le gyrus précentral gauche (BA 6) et dans le gyrus frontal droit (BA 9).

Le groupe dyslexique montre une augmentation du couplage thêta-BOLD dans le sulcus temporal supérieur droit, impliqué notamment dans le traitement de la voix humaine, et le gyrus temporal inférieur gauche (BA 21), impliqué dans le traitement sémantique. Un déficit du couplage EEG thêta-BOLD est également observé dans le groupe dyslexique dans le gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca) et le gyrus frontal inférieur droit, et le cortex préfrontal fronto-polaire (BA 10) de façon bilatérale.

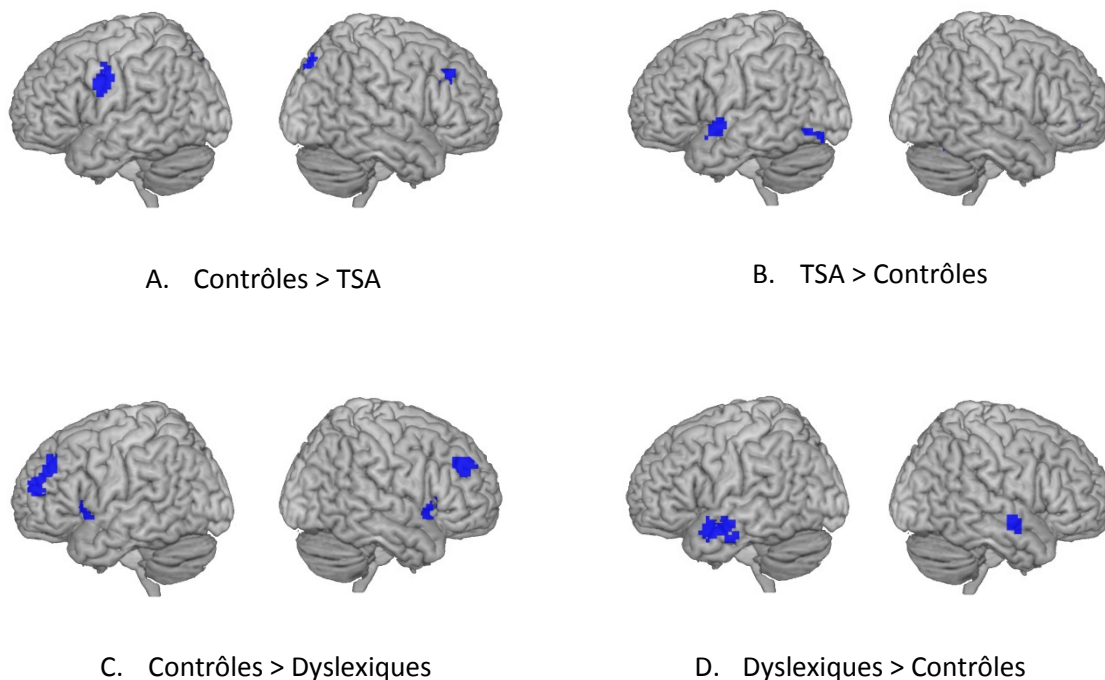


Figure 36 : Comparaison du couplage EEG thêta-BOLD entre 13 sujets avec troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles neuro-typiques, pendant la visualisation d'un film ($p < 0.01$ non corrigé).

2.2. Couplage EEG gamma -BOLD

L'activité thêta est importante dans le décodage de la parole (Luo and Poeppel 2007; Henry and Obleser 2012). L'activité thêta joue le rôle de « chef d'orchestre » de l'activité gamma par un mécanisme de modulation d'amplitude appelé *nesting*. La phase de l'activité thêta contrôle l'amplitude de l'activité gamma, permettant ainsi une réorganisation temporelle des décharges de potentiels d'action. Nous avons donc exploré la distribution des corrélations entre l'amplitude de l'activité gamma 30-40 Hz (EEG) et l'amplitude du signal BOLD (IRM) dans les trois groupes.

2.2.1. Effets principaux des groupes (cf. figure 37)

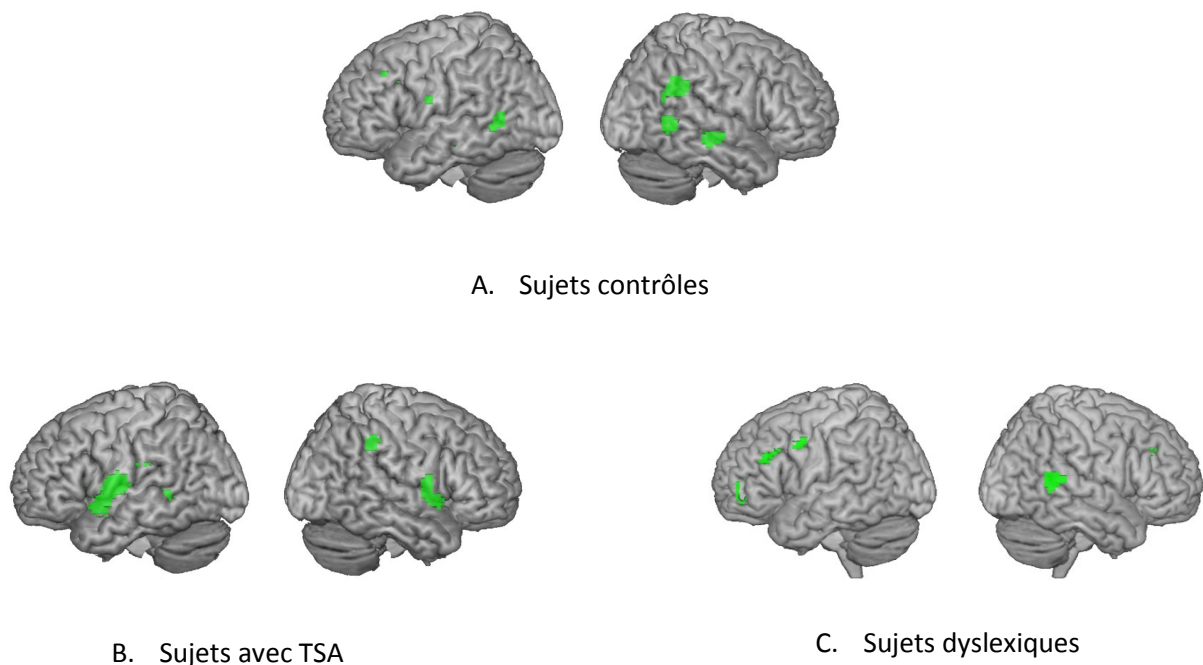


Figure 37 : Topographie des effets EEG gamma-BOLD durant la visualisation du film chez 13 sujets contrôles (A), 13 sujets avec TSA (B) et 12 sujets dyslexiques) ($p < 0.01$ non corrigé).

De façon contre-intuitive, le groupe contrôle ne présente pas de corrélation EEG gamma-BOLD au seuil statistique utilisé dans les cortex auditifs droit et gauche, suggérant que le traitement naturel de la parole ne se traduit pas par une augmentation d'amplitude des oscillations gamma, mais probablement par une réorganisation temporelle de l'activité gamma (Kayser et al. 2012). Chez les sujets neuro-typiques, une corrélation entre l'activité neurale BOLD et l'activité oscillatoire gamma 30-40 Hz est observée dans la partie

postérieure du gyrus temporal supérieur de façon bilatérale, le gyrus angulaire/supramarginal gauche et le sulcus temporal supérieur droit, régions respectivement impliquées dans le traitement multimodal du langage et dans le traitement de la voix.

Les sujets dyslexiques ne présentent pas de corrélation EEG gamma-BOLD dans le cortex auditif. Une corrélation gamma-BOLD est observée dans la partie postérieure du gyrus temporal supérieur droit et dans le lobe frontal gauche.

Les sujets atteints de TSA montrent quant à eux une corrélation EEG gamma-BOLD dans les cortex auditifs droit et gauche, suggérant une augmentation atypique de l'amplitude des oscillations gamma 30-40 Hz dans des conditions physiologiques de perception de la parole.

2.2.2. Comparaisons entre groupes (cf. figure 38)

Les comparaisons de groupes montrent une corrélation gamma/BOLD significativement augmentée dans les cortex auditifs gauche et droit des sujets avec TSA comparativement au groupe contrôle, particulièrement marquée dans le cortex auditif gauche, à sa jonction avec la région supramarginale et au niveau du bord supérieur de l'insula.

Cet effet apparaît colocalisé, au moins partiellement, avec

- i) le déficit d'activité BOLD observé dans le groupe avec TSA durant la visualisation du film (IRMf seule) ;
- ii) le déficit de suivi de l'enveloppe temporelle de la parole ;
- iii) l'excès de couplage EEG thêta -BOLD.

Parallèlement, le groupe avec TSA montre une corrélation gamma/BOLD diminuée dans les gyrus angulaire (BA 39) et supramarginal (BA 40) droits et gauches.

Les sujets dyslexiques montrent une corrélation gamma-BOLD réduite dans la partie postérieure du gyrus temporal supérieur de façon bilatérale. Au seuil statistique utilisé, aucune augmentation dans la corrélation EEG gamma-BOLD n'a été observée dans le groupe dyslexique en comparaison avec le groupe contrôle.

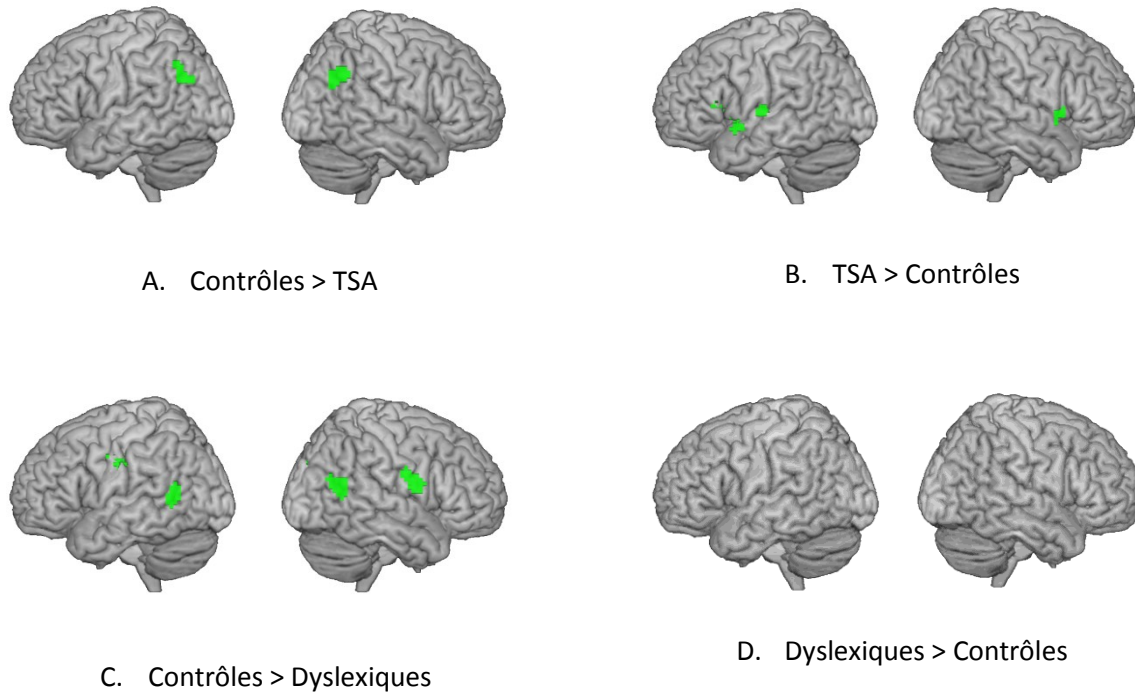


Figure 38 : Comparaison du couplage EEG gamma-BOLD entre 13 sujets avec troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles neuro-typiques, pendant la visualisation d'un documentaire scientifique pour enfants ($p < 0.005$ non corrigé).

2.3. Relation entre les corrélations EEG thêta (4-7 Hz) -BOLD et EEG gamma (30-40 Hz)-BOLD

Notre modèle repose sur l'hypothèse que la modulation de l'activité gamma par l'activité thêta est essentielle pour la compréhension de la parole (Giraud and Poeppel 2012). Nous avons donc exploré les covariations entre les fluctuations lentes d'amplitude de l'activité thêta et de l'activité gamma dans le cortex auditif primaire gauche, plus précisément dans la région où nous avons observé un excès de corrélation thêta-BOLD et gamma-BOLD dans le groupe atteint de troubles du spectre autistique.

Le bruit du scanner ainsi que les artefacts liés aux mouvements des sujets affectant la phase des oscillations plus que l'amplitude, nous n'avons pas pu étudier directement le couplage entre la phase des oscillations thêta et l'amplitude des oscillations gamma. Nous avons donc exploré les relations entre l'amplitude des deux activités au travers de nos enregistrements simultanés d'EEG et d'IRMf dans les trois groupes. Nous avons extrait les valeurs des paramètres de nos modèles IRM dans nos régions d'intérêt (les régions où nous avons

respectivement observé un excès de corrélation thêta-BOLD et un excès de corrélation gamma-BOLD dans le groupe atteint de troubles du spectre autistique) et nous avons réalisé une régression linéaire entre les paramètres gamma-BOLD et les paramètres thêta-BOLD.

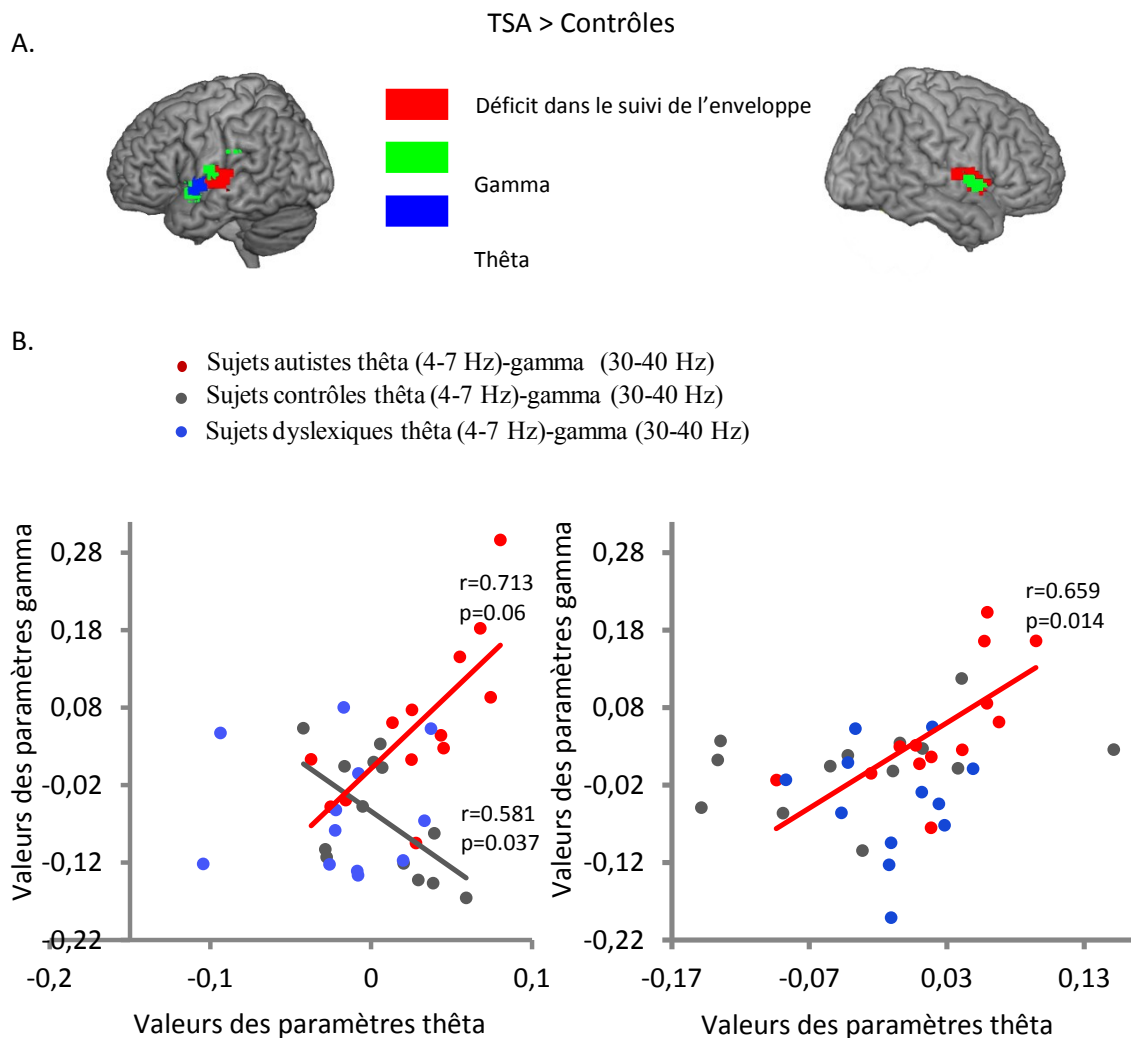


Figure 39: (A) Localisation des couplages EEG-BOLD augmentés dans le groupe atteint de troubles du spectre autistique comparativement au groupe neuro-typique, dans les bandes de fréquences thêta et gamma. Ces différences entre les groupes sont colocalisées avec le déficit de suivi de l'enveloppe temporelle de parole observé chez les sujets avec TSA. (B) Relation entre les couplages thêta-BOLD et gamma-BOLD dans le cortex auditif gauche (colonne de gauche) et dans le cortex auditif droit (colonne de droite) chez le groupe contrôle, chez le groupe avec TSA et chez le groupe dyslexique.

Nous avons observé une relation négative dans le cortex auditif gauche des sujets contrôles ($r(13)=-0.58$, $p=0.037$, cf. figure 33 B, colonne de gauche), confirmant une relation de dépendance entre l'activité gamma et l'activité thêta dans des conditions physiologiques. Cette observation est compatible avec l'absence de corrélation gamma-BOLD dans le cortex auditif gauche pendant la visualisation du film, suggérant que le traitement du langage ne se traduit pas par une augmentation de l'amplitude des oscillations gamma dans le cortex auditif. L'activité gamma semble au contraire potentialisée par l'activité thêta chez les sujets contrôles.

Chez les sujets avec TSA, cette dépendance est inversée ($r(13)=0.7$; $p=0.006$, interaction groupe x bande de fréquences significative à $F(1,22)=15.767$; $p=0.001$), suggérant une coordination atypique entre l'activité thêta et l'activité gamma, se traduisant non seulement par une absence de sous-régulation, mais par l'existence d'une potentialisation.

Bien que le groupe dyslexique ne montre pas de différence dans le couplage thêta-BOLD et gamma-BOLD dans le cortex auditif gauche en comparaison avec le groupe contrôle, nous avons également observé une dépendance atypique entre l'activité thêta et l'activité gamma dans le cortex auditif chez les sujets dyslexiques, se traduisant par une absence de dépendance entre l'activité thêta 4-7 Hz et l'activité gamma 25-40 Hz.

L'interaction bande de fréquences x groupe entre le groupe contrôle et le groupe TSA n'était pas significative dans le cortex temporal droit ($F(1,22)=0.872$; $p=0.361$). Les sujets contrôles comme les sujets dyslexiques ne montrent pas de dépendance entre les deux activités oscillatoires thêta et gamma dans le cortex auditif droit, conformément à la spécificité du cortex auditif gauche dans le traitement de la parole (Gross et al. 2013). Les sujets avec TSA montrent une dépendance entre les activités thêta et gamma dans le cortex auditif droit, suggérant le manque de spécialisation du cortex auditif gauche pour le traitement de la parole dans les troubles du spectre autistique (Eyler et al. 2012).

2.4. Engagement synergique de l'activité thêta et de l'activité gamma dans le cortex auditif chez les sujets avec TSA

Notre modèle de décodage de la parole repose sur l'engagement de l'activité thêta durant la stimulation par le signal de parole entraînant une régulation de l'activité gamma. C'est

pourquoi nous avons comparé le couplage thêta-BOLD entre les deux conditions, repos et visualisation du film, dans le groupe contrôle et le groupe avec TSA dans le cortex auditif.

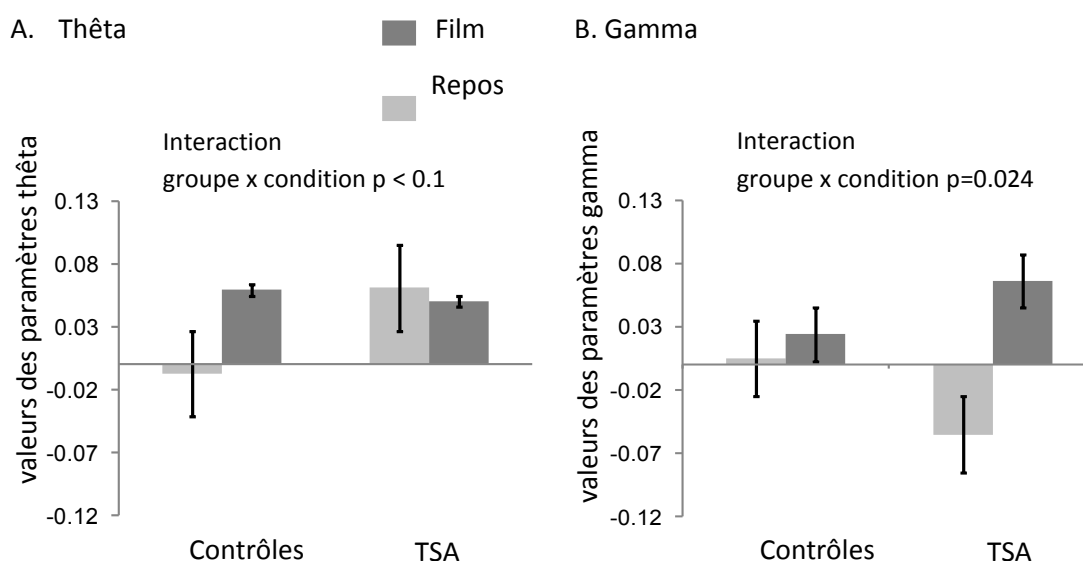


Figure 40 : Couplage EEG-BOLD au repos et durant la condition de visualisation du film, dans la bande de fréquences thêta 4-7 Hz (A) et dans la bande de fréquences gamma 30-40 Hz (B) dans le cortex auditif gauche, respectivement dans la région où nous avons observé un effet EEG thêta-BOLD significatif durant le film dans le groupe contrôle (A) et dans la région où nous avons observé un excès de couplage EEG gamma-BOLD pendant la visualisation du film dans le groupe avec TSA.

Dans la région du cortex auditif où les sujets contrôles montrent un engagement significatif de l'activité thêta entre la condition repos et la condition de visualisation du film, les sujets avec TSA montrent une augmentation significative du couplage thêta-BOLD au repos comparativement au groupe contrôle (cf. figure 40 A). Le couplage thêta (4-7 Hz)-BOLD n'augmente pas chez les sujets avec TSA en réponse à une stimulation par le signal de parole. L'activité thêta 4-7 Hz est déjà présente dans le cortex auditif gauche des sujets atteints de TSA au repos et n'augmente pas sous l'impulsion du signal de parole.

Dans la région du cortex auditif où les sujets avec TSA présentent un excès de couplage EEG gamma-BOLD durant la visualisation du film, les sujets contrôles montrent un faible couplage gamma-BOLD au repos, augmentant très légèrement durant la visualisation du film (cf. figure 40 B). Le couplage inter-fréquentiel thêta/gamma (la phase du thêta contrôlant l'amplitude du gamma) en réponse à l'influx de parole ne semble pas se traduire par une forte

variation d'amplitude de l'activité gamma par rapport à l'état de repos. À l'inverse, les sujets atteints de TSA montrent un couplage gamma-BOLD négatif marqué au repos et un couplage gamma-BOLD positif significativement augmenté comparativement aux sujets contrôles sous l'impulsion du stimulus de parole (interaction groupe x condition $p=0.024$).

Nous retrouvons également dans ce graphique l'observation précédente d'une sous-régulation de l'activité gamma par l'activité thêta chez les sujets neuro-typiques, la force du couplage thêta-BOLD étant plus grande que celle du couplage gamma-BOLD durant la visualisation du film. Au contraire, chez les individus avec TSA, la force du couplage gamma-BOLD est supérieure à celle du couplage gamma-BOLD durant la visualisation du film, confirmant une relation de sur-régulation de l'activité gamma par l'activité thêta dans les troubles du spectre autistique.

2.5. Corrélation avec les symptômes des troubles du spectre autistique

Nous avons ensuite exploré les relations entre la sévérité des troubles du spectre autistique chez les sujets avec TSA et les anomalies oscillatoires observées en réponse à la stimulation par le signal de parole. La sévérité de leurs symptômes cliniques a été évaluée par un psychiatre de l'hôpital Necker-enfants malades, Monica Zilbovicius, à l'aide de la version révisée de l'*Autism Diagnostic Interview* (ADI). L'ADI est un outil diagnostique clinique. Il s'agit d'un entretien semi-structuré conduit par le psychiatre avec les parents de la personne à diagnostiquer, permettant d'obtenir des informations sur la symptomatologie à 4- 5 ans, période à laquelle certains signes ayant disparus au moment du diagnostic pouvaient alors être observés. L'ADI est actuellement la méthode la plus utilisée en recherche pour établir ou confirmer un diagnostic. L'interview est constituée de questions abordant quatre grands domaines : les interactions sociales réciproques, la communication verbale, la communication non verbale et les activités restreintes et stéréotypées. Chaque item donne lieu à une cotation qui augmente avec l'intensité et/ou la fréquence des symptômes. Les cotations sont reportées dans un algorithme et donne lieu à un score :

- ADIb : score dans les interactions sociales,
- ADIcv : score dans la communication verbale,
- ADIcnv : score dans la communication non verbale,
- ADId : score dans les comportements restreints et stéréotypés.

Plus le score est élevé, plus les symptômes sont sévères.

Afin de tester la relation entre ces scores cliniques et les anomalies oscillatoires observées dans le cortex auditif gauche des patients avec TSA, nous avons calculé une variable neurophysiologique combinant les activités thêta et gamma, c'est-à-dire en combinant les valeurs des paramètres des modèles IRM thêta-BOLD et gamma-BOLD extraites précédemment pour chaque sujet. Les valeurs des paramètres thêta-BOLD et gamma-BOLD ne sont pas indépendantes, puisque notre modèle repose sur l'hypothèse d'un mécanisme de modulation de l'activité gamma par l'activité thêta. Nous n'avons donc pas choisi d'utiliser la combinaison linéaire des valeurs des paramètres, soit $\beta(\text{thêta}) + \beta(\text{gamma}) + \beta(\text{thêta}) * (\text{gamma})$, dans nos corrélations avec les données cliniques. Nous avons utilisé le seul terme de l'interaction $\beta(\text{thêta}) * (\text{gamma})$ car celui-ci est sensible au signe de la corrélation (le signe de la corrélation nous intéresse puisqu'il est apparu opposé entre le groupe contrôle et le groupe avec TSA dans nos données).

Cette variable composite (le terme d'interaction de notre GLM) prédit le score verbal de l'ADI (ADICv) des sujets atteints de troubles du spectre autistique ($r(11)=0.746$; $p=0.008$) (cf. figure 41 A). Nous avons également trouvé une tendance de cette variable neurophysiologique à prédire les scores de communication non verbaux ($r=0.479$, $p=0.078$) (cf. figure 41 B). Cette observation suggère l'altération du mécanisme de modulation de l'activité gamma par l'activité thêta est spécifique aux difficultés de langage observées dans les troubles du spectre autistique. Elle apparaît également spécifique du cortex auditif gauche : un tel effet n'est pas retrouvé dans le cortex auditif droit (interaction groupe x hémisphère $p < 0.001$).

La variable neurophysiologique thêta x gamma prédit également les traits autistiques à travers les deux groupes, reflétant la différence de groupe large et significative dans le couplage thêta/gamma (cf. figure 41 C et D). Le quotient du spectre autistique, ou QA, est un questionnaire publié en 2001 par Simon Baron-Cohen et ses collègues du centre de recherche sur l'autisme à Cambridge, au Royaume-Uni (Baron-Cohen et al. 2001). Ce questionnaire est composé d'une cinquantaine de questions se rapportant à cinq grands domaines : les relations sociales, l'attention, la focalisation sur le détail, la communication et l'imagination. Il vise à déterminer si les adultes d'intelligence moyenne ont des symptômes de l'autisme, et à les quantifier en fonction de leur sévérité.

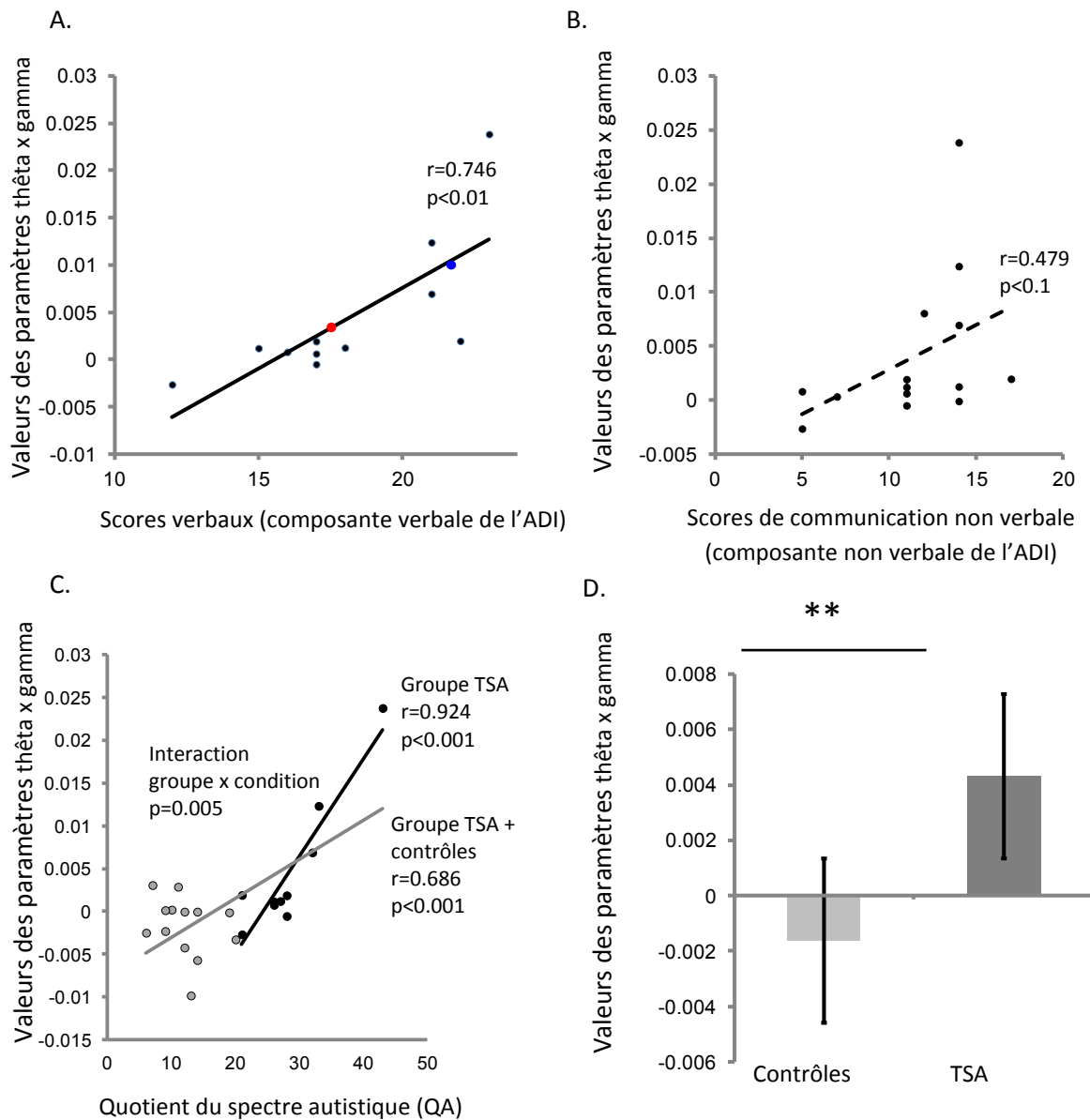


Figure 41 : Relation entre le terme d'interaction θ -BOLD \times γ -BOLD et les données cliniques. La variable neurophysiologique $\theta \times \gamma$ prédit la composante de communication verbale de l'ADI (A), mais pas la composante de communication non verbale (B). Les points colorés indiquent le score prédit des deux sujets dysphasiques n'ayant pas de score verbal (car ayant un déficit langagier trop sévère pour pouvoir évaluer ce score) : le bleu prédit le score du sujet profondément dysphasique et le rouge le score du sujet modérément dysphasique. Le signe ** indique une différence significative à un seuil statistique de $p < 0.001$. La variable $\theta \times \gamma$ prédisait fortement la sévérité des traits autistiques dans le groupe affecté et à travers l'ensemble des deux groupes (C). Il existe une interaction groupe \times condition significative ($p=0.005$) confirmant une relation non linéaire de

la dépendance entre les traits autistiques et le couplage auditif thêta/gamma avec le QA. En-dessous des valeurs symptomatiques, il n'existe pas de dépendance entre symptômes et couplage thêta/gamma. À partir de la valeur seuil QA qui représente la valeur symptomatique, la relation devient linéaire. Les paramètres thêta x gamma distinguent de façon significative les deux groupes (t-test de Spearman, $p=0.01$). Les barres d'erreur représentent les erreurs standards moyennes.

Cet index neurophysiologique prédit la sévérité de l'autisme dans le groupe affecté ainsi que les traits autistiques à travers les deux groupes, suggérant que la relation de dépendance entre les activités thêta et gamma forme un continuum à travers la population. Ce continuum de dépendance thêta/gamma est prédictif dans traits autistiques dans leur ensemble (communication sociale, communication verbale, attention).

Les liens entre les moindres performances dans les mesures de lecture (fluence de lecture, rapidité de lecture, mémoire de travail, *etc.*) et les capacités phonologiques chez les sujets dyslexiques n'ont pas encore été évalués dans le cadre de cette thèse. Ils le seront en vue de la rédaction d'un second article scientifique.

2.6. Spécificité des bandes thêta et gamma

Afin de s'assurer de la spécificité des effets observés aux bandes de fréquences thêta et gamma, nous avons exploré le couplage EEG-BOLD à travers l'ensemble du spectre fréquentiel de l'EEG, entre 1 et 70 Hz, en se focalisant sur le cortex auditif primaire gauche (gyrus de Heschl gauche).

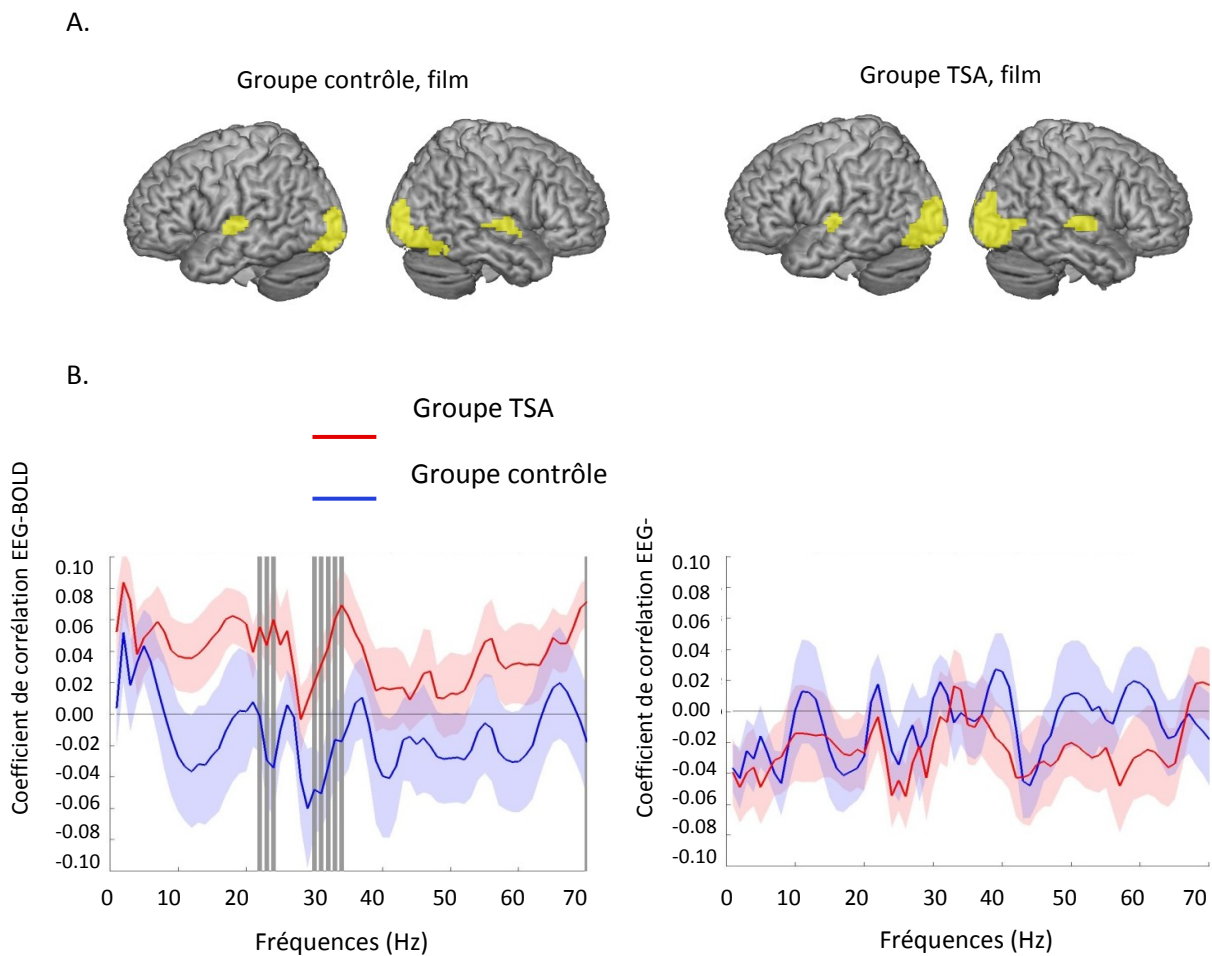


Figure 42: (A) Activité neurale BOLD observée chez les sujets avec TSA et les sujets contrôles durant la visualisation de la séquence audio-visuelle ($p < 0.05$ corrigé pour comparaisons multiples). (B) Corrélations partielles entre le spectre d'amplitude de l'EEG (1-70 Hz) et les données IRMf dans le cortex auditif gauche où nous avons observé une activité neurale réduite durant la visualisation du film chez les sujets avec TSA et dans le cortex visuel droit où une activité neurale augmentée a été constatée durant la visualisation du film chez les sujets avec TSA (moyenne \pm erreur standard). Les barres grises représentent les différences significatives entre le groupe contrôle et le groupe avec TSA à une valeur de $p < 0.05$. Notons que contrairement aux effets observés dans le cortex auditif gauche, les effets dans le sulcus temporal supérieur postérieur droit ne sont pas expliqués par des différences dans les corrélations EEG-BOLD.

Nous avons observé un couplage EEG-BOLD augmenté dans le groupe avec TSA durant la visualisation du film entre 25 et 35 Hz, dans une bande de fréquences qui a été précédemment

liée au traitement phonémique (Lehongre et al. 2011). Comme contrôle additionnel de la spécificité auditive des effets des activités thêta et gamma, nous avons calculé les corrélations entre le spectre EEG entre 1 et 70 Hz et le signal BOLD dans la région visuelle gauche où une activité neurale plus importante a été constatée chez les sujets avec TSA durant la visualisation du film. Dans cette région occipitale, nous avons observé une réduction non significative des corrélations gamma-BOLD comparativement au groupe neuro-typique. Ce contrôle fournit un argument qualitatif aux récentes études montrant que l'activité gamma en réponse au traitement des visages est réduite chez les sujets atteints de troubles du spectre autistique en comparaison avec les sujets neuro-typiques (Khan et al. 2013). Ces données montrent de surcroît que l'activité synaptique indexée par le signal BOLD ne se traduit pas systématiquement par des effets oscillatoires forts (Logothetis 2010) comme ceux que nous observons dans le cortex auditif.

2.7. Décalage de l'activité thêta 4-7 Hz vers des plus hautes fréquences (7-8 Hz) chez les sujets atteints de troubles du spectre autistique

Le graphique précédent de corrélations partielles montre une différence significative dans les corrélations gamma-BOLD durant la visualisation du film entre groupe contrôle et groupe avec TSA. Par contre, il ne montre pas d'effet significatif entre les groupes dans les corrélations thêta-BOLD. Cette observation peut facilement s'expliquer par la localisation légèrement antérieure de l'excès de couplage thêta-BOLD observé chez les sujets avec TSA (*cf.* figure 30). Parallèlement, cette analyse semble montrer un décalage de l'activité thêta vers des fréquences un peu plus élevées. Nous avons donc exploré la topographie globale des corrélations thêta (7-8 Hz)-BOLD dans chacun des groupes.

2.7.1. Effets principaux des groupes (cf. figure 43)

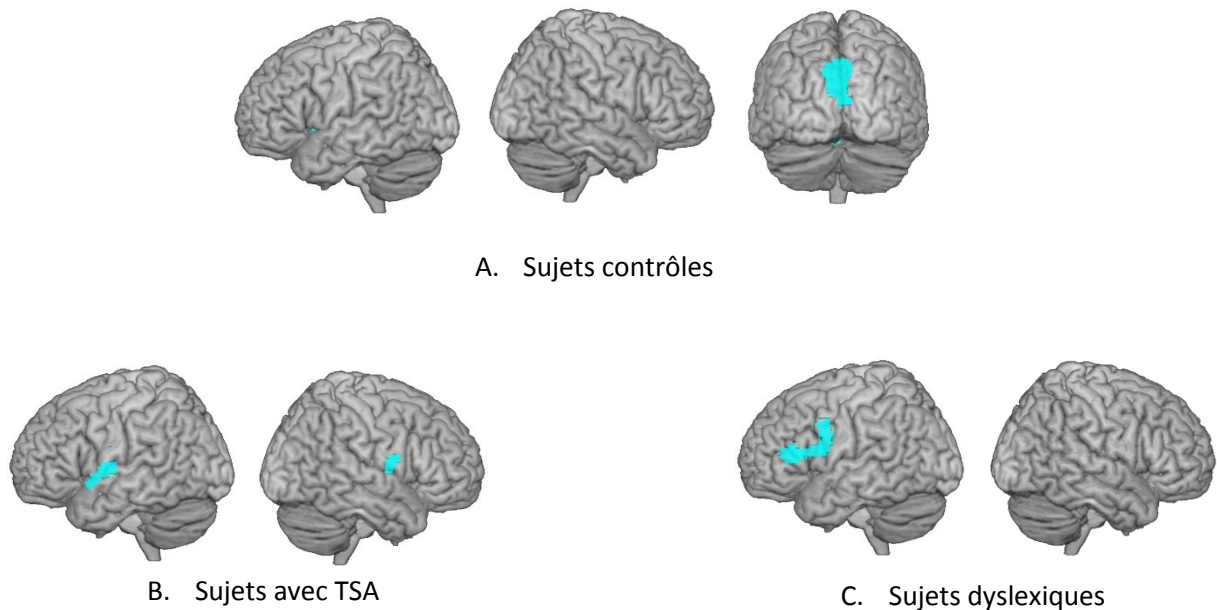


Figure 43: Topographie des effets thêta (7-8 Hz)-BOLD durant la visualisation du film chez 13 sujets contrôles (A), 13 sujets avec TSA (B) et 12 sujets dyslexiques) ($p < 0.01$ non corrigé).

Au seuil statistique utilisé, le groupe contrôle ne montre aucune corrélation thêta (7-8 Hz)-BOLD significative. Le groupe atteint de TSA montre un couplage thêta (7-8 Hz)-BOLD significatif dans le cortex auditif droit et le cortex auditif gauche, et le groupe dyslexique dans le gyrus frontal inférieur gauche.

2.7.2. Comparaisons entre groupes (cf. figure 44)

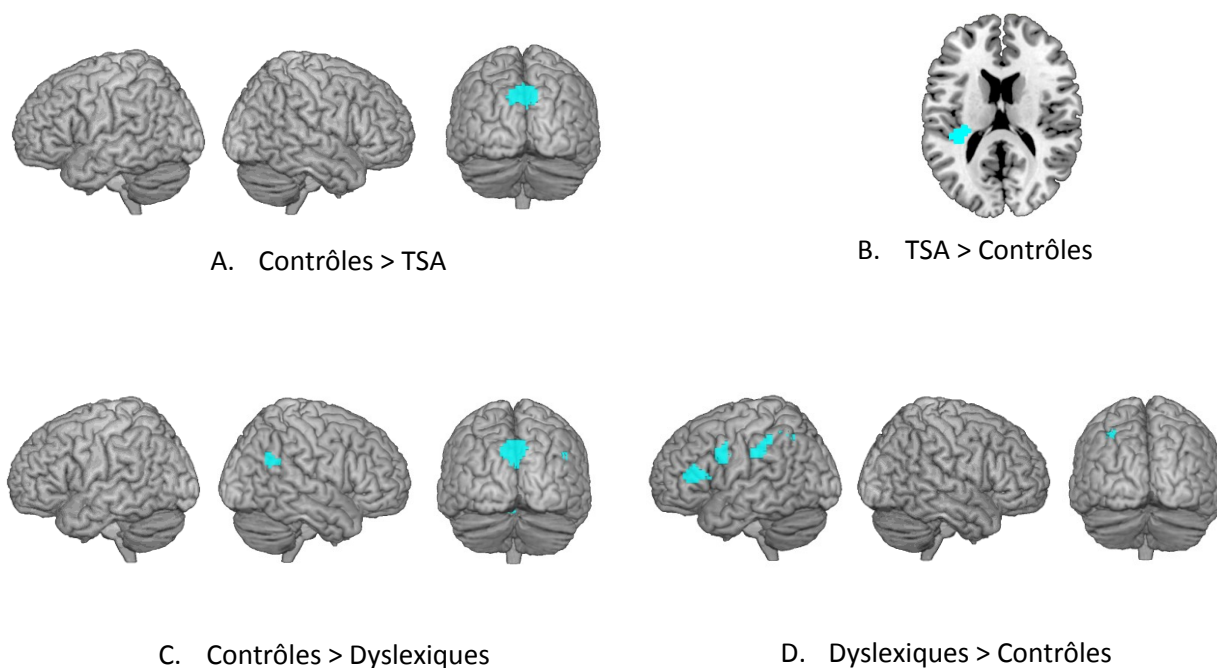


Figure 44: Comparaison du couplage EEG thêta (7-8Hz)-BOLD entre 13 sujets atteints de troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles non affectés, pendant la visualisation d'un documentaire scientifique pour enfants ($p < 0.005$ non corrigé). Les images A, C et D sont obtenues par projection des clusters sur la surface du cortex. L'image B est une coupe axiale du cerveau montrant un déficit d'activité neurale dans le gyrus de Heschl chez les sujets avec TSA en comparaison avec les sujets neuro-typiques.

Un déficit de couplage thêta (7-8 Hz)-BOLD a été observé dans le gyrus de Heschl gauche chez les sujets atteints de TSA comparativement aux sujets neuro-typiques, suggérant que l'activité thêta dans le cortex auditif primaire est décalée vers des fréquences plus hautes chez les sujets avec TSA. L'activité oscillatoire intrinsèque et en réponse au signal de parole dans le cortex auditif primaire observée chez les sujets neuro-typiques est de l'ordre de 4 Hz ; les sujets avec TSA montrent dans cette même région une activité oscillatoire en réponse au signal de parole de l'ordre de 7-8 Hz, suggérant un échantillonnage à l'échelle syllabique deux fois plus rapide que chez les sujets neuro-typiques.

Aucune différence significative dans le couplage thêta (7-8 Hz)-BOLD n'a été relevée entre le groupe dyslexique et le groupe contrôle dans le cortex auditif primaire. Un couplage thêta (7-8 Hz)-BOLD augmenté a été observé dans le gyrus supramarginal (BA 40) de façon

bilatérale, dans la partie triangulaire du gyrus frontal inférieur gauche (BA 45, impliquée dans les tâches sémantiques), et dans le gyrus frontal inférieur précentral gauche (BA 9), impliqué notamment dans la fluence verbale.

Un couplage thêta (7-8 Hz)-BOLD réduit a été observé dans le groupe avec TSA et le groupe dyslexique dans le précuneus comparativement au groupe contrôle.

2.8. Décalage de l'activité gamma 30-40 Hz vers des plus hautes fréquences (60-80 Hz) chez les sujets dyslexiques

Basés sur l'augmentation de l'ASSR observé dans le cortex auditif gauche des sujets dyslexiques en réponse à des modulations d'amplitude entre 60 et 80 Hz (Lehongre et al. 2011), nous avons cherché à savoir si ce décalage de l'activité gamma vers des fréquences plus hautes s'observe également en réponse à la stimulation par le signal de parole dans des conditions naturelles. Nous avons ainsi exploré la topographie globale des corrélations gamma (60-80 Hz)-BOLD dans chacun des groupes.

2.8.1. Effets principaux des groupes (cf. figure 45)

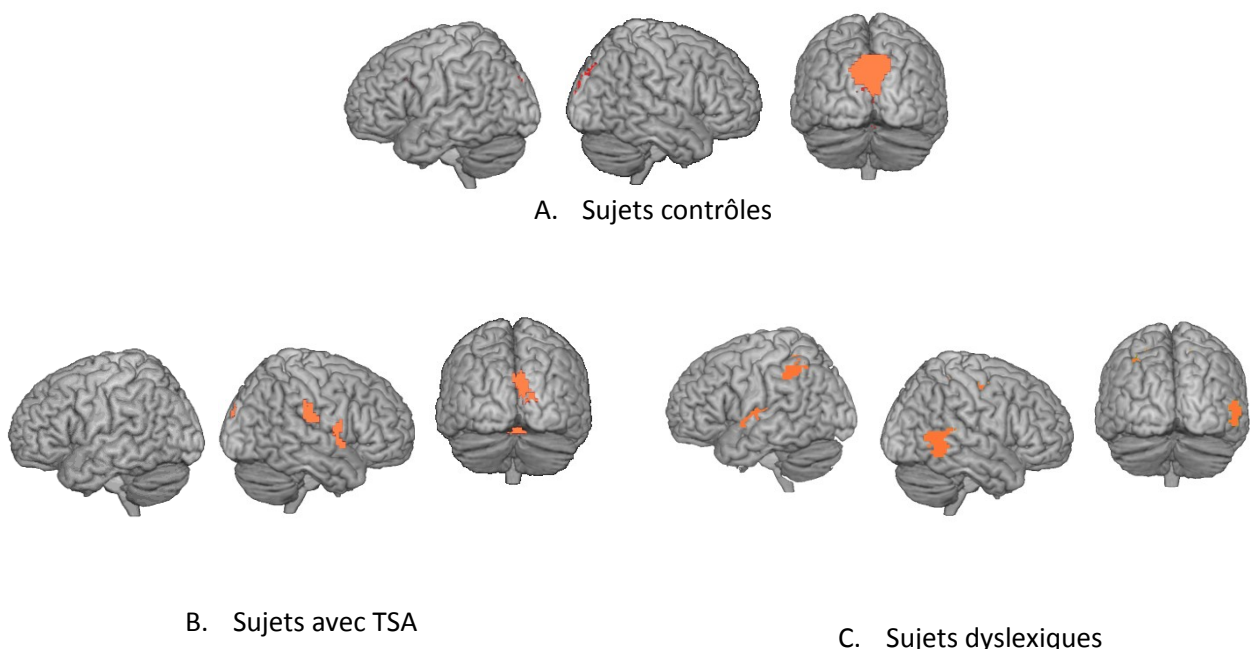


Figure 45 : Topographie des effets du gamma (60-80 Hz)-BOLD durant la visualisation du film chez 13 sujets contrôles (A), 13 sujets avec TSA (B) et 12 sujets dyslexiques (C) ($p < 0.01$ non corrigé). Pour chaque groupe, les deux premières images montrent respectivement

l'hémisphère gauche et l'hémisphère droit (de gauche à droite,) et la troisième image, la face postérieure du cerveau.

Le groupe contrôle est caractérisé par un couplage gamma (60-80 Hz)-BOLD dans le précuneus, région impliquée notamment dans le traitement visuel. Cette activité dans le précuneus est également présente dans le groupe avec TSA mais absente dans le groupe dyslexique. Aucun couplage gamma (60-80 Hz)-BOLD n'a été observé chez les sujets contrôles dans le cortex auditif droit ou gauche au seuil statistique utilisé.

Les sujets avec TSA montrent un couplage gamma (60-80 Hz)-BOLD dans la partie antérieure du gyrus temporal supérieur et dans la partie postérieure du gyrus temporal supérieur bordant le gyrus supramarginal.

Les sujets dyslexiques montrent un couplage gamma (60-80 Hz)-BOLD dans le gyrus temporal supérieur gauche, le gyrus frontal inférieur gauche (aire de Broca) et le gyrus temporal moyen droit et gauche.

2.8.2. Comparaisons entre groupes (*cf.* figure 46)

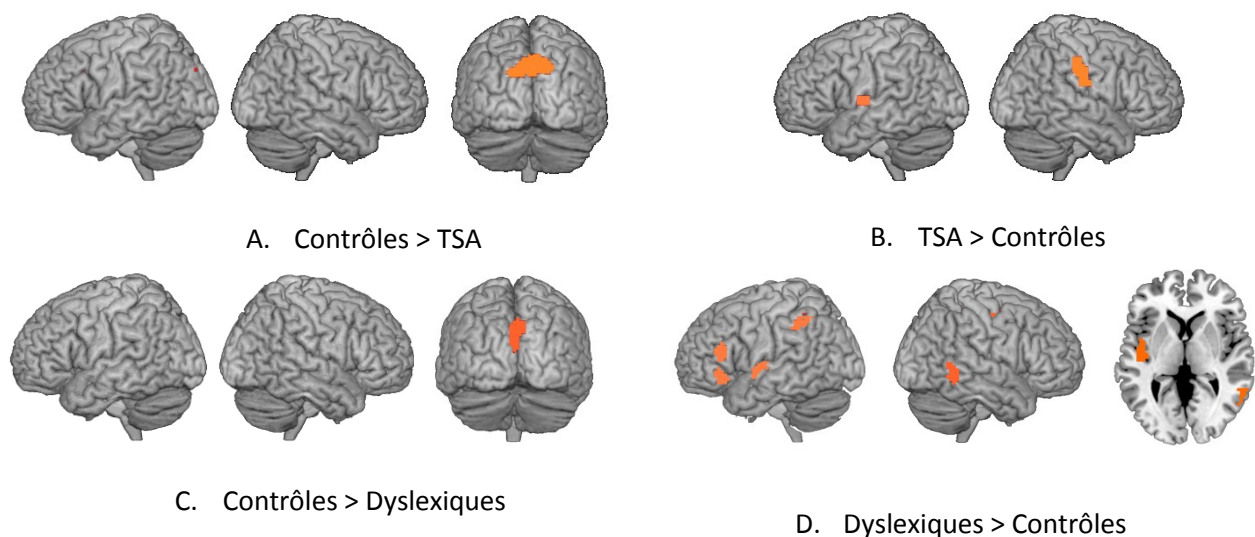


Figure 46 : Comparaison du couplage EEG gamma (60-80 Hz)-BOLD entre 13 sujets avec troubles du spectre autistique, 12 sujets dyslexiques et 13 sujets contrôles neuro-typiques, pendant la visualisation d'un film ($p < 0.005$ non corrigé).

Le groupe dyslexique montre une augmentation du couplage EEG gamma (60-80 Hz)-BOLD dans le gyrus de Heschl gauche, suggérant un décalage de l'activité gamma chez les sujets dyslexiques. L'activité gamma observée dans le cortex auditif gauche en réponse au stimulus de parole est observée entre 25 et 40 Hz chez les sujets neuro-typiques, alors qu'elle est comprise entre 60 et 80 Hz chez les sujets dyslexiques.

Une augmentation du couplage EEG gamma (60-80 Hz)-BOLD a été également observée chez les sujets dyslexiques dans le cortex préfrontal gauche (BA 46/BA 47, région connue pour être impliquée dans le traitement sémantique et la mémoire de travail), le gyrus supramarginal gauche (BA 40) et le gyrus temporal moyen droit. Cette augmentation de couplage apparaît en partie colocalisée avec les effets accrus à la sensibilité phonémique observés chez les sujets dyslexiques dans le gyrus frontal inférieur (*cf.* figure 34). Nos données suggèrent ainsi que la sensibilité atypique à la densité phonémique observée chez les sujets dyslexiques est due à un décalage de l'activité gamma normale (25-40 Hz) vers des fréquences plus élevées (60-80 Hz). Elles suggèrent également que les perturbations oscillatoires observées dans le cortex auditif primaire, liées aux traitements de bas niveau du signal de parole, sont transmises à d'autres régions de l'hémisphère gauche impliquées dans les processus de haut ordre (sémantique, abstraction) de la parole.

De façon inattendue, les sujets avec TSA montrent également un couplage EEG gamma (60-80 Hz)-BOLD augmenté dans le gyrus de Heschl gauche. Une augmentation du couplage EEG gamma (60-80 Hz)-BOLD est également observée dans le gyrus postcentral droit (cortex somatosensoriel, BA 2).

Enfin, un couplage gamma (60-80 Hz)-BOLD réduit a été observé dans le groupe avec TSA ainsi que dans le groupe dyslexique dans le précuneus en comparaison avec le groupe contrôle.

2.9. Covariation des corrélations thêta (4-7 Hz)-BOLD et gamma (60-80 Hz) chez les sujets dyslexiques

Notre modèle repose sur l'hypothèse que la modulation de l'activité gamma par l'activité thêta est essentielle pour la compréhension de la parole (Giraud and Poeppel 2012). L'observation d'un décalage de la bande gamma vers des plus hautes fréquences (60-80 Hz) combinée à l'observation d'une activité thêta (4-7 Hz) intacte chez les sujets dyslexiques nous

a conduit à explorer les covariations entre les fluctuations lentes d'amplitude de l'activité thêta (4-7 Hz) et les fluctuations lentes d'amplitude de l'activité gamma (60-80 Hz) dans le cortex auditif primaire gauche, dans la région où les sujets atteints de troubles du spectre autistique montrent un découplage entre l'activité thêta (4-7 Hz) et gamma (30-40 Hz) (cf. figure 47).

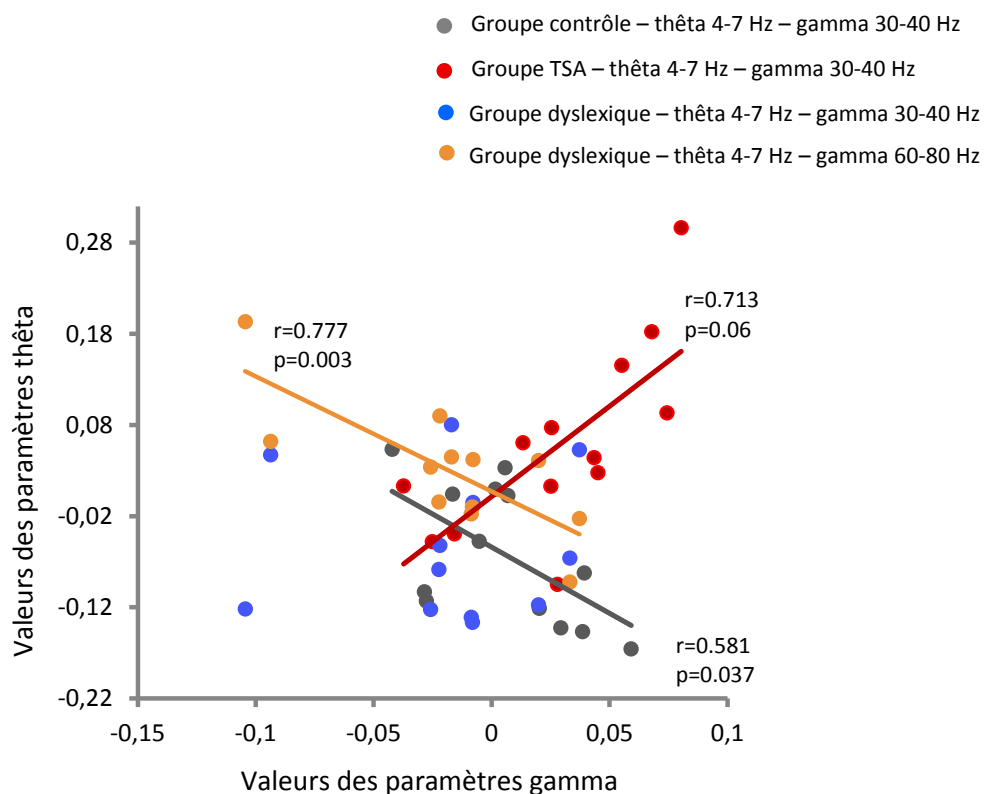


Figure 47 : Relation entre les couplages thêta (4-7 Hz)-BOLD et gamma (30-40 Hz)-BOLD dans le cortex auditif gauche dans le groupe contrôle, dans le groupe atteint de troubles du spectre autistique et dans le groupe dyslexique et relation entre les couplages thêta (4-7 Hz)-BOLD et gamma (60-80 Hz)-BOLD dans le cortex auditif gauche dans le groupe dyslexique.

Nous avons précédemment observé une relation de dépendance négative entre les valeurs des paramètres thêta (4-7 Hz)-BOLD et gamma (30-40 Hz)-BOLD dans le cortex auditif gauche dans le groupe contrôle, suggérant une sous-régulation de l'amplitude des oscillations gamma par les oscillations thêta. Cette dépendance est inversée dans le groupe avec TSA, suggérant une altération de la dépendance physiologique des deux rythmes (cf. figure 33). Dans le groupe dyslexique, aucune dépendance entre le rythme thêta 4-7 Hz et le rythme gamma 30-40 Hz n'est observée ($r = 0.021$, $p > 0.5$), suggérant que l'activité thêta 4-7 Hz ne régule pas l'activité gamma 30-40 Hz dans des conditions physiologiques de stimulation par le signal de

parole. Une relation négative de dépendance entre l'activité thêta 4-7 Hz et l'activité gamma 60-80 Hz a été observée dans le groupe dyslexique, suggérant que l'activité thêta sous-régule non pas l'activité gamma 30-40 Hz mais l'activité gamma 60-80 Hz.

2.10. Activités oscillatoires intrinsèques chez les sujets avec TSA

Nos hypothèses reposent sur l'idée d'un alignement entre les rythmes oscillatoires intrinsèques du cortex auditif et les rythmes de la parole (Giraud et al. 2007). Les neurones du cortex auditif seraient caractérisés par deux fréquences de résonance : thêta (4-7 Hz) et gamma (25-40 Hz). Les sujets atteints de troubles du spectre autistique et les sujets dyslexiques montrent une altération des rythmes corticaux dans le cortex auditif durant la perception du stimulus de parole. Nous avons étudié le lien avec une éventuelle altération des rythmes oscillatoires intrinsèques du cortex auditif dans le groupe atteint de TSA.

Les sujets atteints de troubles du spectre autistique montrant un décalage de l'activité thêta 4-7 Hz vers une activité thêta 7-8 Hz durant la visualisation du film, nous avons exploré la distribution des corrélations entre l'amplitude de l'activité thêta 7-8 Hz (EEG) et l'amplitude du signal BOLD (IRM) au repos dans le groupe avec TSA et le groupe contrôle.

2.10.1. Effets principaux des groupes (cf. figure 48)

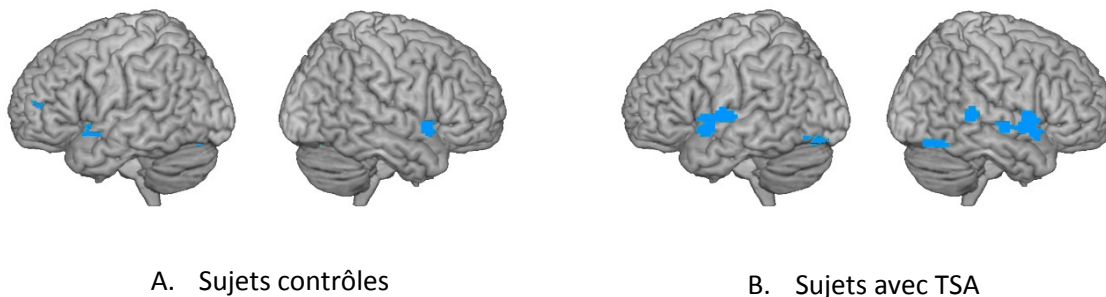


Figure 48 : Topographie des effets du thêta (7-8 Hz)-BOLD au repos les yeux fermés chez 13 sujets contrôles (A) et 13 sujets avec TSA (B).

Dans le groupe contrôle, nous avons observé une corrélation entre l'activité neurale BOLD et les fluctuations d'amplitude de l'activité thêta 7-8 Hz dans le gyrus frontal inférieur gauche et droit. Le groupe avec TSA montre une corrélation thêta (7-8 Hz)-BOLD dans le gyrus de

Heschl gauche, le gyrus temporal supérieur droit antérieur (à la jonction avec le gyrus frontal inférieur et avec le sulcus temporal supérieur droit).

2.10.2. Comparaisons entre groupes (*cf.* figure 49)

Les comparaisons entre le groupe contrôle et le groupe avec TSA montre une augmentation significative de la corrélation thêta (7-8 Hz)-BOLD dans le cortex auditif gauche, à sa jonction avec la région supramarginale et l'insula, dans le groupe avec TSA comparativement au groupe contrôle. Ce résultat sous-tend l'idée d'une altération de l'alignement de l'activité rythmique intrinsèque du cortex auditif gauche sur le rythme syllabique de la parole chez les sujets atteints de TSA. L'effet observé apparaît co-localisé avec l'augmentation de corrélation gamma (30-40 Hz)-BOLD observé durant la visualisation du film chez les sujets avec TSA. Cette observation suggère que la désorganisation de la dépendance physiologique entre les rythmes thêta et gamma dans le cortex auditif des sujets avec TSA est au moins en partie due au décalage de l'activité thêta vers des fréquences plus hautes. Le cortex auditif est incapable d'engager une activité rythmique alignée sur le rythme syllabique de la parole chez le sujet atteint de TSA, entraînant conjointement une altération de l'activité rythmique corticale (gamma) supposée s'aligner sur le rythme phonémique.

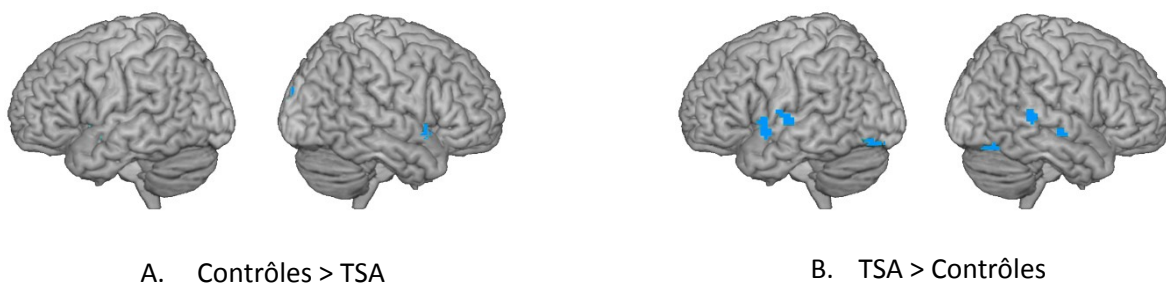


Figure 49 : Comparaison du couplage EEG thêta (7-8 Hz)-BOLD au repos les yeux fermés entre 13 sujets atteints de troubles du spectre autistique et 13 sujets contrôles neuro-typiques ($p < 0.01$ non corrigé).

Une augmentation de la corrélation thêta 7-8 Hz a également été observée dans le sulcus temporal supérieur droit chez les sujets avec TSA comparativement aux sujets contrôles. Les sujets avec TSA montrent une diminution de la corrélation thêta 7-8 Hz dans le gyrus frontal inférieur droit, en comparaison avec les sujets contrôles.

2.11. Modèle oscillatoire basé sur les oscillations cérébrales

Nos résultats sur la topographie des couplages thêta-BOLD et gamma BOLD montrent que les anomalies oscillatoires liées à la perception de la parole dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie semblent affecter le cortex auditif d'une part, mais également d'autres régions impliquées dans le traitement du langage : gyrus angulaire gauche (BA 39), gyrus supramarginal gauche (BA 40), gyrus préfrontal droit et gauche (*cf.* figures 36 et 38). Nos données suggèrent également des anomalies oscillatoires intrinsèques dans les deux pathologies. Nous avons donc exploré le lien entre le profil oscillatoire spectral au repos et durant la visualisation du film dans les deux groupes pathologiques et le groupe contrôle, utilisant un modèle de connectivité fonctionnelle basé sur les oscillations (Morillon et al. 2010). L'hypothèse sous-jacente de ce modèle est que le couplage EEG-BOLD au repos prédit le couplage EEG-BOLD observé durant la visualisation du film. La notion de connectivité dans ce modèle est basée sur la capacité d'une région cérébrale à hériter durant la partie visualisation du film de l'expérience, du profil oscillatoire spectral d'une autre région. Les aires cérébrales interagissent fonctionnellement en échangeant des informations spécifiquement dans certaines bandes de fréquences (Fries 2009). Nous avons évalué le degré de similarité entre les corrélations EEG-BOLD à travers toutes les fréquences de l'EEG entre 1 et 70 Hz au repos et les corrélations EEG (1-70 Hz)-BOLD durant la visualisation du film dans neuf régions corticales faisant partie du réseau de traitement du langage.

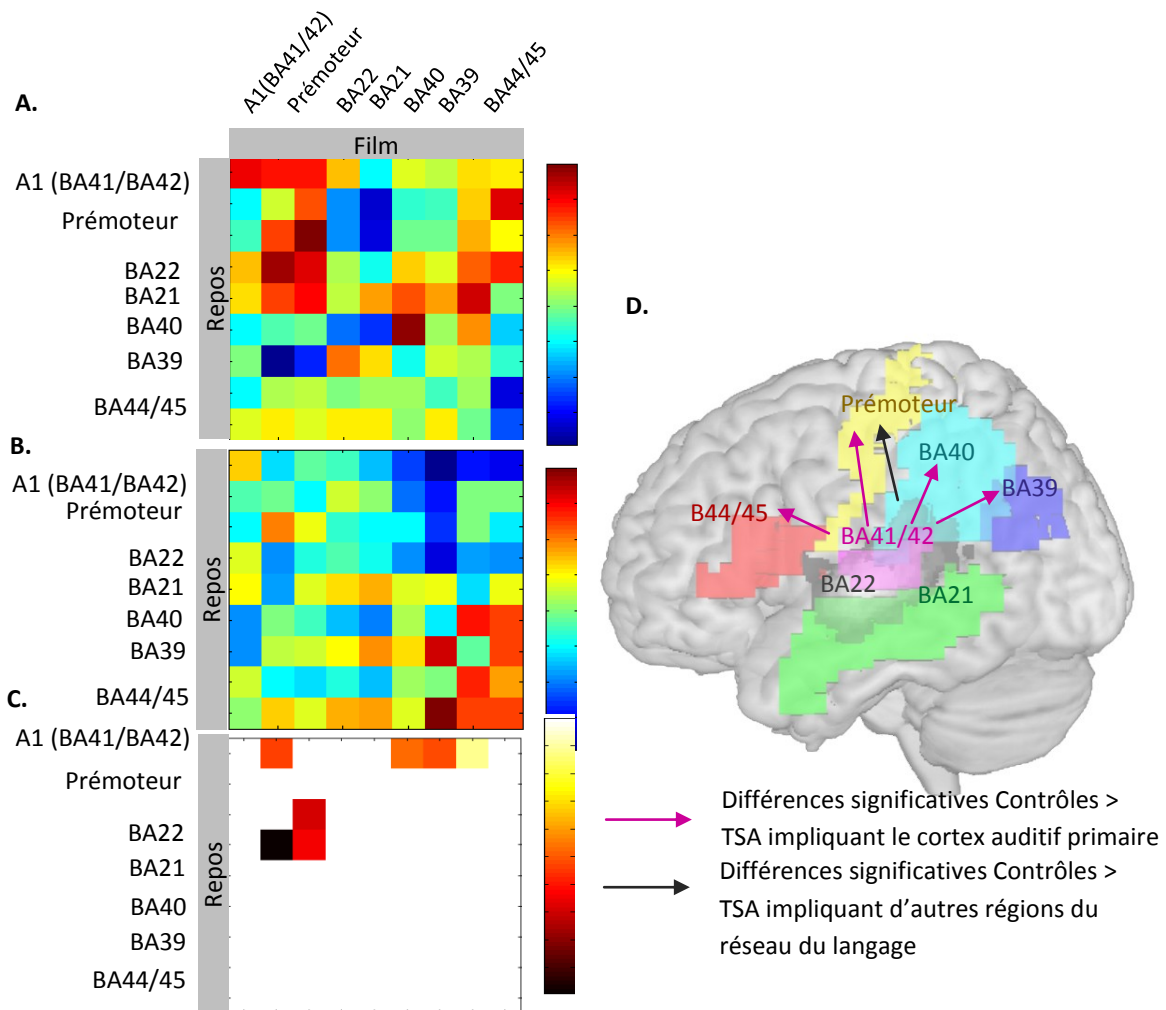


Figure 50 : Disconnection fonctionnelle du cortex auditif basée sur les oscillations cérébrales dans les troubles du spectre autistique. (A-B) Nous avons quantifié la propagation du spectre oscillatoire (1-70 Hz) du cortex auditif gauche au repos vers les autres régions du réseau du langage latéralisées dans l'hémisphère gauche durant la visualisation du film, chez les sujets contrôles (A) et chez les sujets atteints de TSA (B). Nous avons utilisé des matrices de corrélation de Pearson entre les corrélations EEG (1-70 Hz)-BOLD au repos et les corrélations EEG (1-70 Hz)-BOLD durant la visualisation du film, à travers neuf régions de l'hémisphère gauche impliquées dans le traitement du langage. Les résultats s'interprètent de façon unidirectionnelle, notre hypothèse supposant que le profil oscillatoire spontané détermine le profil oscillatoire durant la visualisation du film. (C) Les matrices de similarité du profil oscillatoire au repos et pendant la visualisation du film ont été comparées entre le groupe avec TSA et le groupe contrôle. Les résultats sont reportés à un seuil de $p < 0.05$. (D) Les statistiques sont reportées sur un modèle de cerveau. Une flèche pointant d'une région A vers une région B indique une différence significative entre les deux groupes dans la

propagation du profil oscillatoire de la région A au repos vers la région B pendant la visualisation du film. Les résultats montrent que le cortex auditif primaire (BA 41/BA 42) a une connectivité réduite avec les aires de Brodmann BA44 et BA 45 (aire de Broca), BA 40, BA 39 et avec le cortex prémoteur en comparaison avec le groupe contrôle.

En utilisant cette approche, nous avons observé que le cortex auditif gauche est plus faiblement relié à l'aire de Broca (BA44/45), à BA39, à BA40 et au cortex prémoteur chez les sujets avec TSA que les chez les sujets contrôles. Ce pattern suggère que la propagation du profil oscillatoire à large spectre fréquentiel du cortex auditif vers les régions clés du réseau du langage est réduite chez les sujets atteints de troubles du spectre autistique, comparativement aux sujets contrôles (*cf.* figure 50). Nous avons ainsi mis en évidence une isolation fonctionnelle basée sur les oscillations de l'aire de Broca chez les sujets atteints de TSA.

Le modèle de connectivité basé sur les oscillations n'a pas été appliqué au moment de la rédaction de cette thèse aux sujets dyslexiques. Il le sera ultérieurement dans le cadre de la rédaction d'un second article scientifique.

Discussion

1. Résumé des résultats obtenus

Nous avons donc montré que lors d'une tâche écologique de perception de la parole issue d'une séquence audiovisuelle, les sujets atteints de troubles du spectre autistique et les sujets dyslexiques montrent une activité neurale BOLD en réponse au nombre de syllabes et au nombre de phonème atypique. L'activité neurale en réponse au traitement du nombre de syllabes est réduite dans le cortex auditif gauche des sujets avec TSA, dans une région qui chevauche celle où un déficit du suivi de l'enveloppe temporel de la parole a été trouvé. Elle est au contraire augmentée dans le gyrus supramarginal gauche (BA 40, région impliquée dans le traitement multimodal du langage) en réponse au traitement du nombre de phonèmes. Les sujets dyslexiques sont caractérisés par un excès d'activité BOLD liée au traitement du nombre de syllabes dans le cortex auditif droit et le cortex auditif gauche, non expliqué par une altération du suivi de l'enveloppe temporelle de la parole dans cette même région. Ils montrent également une activité neurale augmentée de façon bilatérale dans le gyrus inférieur préfrontal en réponse au traitement du nombre de phonèmes.

Afin de tester notre hypothèse sur le rôle de l'altération des activités thêta et gamma dans le traitement atypique du rythme syllabique et du rythme phonémique observé chez les sujets atteints de TSA et chez les sujets dyslexiques, nous avons étudié les fluctuations d'amplitude des oscillations thêta et gamma et leur topographie grâce à des enregistrements simultanés d'EEG et d'IRMf. Nous avons montré que les sujets avec TSA présentent un excès de couplage thêta-BOLD (4-7 Hz) et gamma-BOLD (30-40 Hz) dans le cortex auditif primaire gauche, dans la même région où les déficits de suivi de l'enveloppe et les déficits dans le traitement du nombre de syllabes ont été observés. Nous avons ensuite exploré la façon dont les fluctuations d'amplitude dans les bandes de fréquences thêta et gamma corrèlent dans le groupe contrôle et dans les groupes pathologiques dans le cortex auditif primaire gauche. Dans le groupe contrôle, nos données confirment une relation de dépendance entre l'amplitude de l'activité thêta et l'amplitude de l'activité gamma, l'activité thêta régulant l'activité gamma via un effet suppresseur. Nous avons montré que cette dépendance est inversée (effet activateur) chez les sujets avec TSA et que ces anomalies oscillatoires sont fortement prédictives de la sévérité des troubles verbaux. La relation de dépendance entre l'activité thêta et l'activité gamma est absente chez les sujets dyslexiques dans cette gamme de fréquences (thêta 4-7 Hz et gamma 30-40 Hz).

Dans les deux pathologies, la relation de dépendance atypique entre l'activité thêta et l'activité gamma dans le cortex auditif primaire gauche durant la visualisation du film est due à un décalage de l'activité rythmique dans ces bandes de fréquences. Les sujets atteints de TSA montrent un décalage de l'activité thêta, habituellement observée entre 4 et 7 Hz, vers des fréquences légèrement plus hautes, entre 7 et 8 Hz. Les sujets dyslexiques montrent un décalage de l'activité gamma, observée entre 25 et 40 Hz chez les sujets contrôles, vers des fréquences plus hautes, entre 60 et 80 Hz.

Nous avons montré que les sujets avec TSA et les sujets dyslexiques présentent de plus un décalage des activités rythmiques intrinsèques dans le cortex auditif. L'activité rythmique corticale auditive suit principalement deux fréquences chez le sujet neuro-typique : thêta 4-7 Hz et gamma 30-40 Hz (Giraud et al. 2007). Le cortex auditif gauche des sujets atteints de troubles du spectre autistique présente des oscillations corticales au repos dans une gamme de fréquences thêta plus haute, entre 7 et 8 Hz. Le cortex auditif gauche des sujets dyslexiques montre un rythme cortical au repos dans une gamme de fréquences gamma plus élevée, comprise entre 60 et 80 Hz.

Les anomalies oscillatoires observés au repos et pendant la stimulation par le signal de parole dans les deux groupes pathologiques nous ont conduit à étudier la façon dont le profil oscillatoire spectral au repos se transmet aux autres régions impliquées dans le traitement du langage durant la perception de la parole, selon un modèle de connectivité fonctionnelle basé sur les oscillations cérébrales (Morillon et al. 2010). En utilisant cette approche, nous avons montré que le cortex auditif primaire est plus faiblement connecté à l'aire de Broca (BA 44/BA 45), au gyrus supramarginal (BA 40), au gyrus angulaire (BA 39) et au cortex prémoteur dans l'hémisphère gauche chez les sujets atteints de troubles du spectre autistique comparativement aux sujets non affectés.

2. Sensibilité à la densité syllabique et phonémique

Les participants dyslexiques et les participants atteints de troubles du spectre autistique (TSA) montrent une sensibilité atypique à la densité syllabique et à la densité phonémique. Ils montrent un pattern d'activité neurale en réponse à la densité syllabique opposé. L'activité neurale en réponse à la densité syllabique est réduite dans le cortex auditif droit et le cortex auditif gauche des sujets avec TSA comparativement au groupe contrôle, suggérant une incapacité à traiter de façon adéquate les frontières syllabiques. En étudiant la façon dont les

sujets avec TSA suivent l'enveloppe temporelle du signal de parole, représentant les modulations d'amplitude du signal et indiquant les frontières syllabiques, nous avons montré que ce déficit de sensibilité à la densité syllabique est dû à un traitement auditif atypique qui peut être relié à un suivi anormal du rythme syllabique de la parole. Cette différence dans le suivi de l'enveloppe temporelle du signal de parole pourrait expliquer que les patients avec TSA montrent une réactivité réduite aux modulations de la voix humaine (Gervais et al. 2004; Abrams et al. 2013).

Les sujets atteints de TSA montrent également une sensibilité atypique à la densité phonémique. Elle est augmentée dans le gyrus supramarginal gauche (BA 40) en réponse au traitement du nombre de phonèmes. L'observation d'une sensibilité accrue chez les sujets atteints de TSA suggère une préférence pour les caractéristiques détaillées du signal auditif plutôt que pour les patterns globaux (Brock et al. 2002; Bouvet et al. 2014). L'aire de Brodmann BA 40 est une région impliquée dans le traitement phonologique et articulatoire des mots (Pillay et al. 2014). Région associative recevant des *inputs* à la fois auditifs, visuels et somato-sensoriels, elle est également impliquée dans le traitement multimodal du langage. Nos résultats suggèrent que les déficits de bas niveau observés chez les sujets atteints de TSA pourraient avoir des répercussions sur le traitement du langage de plus haut niveau. Le rôle multimodal de BA 40 suggère de façon très intéressante que les déficits observés dans le traitement de la densité phonémique et de la densité syllabique ont des conséquences d'une part sur le traitement des sons de parole, empêchant probablement un accès aux représentations phonologiques (Wilson et al. 2013), et d'autre part sur l'intégration audiovisuelle.

Les participants dyslexiques montrent plutôt une sensibilité accrue à la densité syllabique dans le cortex auditif gauche. Cette anomalie n'est pas expliquée par un déficit de suivi de l'enveloppe temporelle et donc des frontières syllabiques dans le cortex auditif primaire. Le processus de bas niveau d'échantillonnage à l'échelle syllabique semble donc intact dans la dyslexie. L'augmentation d'activité neurale en réponse à la densité syllabique pourrait s'expliquer par un phénomène de compensation. Les personnes dyslexiques ne pouvant se fier à l'information acoustique fine (à l'échelle phonémique), il est possible qu'elles traitent de façon accrue l'information temporelle lente afin de compenser le manque d'information acoustique nécessaire au traitement de la parole. Un traitement accru de l'information

sensorielle lente est susceptible de déboucher sur une préférence pour les patterns globaux plutôt que pour le détail.

Les sujets dyslexiques activent plus le cortex préfrontal inférieur droit et gauche que les sujets contrôles quand la densité phonémique augmente. Le gyrus préfrontal inférieur (aire de Broca à gauche) est impliqué dans la fluidité verbale, et spécifiquement dans le traitement phonologique et la production du langage. Nos résultats suggèrent donc un effort accru pour traiter les phonèmes dans la dyslexie, ce qui confirme la récente étude de Boets et collègues (Boets et al. 2013).

3. Sensibilité phonémique, sensibilité syllabique et profils oscillatoires

Nos données montrent des anomalies sévères dans l'activité corticale auditive au repos et en réponse au signal de la parole dans les troubles du spectre autistique, affectant conjointement l'activité thêta et l'activité gamma.

Chez les sujets contrôles, le couplage EEG thêta-BOLD retrouvé de façon bilatérale dans le cortex auditif droit et gauche indique une augmentation d'amplitude des oscillations thêta en réponse à la survenue du signal de parole. Aucune augmentation d'amplitude de la bande gamma n'a été observée dans le cortex auditif des sujets sains, suggérant que le mécanisme de régulation de l'activité gamma par l'activité thêta (*nesting*) n'entraîne pas de fortes variations d'amplitude des oscillations dans la bande gamma, mais plutôt une réorganisation temporelle de l'activité gamma (Benchenane et al. 2010; Kayser et al. 2012). La réorganisation temporelle de l'activité gamma se traduirait par une réorganisation temporelle des trains de potentiels d'action (Giraud and Poeppel 2012). Cette observation est confirmée par l'observation de la corrélation négative entre le couplage EEG thêta-BOLD et le couplage EEG gamma-BOLD observée chez les sujets contrôles dans le cortex auditif durant la visualisation du film : plus l'activité thêta est forte, plus l'activité gamma est faible (*cf.* figure 33). Le couplage entre l'activité thêta et l'activité gamma semble se traduire par un mécanisme de contrôle de l'amplitude de l'activité gamma par l'activité thêta chez les sujets contrôles. La qualité des données EEG, acquises dans le scanner de l'IRM, générateur de bruit, n'a pas permis d'explorer directement le couplage entre la phase de l'activité thêta et l'amplitude de l'activité gamma. Le bruit du scanner ainsi que les mouvements, générateurs d'artéfacts, affectent plus fortement la phase du signal que son amplitude. L'exploration de la relation amplitude-amplitude lors du couplage de type *nesting* entre l'activité gamma et

l'activité thêta a ainsi permis de mettre à jour que, dans des conditions physiologiques, la perception de la parole ne se traduit pas par de fortes variations d'amplitude des oscillations gamma.

Le couplage thêta-BOLD et le couplage gamma-BOLD sont augmentés dans le cortex auditif gauche des participants avec TSA pendant la visualisation du film, dans la même région où le déficit à la sensibilité syllabique a été constaté. Ce résultat suggère que les rythmes cérébraux permettant la segmentation du signal de parole à l'échelle syllabique et à l'échelle phonémique sont perturbés dans les troubles du spectre autistique. De surcroît, la relation entre le couplage thêta-BOLD et le couplage gamma-BOLD diffère chez les sujets avec TSA par rapport à celui décrit précédemment chez les sujets sains. La dépendance entre le couplage thêta-BOLD et gamma-BOLD est inversée chez les sujets avec TSA, ce qui suggère une absence de régulation de l'activité gamma par l'activité thêta. Plus encore, elle suggère que les activités thêta et gamma dans le cortex auditif gauche et droit sont également liées par un mécanisme atypique de potentialisation. L'interprétation physiologique de cette potentialisation apparaît prématurée en l'état des connaissances sur les mécanismes de couplages inter-fréquentiels. Elle indique au moins une perturbation sévère de ce mécanisme.

Chez les sujets dyslexiques, aucune anomalie dans le couplage thêta-BOLD n'a été observée dans le cortex auditif. Cette observation confirme nos résultats précédents montrant, que malgré une sensibilité accrue à la densité syllabique, les sujets dyslexiques traitent de façon adéquate le rythme syllabique. Elle est cohérente avec des études précédentes n'ayant pas détecté d'anomalies dans la fréquence oscillatoire préférentielle du cortex auditif gauche dans les basses fréquences (Lehongre et al. 2011). Les personnes dyslexiques ne montrent pas de difficultés dans le décodage de la parole, fourni par le rythme syllabique, mais plutôt dans l'accès aux représentations phonémiques (Boets et al. 2013).

4. Engagement synergique des activités thêta et gamma

Chez les sujets sains, la perception de la parole induit une augmentation de l'amplitude des oscillations thêta dans le cortex auditif primaire (*cf.* figure 29). L'étude du couplage thêta-BOLD au repos et pendant la visualisation du film dans cette même région montre que la visualisation du film n'induit pas d'augmentation du couplage thêta-BOLD chez les sujets avec TSA. L'activité thêta 4-7 Hz est déjà présente dans le cortex auditif des sujets avec TSA

au repos et n'augmente pas sous l'effet de la stimulation du signal de parole, ne permettant pas ainsi le suivi de l'enveloppe temporelle du signal de parole et des frontières syllabiques.

5. Décalage des activités rythmiques critiques pour la perception de la parole dans le cortex auditif gauche dans la dyslexie et les troubles du spectre autistique

Les sujets atteints de troubles du spectre autistique montrent un décalage de l'activité rythmique corticale thêta dans le cortex auditif gauche, habituellement observée entre 4 et 7 Hz chez les sujets neuro-typiques, vers des fréquences plus hautes, entre 7 et 8 Hz. Les sujets neuro-typiques segmentent le signal de parole à l'échelle syllabique. Les sujets atteints de TSA semblent échantillonner le signal de parole à un taux deux fois plus élevé, suggérant que l'activité corticale auditive chez les sujets avec TSA ne s'aligne pas sur les frontières syllabiques, mais sur les mouvements de la bouche qui sont deux fois plus rapides. Nous avons décrit en première partie l'aspect rythmique des mouvements de mâchoire, indiquant que la syllabe est associée au cycle de mâchoire. Les mouvements des lèvres sont souvent deux fois plus rapides que les mouvements de mâchoire. Deux mouvements de lèvres sont en général nécessaires pour la production d'une syllabe. Par exemple, le mot *dog* requiert deux mouvements de lèvres articulatoires, alors que ce mot n'est constitué que d'une seule syllabe puisque prononçable d'une seule émission de voix. Il est donc plausible que le cortex auditif gauche des sujets atteints de troubles du spectre autistique suive non pas les frontières syllabiques fournies par l'enveloppe temporelle du signal de parole, mais les mouvements des lèvres, deux fois plus rapides. Cette hypothèse est compatible avec l'observation que les sujets atteints de TSA se focalisent sur la bouche plutôt que sur les yeux d'une personne lors d'une interaction verbale (Klin et al. 2002). Cette exploration visuelle accrue de la région de la bouche par les patients atteints de TSA pourrait s'expliquer par une lecture labiale consistant à identifier les sons par l'observation des mouvements des lèvres, requérant un besoin impératif de fixer la bouche de l'interlocuteur.

Les sujets dyslexiques montrent un décalage de l'activité rythmique corticale gamma dans le cortex auditif gauche, habituellement observée entre 25 et 40 Hz chez les sujets neuro-typiques, vers des fréquences plus hautes, entre 60 et 80 Hz. Un décalage dans le rythme d'échantillonnage à l'échelle phonémique conduit à un décalage des frontières phonémiques et devrait conduire à une désorganisation totale de la segmentation (*cf.* figure 45).

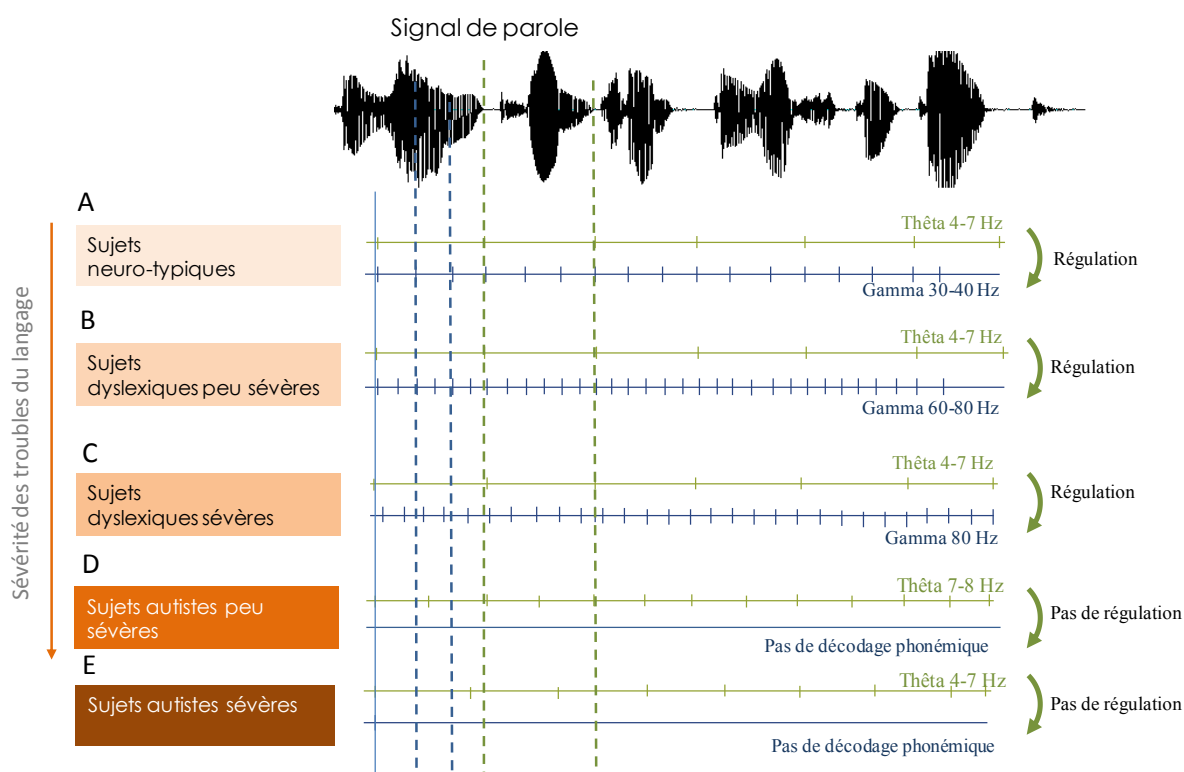


Figure 51 : Représentation schématique d'un échantillonnage du signal de parole typique à une fréquence entre 30 et 40 Hz (A), atypique à un taux double du taux phonémique typique, soit entre 60 et 80 Hz, fréquence observée dans la dyslexie, conduisant à une perception acoustique plus fine sans décalage des frontières phonémiques (B), atypique à un taux légèrement inférieur au double du taux phonémique, entraînant un décalage des frontières phonémiques susceptible de conduire à des troubles de la perception de la parole plus sévères (C), atypique à un taux double du taux syllabique (7-8 Hz), entraînant un sur-échantillonnage à l'échelle syllabique, compromettant le déchiffrement phonémique. On peut penser que ce taux d'échantillonnage n'entraînera pas de décalage temporel des frontières syllabiques, et que l'activité thêta chez les sujets autistes ne tracke pas l'enveloppe de la parole mais les mouvements des lèvres qui sont deux fois plus rapides que les fluctuations d'amplitude lentes de l'enveloppe du signal de parole (D), atypique à un taux syllabique légèrement inférieur/supérieur au double du taux syllabique, engendrant une désorganisation temporelle sévère des frontières syllabiques.

L'activité oscillatoire du cortex auditif primaire gauche chez les sujets dyslexiques apparaît être le double de la fréquence typique observée chez les sujets normo-lecteurs. Cette

observation suggère non pas une désorganisation temporelle des frontières phonémiques, mais un échantillonnage deux fois plus rapide à l'échelle phonémique. Cette observation pourrait expliquer la perception allophonique qui caractérise les sujets dyslexiques (Serniclaes et al. 2004). Les personnes dyslexiques auraient ainsi une perception du détail acoustique accrue. Paradoxalement, les personnes dyslexiques ne montrent pas de biais vers la perception détaillée comme les sujets atteints de troubles du spectre autistique. La relation de dépendance entre l'activité thêta 4-7 Hz et l'activité gamma 60-80 Hz dans le cortex auditif primaire gauche des sujets dyslexiques montre que le décodage de la parole n'est pas affecté dans la dyslexie. Le *nesting* thêta/gamma est à la base du décodage de la parole via l'orchestration de l'activité neurale. Le code de cette activité neurale est basé sur le déchiffrement syllabique, permettant le déchiffrement phonémique en s'alignant sur les événements phonémiques clés (Ghitza 2011; Giraud and Poeppel 2012). L'analyse syllabique semble ne pas être affectée chez les sujets dyslexiques, permettant un décodage phonémique, bien qu'atypique. L'augmentation de sensibilité à la densité syllabique observée dans le cortex auditif gauche chez les sujets dyslexiques pourrait donc être un phénomène de compensation de l'échantillonnage phonémique atypique, qui se traduirait par une préférence pour les patterns globaux.

La fenêtre fréquentielle vers laquelle l'activité gamma est décalée chez les sujets dyslexiques apparaît large, puisqu'elle est comprise entre 60 et 80 Hz. La fréquence de décalage est probablement propre à chaque individu dyslexique. Elle est donc susceptible d'expliquer la plus ou moins grande sévérité des symptômes observés chez un individu dyslexique. On peut raisonnablement penser qu'un décalage vers des fréquences gamma d'une valeur double de la valeur physiologique, soit vers 60 Hz, entraîne une perception allophonique sans perturber les frontières phonémiques. Un décalage vers des fréquences un peu plus élevées (70-80 Hz) perturbe la durée des fenêtres d'échantillonnage phonémique. Un tel décalage est donc susceptible d'engendrer une forte perturbation de la segmentation des phonèmes et de conduire à des difficultés phonologiques accrues.

6. Les profils oscillatoires au repos dans le cortex auditif

Au repos, les sujets atteints de TSA montrent une augmentation du couplage EEG thêta (4-7 Hz)-BOLD ne permettant pas son engagement lors de la stimulation par le signal de parole. D'autres études utilisant un paradigme de repos les yeux fermés ont rapporté une augmentation de l'amplitude des oscillations thêta (3-6 Hz) chez des adultes atteints de TSA

(Murias et al. 2007) et des enfants atteints de TSA (Coben et al. 2008). L'augmentation du couplage thêta-BOLD observée dans nos données est cohérente avec cette augmentation de l'amplitude des oscillations thêta spontanées caractéristique des sujets atteints de TSA. L'observation concomitante d'une activité rythmique spontanée atypique dans le cortex auditif des sujets dyslexiques et des sujets avec TSA suggère que ces anomalies sont liées à la micro-architecture anormale qui caractérise le lobe temporal dans les deux pathologies.

7. Conclusions générales sur l'échantillonnage de la parole dans l'autisme et la dyslexie

Combinées, ces données nous indiquent que les sujets atteints de troubles du spectre autistique ont une réponse thêta et une réponse gamma anormales en réponse au signal de parole. Une telle anomalie est susceptible d'avoir des conséquences fonctionnelles sévères sur la perception du langage. Il a été établi que l'intelligibilité de la parole dépend de la force du réalignement de phase de l'activité thêta sur les modulations d'amplitude du signal de parole comprises entre 4 et 8 Hz (Peelle et al. 2013). Un suivi altéré des modulations temporelles du signal de parole entraîne un encodage syllabique inefficace et une intelligibilité réduite (Ahissar et al., 2001; Henry and Obleser, 2012; Peelle et al., 2013; Doelling et al., 2014). L'intelligibilité de la parole dépend principalement de la bonne intégrité de l'enveloppe temporelle de la parole (Gilbert et al. 2007). La dégradation de l'enveloppe temporelle du signal de parole, en dépit d'une structure fine intacte, diminue les performances de compréhension de la parole chez les adultes neuro-typiques, suggérant que la compréhension de la parole est largement dépendante de l'analyse syllabique. Cette dernière est véhiculée par un mécanisme de verrouillage des oscillations thêta sur le début des syllabes qui réorganise temporellement l'activité neurale transmise aux niveaux de traitement hiérarchiquement supérieurs (Ghitza 2011). Des difficultés dans l'intelligibilité pourraient ainsi être dues à une activité corticale du suivi de l'enveloppe temporelle altérée, compromettant ainsi l'analyse syllabique.

L'absence d'engagement de l'activité thêta en réponse à la parole chez le sujet atteint de TSA pourrait être un facteur explicatif clé des anomalies de perception de la parole observées dans les troubles du spectre autistique (Eyler et al. 2012). L'activité thêta module l'activité gamma, impliquée dans la segmentation fine du signal acoustique de parole. L'altération du rythme thêta est donc susceptible d'avoir des conséquences sévères sur le rythme gamma. Les oscillations thêta ne sont pas en mesure de moduler de façon adéquate l'amplitude des oscillations gamma, qui ne peuvent pas réorganiser temporellement les trains de potentiels

d'action. La segmentation à l'échelle phonémique est donc perturbée. Les troubles oscillatoires apparaissent sévères dans les troubles du spectre autistique, avec un découplage à la fois du rythme thêta et du rythme gamma dans le cortex auditif, conduisant à une altération du décodage à l'échelle syllabique comme à l'échelle phonémique.

Dans le cas de la dyslexie, nos résultats ne montrent pas d'altération de l'activité corticale auditive thêta, suggérant que l'analyse syllabique et le décodage de l'information temporelle globale du signal de parole sont préservés, rendant ainsi possible le décodage phonémique. Les sujets dyslexiques montrent parallèlement une altération de l'activité gamma dans le cortex auditif, qui est décalée vers des fréquences plus hautes, ce qui correspond dans notre cadre de travail à un codage phonémique plus fin, permettant d'accéder à des détails acoustiques à l'échelle du phonème imperceptibles pour les sujets normo-lecteurs. Une telle anomalie pourrait donc refléter les difficultés rencontrées par les personnes dyslexiques pour associer leurs propres représentations phonémiques aux graphèmes universels. Elle expliquerait le fait que les sujets dyslexiques sont plus sensibles aux détails sub-phonémiques que les personnes normo-lectrices ne peuvent pas détecter.

Il est à noter à ce stade de la discussion que nos résultats montrent des différences dans le couplage EEG-BOLD dans le précuneus entre les trois groupes. Nos hypothèses reposant sur le traitement de la parole dans le cortex auditif. L'interprétation de ce résultat apparaît difficile, tout au moins prématurée. Le précuneus est une région impliquée dans les états mentaux auto-référentiels, c'est-à-dire autour du soi. Elle fait partie du réseau du mode par défaut (*default-mode network*), un réseau actif au repos chez les sujets neurotypiques. Le précuneus est fonctionnellement moins connecté au reste du réseau du mode par défaut chez les sujets atteints de TSA (Cheng et al. 2015), et plus connecté chez les sujets dyslexiques (Schurz et al. 2014). Nos résultats montrent une réduction du couplage EEG thêta (7-8 Hz)-BOLD et du couplage EEG gamma (60-80 Hz)-BOLD dans le précuneus chez les sujets atteints de TSA et les sujets dyslexiques comparativement au groupe contrôle. Les conséquences fonctionnelles de telles anomalies oscillatoires restent à élucider.

8. Connectivité fonctionnelle basée sur les oscillations

Une approche innovante de notre étude est l'exploration de la connectivité fonctionnelle dépendante des oscillations cérébrales. Ce modèle repose sur l'idée que le couplage EEG-BOLD au repos dans une bande de fréquences dans une région est prédictif du couplage EEG-BOLD durant la visualisation d'un film dans une autre région (Morillon et al., 2010).

En utilisant cette approche, nous avons montré que le cortex auditif primaire gauche est plus faiblement couplé à l'aire de Broca (BA 44/BA 45) ainsi qu'à d'autres régions impliquées dans le traitement du langage (BA 39, BA 40, cortex prémoteur) chez les sujets atteints de TSA comparativement aux sujets contrôles. Ce résultat suggère que le profil oscillatoire à large spectre ne se propage pas de façon normale dans le réseau du langage chez les sujets avec TSA et va dans le sens d'une connectivité altérée dans les troubles du spectre autistique. Nos données montrent une connectivité perturbée du cortex auditif primaire vers les aires supérieures du langage, mais non affectée dans le sens inverse (aires supérieures vers aire auditive), indiquant que les anomalies sont principalement auditives. Comme les profils oscillatoires déterminent les constantes de temps de segmentation de la parole, l'isolation fonctionnelle du cortex auditif est largement susceptible de perturber le décodage on-line de la parole.

Au moment de la rédaction de cette thèse, le modèle de connectivité basé sur les oscillations n'a pas été appliqué sur le groupe dyslexique. Les données dont nous disposons actuellement encore n'indiquent pas de différence de couplage EEG thêta (4-7 Hz)-BOLD dans le cortex auditif chez les sujets dyslexiques, confirmant l'absence d'anomalies primaires dans le déchiffrement syllabique. L'excès de couplage thêta-BOLD dans l'aire de Broca gauche suggère que des anomalies oscillatoires sont néanmoins présentes dans les aires impliquées dans les étapes hiérarchiquement supérieures de traitement du langage. Il est donc légitime de faire l'hypothèse que l'aire de Broca est fonctionnellement moins bien connectée au cortex auditif primaire chez les sujets dyslexiques. Une altération du mécanisme de *nesting* thêta-gamma engendrant des anomalies fonctionnelles est susceptible de conduire à une altération des processus de haut ordre du traitement du langage. Une récente étude a utilisé une double approche pour étudier le déficit phonologique dans la dyslexie (Boets et al. 2013). Dans une première expérience, les auteurs ont mesuré l'activité neurale BOLD déclenchée par l'audition d'une syllabe consonne-voyelle-consonne-voyelle acoustiquement différente mais phonétiquement identique au sein d'une série de syllabes (par exemple /bAbA/ parmi

/bYbY/). Aucune différence n'a été détectée entre les deux groupes, les représentations phonétiques étant traitées bilatéralement dans le cortex auditif primaire et secondaire, contrairement à ce que suggèrent nos résultats. Dans une deuxième expérience, les auteurs ont étudié la connectivité fonctionnelle durant la même tâche phonologique. La connectivité fonctionnelle entre l'aire de Broca et le cortex auditif était diminuée chez les sujets dyslexiques, en comparaison avec les sujets neuro-typiques, suggérant un accès aux représentations phonétiques perturbé dans la dyslexie. Ces difficultés à accéder aux représentations phonétiques semblent s'expliquer par une segmentation à l'échelle phonémique perturbée, empêchant une représentation phonologique adéquate.

9. Altération des oscillations corticales auditives et micro-architecture

Les anomalies oscillatoires auditives représentent une conséquence plausible directe de la désorganisation structurelle des aires corticales impliquées dans le traitement du langage observée dans les troubles du spectre autistique et dans la dyslexie et sont susceptibles de constituer un endophénotype intéressant. Les anomalies de migration neuronale (ectopies) observées dans le lobe temporal gauche du cerveau dyslexique (Galaburda et al. 1985) et la densité neuronale accrue observée dans cette même région dans le cerveau autistique pourraient provoquer une altération de la génération des oscillations corticales dans les couches corticales supérieures.

Les oscillations corticales émergent d'interactions entre réseaux neuronaux excitateurs et réseaux neuronaux inhibiteurs (Cannon et al. 2014). Un modèle de référence pour la génération des oscillations gamma dans un réseau neuronal est le modèle *PING* (*pyramidal-interneuron gamma network*) qui implique des interactions réciproques entre les neurones pyramidaux et les interneurones (Traub et al. 1996; Whittington et al. 2011). Les potentiels d'action issus des cellules pyramidales excitatrices déclenchent des potentiels d'action synchronisés à travers une population neuronale. Ces potentiels d'action sont séparés par des intervalles de quiescence liés à une inhibition par les interneurones. Durant ces intervalles de quiescence, le phénomène d'inhibition par les interneurones diminue progressivement jusqu'à atteindre un seuil permettant une nouvelle décharge de potentiels d'action par les cellules pyramidales excitatrices, permettant le début d'un nouveau cycle. Les oscillations gamma émergent de la reproduction de ces cycles excitation-inhibition entre les deux populations neuronales.

9.1. Altérations du neurotransmetteur GABA

La notion d'excitation/inhibition est médiée dans le cerveau par les neurotransmetteurs. Il existe des neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs. Le GABA, ou acide γ -aminobutyrique, est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central humain. Le GABA est retrouvé de façon ubiquitaire dans le cerveau. Ce neurotransmetteur est joué un rôle dans le développement cérébral. Il joue un rôle dans le développement des fonctions cognitives, et plus particulièrement dans la mise en place des réseaux neuronaux (Bonifazi et al. 2009).

Les perturbations du système GABAergique observées dans les troubles du spectre autistique affectent plusieurs niveaux de ce système :

- Elles concernent d'une part la quantité atypique de GABA retrouvée dans certaines aires cérébrales du cerveau autistique comparativement au cerveau neuro-typique. Une technique récente utilisant l'IRM, la spectroscopie par résonance magnétique, permet d'obtenir de façon fiable la concentration cérébrale d'une molécule en quelques minutes d'enregistrement. Cette technique a montré une concentration diminuée dans la région périssylvienne gauche chez des enfants avec TSA comparativement à des enfants neuro-typiques (Rojas et al. 2013). Or la concentration en GABA dans le cortex sensorimoteur, contrôlant mouvements et toucher, est prédictive de la discrimination tactile chez les sujets neuro-typiques (Puts et al. 2012). Des différences dans le GABA auditif pourraient ainsi rendre compte des troubles sensoriels auditifs observés chez la plupart des personnes atteintes de troubles du spectre autistique.
- Des anomalies dans la concentration en récepteurs au GABA ont également été liées aux TSA. Plusieurs régions montrent une expression anormale de certains des récepteurs au GABA chez les sujets avec TSA comparativement aux sujets sains (Blatt et al. 2001; Fatemi, Folsom, et al. 2009; Fatemi, Reutiman, et al. 2009), suggérant que le GABA ne peut pas jouer son rôle inhibiteur de façon adéquate.
- De nombreux gènes candidats dans les troubles du spectre autistique sont impliqués dans le système GABAergique. Ces anomalies génétiques concernent la fonctionnalité de certains récepteurs au GABA (Ma et al. 2005) ou encore la fonctionnalité des mécanismes de synthèse du GABA (Fatemi et al. 2002; Yip et al. 2007). Des duplications partielles du chromosome 15, notamment dans des régions incluant

plusieurs gènes codant pour différents récepteurs GABA, sont associées à l'autisme (Buxbaum et al. 2002; Pagnamenta et al. 2009).

Les anomalies liées au neurotransmetteur GABA semblent à la fois liées au métabolisme de celui-ci ainsi qu'à la structure fonctionnelle de ses récepteurs. Les deux anomalies sont susceptibles de conduire à une altération de la balance neurotransmetteurs excitateurs/inhibiteurs et de déréguler ainsi l'émergence des oscillations corticales, spécifiquement dans la bande gamma. Les oscillations gamma émergent des interactions entre excitation et inhibition neuronale (Buzsáki and Wang 2012). Un dysfonctionnement du système est susceptible d'entraîner des perturbations à la fois de l'amplitude et de la fréquence précise des oscillations gamma, qui dépendent de l'action GABAergique (Whittington et al. 1995; Brunel and Wang 2003).

9.2. Ectopies, neurones surnuméraires ou déficitaires

Dans le cortex auditif, les activités thêta et gamma sont détectées dans les couches corticales superficielles (Ainsworth et al., 2011; Traub et al., 2005). Dans cette même région, des ectopies ont été observées dans la dyslexie (Galaburda et al. 1985), et une augmentation de volume dans les troubles du spectre autistique (Courchesne et al. 2003). Une hypothèse est que les neurones en surnombre observés dans les deux pathologies établissent des connexions surnuméraires et/ou aberrantes avec les couches inférieures. Des anomalies dans le nombre de synapses existantes (Tang et al. 2014) sont susceptibles de déboucher sur une perturbation de la génération des oscillations thêta et gamma.

9.3. Altération de la microarchitecture et altération des oscillations cérébrales

L'observation d'un équilibre anormal entre l'activité oscillatoire thêta et l'activité oscillatoire gamma est également compatible avec la présence d'une microarchitecture altérée. Les sujets atteints de TSA sont caractérisés par une densité micro-colonnaire accrue (plus de mini-colonnes, mini-colonnes plus serrées) en comparaison avec les sujets neuro-typiques. Les sujets dyslexiques montrent une densité micro-colonnaire réduite, comparativement aux sujets normo-lecteurs (Williams and Casanova 2010). En modifiant le nombre de synapses et en désorganisant la structure laminaire du cortex auditif, ces anomalies sont susceptibles de compromettre le développement des micro- et macro-circuits impliqués dans le traitement auditif et dans le traitement de la parole. La modification du nombre de mini-colonnes

entraîne des modifications des distances entre mini-colonnes et entre macro-colonnes, qui sont dépendantes des besoins computationnels de chaque région (Hutsler and Galuske 2003), et entraîne probablement des altérations des oscillations corticales.

9.4. La balance excitation-inhibition

L'observation d'un équilibre anormal entre l'activité oscillatoire thêta et l'activité oscillatoire gamma est également compatible avec la théorie du déséquilibre du ratio excitation/inhibition dans les troubles du spectre autistique proposée par Rubenstein et Merzenich en 2003 (Rubenstein and Merzenich 2003). Des concentrations réduites en GABA ont été observées non seulement dans la région périsylvienne (Rojas et al. 2013), mais également dans le lobe frontal (Harada et al. 2011). Le dysfonctionnement du traitement neural de la parole observé dans nos résultats pourrait dénoter un déficit de coordination oscillatoire plus général dans les troubles du spectre autistique. Le spectre des symptômes sensoriels et cognitifs observés dans les troubles du spectre autistique est très large. Une hypothèse est que d'autres symptômes rencontrés dans les troubles du spectre autistique pourraient s'expliquer par des anomalies d'entraînement et de couplage oscillatoire. L'arbitrage entre un déficit auditif primaire et un déficit plus générique des réponses oscillatoires dans les TSA requiert des investigations supplémentaires. La réduction de la concentration de GABA dans la région périsylvienne affecte également les frères et sœurs non affectés des enfants atteints de TSA (Rojas et al. 2013), indiquant que le déficit de la balance excitation/inhibition dans le cortex auditif pourrait néanmoins être un déficit primaire.

Bien que les troubles cognitifs associés à la dyslexie soient moins étendus que dans le cas des troubles du spectre autistique, les déficits de lecture et d'orthographe varient en sévérité chez les personnes dyslexiques. Le degré de sévérité pourrait trouver une origine dans une désorganisation du traitement sensoriel temporel plus ou moins étendue. Une hypothèse plausible est que des anomalies de couplage oscillatoire, bien que principalement auditives, soient également retrouvées dans le système visuel dans une sous-population dyslexique, entraînant parallèlement des troubles visuo-attentionnels.

10. Intégration et modulation sensorielle

10.1. Intégration multisensorielle

Les oscillations cérébrales spontanées, caractérisées par des motifs temporels répétitifs, ont un rôle particulièrement important dans le traitement du contenu rythmique de l'information sensorielle. Des données en neuroimagerie ont montré que les oscillations continues agissent en augmentant la sensibilité aux indices acoustiques pertinents. En particulier, Schroeder et Lakatos proposent en 2008 un rôle computationnel à l'activité oscillatoire neuronale spontanée, en se basant sur l'observation de la relation entre l'excitabilité indexée par le taux de décharge neuronale et la phase de l'oscillation dans les ensembles neuronaux locaux, mesurée par le champ de potentiel local (Schroeder et al. 2008) (cf. figure 46).

Figure 52 : Relation entre l'excitabilité, estimée via le taux de décharge de potentiels d'action (en rouge) et la phase de l'oscillation (en bleu) reflétant l'activité électrique d'un ensemble de neurones proches spatialement (tiré de Schroeder et al. 2008). (a) Les oscillations corticales permettent une alternance de périodes de haute excitabilité et de faible excitabilité. Les périodes de haute excitabilité sont caractérisées par une décharge de potentiels d'action. Les périodes de faible excitabilité sont des périodes silencieuses en termes de décharge de potentiels d'action. (b) Au repos, en l'absence de stimulation, les oscillations présentent un haut degré de variabilité dans la phase du cycle, elles ne sont pas calées en phase : le système n'est pas engagé. La présentation du stimulus entraîne un réalignement de phase (phase resetting) calé sur le début du stimulus, entraînant une forte synchronisation des oscillations. (c) Les arrivées sensorielles sont amplifiées lors de la première période du cycle (phase optimale) alors qu'elles sont inhibées pendant la deuxième période du cycle oscillatoire (phase non optimale). Après une phase optimale d'excitation, le système revient à un état basal (phase aléatoire). (d) Ce mécanisme se traduit par un nesting des oscillations corticales : la phase des oscillations basses fréquences (thêta) module l'amplitude des oscillations gamma, qui représentent un index de l'excitabilité neuronale.

Durant les phases de repos, en l'absence de stimulus, les oscillations corticales ne sont pas synchronisées. L'arrivée de l'influx sensoriel induit cette synchronisation par le réalignement en phase de l'activité oscillatoire. Chaque cycle oscillatoire est alors composé de deux périodes :

- une période de phase optimale pendant laquelle on observe une réponse au stimulus sensoriel constante au travers des essais. Durant cette période, la décharge de potentiels d'action est amplifiée ;
- une période de phase non optimale, durant laquelle la décharge de potentiels d'action est réprimée.

Les oscillations fournissent ainsi une alternance de périodes de haute et de faible excitabilité. Ces périodes d'excitabilité correspondent à des fenêtres d'intégration temporelles à différentes échelles de temps. Les oscillations cérébrales sont ainsi d'excellentes candidates pour la segmentation et le codage temporel du contenu rythmique des influx sensoriels.

Dans ce contexte, le réalignement de phase représente le mécanisme clé non seulement de l'alignement des rythmes cérébraux sur les rythmes de l'influx sensoriel, mais également de l'intégration multi-sensorielle, et notamment audio-visuelle. Les oscillations cérébrales représentent un moyen d'amplifier l'influx visuel d'un signal audio-visuel de façon temporellement cohérente avec le signal auditif. Le signal visuel perçu en premier peut ainsi entraîner un réalignement de phase des oscillations, engendrant une phase d'excitabilité optimale pour amplifier le signal auditif.

Nos résultats montrent des fenêtres temporelles d'intégration à l'échelle syllabique et phonémique non adéquates pour segmenter le signal de parole dans les troubles du spectre autistique, qui pourraient déboucher sur une perturbation de l'intégration audio-visuelle. Ces résultats sont en accord avec une récente étude montrant des fenêtres d'intégration temporelles audio-visuelles élargies dans les troubles du spectre autistique (Stevenson et al. 2014). Chez les sujets contrôles, le délai de tolérance dans l'asynchronie auditive et visuelle est de 250 à 300 ms pour une compréhension de la parole non affectée, suggérant que l'intégration de l'information auditive et visuelle a lieu à l'échelle syllabique, donc via un mécanisme basé temporellement sur les oscillations thêta (Luo et al. 2010). Chez les sujets atteints de TSA, la sensibilité à l'asynchronie audio-visuelle est profondément altérée, avec une fenêtre d'intégration temporelle atteignant 1 seconde (Stevenson et al. 2014). Ces données convergent vers un trouble sévère du mécanisme d'intégration à l'échelle de l'activité thêta dans les troubles du spectre autistique. Le lien entre des fenêtres temporelles d'échantillonnage syllabique réduites (échantillonnage à un taux de 7-8 Hz au lieu de 4-7 Hz) et des fenêtres d'intégration audio-visuelles élargies reste à élucider.

Dans la dyslexie, nos résultats montrent une perturbation de la durée des fenêtres temporelles d'intégration à l'échelle phonémique mais non à l'échelle syllabique. L'intégration de l'information visuelle et auditive ayant lieu à l'échelle syllabique (Luo et al. 2010), ces données suggèrent un trouble moins sévère des mécanismes d'intégration audio-visuelle dans la dyslexie que dans les troubles du spectre autistique. Un paradigme usuel pour étudier l'intégration audio-visuelle est l'effet McGurk. L'effet McGurk est un effet perceptif impliquant une interférence entre la perception auditive et la perception visuelle. L'effet McGurk s'observe lors de la présentation auditive et visuelle simultanée de deux phonèmes différents. Si le participant entend la syllabe /ba/ (labiale) et voit un visage prononçant la syllabe /ga/ (vélaire), il perçoit le son /da/ (dental), correspondant à une fusion des phonèmes /b/ et /g/ présentés, sorte de moyenne articulatoire. Pour la présentation inverse (/g/ auditif et /b/ visuel), la fusion ne s'opère pas et le participant perçoit alors les deux sons. Ils perçoivent « abga » ou « agba » : c'est la combinaison. Les sujets dyslexiques et les sujets avec TSA montrent un effet McGurk plus faible (Bastien-toniazzi et al. 2010; Bebko et al. 2013). Les sujets dyslexiques sont moins performants à combiner les informations audio-visuelles, mais la fusion reste intacte (Bastien-toniazzi et al. 2010). Le lien entre la réduction de la largeur de la fenêtre de segmentation auditive (à l'échelle syllabique ou à l'échelle phonémique), l'élargissement de la durée de la fenêtre d'intégration audiovisuelle, et la réduction ou l'augmentation des capacités à fusionner et/ou combiner les informations audiovisuelles, reste à élucider. Il est nécessaire de réaliser une revue de la littérature approfondie afin d'élaborer un modèle théorique de l'intégration de l'information audio-visuelle dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie.

L'intégration multisensorielle ne se limite pas à l'intégration audio-visuelle. Elle implique toutes les modalités sensorielles. De façon plus générale, une des fonctions principales du cerveau humain est de détecter les régularités temporelles dans l'environnement au travers de différents canaux sensoriels, afin d'intégrer les informations reflétant un même événement physique en un percept cohérent. La capacité du cerveau à unifier les informations multisensorielles est basée sur leurs relations temporelles et spatiales. Les stimuli qui sont proches temporellement et spatialement sont supposés être liés de façon probable par le cerveau et attribués à un événement externe commun. Un défaut du traitement temporel multisensoriel de l'information est susceptible de perturber la capacité à lier ces différentes informations de façon cohérente. Cette perturbation peut aller dans le sens d'une diminution de la capacité d'intégration globale, comme cela semble être le cas dans les troubles du

spectre autistique. Elle peut également aller dans le sens d'une augmentation de la capacité à unifier les informations, profil cognitif qui semble associé à la dyslexie.

10.2. Modulation sensorielle

La modulation sensorielle est un mécanisme de régulation du système nerveux central qui a pour rôle de filtrer (faciliter ou inhiber) les stimuli pertinents de ceux qui ne le sont pas : c'est un processus de sélection sensorielle. Sur le plan cognitif, il s'agit de l'attention sélective qui joue un rôle essentiel dans notre capacité à sélectionner ce qui nous intéresse dans l'environnement, de notre capacité à se concentrer sur la conversation en cours dans un hall de gare tout en inhibant les bruits ambiants par exemple.

Nos résultats indiquent une excitabilité augmentée du cortex auditif chez les sujets atteints de TSA et les sujets dyslexiques. L'observation chez les sujets atteints de TSA d'une activité thêta au repos accrue suggère non seulement une incapacité à engager les oscillations thêta en réponse au stimulus de parole, mais également une incapacité à retourner à un état basal avant le stimulus suivant. Dans le cadre du modèle de sélection sensorielle de Schroeder et Lakatos décrit précédemment (Schroeder et al. 2008), une incapacité à un retour à un état basal correspond à une incapacité à inhiber les décharges de potentiels d'action pendant la phase non optimale de sélection. Un rôle clé dans le retour à l'état basal et de l'inhibition sensorielle. Les personnes atteintes de TSA sont moins compétents dans le blocage des arrivées sensorielles et le phénomène d'habituation (Orekhova et al. 2012). Un déterminant clé dans le phénomène d'habituation est la prédictibilité du stimulus. Chez les sujets neurotypiques, la prédictibilité d'une séquence est directement proportionnelle à l'habituation qu'elle provoque (Herry et al. 2007). Une toute récente théorie propose que l'autisme soit un déficit généralisé de la prédiction (Sinha et al. 2014). Les oscillations cérébrales jouent un rôle majeur dans la prédiction sensorielle, offrant une solution computationnelle temporelle. Un modèle récent de prédiction sensorielle repose sur l'interaction entre les influx ascendants (*bottom-up*) et les influx descendants (*top-down*), médiés respectivement par les hautes (gamma) et les basses fréquences (thêta) (Arnal et al. 2011; Arnal and Giraud 2012). Nos données suggèrent que des anomalies oscillatoires affectent les sujets atteints de TSA et les sujets dyslexiques tant dans les constantes temporelles que dans le déroulement du cycle oscillatoire. L'observation d'une excitabilité corticale accrue dans les TSA et la dyslexie au repos suggère une anomalie dans la deuxième phase du cycle oscillatoire. Cette phase du cycle « non optimale » selon Schroeder et Lakatos (Schroeder et al. 2008), c'est-à-dire de

répression sensorielle, représente une excellente candidate pour l'arrivée des informations *top-down*, destinées à être comparées avec les informations *bottom-up* arrivées durant la phase optimale précédente. La perturbation de cette phase non optimale est susceptible de conduire à des déficits sévères du codage prédictif.

11. Limitations de l'étude

Nos résultats pointent vers un dysfonctionnement primaire de l'activité oscillatoire entraînant un déficit du suivi rythmique du signal de parole dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie. Notre étude présente néanmoins des limites qu'il sera nécessaire de dépasser dans de futurs protocoles.

11.1. Un nombre limité de participants

Notre expérience représente une réelle avancée en termes de profils issus de la population atteinte de troubles du spectre autistique étudiée. Rares sont les études ayant exploré les troubles du langage chez les personnes atteintes de TSA de bas niveau. Cette condition d'expérimentation paraît pourtant essentielle pour la compréhension des troubles du langage dans cette pathologie et de ses liens avec les déficits sociaux. Pour mener cette expérience sur des personnes atteintes de TSA de bas niveau, nous avons dû sélectionner des participants capables de rester calmes durant l'installation de l'équipement EEG (30 minutes) et immobiles durant la période d'enregistrement dans le scanner (30 à 40 minutes). Cette sélection limite le nombre de participants capables de participer à une telle étude. De fait, notre échantillon de population est relativement petit, limitant la généralisation de nos résultats à l'ensemble de la population atteinte de TSA. La significativité élevée rapportée entre nos données et les symptômes cliniques apportent néanmoins une fiabilité importante à nos résultats.

11.2. Équivalence en QI entre les groupes

Une limite peut être vue dans le fait que nous n'avons pas choisi un groupe de participants atteints de TSA ayant un QI comparable à celui du groupe contrôle, comme c'est habituellement le cas dans les études cognitives sur les troubles du spectre autistique. Cependant, nos hypothèses portaient spécifiquement sur les processus automatiques (de bas niveau) de segmentation du signal de parole. Nous avons donc choisi d'inclure les participants atteints de TSA quel que soit leur niveau mental, puisque les déficits explorés ne requéraient

pas de demande cognitive élevée. Notre but était d'étudier un échantillon représentatif de la diversité et de la sévérité des troubles du langage observés dans les TSA. Les personnes atteintes de TSA présentant pour la plupart un retard mental associé à leurs troubles, des différences de QI entre l'échantillon avec TSA et l'échantillon contrôle étaient inévitables.

Le fait que nos résultats soient confinés au cortex auditif indique que cette stratégie était utile. L'observation de résultats similaires ou proches chez les sujets dyslexiques, dont le QI est équivalent à ceux des sujets contrôles, prouve en grande partie que les résultats obtenus entre le groupe avec TSA et le groupe contrôle sont dus aux troubles du langage et non à la différence de QI entre les deux groupes.

11.3. Mouvements de tête

Les sujets atteints de troubles du spectre autistique ont plus de difficultés à rester immobiles que des sujets non affectés. Ces mouvements dans le scanner créent des artefacts dans les enregistrements d'IRM et d'EEG et sont susceptibles d'engendrer des différences artefactuelles entre groupes (Pelphrey and Deen 2012). Afin d'éliminer cette possibilité, nous avons :

- (i) exclu les sujets ayant montré de trop nombreux artefacts de mouvements ;
- (ii) exclu de nos analyses les périodes de mouvements dans les enregistrements EEG ;
- (iii) corrigé les mouvements dans les données IRM grâce à un processus standard de réalignement (SPM) et un logiciel (*ArtRepair*) utilisant un algorithme particulier pour améliorer la correction des mouvements chez les sujets cliniques (<http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/artrepair-software.html>).
- (iv) vérifié à l'aide du logiciel *ArtRepair* que l'échantillon clinique ne contenait pas de données résiduelles aberrantes (pas d'*outlier*) ;
- (v) corrigé nos statistiques pour les paramètres de mouvements en les introduisant en tant que covariables de non-intérêt.

La combinaison des données EEG et IRMf rend de plus improbable le fait que les artefacts issus de deux sources différentes se reflètent précisément dans le cortex auditif.

11.4. Déficiats attentionnels

Les sujets atteints de dyslexie et les sujets atteints de troubles du spectre autistique montrent des déficits attentionnels (Knivsberg and Andreassen 2008; Polderman et al. 2014). Nous avons utilisé les enregistrements EEG pour vérifier que les sujets n'étaient pas endormis durant l'expérience. Néanmoins, nous n'avons pas pu nous assurer que les sujets sains et les sujets affectés maintenaient des niveaux d'attention auditive comparables. Il y a même des raisons de croire que si nos hypothèses que les sujets atteints de TSA et les sujets dyslexiques ont des capacités réduites à suivre le signal de parole dues à des anomalies oscillatoires, ces déficits seront au détriment du contrôle attentionnel. L'attention auditive est contrôlée par le réaligement en phase des oscillations lentes (Kayser 2009; Zion Golumbic et al. 2013). Conformément au modèle de sélection sensorielle proposé par Schroeder et Lakatos (Schroeder et al. 2008) décrit précédemment, le réaligement de phase des oscillations permet un contrôle de l'activité gamma (Sauseng et al. 2008), créant des périodes de haute excitabilité et de faible excitabilité neuronale. Dans le cas d'une perception audiovisuelle, les périodes d'excitabilité dans le cortex auditif primaire jouent un rôle d'amplificateur de l'*input* visuel (Schroeder et al. 2008). On peut ainsi s'attendre à ce que ces périodes de haute excitabilité coïncident avec les périodes attentionnelles auditives. D'un point de vue neurophysiologique, mécanismes attentionnels et suivi du signal de parole semblent fortement liés. Si les périodes d'excitabilité (d'échantillonnage de la parole) sont altérées dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie, il est légitime de penser que les mécanismes attentionnels langagiers le sont aussi.

11.5. La méthode de l'EEG et de l'IRM combinés

Nous avons utilisé la technique de l'EEG et l'IRM simultanés pour localiser les régions où les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale du cerveau co-varient avec les fluctuations d'amplitude de l'EEG. Bien que les liens neurophysiologiques entre le signal EEG et le signal IRM ne soient actuellement pas pleinement compris, il apparaissait utile de combiner la résolution spatiale de l'IRM et la résolution temporelle de l'EEG pour tester nos hypothèses.

L'électroencéphalographie (EEG) détecte des variations de potentiel électrique issues de larges ensembles de neurones (au minimum 50 000 neurones) déchargeant de façon synchrone. Le signal EEG est donc directement lié au traitement neuronal. Le principe de

l'EEG est de recueillir des signaux électriques à la surface du scalp à l'aide d'électrodes. Les signaux devant traverser une grande épaisseur d'os et de tissus divers, la condition d'enregistrement est l'alignement des cellules (Bear et al. 2005). L'activité EEG correspond donc à la sommation des activités électriques post-synaptiques des cellules pyramidales corticales alignées perpendiculairement au scalp (sous forme de mini-colonnes). La résolution spatiale de l'EEG est de l'ordre du centimètre. Spécifiquement, les activités oscillatoires thêta et gamma enregistrées grâce à la technique de l'EEG dénotent une activité impliquant les cellules pyramidales (Buzsáki et al. 2012).

L'IRM, contrairement à l'EEG, ne mesure pas directement l'activité neurale. Elle détecte les variations de propriétés magnétiques résultant des changements d'oxygénation du sang durant une activité neurale. Les liens neurophysiologiques entre le signal IRMf et l'activité neuronale qui la sous-tend fait encore l'objet de débats dans la communauté scientifique, d'autant que l'augmentation du signal BOLD est retardée de plusieurs secondes par rapport au pic d'activité neurale (Bandettini and Ungerleider 2001). Le signal BOLD est cependant davantage corrélé au champ local de potentiel qu'à l'activité neuronale unitaire ou multiple (potentiels d'action) (Bandettini and Ungerleider 2001; Logothetis et al. 2001). Cette observation suggère que l'effet BOLD reflète l'activité synaptique locale (Logothetis 2010).

En combinant les deux techniques, nous avons exploré la façon dont les fluctuations d'amplitude des oscillations thêta et gamma corrélaient avec l'activité synaptique locale dans le cortex auditif. Nous avons ainsi déterminé la fraction de l'effet BOLD liée à l'activité des cellules pyramidales aux rythmes thêta et gamma (Magri et al. 2012). La résolution temporelle de l'IRM étant faible, les enregistrements d'EEG et d'IRM combinés permettent d'explorer la corrélation entre les fluctuations lentes de l'amplitude des oscillations et le signal BOLD.

Conclusion générale

Les personnes atteintes de troubles du spectre autistique et les personnes dyslexiques montrent des difficultés langagières. La façon dont ces troubles du langage sont liés aux anomalies neurophysiologiques du traitement cortical de la parole demeure jusqu'ici une question ouverte. Grâce à un protocole d'EEG et d'IRM combinés permettant de localiser les régions dans lesquelles les fluctuations de l'activité corticale rythmique covarient avec l'activité synaptique, indexée par l'activité BOLD, nous avons montré que les troubles du spectre autistique et la dyslexie ont en commun un trouble de l'échantillonnage temporel de la parole.

L'activité corticale thêta et l'activité corticale gamma sont des oscillations cérébrales cruciales pour le décodage du signal de parole. L'activité thêta, en délimitant des fenêtres d'intégration temporelle d'une durée de l'ordre de la syllabe, permet une segmentation du signal de parole à l'échelle syllabique. L'activité thêta permet une analyse globale. Par un mécanisme de *nesting* (modulation d'amplitude), elle contraint l'activité gamma, ce qui se traduit par une réorganisation temporelle des potentiels d'action et par la délimitation de fenêtres d'intégration temporelle à l'échelle phonémique, permettant une analyse plus fine des détails acoustiques.

Dans l'autisme, l'activité corticale thêta et l'activité corticale gamma ne s'engagent pas de façon synergique en réponse au stimulus de parole. L'activité thêta dans le cortex auditif gauche échoue à suivre les modulations temporelles du signal de parole, compromettant la régulation de l'activité gamma. Ce déficit prédit la sévérité des troubles verbaux ainsi que les symptômes de l'autisme dans la population non affectée. Nous avons finalement mis en évidence que la connectivité basée sur les oscillations est altérée dans les troubles du spectre autistique entre le cortex auditif et les autres aires corticales impliquées dans le traitement du langage. Ces résultats suggèrent que les déficits de langage associés à l'autisme sont associés à un déséquilibre entre les oscillations lentes et les oscillations rapides et que cette anomalie compromet le lien entre l'entrée sensorielle et les représentations cognitives de haut ordre.

Dans la dyslexie, l'activité thêta joue son rôle de régulateur de l'activité gamma. Cette dernière diverge des normes physiologiques, entraînant un sur-échantillonnage à l'échelle phonémique.

Ces résultats sous-tendent le modèle théorique qui lie la coordination des oscillations corticales à l'intégration temporelle de l'entrée sensorielle. Ils ouvrent une voie vers la compréhension des mécanismes pathogénétiques précis sous-tendant une réactivité sensorielle anormale. L'altération des oscillations rapides (gamma) suggère un déficit de l'intégration temporelle à une échelle temporelle unique (l'échelle phonémique), conduisant à des désordres dans les processus d'abstraction du signal du langage. Le manque de coordination entre les oscillations lentes (thêta) et les oscillations rapides (gamma) suggère un déficit dans le traitement de l'information temporelle à deux échelles temporelles, conduisant à une désorganisation majeure du décodage du signal de parole et à une incapacité à manipuler les représentations mentales du signal de parole. Le lien entre phénotype langagier et neurophysiologie mérite d'être approfondi. L'étude des corrélations entre nos données et les scores de performances langagières chez les sujets dyslexiques permettra dans un premier temps d'affiner nos résultats. Il est intéressant de réfléchir quant à la pertinence d'une étude sur les oscillations corticales sur une population atteinte de troubles du spectre autistique capable d'être soumise à une batterie de tests langagiers. Cette population aura inévitablement un QI élevé et un langage développé, suggérant des troubles de perception de la parole peu sévères, et peut-être même compensés.

Nos résultats sont susceptibles de représenter une entrée possible vers le traitement clinique. De récentes méthodes permettent de moduler l'activité oscillatoire de manière focale, comme par exemple le *neuro-feedback* ou la stimulation transcrâniale non invasive (Engelhard et al. 2013). Ces méthodes laissent présager d'une réorientation fréquentielle possible des activités oscillatoires dans les troubles du spectre autistique et la dyslexie.

Bibliographie

- Abell F, Krams M, Ashburner J, Passingham R, Friston K, Frackowiak R, Happé F, Frith C, Frith U. 1999. The neuroanatomy of autism: a voxel-based whole brain analysis of structural scans. *Neuroreport*. 10:1647–1651.
- Abrams DA, Lynch CJ, Cheng KM, Phillips J, Supekar K, Ryali S, Uddin LQ, Menon V. 2013. Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 110:12060–12065.
- Ackerman P, Dykman R. 1993. Phonological processes, confrontational naming, and immediate memory in dyslexia. *J Learn Disabil*. 26:597–609.
- Adlard A, Hazan V. 1998. Speech perception in children with specific reading difficulties (dyslexia). *Quarterly J Exp Psychol A, Hum Exp Psychol*. 51:153–177.
- Ahissar E, Nagarajan S, Ahissar M, Protopapas A, Mahncke H, Merzenich M. 2001. Speech comprehension is correlated with temporal response patterns recorded from auditory cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 98:13367–13372.
- Ainsworth M, Lee S, Cunningham MO, Roopun AK, Traub RD, Kopell NJ, Whittington M a. 2011. Dual γ rhythm generators control interlaminar synchrony in auditory cortex. *J Neurosci*. 31:17040–17051.
- Alcantara J, Weisblatt E, Moore B, Bolton P. 2004. Speech-in-noise perception in high-functioning individuals with autism or Asperger ' s syndrome. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 6:1107–1114.
- Altarelli I, Leroy F, Monzalvo K, Fluss J, Billard C, Dehaene-Lambertz G, Galaburda AM, Ramus F. 2014. Planum temporale asymmetry in developmental dyslexia: Revisiting an old question. *Hum Brain Mapp*. 5735:5717–5735.
- Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW. 2008. Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*. 31:137–145.
- American Psychiatric Association (APA). 1994. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. Washington: DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (APA). 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed.
- American Speech-Language-Hearing Association. 1993. No [WWW Document]. *Defin Commun Disord Var*. URL <http://www.asha.org/policy/RP1993-00208/>
- Andrews W, Barber M, Hernandez-Miranda LR, Xian J, Rakic S, Sundaresan V, Rabbitts TH, Pannell R, Rabbitts P, Thompson H, Erskine L, Murakami F, Parnavelas JG. 2008. The role of Slit-Robo signaling in the generation, migration and morphological differentiation of cortical interneurons. *Dev Biol*. 313:648–658.

- Andrews W, Liapi A, Plachez C, Camurri L, Zhang J, Mori S, Murakami F, Parnavelas JG, Sundaresan V, Richards LJ. 2006. Robo1 regulates the development of major axon tracts and interneuron migration in the forebrain. *Development*. 133:2243–2252.
- Arnal LH, Giraud AL. 2012. Cortical oscillations and sensory predictions. *Trends Cogn Sci*. 16:390–398.
- Arnal LH, Wyart V, Giraud A-L. 2011. Transitions in neural oscillations reflect prediction errors generated in audiovisual speech. *Nat Neurosci*. 14:797–801.
- Arns M, Peters S, Breteler R, Verhoeven L. 2007. Different brain activation patterns in dyslexic children: evidence from EEG power and coherence patterns for the double-deficit theory of dyslexia. *J Integr Neurosci*. 6:175–190.
- Babiloni C, Stella G, Buffo P, Vecchio F, Onorati P, Muratori C, Miano S, Gheller F, Antonaci L, Albertini G, Rossini PM. 2012. Cortical sources of resting state EEG rhythms are abnormal in dyslexic children. *Clin Neurophysiol*. 123:2384–2391.
- Baddeley A. 2000. The episodic buffer : a new component of working memory ? *Trends Cogn Sci*. 4:417–423.
- Baldeweg T. 2006. Repetition effects to sounds: Evidence for predictive coding in the auditory system. *Trends Cogn Sci*. 10:93–94.
- Bandettini P a, Ungerleider LG. 2001. From neuron to BOLD: new connections. *Nat Neurosci*. 4:864–866.
- Baron-Cohen S. 1991a. The autistic child's theory of mind: a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 30:285–297.
- Baron-Cohen S. 1991b. The theory of mind deficit in autism : How specific is it ? *British J Dev Psychol*. 9:301–314.
- Baron-Cohen S. 1995. *Mindblindness: An essay on autism and theory of mind*. MA: MIT Pr. ed. Cambridge.
- 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. *J Autism Dev Disord*. 31:5–17.
- Bastien-toniazzo M, Stroumza A, Cavé C. 2010. Current psychology letters An Exploratory Study Using the. *Integr Vlsi J*. 25.
- Bear M, Connors B, Pardiso M. 2005. *Neuroscience: Exploring the brain*. 2nd ed. Lippincott.
- Beaulieu C, Plewes C, Paulson LA, Roy D, Snook L, Concha L, Phillips L. 2005. Imaging brain connectivity in children with diverse reading ability. *Neuroimage*. 25:1266–1271.
- Bebko JM, Schroeder JH, Weiss JA. 2013. The McGurk Effect in Children With Autism and Asperger Syndrome. *Autism Res*. 7:50–59.

- Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. 2000. Voice-selective areas in human auditory cortex. 309–312.
- Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, Even A, Levy Y, Ben Sira L. 2007. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: A high b value DWI study. *Neuroimage*. 37:40–47.
- Benchenane K, Peyrache A, Khamassi M, Tierney PL, Gioanni Y, Battaglia FP, Wiener SI. 2010. Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron*. 66:921–936.
- Ben-Yudi G, Banai K, Ahissar M. 2004. Patterns of deficit in auditory temporal processing among dyslexic adults. *Neuroreport*. 15:7–11.
- Best M, Demb J. 1999. Normal planum temporale asymmetry in dyslexics with a magnocellular pathway deficit. *Neuroreport*. 10:607–612.
- Bishop D, Norbury C. 2008. Speech and language impairments. In: Rutter M et al, editor. *Child and Adolescent Psychiatry*. 5th, Black. ed. p. 782–801.
- Bishop DVM, Maybery M, Wong D, Maley A, Hill W, Hallmayer J. 2004. Are phonological processing deficits part of the broad autism phenotype? *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 128B:54–60.
- Blackstock E. 1978. Cerebral asymmetry and the development of early infantile autism. *J Autism Child Schizophr*. 8:339–353.
- Blakemore SJ, Tavassoli T, Calò S, Thomas RM, Catmur C, Frith U, Haggard P. 2006. Tactile sensitivity in Asperger syndrome. *Brain Cogn*. 61:5–13.
- Blatt GJ, Fitzgerald CM, Guptill JT, Booker AB, Kemper TL, Bauman ML. 2001. Density and Distribution of Hippocampal Neurotransmitter Receptors in Autism: An Autoradiographic Study. *J Autism Dev Disord*. 31:537–543.
- Bloom JS, Garcia-Barrera M a, Miller CJ, Miller SR, Hynd GW. 2013. Planum temporale morphology in children with developmental dyslexia. *Neuropsychologia*. 51:1684–1692.
- Boddaert N, Belin P, Chabane N, Poline J-B, Barthélémy, Catherine Mouren-Simeoni M-C, Samson Y, Brunelle F, Zilbovicius M. 2003. Perception of complex sounds: abnormal pattern of cortical activation in autism. *Am J Psychiatry*. 160:2057–2060.
- Boddaert N, Chabane N, Belin P, Ph D, Bourgeois M, Royer V, Barthelemy C, Philippe A, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. 2004. Perception of Complex Sounds in Autism : Abnormal Auditory Cortical Processing in Children. 3:2117–2120.
- Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet MH, Barthélémy C, Mouren MC, Artiges E, Samson Y, Brunelle F, Frackowiak R, Zilbovicius M. 2004. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: A voxel-based morphometry MRI study. *Neuroimage*. 23:364–369.

- Boets B, Op de Beeck HP, Vandermosten M, Scott SK, Gillebert CR, Mantini D, Bulthé J, Sunaert S, Wouters J, Ghesquière P. 2013. Intact but less accessible phonetic representations in adults with dyslexia. *Science*. 342:1251–1254.
- Bomba MD, Pang EW. 2004. Cortical auditory evoked potentials in autism: A review. *Int J Psychophysiol*. 53:161–169.
- Bonifazi P, Goldin M, Picardo M a, Jorquera I, Cattani a, Bianconi G, Represa a, Ben-Ari Y, Cossart R. 2009. GABAergic hub neurons orchestrate synchrony in developing hippocampal networks. *Science*. 326:1419–1424.
- Bonilha L, Cendes F, Rorden C, Eckert M, Dalgalarondo P, Li LM, Steiner CE. 2008. Gray and white matter imbalance - Typical structural abnormality underlying classic autism? *Brain Dev*. 30:396–401.
- Bonnel A, McAdams S, Smith B, Berthiaume C, Bertone A, Ciocca V, Burack JA, Mottron L. 2010. Enhanced pure-tone pitch discrimination among persons with autism but not Asperger syndrome. *Neuropsychologia*. 48:2465–2475.
- Bonnel A, Mottron L, Peretz I, Trudel M, Gallun E, Bonnel A-M. 2003. Enhanced pitch sensitivity in individuals with autism: a signal detection analysis. *J Cogn Neurosci*. 15:226–235.
- Bouvet L, Simard-Meilleur AA, Paignon A, Mottron L, Donnadieu S. 2014. Auditory local bias and reduced global interference in autism. *Cognition*. 131:367–372.
- Bowers P, Steffy R, Tate E. 1988. Comparison of the effects of I.Q. control methods on memory and naming speed predictors of reading disabilities. *Read Res Quaterly*. 13:304–319.
- Bowers PG, Swanson LB. 1991. Naming speed deficits in reading disability: Multiple measures of a singular process. *J Exp Child Psychol*. 51:195–219.
- Braeutigam S, Swithenby SJ, Bailey AJ. 2008. Contextual integration the unusual way: a magnetoencephalographic study of responses to semantic violation in individuals with autism spectrum disorders. *Eur J Neurosci*. 27:1026–1036.
- Braitenberg V. 2001. Brain Size and Number of Neurons : An Exercise in Synthetic Neuroanatomy. 10:71–77.
- Brambati S, Termine C, Ruffino M, Stella G, Fazio F, Capp S, Perani D. 2004. Regional reductions of gray matter volume in familial dyslexia. *Neurology*. 63:742–745.
- Brock J, Brown CC, Boucher J, Rippon G. 2002. The temporal binding deficit hypothesis of autism. *Dev Psychopathol*. 14:209–224.
- Brown W, Eliez S, Menon V, Rumsey J, White C, Reiss A. 2001. Preliminary evidence of widespread morphological variations of the brain in dyslexia. *Neurology*. 56:781–783.

- Brun CC, Nicolson R, Leporé N, Chou YY, Vidal CN, DeVito TJ, Drost DJ, Williamson PC, Rajakumar N, Toga AW, Thompson PM. 2009. Mapping brain abnormalities in boys with autism. *Hum Brain Mapp.* 30:3887–3900.
- Bruneau N, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, Adrien JL, Barthélémy C. 2003. Cortical auditory processing and communication in children with autism: Electrophysiological/behavioral relations. *Int J Psychophysiol.* 51:17–25.
- Brunel N, Wang X-J. 2003. What determines the frequency of fast network oscillations with irregular neural discharges. Synaptic dynamics and excitation-inhibition balance. *J Neurophysiol.* 90:415–430.
- Brunswick N, Mccrory E, Price C, Frith C, Frith U. 1999. Explicit and implicit processing of words and pseudowords by adult developmental dyslexics A search for Wernicke ' s Wortschatz ? *Brain.* 122:1901–1917.
- Buard I, Rogers SJ, Hepburn S, Kronberg E, Rojas DC. 2013. Altered oscillation patterns and connectivity during picture naming in autism. *Front Hum Neurosci.* 7:742.
- Buchholz J, McKone E. 2004. Adults with dyslexia show deficits on spatial frequency doubling and visual attention tasks. *Dyslexia.* 10:24–43.
- Buxbaum JD, Silverman JM, Smith CJ, Greenberg D, Kilifarski M, Reichert J, Cook EH, Fang Y, Song C-Y, Vitale R. 2002. Association between a GABRB3 polymorphism and autism. *Mol Psychiatry.* 7:311–316.
- Buxhoeveden DP, Casanova MF. 2002. The minicolumn hypothesis in neuroscience. *Brain.* 125:935–951.
- Buxhoeveden DP, Semendeferi K, Buckwalter J, Schenker N, Switzer R, Courchesne E. 2006. Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 32:483–491.
- Buzsáki G, Anastassiou C a, Koch C. 2012. The origin of extracellular fields and currents-- EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci.* 13:407–420.
- Buzsáki G, Wang X-J. 2012. Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annu Rev Neurosci.* 35:203–225.
- Cannon J, McCarthy MM, Lee S, Lee J, Börgers C, Whittington M a, Kopell N. 2014. Neurosystems: brain rhythms and cognitive processing. *Eur J Neurosci.* 39:705–719.
- Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, Berger MS, Barbaro NM, Knight RT. 2006. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science.* 313:1626–1628.
- Cao F, Bitan T, Chou T, Burman DD, Booth JR. 2009. Deficient orthographic and phonological representations in children with dyslexia revealed by brain activation patterns. *J Neurosci.* 29:1041–1050.

- Carper R a., Courchesne E. 2005. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry*. 57:126–133.
- Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. 2002. Cerebral Lobes in Autism: Early Hyperplasia and Abnormal Age Effects. *1051:1038–1051*.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, Roy E. 2002. Neuronal Density and Architecture (Gray Level Index) in the Brains of Autistic Patients. *J Child Neurol*. 17:515–521.
- Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE RE. 2002. Minicolumnar pathology in autism. *Neurology*. 58:428–432.
- Castles a, Datta H, Gayan J, Olson RK. 1999. Varieties of developmental reading disorder: genetic and environmental influences. *J Exp Child Psychol*. 72:73–94.
- Chandrasekaran C, Trubanova A, Stillitano S, Caplier A, Ghazanfar A a. 2009. The natural statistics of audiovisual speech. *PLoS Comput Biol*. 5.
- Chen Y, Norton DJ, McBain R, Gold J, Frazier J a, Coyle JT. 2012. Enhanced local processing of dynamic visual information in autism: evidence from speed discrimination. *Neuropsychologia*. 50:733–739.
- Cheng W, Rolls ET, Gu H, Zhang J, Feng J. 2015. Autism: reduced connectivity between cortical areas involved in face expression, theory of mind, and the sense of self. *Brain*. 1–12.
- Chi T, Gao Y, Guyton MC, Ru P, Shamma S a. 1999. Spectro-temporal modulation transfer functions and speech intelligibility. *J Acoust Soc Am*. 106:2719–2732.
- Chung MK, Dalton KM, Alexander AL, Davidson RJ. 2004. Less white matter concentration in autism: 2D voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 23:242–251.
- Clarke AR, Barry RJ, McCarthy R, Selikowitz M. 1994. EEG analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder and comorbid reading disabilities. *J Learn Disabil*. 35:276–285.
- Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, Barry RJ. 2008. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*. 119:1002–1009.
- Corbera S, Escera C, Artigas J. 2006. Impaired duration mismatch negativity in developmental dyslexia. *Neuroreport*. 17:1051–1055.
- Cornew L, Roberts TPL, Blaskey L, Edgar JC. 2012. Resting-state oscillatory activity in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 42:1884–1894.
- Courchesne E, Carper R, Akshoomoff N. 2003. Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA*. 290:337–344.

- Courchesne E, Karns C, Davis H, Ziccardi R, Carper R, Tigue Z, Chisum H, Moses P, Pierce K, Lord C, Lincoln A, Pizzo S, Schreibman L, Haas R, Akshoomoff N, Courchesne R. 2001. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*. 57:245–254.
- Courchesne E, Pierce K. 2005. Brain overgrowth in autism during a critical time in development: Implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *Int J Dev Neurosci*. 23:153–170.
- Dahlgren S, Gillberg C. 1989. Symptoms in the first two years of life. A preliminary population study of infantile autism. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 238:169–174.
- Darki F, Peyrard-Janvid M, Matsson H, Kere J, Klingberg T. 2012. Three dyslexia susceptibility genes, *DYX1C1*, *DCDC2*, and *KIAA0319*, affect temporo-parietal white matter structure. *Biol Psychiatry*. 72:671–676.
- Dawes P, Sirimanna T, Burton M, Vanniasegaram I, Tweedy F, Bishop DVM. 2009. Temporal auditory and visual motion processing of children diagnosed with auditory processing disorder and dyslexia. *Ear Hear*. 30:675–686.
- Dawson G, Toth K, Abbott R, Osterling J, Munson J, Estes A, Liaw J. 2004. Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. *Dev Psychol*. 40:271–283.
- DeFries JC, Fulker DW, LaBuda MC. 1987. Evidence for a genetic aetiology in reading disability of twins. *Nature*. 329:537–539.
- Delattre PC, Liberman AM, Cooper FS. 1955. Acoustic Loci and Transitional cues for consonants.pdf. 27:769–773.
- Dementieva Y a., Vance DD, Donnelly SL, Elston L a., Wolpert CM, Ravan S a., DeLong GR, Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML. 2005. Accelerated head growth in early development of individuals with autism. *Pediatr Neurol*. 32:102–108.
- Denckla M, Rudel R. 1976. Rapid “automatized” naming (R.A.N): dyslexia differentiated from other learning disabilities. *Neuropsychologia*. 14:471–479.
- Deutsch C, Joseph R. 2003. Brief report: cognitive correlates of enlarged head circumference in children with autism. *J Autism Dev Disord*. 33:209–215.
- Deutsch G, Dougherty R, Bammer R, Siok W, Gabrieli J, Wandell B. 2005. Children’s reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex*. 41:354–363.
- Dinstein I, Heeger DJ, Lorenzi L, Minshew NJ, Malach R, Behrmann M. 2012. Unreliable evoked responses in autism. *Neuron*. 75:981–991.
- Doelling KB, Arnal LH, Ghitza O, Poeppel D. 2014. Acoustic landmarks drive delta-theta oscillations to enable speech comprehension by facilitating perceptual parsing. *Neuroimage*. 85 Pt 2:761–768.

- Dole M, Meunier F, Hoen M. 2013. Gray and White Matter Distribution in Dyslexia: A VBM Study of Superior Temporal Gyrus Asymmetry. *PLoS One*. 8:1–14.
- Duffy F, Denckla M, Bartels P, Sandini G. 1980. Dyslexia: regional differences in brain electrical activity by topographic mapping. *Ann Neurol*. 7:412–420.
- Dunn LM, Thériault CM, Dunn LM. 1993. Echelle de vocabulaire en images Peabody (EVIP). Psychan. ed. Toronto.
- Dunn M a., Gomes H, Gravel J. 2008. Mismatch negativity in children with autism and typical development. *J Autism Dev Disord*. 38:52–71.
- Edgar JC, Khan SY, Blaskey L, Chow VY, Rey M, Gaetz W, Cannon KM, Monroe JF, Cornew L, Qasmieh S, Liu S, Welsh JP, Levy SE, Roberts TPL. 2013. Neuromagnetic Oscillations Predict Evoked-Response Latency Delays and Core Language Deficits in Autism Spectrum Disorders. *J Autism Dev Disord*.
- Eicher JD, Gruen JR. 2014. Language Impairment and Dyslexia Genes Influence Language Skills in Children With Autism Spectrum Disorders. *Autism Res*. 1–6.
- Eliez S, Rumsey J, Giedd J, Schmitt J, Patwardhan A, Reiss A. 2000. Morphological alteration of temporal lobe gray matter in dyslexia: an MRI study. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip*. 41:637–644.
- Elliott TM, Theunissen FE. 2009. The modulation transfer function for speech intelligibility. *PLoS Comput Biol*. 5.
- Elsabbagh M, Volein A, Csibra G, Holmboe K, Garwood H, Tucker L, Krljes S, Baron-Cohen S, Bolton P, Charman T, Baird G, Johnson MH. 2009. Neural correlates of eye gaze processing in the infant broader autism phenotype. *Biol Psychiatry*. 65:31–38.
- Engelhard B, Ozeri N, Israel Z, Bergman H, Vaadia E. 2013. Inducing γ oscillations and precise spike synchrony by operant conditioning via brain-machine interface. *Neuron*. 77:361–375.
- Eyler LT, Pierce K, Courchesne E. 2012. A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain*. 135:949–960.
- Facoetti A, Zorzi M, Cestnick L, Lorusso L, Molteni M, Paganoni P, Umiltà C, Mascetti G. 2006. No TitleThe relationship between visuo-spatial attention and nonword reading in developmental dyslexia. *Cogn Neuropsychol*. 23:841–855.
- Falter CM, Elliott M a, Bailey AJ. 2012. Enhanced visual temporal resolution in autism spectrum disorders. *PLoS One*. 7:e32774.
- Fatemi SH, Folsom TD, Reutiman TJ, Thuras PD. 2009. Expression of GABAB receptors is altered in brains of subjects with autism. 54:1001–1010.

- Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. 2002. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry*. 52:805–810.
- Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Thuras PD. 2009. GABAA receptor downregulation in brains of subjects with autism. *J Autism Dev Disord*. 39:223–230.
- Fatemi SH, Snow A V., Stary JM, Araghi-Niknam M, Reutiman TJ, Lee S, Brooks AI, Pearce D a. 2005. Reelin signaling is impaired in autism. *Biol Psychiatry*. 57:777–787.
- Ferri R, Elia M, Agarwal N, Lanuzza B, Musumeci S a., Pennisi G. 2003. The mismatch negativity and the P3a components of the auditory event-related potentials in autistic low-functioning subjects. *Clin Neurophysiol*. 114:1671–1680.
- Fombonne E, Rogé B, Claverie J, Courty S, Frémolle J. 1999. Microcephaly and macrocephaly in autism. *J Autism Dev Disord*. 29:113–119.
- France SJ, Rosner BS, Hansen PC, Calvin C, Talcott JB, Richardson a J, Stein JF. 2002. Auditory frequency discrimination in adult developmental dyslexics. *Percept Psychophys*. 64:169–179.
- Frederickson N, Frith U, Reason R. 1997. *Phonological Assessment Battery*. nferNelson. ed. Windsor, UK.
- Fries P. 2009. The model- and the data-gamma. *Neuron*. 64:601–602.
- Frith U, Happé F. 1994a. Autism : beyond “ theory of mind .” 50:115–132.
- Frith U, Happé F. 1994b. Language and communication in autistic disorders. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 346:97–115.
- Gaab N, Gabrieli JDE, Deutsch GK, Tallal P, Temple E. 2007. Neural correlates of rapid auditory processing are disrupted in children with developmental dyslexia and ameliorated with training: an fMRI study. *Restor Neurol Neurosci*. 25:295–310.
- Gaffrey MS, Kleinhans NM, Haist F, Akshoomoff N, Campbell A, Courchesne E, Müller R-A. 2007. Atypical [corrected] participation of visual cortex during word processing in autism: an fMRI study of semantic decision. *Neuropsychologia*. 45:1672–1684.
- Galaburda a M, Kemper TL. 1979. Cytoarchitectonic abnormalities in developmental dyslexia: a case study. *Ann Neurol*. 6:94–100.
- Galaburda a M, Sherman GF, Rosen GD, Aboitiz F, Geschwind N. 1985. Developmental dyslexia: four consecutive patients with cortical anomalies. *Ann Neurol*. 18:222–233.
- Gandal MJ, Edgar JC, Ehrlichman RS, Mehta M, Roberts TPL, Siegel SJ. 2010. Validating γ oscillations and delayed auditory responses as translational biomarkers of autism. *Biol Psychiatry*. 68:1100–1106.

- Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea C a, Goldberg AP, Lee AB, Mahajan M, Manaa D, Pawitan Y, Reichert J, Ripke S, Sandin S, Sklar P, Svantesson O, Reichenberg A, Hultman CM, Devlin B, Roeder K, Buxbaum JD. 2014. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat Genet.* 46:881–885.
- Gepner B, Mestre D. 2002. Rapid visual-motion integration deficit in autism. *Trends Cogn Sci.* 6:455.
- Gepner B, Mestre D, Masson G, de Schonen S. 1995. Postural effects of motion vision in young autistic children. *Neuroreport.* 6:1211–1214.
- Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, Barthélémy C, Brunelle F, Samson Y, Zilbovicius M. 2004. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat Neurosci.* 7:801–802.
- Geschwind N, Levitsky W. 1968. Human Brain: Left-Right Asymmetries in Temporal Speech Region. *Science (80-).* 161:186–187.
- Ghitza O. 2011. Linking speech perception and neurophysiology: speech decoding guided by cascaded oscillators locked to the input rhythm. *Front Psychol.* 2:130.
- Ghitza O. 2012. On the role of theta-driven syllabic parsing in decoding speech: intelligibility of speech with a manipulated modulation spectrum. *Front Psychol.* 3:238.
- Gibson L, Hogben J, Fletcher J. 2006. Visual and auditory processing and component reading skills in developmental dyslexia. *Cogn Neuropsychol.* 23:621–642.
- Gilbert G, Bergeras I, Voillery D, Lorenzi C. 2007. Effects of periodic interruptions on the intelligibility of speech based on temporal fine-structure or envelope cues. *J Acoust Soc Am.* 122:1336.
- Gillberg C, Coleman M. 2000. *The Biology of the Autistic Syndromes.* 3rd editio. ed. Cambridge.
- Giraud A-L, Kleinschmidt A, Poeppel D, Lund TE, Frackowiak RSJ, Laufs H. 2007. Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production. *Neuron.* 56:1127–1134.
- Giraud A-L, Poeppel D. 2012. Cortical oscillations and speech processing: emerging computational principles and operations. *Nat Neurosci.* 15:511–517.
- Giraud A-L, Ramus F. 2013. Neurogenetics and auditory processing in developmental dyslexia. *Curr Opin Neurobiol.* 23:37–42.
- Gomes E, Pedroso FS. 2008. Auditory hypersensitivity in the autistic spectrum disorder. 20:279–284.
- Gomes E, Rotta NT, Pedroso FS, Sleifer P, Danesi MC. 2004. Auditory hypersensitivity in children and teenagers with autistic spectrum disorder. *Arq Neuropsiquiatr.* 62:797–801.

- Gomot M, Blanc R, Clery H, Roux S, Barthelemy C, Bruneau N. 2011. Candidate electrophysiological endophenotypes of hyper-reactivity to change in autism. *J Autism Dev Disord.* 41:705–714.
- Gomot M, Giard M-H, Adrien J-L, Barthelemy C, Bruneau N. 2002. Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning. *Psychophysiology.* 39:577–584.
- Gonda Y, Andrews WD, Tabata H, Namba T, Parnavelas JG, Nakajima K, Kohsaka S, Hanashima C, Uchino S. 2013. Robo1 regulates the migration and laminar distribution of upper-layer pyramidal neurons of the cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 23:1495–1508.
- Goswami U, Thomson J, Richardson U, Stainthorp R, Hughes D, Rosen S, Scott SK. 2002. Amplitude envelope onsets and developmental dyslexia : A new hypothesis. 99:10911–10916.
- Goswami U, Wang H-LS, Cruz A, Fosker T, Mead N, Huss M. 2011. Language-universal sensory deficits in developmental dyslexia: English, Spanish, and Chinese. *J Cogn Neurosci.* 23:325–337.
- Gravel J, Dunn M, Lee W, Ellis M. 2006. Peripheral audition of children on the autistic spectrum. *Ear Hear.* 27:299–312.
- Greenberg S. 1999. Speaking in shorthand - a syllable-centric perspective for understanding pronunciation variation. *Speech Commun.* 29:159–176.
- Groen WB, van Orsouw L, Huurne N Ter, Swinkels S, van der Gaag R-J, Buitelaar JK, Zwiers MP. 2009. Intact spectral but abnormal temporal processing of auditory stimuli in autism. *J Autism Dev Disord.* 39:742–750.
- Groen WB, Zwiers MP, van der Gaag RJ, Buitelaar JK. 2008. The phenotype and neural correlates of language in autism: An integrative review. *Neurosci Biobehav Rev.* 32:1416–1425.
- Gross J, Hoogenboom N, Thut G, Schyns P, Panzeri S, Belin P, Garrod S. 2013. Speech rhythms and multiplexed oscillatory sensory coding in the human brain. *PLoS Biol.* 11:e1001752.
- Hämäläinen J a., Leppänen PHT, Eklund K, Thomson J, Richardson U, Guttorm TK, Witton C, Poikkeus a.-M, Goswami U, Lyytinen H. 2009. Common variance in amplitude envelope perception tasks and their impact on phoneme duration perception and reading and spelling in Finnish children with reading disabilities. *Appl Psycholinguist.* 30:511.
- Hämäläinen J a., Leppänen PHT, Guttorm TK, Lyytinen H. 2007. N1 and P2 components of auditory event-related potentials in children with and without reading disabilities. *Clin Neurophysiol.* 118:2263–2275.
- Hämäläinen J a., Rupp A, Soltész F, Szücs D, Goswami U. 2012. Reduced phase locking to slow amplitude modulation in adults with dyslexia: An MEG study. *Neuroimage.* 59:2952–2961.

- Hämäläinen J, Leppänen PHT, Torppa M, Müller K, Lyytinen H. 2005. Detection of sound rise time by adults with dyslexia. *Brain Lang.* 94:32–42.
- Han J, Mody M, Seppo PA. 2012. Gamma phase-locking modulated by phonological contrast during auditory comprehension in reading disability. *Neuroreport.* 23:851–856.
- Harada M, Taki MM, Nose A, Kubo H, Mori K, Nishitani H, Matsuda T. 2011. Non-invasive evaluation of the GABAergic/glutamatergic system in autistic patients observed by MEGA-editing proton MR spectroscopy using a clinical 3 Tesla instrument. *J Autism Dev Disord.* 41:447–454.
- Harris GJ, Chabris CF, Clark J, Urban T, Aharon I, Steele S, McGrath L, Conouris K, Tager-Flusberg H. 2006. Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging. *Brain Cogn.* 61:54–68.
- Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Smith RG, Piven J. 2006. Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biol Psychiatry.* 59:1–6.
- Heath SM, Bishop DVM, Hogben JH, Roach NW. 2006. Psychophysical indices of perceptual functioning in dyslexia: A psychometric analysis. *Cogn Neuropsychol.* 23:905–929.
- Heaton P. 2005. Interval and contour processing in autism. *J Autism Dev Disord.* 35:787–793.
- Heiervang E, Hugdahl K, Steinmetz H, Smievoll AI, Stevenson J, Lund A, Ersland L, Lundervold A. 2000. Planum temporale, planum parietale and dichotic listening in dyslexia. *Neuropsychologia.* 38:1704–1713.
- Henry MJ, Obleser J. 2012. Frequency modulation entrains slow neural oscillations and optimizes human listening behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 109:20095–20100.
- Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT, Ziegler D a., Makris N, Kennedy DN, Lange NT, Chabris CF, Bakardjiev A, Hodgson J, Takeoka M, Tager-Flusberg H, Caviness VS. 2002. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol.* 52:588–596.
- Herbert MR, Ziegler D a., Deutsch CK, O’Brien LM, Kennedy DN, Filipek P a., Bakardjiev a. I, Hodgson J, Takeoka M, Makris N, Caviness VS. 2005. Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: A nested whole-brain analysis. *Brain.* 128:213–226.
- Herbert MR, Ziegler D a., Deutsch CK, O’Brien LM, Lange N, Bakardjiev a., Hodgson J, Adrien KT, Steele S, Makris N, Kennedy D, Harris GJ, Caviness VS. 2003. Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain.* 126:1182–1192.
- Herbert MR, Ziegler D a., Makris N, Filipek P a., Kemper TL, Normandin JJ, Sanders H a., Kennedy DN, Caviness VS. 2004. Localization of White Matter Volume Increase in Autism and Developmental Language Disorder. *Ann Neurol.* 55:530–540.

- Herry C, Bach DR, Esposito F, Di Salle F, Perrig WJ, Scheffler K, Lüthi A, Seifritz E. 2007. Processing of temporal unpredictability in human and animal amygdala. *J Neurosci.* 27:5958–5966.
- Hickok G, Poeppel D. 2004. Dorsal and ventral streams: a framework for understanding aspects of the functional anatomy of language. *Cognition.* 92:67–99.
- Hoefl F, Meyler A, Hernandez A, Juel C, Taylor-Hill H, Martindale JL, McMillon G, Kolchugina G, Black JM, Faizi A, Deutsch GK, Siok WT, Reiss AL, Whitfield-Gabrieli S, Gabrieli JDE. 2007. Functional and morphometric brain dissociation between dyslexia and reading ability. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 104:4234–4239.
- Horwitz B, Rumsey JM, Donohue BC. 1998. Functional connectivity of the angular gyrus in normal reading and dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95:8939–8944.
- Hutsler J, Galuske RA. 2003. Hemispheric asymmetries in cerebral cortical networks. *Trends Neurosci.* 26:429–435.
- Hutsler JJ, Zhang H. 2010. Increased dendritic spine densities on cortical projection neurons in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 1309:83–94.
- Hynd GW, Semrud-Clikeman M, Lorys AR, Novey ES, Eliopoulos D. 1990. Brain Morphology in Developmental Dyslexia and Attention Deficit Disorder/Hyperactivity. *Arch Neurol.* 47.
- Iles J, Walsh V, Richardson a. 2000. Visual search performance in dyslexia. *177:163–177.*
- Ingram T. 1970. The nature of dyslexia. In: Early experience and visual information procession in reading disorders. National A. ed. Washington DC.
- Jacot-Descombes S, Uppal N, Wicinski B, Santos M, Schmeidler J, Giannakopoulos P, Heinsen H, Heinsein H, Schmitz C, Hof PR. 2012. Decreased pyramidal neuron size in Brodmann areas 44 and 45 in patients with autism. *Acta Neuropathol.* 124:67–79.
- Jamain S, Betancur C, Quach H, Philippe a, Fellous M, Giros B, Gillberg C, Leboyer M, Bourgeron T. 2002. Linkage and association of the glutamate receptor 6 gene with autism. *Mol Psychiatry.* 7:302–310.
- Jamain S, Quach H, Betancur C, Råstam M, Colineaux C, Gillberg IC, Soderstrom H, Giros B, Leboyer M, Gillberg C, Bourgeron T. 2003. Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nat Genet.* 34:27–29.
- Jansson-verkasalo E, Ceponiene R, Kielinen M, Suominen K. 2003. Deficient auditory processing in children with Asperger Syndrome , as indexed by event-related potentials. *338:197–200.*
- Jansson-Verkasalo E, Kujala T, Jussila K, Mattila ML, Moilanen I, Näätänen R, Suominen K, Korpilahti P. 2005. Similarities in the phenotype of the auditory neural substrate in children with Asperger syndrome and their parents. *Eur J Neurosci.* 22:986–990.

- Jarrold C, Gilchrist ID, Bender A. 2005. Embedded figures detection in autism and typical development: Preliminary evidence of a double dissociation in relationships with visual search. *Dev Sci.* 8:344–351.
- Jeffries S, Everatt J. 2004. Working memory: its role in dyslexia and other specific learning difficulties. *Dyslexia.* 10:196–214.
- Jolliffe T, Baron-Cohen S. 2001. A test of central coherence theory: can adults with high-functioning autism or Asperger syndrome integrate fragments of an object? *Cogn Neuropsychiatry.* 6:193–216.
- Just MA, Cherkassky VL, Keller T a, Minshew NJ. 2004. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain.* 127:1811–1821.
- Kanizsa G. 1976. Subjective contours. *Sci Am.* 234:48–52.
- Kanner L. 1943. Autistic Disturbance of Affective Contact. *Nerv Child.* 2:217–250.
- Kanner L. 1957. Early infantile autism, 1943-1955. *Psychiatr Res Rep.* 7:55–65.
- Kapoula Z, Bucci MP. 2007. Postural control in dyslexic and non-dyslexic children. *J Neurol.* 254:1174–1183.
- Karakaş S, Başar E. 1998. Early gamma response is sensory in origin: A conclusion based on cross-comparison of results from multiple experimental paradigms. *Int J Psychophysiol.* 31:13–31.
- Kasai K, Hashimoto O, Kawakubo Y, Yumoto M, Kamio S, Itoh K, Koshida I, Iwanami A, Nakagome K, Fukuda M, Yamasue H, Yamada H, Abe O, Aoki S, Kato N. 2005. Delayed automatic detection of change in speech sounds in adults with autism: A magnetoencephalographic study. *Clin Neurophysiol.* 116:1655–1664.
- Kayser C. 2009. Phase resetting as a mechanism for supramodal attentional control. *Neuron.* 64:300–302.
- Kayser C, Ince R a a, Panzeri S. 2012. Analysis of slow (theta) oscillations as a potential temporal reference frame for information coding in sensory cortices. *PLoS Comput Biol.* 8:e1002717.
- Kellerman G, Fan J, JM. G. 2005. Auditory abnormalities in autism: toward functional distinctions among findings. *CNS Spectr.* 10:748–756.
- Kemper TL, Bauman M. 1998. Neuropathology of infantile autism. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology.* 57(7), 645–655.
- Kemper, T. L., & Bauman, M. (1998). Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol.* 57:645–655.
- Kennedy DP, Semendeferi K, Courchesne E. 2007. No reduction of spindle neuron number in fronto-insular cortex in autism. *Brain Cogn.* 64:124–129.

- Keown CL, Shih P, Nair A, Peterson N, Mulvey ME, Müller R-A. 2013. Local Functional Overconnectivity in Posterior Brain Regions Is Associated with Symptom Severity in Autism Spectrum Disorders. *Cell Rep.* 5:567–572.
- Kern JK, Trivedi MH, Garver CR, Grannemann BD, Andrews A a, Savla JS, Johnson DG, Mehta J a, Schroeder JL. 2006. The pattern of sensory processing abnormalities in autism. *Autism.* 10:480–494.
- Khalifa S, Bruneau N, Rogé B, Georgieff N, Veuillet E, Adrien J-L, Barthélémy C, Collet L. 2004. Increased perception of loudness in autism. *Hear Res.* 198:87–92.
- Khan S, Gramfort A, Shetty NR, Kitzbichler MG, Ganesan S, Moran JM, Lee SM, Gabrieli JDE, Tager-Flusberg HB, Joseph RM, Herbert MR, Hämäläinen MS, Kenet T. 2013. Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 110:3107–3112.
- Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, Munesue T, Hashimoto T, Tsubokawa Y, Takahashi T, Suzuki M, Higashida H, Minabe Y. 2015. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder. *Soc Affect Cogn Neurosci.* 10:248–254.
- Kjelgaard MM, Tager-Flusberg H. 2001. An Investigation of Language Impairment in Autism: Implications for Genetic Subgroups. *Lang Cogn Process.* 16:287–308.
- Klimesch W, Doppelmayr M, Wimmer H, Willy G, Dai R, Jeremy S, Hutzler JJ. 2001. Alpha and beta band power changes in normal and dyslexic children. *Clin Neurophysiol.* 112:1186–1195.
- Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. 2007. EEG alpha oscillations: The inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev.* 53:63–88.
- Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. 2002. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 59:809–816.
- Klingberg T, Hedehus M, Temple E, Salz T, Gabrieli JD, Moseley ME, Poldrack R a. 2000. Microstructure of temporo-parietal white matter as a basis for reading ability: evidence from diffusion tensor magnetic resonance imaging. *Neuron.* 25:493–500.
- Klintwall L, Holm A, Eriksson M, Carlsson LH, Olsson MB, Hedvall A, Gillberg C, Fernell E. 2011. Sensory abnormalities in autism. A brief report. *Res Dev Disabil.* 32:795–800.
- Knaus T, Silver A, Dominick K, Schuring M, Lindgren K, Joseph R, Tager-flusberg H. 2010. Age-Related Changes in the Anatomy of Language Regions in Autism Spectrum Disorder. *Brain Imaging Behav.* 3:51–63.
- Knaus T, Silver A, Lindgren K, Hadjikhani N, Tager-Flusberg H. 2008. fMRI activation during a language task in adolescents with ASD. *J Int Neuropsychol Soc.* 14:967–979.
- Knivsberg A-M, Andreassen AB. 2008. Behaviour, attention and cognition in severe dyslexia. *Nord J Psychiatry.* 62:59–65.

- Krause CM, Korpilahti P, Pörnö B, Jäntti J, Lang HA. 1998. Automatic auditory word perception as measured by 40 Hz EEG responses. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 107:84–87.
- Krey JF, Dolmetsch RE. 2007. Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca²⁺ signaling. *Curr Opin Neurobiol.* 17:112–119.
- Kuhl PK, Kuhl PK, Coffey-corina S, Coffey-corina S, Padden D, Padden D, Dawson G, Dawson G. 2005. Links between social and linguistic processing of speech in children with autism: behavioural and electrophysiological measures. *Dev Sci.* 8:1–12.
- Kujala T. 2007. The role of early auditory discrimination deficits in language disorders. *J Psychophysiol.* 21:239–250.
- Kujala T, Kuuluvainen S, Saalasti S, Jansson-Verkasalo E, Wendt L Von, Lepistö T. 2010. Speech-feature discrimination in children with Asperger syndrome as determined with the multi-feature mismatch negativity paradigm. *Clin Neurophysiol.* 121:1410–1419.
- Kujala T, Lepistö T, Näätänen R. 2013. The neural basis of aberrant speech and audition in autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 37:697–704.
- Kujala T, Lovio R, Lepistö T, Laasonen M, Näätänen R. 2006. Evaluation of multi-attribute auditory discrimination in dyslexia with the mismatch negativity. *Clin Neurophysiol.* 117:885–893.
- Kujala T, Näätänen R. 2010. The adaptive brain: A neurophysiological perspective. *Prog Neurobiol.* 91:55–67.
- Kurita H. 1985. Infantile autism with speech loss before the age of thirty months. *Journal Am Acad Child Psychiatry.* 24:191–196.
- Lachmann T, Berti S, Kujala T, Schröger E. 2005. Diagnostic subgroups of developmental dyslexia have different deficits in neural processing of tones and phonemes. *Int J Psychophysiol.* 56:105–120.
- Lainhart JE, Piven J, Wzorek M, Landa R, Santangelo SL, Coon H, Folstein SE. 1997. Macrocephaly in children and adults with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 36:282–290.
- Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE. 2005. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol.* 94:1904–1911.
- Larsen J, Høien T, Lundberg I, Odegaard H. 1990. MRI evaluation of the size and symmetry of the planum temporale in adolescents with developmental dyslexia. *Brain Lang.* 39:289–301.
- Laufs H, Holt JL, Elfont R, Krams M, Paul JS, Krakow K, Kleinschmidt a. 2006. Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *Neuroimage.* 31:1408–1418.

- Leekam SR, Nieto C, Libby SJ, Wing L, Gould J. 2007. Describing the sensory abnormalities of children and adults with autism. *J Autism Dev Disord.* 37:894–910.
- Lefavrais P. 1967. Test de l'Alouette. Editions d. ed. Paris.
- Lehongre K, Morillon B, Giraud A-L, Ramus F. 2013. Impaired auditory sampling in dyslexia: further evidence from combined fMRI and EEG. *Front Hum Neurosci.* 7:454.
- Lehongre K, Ramus F, Villiermet N, Schwartz D, Giraud A-L. 2011. Altered low- γ sampling in auditory cortex accounts for the three main facets of dyslexia. *Neuron.* 72:1080–1090.
- Leonard CM, Eckert M a, Lombardino LJ, Oakland T, Kranzler J, Mohr CM, King WM, Freeman a. 2001. Anatomical risk factors for phonological dyslexia. *Cereb Cortex.* 11:148–157.
- Leonard CMK, Voeller KS, Lombardino LJ, Morris MK, Hynd GW, Alexander AW, Andersen HG, Garofalakis M, Honeyman JC, Mao JO, Agee F, Staab E. 1993. Anomalous Cerebral Structure in Dyslexia Revealed With Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol.* 50:461–469.
- Lepistö T, Kajander M, Vanhala R, Alku P, Huotilainen M, Näätänen R, Kujala T. 2008. The perception of invariant speech features in children with autism. *Biol Psychol.* 77:25–31.
- Lepistö T, Kujala T, Vanhala R, Alku P, Huotilainen M, Näätänen R. 2005. The discrimination of and orienting to speech and non-speech sounds in children with autism. *Brain Res.* 1066:147–157.
- Lepistö T, Silokallio S, Nieminen-von Wendt T, Alku P, Näätänen R, Kujala T. 2006. Auditory perception and attention as reflected by the brain event-related potentials in children with Asperger syndrome. *Clin Neurophysiol.* 117:2161–2171.
- Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, Sadoun T, Heinichen L, Toga AW. 2003. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb Cortex.* 13:728–735.
- Liberman a M, Cooper FS, Shankweiler DP, Studdert-Kennedy M. 1967. Perception of the speech code. *Psychol Rev.*
- Liberman A, Harris K, Hoffman H, Griffith B. 1957. The discrimination of speech sounds within and across phoneme boundaries. *J Exp Psychol.* 54:358–368.
- Linkersdörfer J, Lonnemann J, Lindberg S, Hasselhorn M, Fiebach CJ. 2012. Grey matter alterations co-localize with functional abnormalities in developmental dyslexia: An ALE meta-analysis. *PLoS One.* 7.
- Logothetis NK. 2010. Bold claims for optogenetics. *Nature.* 468:E3–E4; discussion E4–E5.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann a. 2001. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature.* 412:150–157.

- López-Bendito G, Flames N, Ma L, Fouquet C, Di Meglio T, Chedotal A, Tessier-Lavigne M, Marín O. 2007. Robo1 and Robo2 cooperate to control the guidance of major axonal tracts in the mammalian forebrain. *J Neurosci.* 27:3395–3407.
- Lord C, Paul R. 1997. Language and communication in autism. In: Volkmar DJC & FR, editor. *Handbook of autism and pervasive development disorders*. 2nd ed. New York: John Wiley.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. 1994. Autism Diagnostic Interview-Revised : A Revised Version of a Diagnostic Interview for Caregivers of Individuals with Possible Pervasive Developmental Disorders 1. 24.
- Lorenzi C, Dumont A, Füllgrabe C. 2000. Use of temporal envelope cues by children with developmental dyslexia. *J Speech Lang Hear Res.* 43:1367–1379.
- Luo H, Liu Z, Poeppel D. 2010. Auditory cortex tracks both auditory and visual stimulus dynamics using low-frequency neuronal phase modulation. *PLoS Biol.* 8:e1000445.
- Luo H, Poeppel D. 2007. Phase patterns of neuronal responses reliably discriminate speech in human auditory cortex. *Neuron.* 54:1001–1010.
- Ma DQ, Whitehead PL, Menold MM, Martin ER, Ashley-Koch a E, Mei H, Ritchie MD, Delong GR, Abramson RK, Wright HH, Cuccaro ML, Hussman JP, Gilbert JR, Pericak-Vance M a. 2005. Identification of significant association and gene-gene interaction of GABA receptor subunit genes in autism. *Am J Hum Genet.* 77:377–388.
- MacNeilage PF, Davis BL. 2001. Motor mechanisms in speech ontogeny: Phylogenetic, neurobiological and linguistic implications. *Curr Opin Neurobiol.* 11:696–700.
- Magri C, Schridde U, Murayama Y, Panzeri S, Logothetis NK. 2012. The amplitude and timing of the BOLD signal reflects the relationship between local field potential power at different frequencies. *J Neurosci.* 32:1395–1407.
- Manis FR, McBride-Chang C, Seidenberg MS, Keating P, Doi LM, Munson B, Petersen A. 1997. Are speech perception deficits associated with developmental dyslexia. *J Exp Child Psychol.* 66:211–235.
- Marendaz C, Valdois S, Walch J. 1996. Dyslexie développementale et attention visuo-spatiale. *L'Année Psychol.* 193–224.
- Marshall C, Snowling MJ, Bailey P. 2001. Rapid auditory processing and phonological ability in normal readers and readers with dyslexia. *J Speech Lang Hear Res.* 44:925–940.
- Marshall J, Newcombe F. 1973. Patterns of paralexia: a psycholinguistic approach. *J psycholinguistic Res.* 2:175–199.
- Martin J, Colé P, Leuwers C, Casalis S, Zorman M, Sprenger-Charolles L. 2010. Reading in French-speaking adults with dyslexia. *Ann Dyslexia.* 60:238–264.

- Martineau J, Roux S, Adrien J, Garreau B, Barthélémy C, Lelord G. 1992. Electrophysiological evidence of different abilities to form cross-modal associations in children with autistic behavior. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 82:60–66.
- Mason R a., Williams DL, Kana RK, Minshew N, Just MA. 2008. Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia.* 46:269–280.
- Mazeau M. 2005. *Neuropsychologie et troubles des apprentissages.* Masson. ed. Paris.
- McAnally KI, Stein JF. 1996. Auditory temporal coding in dyslexia. *Proc Biol Sci.* 263:961–965.
- McArthur GM, Bishop DVM. 2001. Auditory Perceptual Processing in People with Reading and Oral Language Impairments: Current Issues and Recommendations. *Dyslexia.* 7:150–170.
- McCaffery P, Deutsch CK. 2005. Macrocephaly and the control of brain growth in autistic disorders. *Prog Neurobiol.* 77:38–56.
- McFadden KL, Hepburn S, Winterrowd E, Schmidt GL, Rojas DC. 2012. Abnormalities in gamma-band responses to language stimuli in first-degree relatives of children with autism spectrum disorder: an MEG study. *BMC Psychiatry.* 12:213.
- Menell P, McAnally K, Stein J. 1999. Psychophysical sensitivity and physiological response to amplitude modulation in adult dyslexic listeners. *J Speech Lang Hear Res.* 42:797–803.
- Meng H, Smith SD, Hager K, Held M, Liu J, Olson RK, Pennington BF, John C, Gelernter J, Reilly-pol TO, Somlo S, Skudlarski P, Shaywitz SE, Shaywitz BA, Wang Y, Paramasivam M, Lo- JJ, Page GP, Gruen JR, Sastre M, Zimmer A, Defries JC. 2005. DCDC2 is associated with reading disability and modulates neuronal development in the brain. 102.
- Mengler ED, Hogben JH, Michie P, Bishop DVM. 2005. Poor frequency discrimination is related to oral language disorder in children: a psychoacoustic study. *Dyslexia.* 11:155–173.
- Moores E, Nicolson R, Fawcett A. 2003. Attention deficits in dyslexia: Evidence for an automatisisation deficit. *Eur J Cogn Psychol.* 15.
- Morillon B, Lehongre K, Frackowiak RSJ, Ducorps A, Kleinschmidt A. 2010. Neurophysiological origin of human brain asymmetry for speech and language.
- Mottron L, Burack J a., Iarocci G, Belleville S, Enns JT. 2003. Locally oriented perception with intact global processing among adolescents with high-functioning autism: Evidence from multiple paradigms. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 44:904–913.

- Mottron L, Dawson M, Soulières I, Hubert B, Burack J. 2006. Enhanced perceptual functioning in autism: An update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord.* 36:27–43.
- Mottron L, Peretz I, Belleville S, Rouleau N. 1999. Absolute pitch in autism. *Neurocase.* 5:485–501.
- Mottron L, Peretz I, Ménard E. 2000. Local and global processing of music in high-functioning persons with autism: beyond central coherence? *J Child Psychol Psychiatry.* 41:1057–1065.
- Mountcastle VB. 1997. The columnar organization of the neocortex. *Brain.* 120:701–722.
- Mundy P, Neal RA. 2000. Neural plasticity, joint attention, and a transactional social-orienting model of autism. *Int Rev Res Ment Retard.* 23:139–168.
- Muneaux M, Ziegler J, Truc C, Thomson J, Goswami U. 2004. Deficits in beat perception and dyslexia: evidence from French. *Neuroreport.* 15:1255–1259.
- Murias M, Webb SJ, Greenson J, Dawson G. 2007. Resting State Cortical Connectivity Reflected in EEG Coherence in Individuals With Autism. *Biol Psychiatry.* 62:270–273.
- Näätänen R, Lehtokoski a, Lennes M, Cheour M, Huotilainen M, Iivonen a, Vainio M, Alku P, Ilmoniemi RJ, Luuk a, Allik J, Sinkkonen J, Alho K. 1997. Language-specific phoneme representations revealed by electric and magnetic brain responses. *Nature.*
- Näätänen R, Tervaniemi M, Sussman E, Paavilainen P, Winkler I. 2001. “Primitive intelligence” in the auditory cortex. *Trends Neurosci.* 24:283–288.
- Nagarajan S, Mahncke H, Salz T, Tallal P, Roberts T, Merzenich MM. 1999. Cortical auditory signal processing in poor readers. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 96:6483–6488.
- Nelson K, Grether J, Croen L, Dambrosia J, Dickens B, Jelliffe L, Hansen R, Phillips T. 2001. Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation. *Ann Neurol.* 49:597–606.
- Nicolson R, Fawcett A. 1990. Automaticity: A new framework for dyslexia research? *Cognition.* 35:159–182.
- Nicolson RI, Fawcett AJ. 1993. Children with Dyslexia Automatize Temporal Skills More Slowly. *Ann N Y Acad Sci.* 682:390–392.
- Nieto Del Rincón P. 2008. Autism: alterations in auditory perception. *Rev Neurosci.* 19:61–78.
- Niogi SN, McCandliss BD. 2006. Left lateralized white matter microstructure accounts for individual differences in reading ability and disability. *Neuropsychologia.* 44:2178–2188.

- Nittrouer S. 1999. Do temporal processing deficits cause phonological processing problems. *J Speech Lang Hear Res.* 42:925–942.
- Oblak, Rosene, Kemper, Bauman B. 2011. Altered posterior cingulate cortical cytoarchitecture, but normal density of neurons and interneurons in the posterior cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Autism Res.* 4:200–211.
- Olson R, Wise B, Conners F, Rack J, Fulker D. 1989. Specific deficits in component reading and language skills: genetic and environmental influences. *J Learn Disabil.* 22:339–346.
- Oram Cardy J, Ferrari P, Flagg E, Roberts W, Roberts T. 2004. Prominence of M50 auditory evoked response over M100 in childhood and autism. *Neuroreport.* 15:1867–1870.
- Oram Cardy J, Flagg E, Roberts W, Roberts T. 2005. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. *Neuroreport.* 16:521–525.
- Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TPL. 2008. Auditory evoked fields predict language ability and impairment in children. *Int J Psychophysiol.* 68:170–175.
- Orekhova E V, Stroganova T a, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, Elam M. 2007. Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biol Psychiatry.* 62:1022–1029.
- Orekhova E V, Tsetlin MM, Butorina A V, Novikova SI, Gratchev V V, Sokolov P a, Elam M, Stroganova T a. 2012. Auditory cortex responses to clicks and sensory modulation difficulties in children with autism spectrum disorders (ASD). *PLoS One.* 7:e39906.
- Pagnamenta AT, Bacchelli E, de Jonge M V, Mirza G, Scerri TS, Minopoli F, Chiocchetti A, Ludwig KU, Hoffmann P, Paracchini S, Lowy E, Harold DH, Chapman J a, Klauck SM, Poustka F, Houben RH, Staal WG, Ophoff R a, O'Donovan MC, Williams J, Nöthen MM, Schulte-Körne G, Deloukas P, Ragoussis J, Bailey AJ, Maestrini E, Monaco AP. 2010. Characterization of a family with rare deletions in CNTNAP5 and DOCK4 suggests novel risk loci for autism and dyslexia. *Biol Psychiatry.* 68:320–328.
- Pagnamenta AT, Wing K, Sadighi Akha E, Knight SJL, Bölte S, Schmötzer G, Duketis E, Poustka F, Klauck SM, Poustka A, Ragoussis J, Bailey AJ, Monaco AP. 2009. A 15q13.3 microdeletion segregating with autism. *Eur J Hum Genet.* 17:687–692.
- Pantev C. 1995. Evoked and induced gamma-band activity of the human cortex. *Brain Topogr.* 7:321–330.
- Paracchini S, Scerri T, Monaco AP. 2007. The genetic lexicon of dyslexia. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 8:57–79.
- Paracchini S, Thomas A, Castro S, Lai C, Paramasivam M, Wang Y, Keating BJ, Taylor JM, Hacking DF, Scerri T, Francks C, Richardson AJ, Wade-Martins R, Stein JF, Knight JC, Copp AJ, Loturco J, Monaco AP. 2006. The chromosome 6p22 haplotype associated with dyslexia reduces the expression of KIAA0319, a novel gene involved in neuronal migration. *Hum Mol Genet.* 15:1659–1666.

- Paulesu E, Frith U, Snowling M, Gallagher A, Morton J, Frackowiak RSJ, Frith CD. 1996. Is developmental dyslexia a disconnection syndrome? *Brain*. 119:143–157.
- Peelle JE, Gross J, Davis MH. 2013. Phase-locked responses to speech in human auditory cortex are enhanced during comprehension. *Cereb Cortex*. 23:1378–1387.
- Pelphrey K, Deen B. 2012. Brain scans need a rethink. *Nature*. 491:S20.
- Peterson RL, Pennington BF. 2015. Developmental Dyslexia. *Annu Rev Clin Psychol*. 1–25.
- Pillay SB, Stengel BC, Humphries C, Book DS, Binder JR. 2014. Cerebral localization of impaired phonological retrieval during rhyme judgment. *Ann Neurol*. 76:738–746.
- Piven J, Arndt S, Bailey J, Andreasen N. 1996. Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 35:530–536.
- Poelmans H, Luts H, Vandermosten M, Boets B, Ghesquière P, Wouters J. 2011. Reduced sensitivity to slow-rate dynamic auditory information in children with dyslexia. *Res Dev Disabil*.
- Polderman TJC, Hoekstra R a, Posthuma D, Larsson H. 2014. The co-occurrence of autistic and ADHD dimensions in adults: an etiological study in 17 770 twins. *Transl Psychiatry*. 4:e435.
- Poulsen C, Picton TW, Paus T. 2007. Age-related changes in transient and oscillatory brain responses to auditory stimulation in healthy adults 19-45 years old. *Cereb Cortex*. 17:1454–1467.
- Pozzo T, Vernet P, Creuzot-Garcher C, Robichon F, Bron A, Quercia P. 2006. Static postural control in children with developmental dyslexia. *Neurosci Lett*. 403:211–215.
- Prigge MD, Bigler ED, Fletcher PT, Zielinski BA, Ravichandran C, Anderson J, Froehlich A, Abildskov T, Papadopolous E, Maasberg K, Nielsen JA, Alexander AL, Lange N LJ. 2013. Longitudinal Heschl's Gyrus Growth During Childhood and Adolescence in Typical Development and Autism. *Autism Res*. 2:78–90.
- Pugh KR, Mencl WE, Shaywitz B a, Shaywitz SE, Fulbright RK, Constable RT, Skudlarski P, Marchione KE, Jenner a R, Fletcher JM, Liberman a M, Shankweiler DP, Katz L, Lacadie C, Gore JC. 2000. The angular gyrus in developmental dyslexia: task-specific differences in functional connectivity within posterior cortex. *Psychol Sci a J Am Psychol Soc / APS*. 11:51–56.
- Puts N a J, Edden R a E, Evans CJ, Mcglone F, Mcgonigle DJ. 2012. Regionally Specific Human GABA Concentration Correlates with Tactile Discrimination Thresholds. 31:16556–16560.
- Ramus F. 2003. Theories of developmental dyslexia: insights from a multiple case study of dyslexic adults. *Brain*. 126:841–865.

- Ramus F. 2004. Neurobiology of dyslexia: A reinterpretation of the data. *Trends Neurosci.* 27:720–726.
- Ramus F, Pidgeon E, Frith U. 2003. The relationship between motor control and phonology in dyslexic children. *J Child Psychol Psychiatry Allied Discip.* 44:712–722.
- Ramus F, Szenkovits G. 2008. What phonological deficit. *Quarterly J Exp Psychol.* 61:129–141.
- Rapin I. 2010. The Autistic Spectrum Disorders. *N Engl J Med.* 363:2090.
- Rapin I, Dunn M. 2003. Update on the language disorders of individuals on the autistic spectrum. *Brain Dev.* 25:166–172.
- Raschle NM, Chang M, Gaab N. 2011. Structural brain alterations associated with dyslexia predate reading onset. *Neuroimage.* 57:742–749.
- Rauschecker JP, Scott SK. 2009. Maps and streams in the auditory cortex: nonhuman primates illuminate human speech processing. *Nat Neurosci.* 12:718–724.
- Raven J, Raven JC, Court JH. 1998. *Advanced Progressive Matrices.* Oxford Psy. ed. Oxford.
- Redcay E, Courchesne E. 2008. Deviant fMRI patterns of brain activity to speech in 2–3 year-old children with autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 64:589–598.
- Reed M a. 1989. Speech perception and the discrimination of brief auditory cues in reading disabled children. *J Exp Child Psychol.* 48:270–292.
- Richards T, Stevenson J, Crouch J, Johnson LC, Maravilla K, Stock P, Abbott R, Berninger V. 2008. Tract-based spatial statistics of diffusion tensor imaging in adults with dyslexia. *Am J Neuroradiol.* 29:1134–1139.
- Roberts TPL, Cannon KM, Tavabi K, Blaskey L, Khan SY, Monroe JF, Qasmieh S, Levy SE, Edgar JC. 2011. Auditory magnetic mismatch field latency: A biomarker for language impairment in autism. *Biol Psychiatry.* 70:263–269.
- Robichon F, Levrier O, Farnarier P, Habib M. 2000. Developmental dyslexia: Atypical cortical asymmetries and functional significance. *Eur J Neurol.* 7:35–46.
- Rocheron I, Lorenzi C, Charles F, Dumont A. 2002. Temporal envelope perception in dyslexic children. *Neuroreport.* 13:1683–1687.
- Rojas D, Teale P, Maharajh K, Kronberg E, Youngpeter K, Wilson L, Wallace A, Hepburn S. 2011. Transient and steady-state auditory gamma-band responses in first-degree relatives of people with autism spectrum disorder. *Mol Autism.* 2:11.
- Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. 2002. Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. *Neurosci Lett.* 328:237–240.

- Rojas DC, Camou SL, Reite ML, Rogers SJ. 2005. Planum temporale volume in children and adolescents with autism. *J Autism Dev Disord.* 35:479–486.
- Rojas DC, Maharajh K, Teale P, Rogers SJ. 2008. Reduced neural synchronization of gamma-band MEG oscillations in first-degree relatives of children with autism. *BMC Psychiatry.* 8:66.
- Rojas DC, Singel D, Steinmetz S, Hepburn S, Brown MS. 2013. Decreased left perisylvian GABA concentration in children with autism and unaffected siblings. *Neuroimage.* 1–7.
- Rosen S, Manganari E. 2001. Is there a relationship between speech and nonspeech auditory processing in children with dyslexia. *J Speech Lang Hear Res.* 44:720–736.
- Ross B, Borgmann C, Draganova R, Roberts LE, Pantev C. 2000. A high-precision magnetoencephalographic study of human auditory steady-state responses to amplitude-modulated tones. *J Acoust Soc Am.* 108:679–691.
- Ross B, Herdman a. T, Pantev C. 2005. Right hemispheric laterality of human 40 Hz auditory steady-state responses. *Cereb Cortex.* 15:2029–2039.
- Rubenstein JLR, Merzenich MM. 2003. Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav.* 2:255–267.
- Rumsey J, Nace K, Donohue B, Wise D, Maisog J, Andreason P. 1997. A positron emission tomographic study of impaired word recognition and phonological processing in dyslexic men. *Arch Neurol.* 54:562–573.
- Rutter M. 1970. Autistic children: infancy to adulthood. *Semin Psychiatry.* 2:435–450.
- Rutter M, Tizard J, Yule W, Graham P, Whitmore K. 1976. Research report: Isle of Wight Studies, 1964-1974. *Psychol Med.* 6:313–332.
- Salmelin R, Service E, Kiesilä P, Uutela K, Salonen O. 1996. Impaired visual word processing in dyslexia revealed with magnetoencephalography. *Arch Neurol.* 40:157–162.
- Samson F, Hyde KL, Bertone A, Soulières I, Mendrek A, Ahad P, Mottron L, Zeffiro T a. 2011. Atypical processing of auditory temporal complexity in autistics. *Neuropsychologia.* 49:546–555.
- Sauseng P, Klimesch W, Gruber WR, Birbaumer N. 2008. Cross-frequency phase synchronization: a brain mechanism of memory matching and attention. *Neuroimage.* 40:308–317.
- Savage R, Lavers N, Pillay V. 2006. Working Memory and Reading Difficulties: What We Know and What We Don't Know About the Relationship. *Educ Psychol Rev.* 19:185–221.

- Schiavone G, Linkenkaer-Hansen K, Maurits NM, Plakas A, Maassen B a M, Mansvelder HD, van der Leij A, van Zuijlen TL. 2014. Preliteracy signatures of poor-reading abilities in resting-state EEG. *Front Hum Neurosci.* 8:735.
- Schmitz C, Martineau J, Barthélemy C, Assaiante C. 2003. Motor control and children with autism: Deficit of anticipatory function? *Neurosci Lett.* 348:17–20.
- Schroeder CE, Lakatos P, Kajikawa Y, Partan S, Puce A. 2008. Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends Cogn Sci.* 12:106–113.
- Schultz RT, Cho NK, Staib LH, Kier LE, Fletcher JM, Shaywitz SE, Shankweiler DP, Katz L, Gore JC, Duncan JS, Shaywitz BA. 1994. Brain morphology in normal and dyslexic children: the influence of sex and age. *Ann Neurol.* 35:732–742.
- Schurz M, Wimmer H, Richlan F, Ludersdorfer P, Klackl J, Kronbichler M. 2014. Resting-State and Task-Based Functional Brain Connectivity in Developmental Dyslexia. *Cereb Cortex.* 1–13.
- Serajee FJ, Zhong H, Nabi R, Huq a HMM. 2003. The metabotropic glutamate receptor 8 gene at 7q31: partial duplication and possible association with autism. *J Med Genet.* 40:e42.
- Serniclaes W, Sprenger-Charolles L, Carré R, Demonet JF. 2001. Perceptual discrimination of speech sounds in developmental dyslexia. *J Speech Lang Hear Res.* 44:384–399.
- Serniclaes W, Van Heghe S, Mousty P, Carré R, Sprenger-Charolles L. 2004. Allophonic mode of speech perception in dyslexia. *J Exp Child Psychol.* 87:336–361.
- Shannon RV, Zeng F-G, Kamath V, Wygonski J, Ekelid M. 1995. Speech recognition with primarily temporal cues. *Science (80-).* 270:303–304.
- Shaywitz B a., Shaywitz SE, Pugh KR, Mencl WE, Fulbright RK, Skudlarski P, Constable RT, Marchione KE, Fletcher JM, Lyon GR, Gore JC. 2002. Disruption of posterior brain systems for reading in children with developmental dyslexia. *Biol Psychiatry.* 52:101–110.
- Shaywitz SE, Shaywitz B a, Pugh KR, Fulbright RK, Constable RT, Mencl WE, Shankweiler DP, Liberman a M, Skudlarski P, Fletcher JM, Katz L, Marchione KE, Lacadie C, Gatenby C, Gore JC. 1998. Functional disruption in the organization of the brain for reading in dyslexia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 95:2636–2641.
- Sinha P, Kjelgaard MM, Gandhi TK, Tsourides K, Cardinaux AL, Pantazis D, Diamond SP, Held RM. 2014. Autism as a disorder of prediction. *Proc Natl Acad Sci.* 111:15220–15225.
- Snowling MJ. 1981. Phonemic deficits in developmental dyslexia. *Psychol Res.* 43:219–234.
- Soroli E, Szenkovits G, Ramus F. 2010. Exploring dyslexics' phonological deficit III: foreign speech perception and production. *Dyslexia.* 16:258–282.

- Spironelli C, Penolazzi B, Angrilli A. 2008. Dysfunctional hemispheric asymmetry of theta and beta EEG activity during linguistic tasks in developmental dyslexia. *Biol Psychol.* 77:123–131.
- Spironelli C, Penolazzi B, Vio C, Angrilli A. 2006. Inverted EEG theta lateralization in dyslexic children during phonological processing. *Neuropsychologia.* 44:2814–2821.
- Sporns O, Zwi JD. n.d. *The Small World of the Cerebral Cortex.* 145–162.
- Sprenger-charolles L, Cole P, Lacert P, Serniclaes W. 2000. On Subtypes of Developmental Dyslexia : Evidence From Processing Time and Accuracy Scores. *Can J Exp Psychol.* 54:87–104.
- Sprenger-Charolles L, Siegel LS, Béchenec D, Serniclaes W. 2003. Development of phonological and orthographic processing in reading aloud, in silent reading, and in spelling: A four-year longitudinal study. *J Exp Child Psychol.* 84:194–217.
- St Pourcain B, Cents R a M, Whitehouse AJO, Haworth CM a, Davis OSP, O'Reilly PF, Roulstone S, Wren Y, Ang QW, Velders FP, Evans DM, Kemp JP, Warrington NM, Miller L, Timpson NJ, Ring SM, Verhulst FC, Hofman A, Rivadeneira F, Meaburn EL, Price TS, Dale PS, Pillas D, Yliherva A, Rodriguez A, Golding J, Jaddoe VW V, Jarvelin M-R, Plomin R, Pennell CE, Tiemeier H, Davey Smith G. 2014. Common variation near ROBO2 is associated with expressive vocabulary in infancy. *Nat Commun.* 5:4831.
- Stambak M. 1951. Problem of rhythm in the development of the child and in developmental dyslexia. *Enfance.* 4:480–502.
- Stanfield AC, McIntosh AM, Spencer MD, Philip R, Gaur S, Lawrie SM. 2008. Towards a neuroanatomy of autism: A systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry.* 23:289–299.
- Stanovich K. 1981. Relationships between word decoding speed, general name-retrieval ability, and reading progress in first-grade children. *J Educ Psychol.* 73:809–815.
- Stein J. 2003. Visual motion sensitivity and reading. *Neuropsychologia.* 41:1785–1793.
- Steinbrink C, Vogt K, Kastrup a., Müller HP, Juengling FD, Kassubek J, Riecker a. 2008. The contribution of white and gray matter differences to developmental dyslexia: Insights from DTI and VBM at 3.0 T. *Neuropsychologia.* 46:3170–3178.
- Stevenson J, Graham P, Fredman G, McLoughlin V. 1987. A twin study of genetic influences on reading and spelling ability and disability. *J Child Psychol Psychiatry.* 28:229–247.
- Stevenson R a, Siemann JK, Schneider BC, Eberly HE, Woynaroski TG, Camarata SM, Wallace MT. 2014. Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders. *J Neurosci.* 34:691–697.

- Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, Wynshaw-Boris A, Colamarino S a, Lein ES, Courchesne E. 2014. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med.* 370:1209–1219.
- Stoodley CJ, Hill PR, Stein JF, Bishop DVM. 2006. Auditory event-related potentials differ in dyslexics even when auditory psychophysical performance is normal. *Brain Res.* 1121:190–199.
- Stuart G, McAnally K, McKay A, Johnston M, Castles A. 2006. A test of the magnocellular deficit theory of dyslexia in an adult sample. *Cogn Neuropsychol.* 23:1215–1229.
- Sutcliffe JS. 2008. Genetics. Insights into the pathogenesis of autism. *Science (80-).* 321:208–209.
- Swan D, Goswami U. 1997. Phonological awareness deficits in developmental dyslexia and the phonological representations hypothesis. *J Exp Child Psychol.* 66:18–41.
- Taipale M, Kaminen N, Nopola-hemmi J, Haltia T, Myllyluoma B, Lyytinen H, Muller K, Kaaranen M, Lindsberg PJ, Hannula-jouppi K, Kere J. 2003. A candidate gene for developmental dyslexia encodes a nuclear tetratricopeptide repeat domain protein dynamically regulated in brain.
- Tallal P. 1980. Auditory temporal perception, phonics, and reading disabilities in children. *Brain Lang.* 9:182–198.
- Tallal P, Piercy M. 1973. Developmental aphasia: impaired rate of non verbal processing as a function of sensory modality. *Neuropsychologia.* 11:389–398.
- Tallal P, Stark R, Mellits E. 1985. Identification of language-impaired children on the basis of rapid perception and production skills. *Brain Lang.* 25:314–322.
- Tang G, Gudsnuk K, Kuo SH, Cotrina ML, Rosoklija G, Sosunov A, Sonders MS, Kanter E, Castagna C, Yamamoto A, Yue Z, Arancio O, Peterson BS, Champagne F, Dwork AJ, Goldman J, Sulzer D. 2014. Loss of mTOR-Dependent Macroautophagy Causes Autistic-like Synaptic Pruning Deficits. *Neuron.* 83:1131–1143.
- Tecchio F, Benassi F, Zappasodi F, Gialloreti LE, Palermo M, Seri S, Rossini PM. 2003. Auditory sensory processing in autism: A magnetoencephalographic study. *Biol Psychiatry.* 54:647–654.
- Temple E, Deutsch G, Poldrack R, Miller S, Tallal P, Merzenich M, Gabrieli J. 2003. Neural deficits in children with dyslexia ameliorated by behavioral remediation: Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 100:2860–2865.
- Temple E, Poldrack R a, Protopapas a, Nagarajan S, Salz T, Tallal P, Merzenich MM, Gabrieli JD. 2000. Disruption of the neural response to rapid acoustic stimuli in dyslexia: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 97:13907–13912.

- Temple E, Poldrack R, Salidis J, Deutsch G, Tallal P, Merzenich M, Gabrieli J. 2001. Disrupted neural responses to phonological and orthographic processing in dyslexic children: an fMRI study. *Neuroreport*. 12:299–307.
- Tervaniemi M, Hugdahl K. 2003. Lateralization of auditory-cortex functions. *Brain Res Rev*. 43:231–246.
- Tesink CMJY, Buitelaar JK, Petersson KM, Van Der Gaag RJ, Kan CC, Tendolkar I, Hagoort P. 2009. Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders. *Brain*. 132:1941–1952.
- Thomson JM, Fryer B, Maltby J, Goswami U. 2006. Auditory and motor rhythm awareness in adults with dyslexia. *J Res Read*. 29:334–348.
- Thomson JM, Goswami U. 2008. Rhythmic processing in children with developmental dyslexia: Auditory and motor rhythms link to reading and spelling. *J Physiol Paris*. 102:120–129.
- Traub RD, Bibbig A, LeBeau FEN, Cunningham MO, Whittington MA. 2005. Persistent gamma oscillations in superficial layers of rat auditory neocortex: experiment and model. *J Physiol*. 562:3–8.
- Traub RD, Whittington M a, Stanford IM, Jefferys JG. 1996. A mechanism for generation of long-range synchronous fast oscillations in the cortex. *Nature*.
- Uclés P, Méndez M, Garay J. 2009. Low-level defective processing of non-verbal sounds in dyslexic children. *Dyslexia*. 15:72–85.
- Vaessen A, Gerretsen P, Blomert L. 2009. Naming problems do not reflect a second independent core deficit in dyslexia: Double deficits explored. *J Exp Child Psychol*. 103:202–221.
- Valdois S, Bosse M., B. A, Zorman M, Carbonnel S, David D, Pellat J. 2003. Phonological and visual processing deficits are dissociated in developmental dyslexia : Evidence from two case studies. *Read Writ*. 16:543–572.
- Van Ingelghem M, Boets B, Van Wieringen A, Onghena P, Ghesquière P, Vandenbussche E, Wouters J. 2005. An auditory temporal processing deficit in children with dyslexia ? In: *Learning disabilities: A challenge to teaching and instruction*. p. 47–63.
- Van Kooten I a J, Palmén SJMC, von Cappeln P, Steinbusch HWM, Korr H, Heinsen H, Hof PR, van Engeland H, Schmitz C. 2008. Neurons in the fusiform gyrus are fewer and smaller in autism. *Brain*. 131:987–999.
- Von Stein A, Sarthein J. 2000. Different frequencies for different scales of cortical integration: From local gamma to long range alpha/theta synchronization. *Int J Psychophysiol*. 38:301–313.
- Vukovic RK, Siegel LS. 2006. The double-deficit hypothesis: a comprehensive analysis of the evidence. *J Learn Disabil*. 39:25–47.

- Wang Y, Paramasivam M, Thomas a, Bai J, Kaminen-Ahola N, Kere J, Voskuil J, Rosen GD, Galaburda a M, Loturco JJ. 2006. DYX1C1 functions in neuronal migration in developing neocortex. *Neuroscience*. 143:515–522.
- Wass S. 2011. Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn*. 75:18–28.
- Weiss L a, Escayg a, Kearney J a, Trudeau M, MacDonald BT, Mori M, Reichert J, Buxbaum JD, Meisler MH. 2003. Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism. *Mol Psychiatry*. 8:186–194.
- Weiss S, Mueller HM. 2003. The contribution of EEG coherence to the investigation of language. *Brain Lang*. 85:325–343.
- Weschler D. 2000. WAIS-III: Echelle de l'intelligence de Wechsler pour adultes. Troisième . ed.
- Whitehouse AJO, Bishop DVM. 2008. Do children with autism “switch off” to speech sounds? An investigation using event-related potentials. *Dev Sci*. 11:516–524.
- Whittington M a, Cunningham MO, LeBeau FEN, Racca C, Traub RD. 2011. Multiple origins of the cortical γ rhythm. *Dev Neurobiol*. 71:92–106.
- Whittington M a, Traub RD, Jefferys JG. 1995. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature*.
- Widmann A, Schröger E, Tervaniemi M, Pakarinen S, Kujala T. 2012. Mapping symbols to sounds: Electrophysiological correlates of the impaired reading process in dyslexia. *Front Psychol*. 3:1–12.
- Willcutt E, Pennington B, Boada R, Ogline J, Tunick R, Chhabildas N, Olson R. 2001. A comparison of the cognitive deficits in reading disability and attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Abnorm Psychol*. 110:157–172.
- Williams DL, Cherkassky VL, Mason R a, Keller T a, Minshew NJ, Just MA. 2013. Brain function differences in language processing in children and adults with autism. *Autism Res*. 6:288–302.
- Williams EL, Casanova MF. 2010. Autism and dyslexia: a spectrum of cognitive styles as defined by minicolumnar morphometry. *Med Hypotheses*. 74:59–62.
- Wilson LB, Tregellas JR, Slason E, Pasko BE, Hepburn S, Rojas DC. 2013. Phonological processing in first-degree relatives of individuals with autism: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 34:1447–1463.
- Wilson TW, Rojas DC, Reite ML, Teale PD, Rogers SJ. 2007. Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses. *Biol Psychiatry*. 62:192–197.

- Wing L. 1988. The continuum of autistic characteristics. In: Schopler E, Mesibov G, editors. *Diagnosis and Assessment in Autism*. New York: Plenum Press.
- Winkler I. 2007. <Winkler_JOP_2007.pdf>. 21:147–163.
- Witton C, Stein JF, Stoodley CJ, Rosner BS, Talcott JB. 2002. Separate Influences of Acoustic AM and FM Sensitivity on the Phonological Decoding Skills of Impaired and Normal Readers. *J Cogn Neurosci*. 14:866–874.
- Wolf M. 1984. Naming, reading, and the dyslexias: A longitudinal overview. *Ann Dyslexia*. 34:87–115.
- Wolf M. 1986. Rapid alternating stimulus naming in the developmental dyslexias. *Brain Lang*. 27:360–379.
- Wolf M, Bowers P. 1999. The double-deficit hypothesis for the developmental dyslexia. *J Educ Psychol*. 91:415–438.
- Wolf M, Bowers PG. 2000. *Developmental Reading Disabilities : Special Issue on the Double-Deficit Hypothesis*. *J Learn Disabil*. 33:322–324.
- Wolf M, Bowers PG, Biddle K. 2000. Naming-speed processes, timing, and reading: a conceptual review. *J Learn Disabil*. 33:387–407.
- Wolff PH. 2002. Timing precision and rhythm in developmental dyslexia. *Read Writ*. 15:179–206.
- Wolff U. 2014. RAN as a predictor of reading skills, and vice versa: results from a randomised reading intervention. *Ann Dyslexia*. 64:151–165.
- Wolff U, Lundberg I. 2003. A technique for group screening of dyslexia among adults. *Ann Dyslexia*. 53:324–339.
- World Health Organization ICD-10. 2008. *The International Classification of Diseases*.
- Wright C, Conlo E. 2009. Auditory and visual processing in children with dyslexia. *Dev Psychol*. 34:330–355.
- Ye AX, Leung RC, Schäfer CB, Taylor MJ, Doesburg SM. 2014. Atypical resting synchrony in autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp*. 35:6049–6066.
- Yeh ML, Gonda Y, Mommersteeg MTM, Barber M, Ypsilanti AR, Hanashima C, Parnavelas JG, Andrews WD. 2014. Robo1 modulates proliferation and neurogenesis in the developing neocortex. *J Neurosci*. 34:5717–5731.
- Yip J, Soghomonian JJ, Blatt GJ. 2007. Decreased GAD67 mRNA levels in cerebellar Purkinje cells in autism: Pathophysiological implications. *Acta Neuropathol*. 113:559–568.

- Yirmiya N, Pilowsky T, Nemanov L, Arbelle S, Feinsilver T, Fried I, Ebstein RP. 2001. Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism. *Am J Med Genet.* 105:381–386.
- Zhan Y, Paolicelli RC, Sforazzini F, Weinhard L, Bolasco G, Pagani F, Vyssotski AL, Bifone A, Gozzi A, Ragozzino D, Gross CT. 2014. Deficient neuron-microglia signaling results in impaired functional brain connectivity and social behavior. *Nat Neurosci.* 17:400–406.
- Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline J, Remy P, Mangin J, Thivard L, Barthélémy C, Samson Y. 2000. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Positron emission tomography.* *Am J Psychiatry.* 157:1988–1993.
- Zilbovicius M, Garreau B, Samson Y, Remy P, Barthélémy C, Syrota A, Lelord G. 1995. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry.* 152:248–252.
- Zion Golumbic EM, Ding N, Bickel S, Lakatos P, Schevon C a, McKhann GM, Goodman RR, Emerson R, Mehta AD, Simon JZ, Poeppel D, Schroeder CE. 2013. Mechanisms underlying selective neuronal tracking of attended speech at a “cocktail party”. *Neuron.* 77:980–991.

Annexe 1 : Publication

Atypical coordination of cortical oscillations in response to speech in autism

Delphine Jochaut^{1†}, Katia Lehongre^{2†}, Ana Saitovitch³, Anne-Dominique Devauchelle⁴, Itsaso Olasagasti¹, Nadia Chabane⁵, Monica Zilbovicius³ and Anne-Lise Giraud¹

¹ Department of Neurosciences, University of Geneva, Geneva, Switzerland, ² Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, INSERM UMR5 975 – CNRS UMR 7225, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France, ³ Unité Inserm 1000, Service de Radiologie Pédiatrique, Hôpital Necker – Enfants-Malades, AP-HP, Université Paris V René-Descartes, Paris, France, ⁴ Inserm U960, Département des Etudes Cognitives, Ecole Normale Supérieure, Paris, France, ⁵ Unité Multidisciplinaire pour la Santé des Adolescents, Centre Cantonal de l'Autisme, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne, Switzerland

Subjects with autism often show language difficulties, but it is unclear how they relate to neurophysiological anomalies of cortical speech processing. We used combined EEG and fMRI in 13 subjects with autism and 13 control participants and show that in autism, gamma and theta cortical activity do not engage synergistically in response to speech. Theta activity in left auditory cortex fails to track speech modulations, and to down-regulate gamma oscillations in the group with autism. This deficit predicts the severity of both verbal impairment and autism symptoms in the affected sample. Finally, we found that oscillation-based connectivity between auditory and other language cortices is altered in autism. These results suggest that the verbal disorder in autism could be associated with an altered balance of slow and fast auditory oscillations, and that this anomaly could compromise the mapping between sensory input and higher-level cognitive representations.

Keywords: speech processing, auditory cortex, cortical oscillations, oscillation coupling, autism

Introduction

Expressive and receptive language difficulties are frequently observed in autism and have long been a diagnostic symptom. The reason why children with autism inadequately respond to the speech of their closest relatives remains unexplained, presumably because (i) the genetic pattern in autism involves a complex combination of genetic and epigenetic factors (Peñarikano et al., 2011; Peñarikano and Geschwind, 2012; Murdoch and State, 2013; Pu et al., 2013); (ii) there is no consensus about how genetically altered corticogenesis could impact collective neuronal functioning and cognitive operations; and (iii) the neural mechanisms of speech processing are only partially understood. According to the DSM5 (American Psychiatric Association [APA], 2013), subjects with ASD exhibit “hyper- or hypo-reactivity to sensory input,” which could mean that speech and language deficits in autism reflect auditory (Edgar et al., 2013; Kujala et al., 2013) rather than (or in addition to) higher-level linguistic dysfunctions (Stevenson et al., 2014a).

We explored whether subjects with autism exhibit a neurophysiological deficit in speech processing (Eyler et al., 2012), basing some of our hypotheses on recent advances on the role of cortical oscillations in speech segmentation and decoding (Ghitza and Greenberg, 2009; Ghitza, 2011; Giraud and Poeppel, 2012; Gross et al., 2013; Doelling et al., 2014).

OPEN ACCESS

Edited by:

Anne Keitel,
University of Glasgow and Max
Planck Institute for Human Cognitive
and Brain Sciences, UK

Reviewed by:

Mark T. Wallace,
Vanderbilt University, USA
Joachim Gross,
University of Glasgow, UK

*Correspondence:

Delphine Jochaut,
Department of Neurosciences,
University of Geneva, Campus
Biotech, 9 Chemin des Mines,
1211 Geneva, Switzerland
delphine.jochaut@gmail.com

[†]These authors have contributed
equally to this work.

Received: 16 December 2014

Accepted: 11 March 2015

Published: 27 March 2015

Citation:

Jochaut D, Lehongre K, Saitovitch A,
Devauchelle A-D, Olasagasti I,
Chabane N, Zilbovicius M and
Giraud A-L (2015) Atypical
coordination of cortical oscillations in
response to speech in autism.
Front. Hum. Neurosci. 9:171.
doi: 10.3389/fnhum.2015.00171

In autism, accelerated neocortical maturation (Courchesne et al., 2003) co-occurs with laminar disorganization in the temporal cortex (Jacot-Descombes et al., 2012) where it compromises the development of auditory and language micro- and macro-circuits (Eyler et al., 2012; Williams et al., 2013). Because cortical oscillations arise from laminar-specific interactions between excitatory and inhibitory neurons (Rotstein et al., 2005; Ainsworth et al., 2011; Whittington et al., 2011), the migration anomalies and local alterations of GABA inhibition observed in autism (Bartos et al., 2007; Tyzio et al., 2014) could directly interfere with the generation of important neurophysiological response patterns such as theta and gamma oscillations, preventing them from playing their expected parsing and decoding roles in speech processing. During development, such anomalies could delay language acquisition, because speech would evoke less reliable neural temporal patterns (Dinstein et al., 2012), compromising the interfacing between auditory cortex and the rest of the language network/other cognitive systems (Uhlhaas and Singer, 2007).

The syllabic structure of speech engages auditory cortical responses in the theta (4–7 Hz) frequency (Luo and Poeppel, 2007; Ghitza and Greenberg, 2009; Ding and Simon, 2013), and theta modulations typically influence gamma signals through nesting, a mechanism whereby the energy in gamma activity is controlled by the phase of theta activity (Schroeder et al., 2008). It is assumed that theta/gamma nesting enables speech decoding by orchestrating neural activity into a syllable-based code aligned on key phonemic events (Ghitza, 2011; Giraud and Poeppel, 2012). Critically, this model predicts that speech decoding is compromised if theta activity fails to track speech modulations (Ahissar et al., 2001; Luo and Poeppel, 2007; Ghitza, 2012) and to shape gamma activity (Giraud and Poeppel, 2012). Accordingly, reduced reactivity to voice modulations in autism (Gervais et al., 2004; Abrams et al., 2013) suggests a speech tracking dysfunction reflected in auditory theta activity. A consequence of this anomaly would be reduced down-regulation of gamma by theta activity, and less accurate speech parsing and encoding. Here we test the processing of speech by participants with autism and controls by recording concurrent EEG and fMRI data while they viewed an engaging documentary film.

Materials and Methods

Participants

Thirty-one subjects (adults and adolescents) participated in a combined EEG/fMRI study. Fifteen of these were identified as presenting with primary autism disorder with language impairments, diagnosed according to DSM-IV criteria, and further confirmed with the Autism Diagnostic Interview-Revised (Lord et al., 1994). We excluded subjects with infectious, metabolic, neurological, or genetic diseases, abnormal hearing levels, and those who were unable to stay confined and still in the MRI scanner. All subjects and their legal representative(s) provided written informed consent for participation in the study, which was approved by the local ethics committee (Biomedical Inserm protocol C08-39). We collected IQ measures (short form of the WAIS-III scale, Weschler, 2000) in all subjects, and autism-spectrum quotients

(AQs, Baron-Cohen et al., 2001) and the verbal component of the Autism Diagnostic Interview-Revised in all but three (one deeply dysphasic, one moderately dysphasic, and one for whom the parents did not give consent to the tests). The two ASD subjects with expressive difficulties were not taken into account in the statistics involving clinical data. These subjects are shown on the related figures, in order for readers to assess their relation to the group. Psychometric data are summarized in **Table 1**. Because we focused on low-level properties of auditory cortex as a possible basic sensory dysfunction in autism, we did not restrict our observations to the high IQ subpopulation with autism (Asperger) or to any specific autism subprofile.

Experimental Procedure

We explored auditory cortical processing during a passive, naturalistic task with a relatively low cognitive demand while both EEG and fMRI were being concurrently recorded. Subjects viewed a TV program for youth, selected to engage the interest of participants with ASD. The program was an audio-visual scientific documentary about the dangers of the sun on seashores (see

TABLE 1 | Psychometric data.

Group	Age	IQ	AQ	ADiIb	ADiIvc	ADiIvc	ADiId	Total ADI
ASD	20	50	Profoundly dysphasic	16	12	–	7	35
ASD	27	90	–	24	11	17	8	43
ASD	20	82	Moderately dysphasic	13	7	–	6	26
ASD	22	79	26	20	11	15	2	33
ASD	19	110	28	23	11	17	4	38
ASD	17	66	28	28	11	17	5	44
ASD	15	80	21	17	5	12	8	30
ASD	17	124	33	22	14	21	11	47
ASD	15	35	26	23	5	16	10	38
ASD	16	85	43	20	14	23	3	37
ASD	17	120	21	25	17	22	2	44
ASD	40	75	32	36	14	21	7	57
ASD	17	91	27	25	14	18	5	44
Control	20	106	19					
Control	27	97	20					
Control	19	97	13					
Control	23	102	14					
Control	16	114	12					
Control	20	105	6					
Control	17	112	12					
Control	18	123	9					
Control	17	92	11					
Control	38	94	7					
Control	20	97	14					
Control	40	95	10					
Control	16	127	9					

ADI, Autism Diagnostic Interview; ADiIb, stereotyped behavioral component of the Autism Diagnostic Interview; ADiIvc, non verbal component of the Autism Diagnostic Interview; ADiIvc, verbal component of the Autism Diagnostic Interview; ADiId, social component of the Autism Diagnostic Interview; AQ, Autism-Spectrum Quotient; IQ, intellectual quotient.

Movie S1), featuring three different speakers (two males) who made scientific demonstrations while talking to the audience, and occasionally to each other. Participants were asked to rest with eyes closed (movie off), or to watch the movie, in alternation, for short periods of 5 min, over three sessions (sessions one and two: 5 min of movie followed by 5 min of rest, and session three: 5 min of rest). To minimize the influence of the movie on the following resting state period we only analyzed the last 4.5 min of rest. The subjects were instructed to attentively watch the program and were informed that they would have to give a brief report about its content after the MRI sessions. They were also instructed to refrain from moving or falling asleep during the resting periods. Attention was controlled using EEG monitoring of the alpha rhythms and in some subjects by eye tracking. We also used EEG to track movement artifacts, and excluded three of the 31 subjects who exhibited more than one movement artifact per minute. We had to exclude two other subjects due to technical problems during the recordings (malfunction of the sound system and of the amplifier). The remaining 26 participants were comprised of 13 subjects with autism (mean age = 20.67 ± 6.77 years, mean IQ = 83.61 ± 25.27) and 13 control participants (mean age = 22.92 ± 8.14 , mean IQ = 104 ± 11.28) matched for age and not for IQ (**Table 1**). This sample size remains theoretically sufficient to detect medium to large effect sizes (Friston, 2012).

At the end of the scanning sessions, subjects were asked to report what the TV program was about and what the speakers' names were. All participants except for two subjects with autism (the two subjects with dysphasia) correctly reported that the movie was about the dangers of sun exposure, and correctly provided the names of the main speakers. The two subjects who did not provide satisfactory answers were excluded from analyses involving clinical variables, and were included in the neurophysiological analyses only after verification that they were not outliers [Grubbs' test for the theta and gamma parameter estimate variables, theta: mean = 0.017, SD = 0.035, $G(0.05) < 2.84$; gamma: mean = -0.0017 , SD = 0.109, $G(0.05) < 2.84$]. The neurophysiological effects were then related to clinical variables (AQ, ADI verbal communication component), while the non-verbal communication component served as a control variable.

MRI and EEG Acquisition and Preprocessing

Six hundred eighty echoplanar fMRI image volumes (Tim-Trio; Siemens, 40 transverse slices, voxel size = $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$; repetition time = 2,000 ms; echo time = 50 ms; field of view = 192) were acquired during the first two sessions, and 310 image volumes during the third one. Continuous EEG was simultaneously recorded with a 5 kHz sampling rate from 12 scalp sites (Easycap electrode cap, International 10–20 system: F3, F4, C3, C4, T7, T8, P3, P4, O1, O2, reference in Cz, Ground in AFz) using MR compatible amplifiers (BrainAmp MR and Brain Vision Recorder software; Brainproducts). One additional electrode for the electrocardiogram was placed under the left shoulder blade. Impedances were kept under 10 k Ω , and EEG was time-locked with the scanner clock, which further reduced artifacts and resulted in higher EEG quality in the gamma band. A 7-min

anatomical T1-weighted magnetization-prepared rapid acquisition gradient echo sequence (176 slices, field of view = 256, voxel size = $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$) was acquired at the end of scanning.

We used statistical parametric mapping (SPM8; Wellcome Department of Imaging Neuroscience, UK¹) for fMRI standard preprocessing (realignment, coregistration with structural images, segmentation, and normalization in the Montreal Neurological Institute stereotactic space). The images were spatially smoothed using a 10-mm full-width half-maximum isotropic Gaussian kernel. Gradient and pulse artifacts were first detected and then marked using in-house software² that correlated the data with automatically (for gradient) or manually (for pulse) defined templates. Artifacts were corrected using PCA, using FASST v111017³ for gradient artifacts, and EEGLab v0.9⁴ for pulse artifacts. We excluded F3 and F4 from the analyses, as this pair of electrodes mostly captures the frontal eye field (Amiez and Petrides, 2009). Data were subsequently down-sampled to 250 Hz and re-referenced to a common average reference. The original reference electrode was recalculated as FCz, resulting in a total of 13 cortical electrodes. For each subject, periods with head movement artifacts were detected by visual inspection, and excluded as described in the EEG informed-fMRI section.

Analyses of the fMRI Dataset

We first analyzed the fMRI data set alone, using a general linear model (GLM) implemented in SPM8. We initially assessed whole brain activity at the single-subject level. The Gaussian distribution of the data allowed us to perform parametric tests. We included motion parameters and their first and second derivatives, the averaged signal of three separate brain compartments (white-matter, gray-matter, and CSF), and all out-of-brain voxels as nuisance covariates. In a second step, we selectively explored speech-related cortical responses by modeling the acoustic envelope of the speech part of the audiovisual sequence in the statistical analysis. The speech envelope was obtained by calculating the Hilbert transform of the stimuli and then filtering the magnitude of the result with a passband of 2–30 Hz. We verified for outliers showing task-related motion artifacts⁵, and further minimized spurious effects of head motion (Chase, 2014) by modeling head motion parameters and their first and second derivatives as covariates of no interest.

Contrast images (movie/rest) were created for each subject and entered into a second level analysis in which IQ was used as a nuisance variable (covariate). As the variance between the two groups was unequal, group differences between subjects with and without autism were assessed using 2-tailed two-sample *t*-tests for each condition. Each group comparison was masked by the relevant main effect of group. Due to a priori predictions of findings within Heschl's gyrus, we performed small volume corrections (SVCs) on the results within this region. The SVC was

¹www.fil.ion.ucl.ac.uk

²wiki.cenir.org/doku.php/datahandler

³www.montefiore.ulg.ac.be/~phillips/FASST.html

⁴scn.ucsd.edu/eeglab

⁵<http://cibsr.stanford.edu/tools/human-brain-project/artrepair-software.html>

done using an independently defined region of interest, anatomically defined with the aal atlas (implemented in *xjview*⁶). False positives in auditory cortex were further eliminated using an extend threshold >30 voxels for all analyses. For display purposes, we show whole-brain uncorrected statistics. All brain maps are displayed using MRIcron software⁷.

EEG-Informed fMRI

In a second step, we used combined fMRI and EEG to measure power fluctuations of rhythmic cortical activity and its topography in subjects with and without autism spectrum disorder. We used this approach to localize regions where blood oxygen-level dependent (BOLD) fluctuations systematically covary with EEG power fluctuations (Laufs et al., 2006; Giraud et al., 2007; Morillon et al., 2010). While the BOLD effect reflects overall synaptic activity (Logothetis, 2010), cortical oscillations – and in particular theta and gamma oscillations, as recorded with EEG, primarily denote activity involving pyramidal cells (Buzsáki et al., 2012). By combining the two recording techniques we determine the fraction of the BOLD effect that is linked to pyramidal cell activity, at theta and gamma rhythms, which are hypothesized to underpin speech parsing and syllable encoding (Giraud and Poeppel, 2012).

We used EEG power fluctuations in specific frequency bands of interest (averaged for theta over 4–7 Hz, and for low gamma over 30–40 Hz) to inform the fMRI analysis using a GLM. We performed time-frequency (TF) analyses on the EEG signal using a Morlet wavelets approach (Fieldtrip⁸). The TF structure of signals was computed at each channel for frequencies from 1 to 70 Hz, with a frequency step of 1 Hz and a time step of 0.1 s. The power time course of each channel and each frequency was converted to Z-scores after replacing values of previously detected periods of movement by NaNs (Not a Number). We removed further residual artifacts by also rejecting Z-values above 4. The transformed signal was then averaged over channels, Z-transformed a second time and NaNs were replaced by zeros. Finally, we averaged the transformed signal across frequencies and channels (but F3 and F4), and we used this signal in the subsequent EEG/fMRI analyses. This procedure is state-of-the-art and prevents the issue of having to make source inferences prior to the correlation with fMRI (Laufs et al., 2006). The log-transformed data were normally distributed, which allowed us to use standard parametric statistical tests (for example, paired *t*-tests and Pearson's correlations).

As both the theta- and gamma-informed MRI models showed significant effects in left auditory cortex during movie viewing, we assessed gamma and theta oscillations engagement during movie viewing (rest vs. movie) in each group in this region. We extracted the parameter estimates for each subject and each condition from the two regions where there were significant group effects at rest, and ran a two-way ANOVA (group × condition) for each model (theta and gamma).

⁶<http://www.alivelearn.net/xjview8/>

⁷www.sph.sc.edu/comd/torden/mricron

⁸<http://fieldtrip.fcdonders.nl>

fMRI-Informed EEG (Partial Correlations)

The previous analysis required that we specify frequency bands of interests. To establish the frequency specificity of the effects found with EEG-informed fMRI for the gamma and theta bands, we explored EEG-BOLD coupling across the whole EEG spectrum in the left auditory region that was more activated in control than ASD subjects during the movie in the fMRI-only analysis. We also explored this coupling in the left visual region that was over-activated during the movie (fusiform gyrus) as a control for the specificity of auditory effects.

For both these regions, we correlated the BOLD time course with EEG power fluctuations across the 1–70 Hz spectrum [resulting from the TF analyses and convolved with the hemodynamic response function (HRF) after concatenation of the three-rest or two-movie sessions]. We modeled head-motion parameters, their derivatives, the averaged signal of white-matter, gray-matter and CSF and out-of-brain voxels as covariates of no interest. Resulting correlation values were Fisher Z-transformed, and standard statistics were performed on a near Gaussian population.

Correlation of Neurophysiological and Clinical Variables

We assessed the covariation of theta and gamma informed-BOLD responses in the left auditory cortex (and in the right auditory cortex as a control), where we detected a group difference in both theta and gamma models. We tested for a dependence of gamma and theta activity in each group using the Pearson's correlation test. For each hemisphere, we then performed a univariate analysis of covariance (ANCOVA) with gamma-BOLD parameter estimates as the dependent factor and theta-BOLD parameter estimates as covariates (as we assume gamma activity to be controlled by theta activity). We used the theta × gamma interaction term to test for correlations (Pearson's correlation test) with clinical variables (AQ, Baron-Cohen et al., 2001, the verbal component of the ADI-R and the non-verbal communication component of the ADI-R). Finally we addressed whether the relation between the theta–gamma interaction variable and the AQ was different between groups, using an ANCOVA with AQ as the dependent factor and theta-gamma variable as a covariate. All analyses were carried out with SPSS (IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 18.0., Armonk, NY, USA).

Oscillation-Based Connectivity Analyses

Finally, we explored oscillation-based connectivity (Morillon et al., 2010) within the language network in each hemisphere. The underlying assumption is that the broad-spectrum oscillatory pattern at rest in one region determines the oscillatory pattern during movie viewing in another region only if the two regions interact functionally by exchanging information in specific frequency bands (Fries, 2009; Morillon et al., 2010). We assessed the degree of similarity of EEG power-BOLD broad-spectrum between rest and movie across nine cortical language regions. The primary motor regions (BA4a and BA4p), the planum temporale (Wernicke's region: Te3), the ventral prefrontal cortex (Broca's

region: BA44 and BA45), and the rostral inferior parietal cortex BA40 (merged PFop, PFt, PF, PFm, and PFcm) were spatially defined using probabilistic cytoarchitectonic maps using the SPM anatomy toolbox v.1.6. To delineate auditory regions, including Heschl's gyrus (BA41/BA42), the middle temporal gyrus (BA21) and the caudal inferior parietal cortex (BA39), we used the aal atlas implemented in xjview based on a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI Single-Subject Brain⁶.

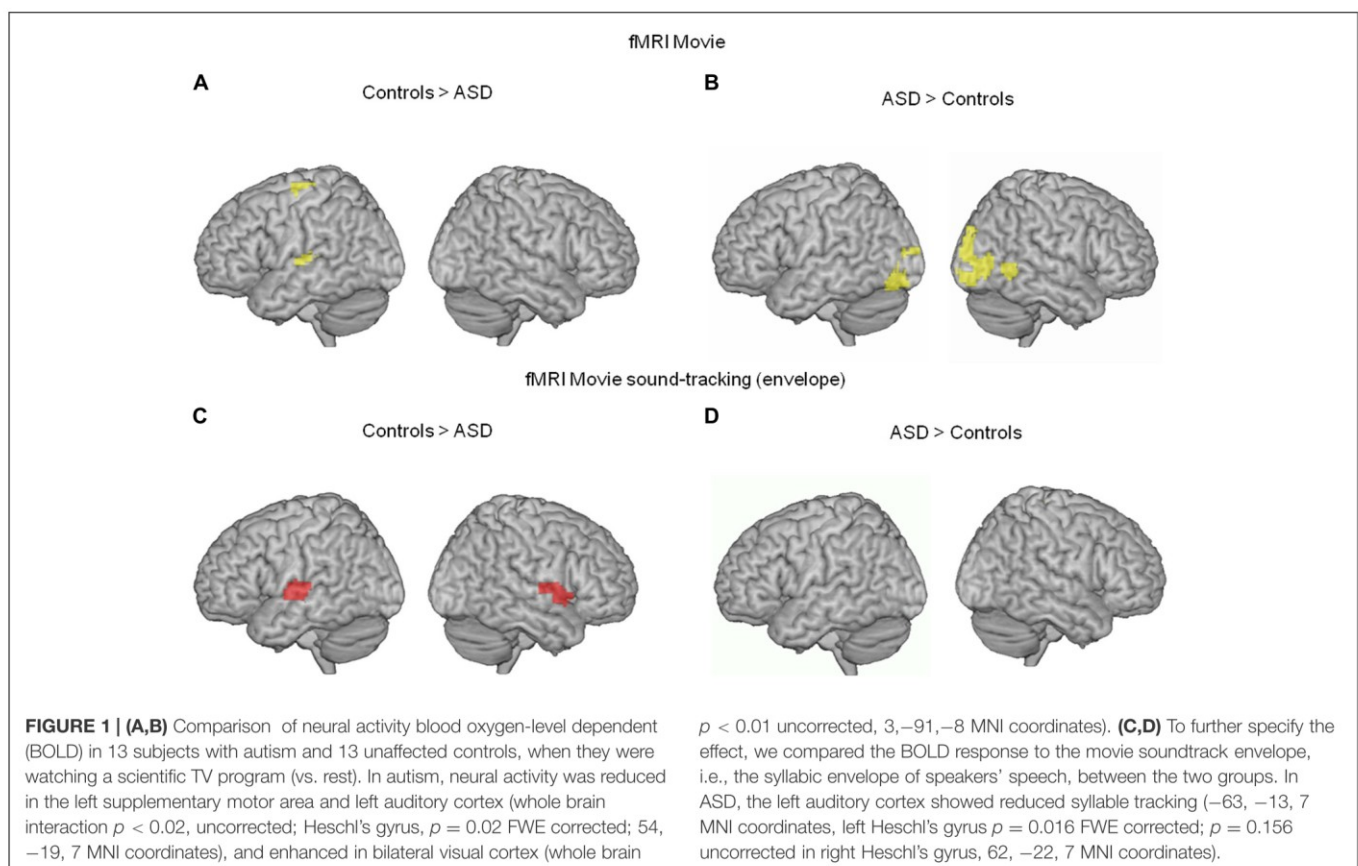
Pearson's correlations across the nine regions were computed between rest and movie conditions, from the EEG-BOLD partial correlation values (1–70 Hz) obtained for each region and subject [see fMRI-Informed EEG (Partial Correlations)]. We obtained two matrices (one per group) consisting of one correlation value per region and subject, reflecting the spectrum similarity between conditions. Statistical significance of the correlation values of each matrix was tested using one-sample *t*-tests. The resulting two matrices of significant (positive and negative) correlations were then compared between groups using two-tailed two-sample *t*-tests (Figure 4C). We previously argued (Morillon et al., 2010) that such a matrix may be interpreted in a directional way, under the double assumption that (i) the oscillatory profile observed in a given region at rest determines the oscillatory profile observed in regions that receive its input during the movie, and (ii) the resting profile in one region cannot be explained out by the movie profile in another region of the same functional network. Significant differences between groups are represented in Figure 4D. This matrix can be interpreted in

a directional way, as we hypothesize that the resting state profile determines lateralization of the language network during the movie. Arrows pointing from one brain region A to another brain region B indicate significant differences between the EEG-BOLD spectrum at rest in area A and the pattern in area B during movie viewing between groups. Note that in Figure 4 the different territories corresponding to one functional area were pooled together to facilitate visualization (i.e., BA4, Broca). All statistical analyses were performed using Matlab v11b (The MathWorks Inc., Natick, MA, USA).

Results

We first analyzed the fMRI data using a simple contrast of movie vs. rest in each group. BOLD responses to the movie occurred in visual and auditory brain areas in both groups, yet were less pronounced in the ASD group in left superior parietal and superior temporal cortices (auditory cortex, Figure 1A). Conversely, movie-related BOLD activity was enhanced in autism relative to controls in bilateral non-primary visual cortex and the right posterior superior temporal sulcus (Figure 1B).

To more precisely characterize the reduced auditory cortical response in ASD, we computed a regressor from the temporal envelope of the movie soundtrack. This regressor primarily indexes syllable boundaries in the speakers' discourse (Ghitza,

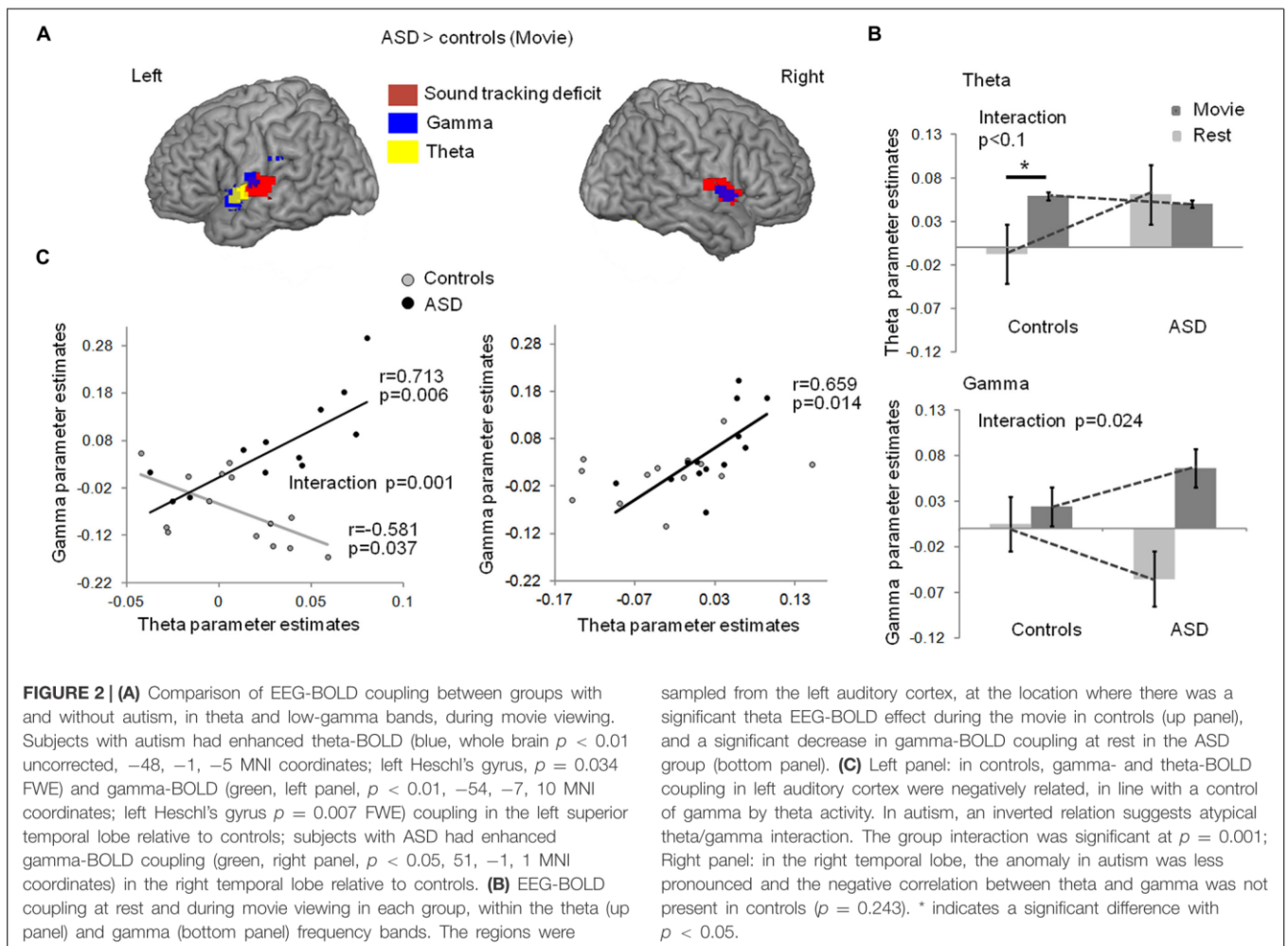


2012). Critically, because there was continuous speech throughout the movie with an alternation between off-voices and speakers facing the audience, the regressor was specific to speech and controlled for concurrent visual processing of faces. ASD participants showed a deficit in speech envelope tracking, as assessed by the BOLD signal, in a region of auditory cortex that overlapped with the region showing a global response deficit to the movie (Figures 1C,D). These initial two analyses of the fMRI data alone indicate deficient auditory processing in ASD, and show that this deficit is related to atypical speech tracking at the syllabic timescale.

A quantitative reduction in speech tracking as observed in the fMRI data could be a consequence of the failure of slow speech modulations to engage theta-range activity in auditory cortex during speech stimulation (Ghitza, 2012; Peelle et al., 2013). We therefore next addressed whether in ASD EEG anomalies in the theta range were associated with the inability of auditory cortex to optimally represent the soundtrack envelope. The simultaneous EEG and fMRI recordings allowed us to explore how theta power fluctuations driven by the movie correlate with local synaptic activity in auditory cortex, as indexed by the BOLD signal (Magri et al., 2012; see Materials and Methods). In both groups,

theta-BOLD coupling localized to bilateral superior temporal gyri (Figure S1).

Stronger theta-BOLD coupling in young adults with autism relative to controls was detected during the movie in left Heschl's gyrus [$p = 0.03$, familywise error (FWE) corrected in Heschl's gyrus] at the anterior border of the auditory cortex (Figure 2A, blue). This effect spatially overlapped with the envelope-tracking deficit as defined using fMRI responses to the movie (Figures 1C and 2A). We then went on to compare theta EEG-BOLD coupling at rest and during the movie, in the auditory cortex region where there was a significant theta EEG-BOLD effect in controls during the movie (anterior to auditory cortex). In this region subjects with autism had enhanced resting theta-BOLD coupling relative to controls, and theta-BOLD coupling did not increase when they were exposed to speech (Figure 2B, top panel). In sum, unlike in controls, theta activity was already present in auditory cortex at rest and did not increase with speech stimulation. Note, however, that we observed a non-significant theta-BOLD coupling increase at 8 Hz in subjects with ASD during the movie. This small effect was hence outside the typical 4–7 Hz theta range. Taken together, our data indicate that subjects with autism have abnormal theta responses to speech. As it has been established



that speech intelligibility depends on the strength of theta phase-locking to the most prominent modulations in speech (Peelle et al., 2013) that typically occurs at 4 Hz, atypical theta engagement in response to speech could be one key contributing factor to explain anomalies of language processing in autism (Eyler et al., 2012).

Theta activity has been argued to be important in speech decoding (Luo and Poeppel, 2007; Henry and Obleser, 2012) because, among other reasons, it orchestrates gamma activity and the timing of cortical population spiking (Kayser et al., 2012). Mechanistically, this orchestration might serve to package information in time frames that can be read out and decoded at the next hierarchical stage (Shamir et al., 2009; Ghitza, 2011). We therefore, in a next step, addressed the distribution of gamma power/BOLD correlations throughout the brain during the movie (**Figure S1**). We found that gamma power/BOLD correlations were enhanced in subjects with autism relative to controls in bilateral auditory cortices, in particular in the left auditory cortex, at its junction with the supramarginal region in the upper bank of the Sylvian fissure and the insula (**Figure 2A**, green). In these regions, the group difference was significant at $p = 0.007$ (FWE corrected). This effect overlapped with the region where (i) BOLD activity was reduced in ASD during the movie (**Figure 1A**), (ii) speech envelope tracking by fMRI responses was deficient (**Figures 1B and 2A**), and (iii) theta-correlated BOLD signal was atypical (**Figure 2A**). Controls displayed a weak gamma-BOLD coupling at rest that only moderately increased during the movie. This suggests that the movie induced a temporal reorganization of gamma activity, presumably via theta activity, rather than strong power variations (Benchenane et al., 2010; Kayser et al., 2012). By contrast, subjects with autism showed a marked negative gamma-BOLD coupling at rest and a stronger than normal positive gamma-BOLD coupling during the movie (**Figure 2B**, bottom panel, group \times condition interaction $p = 0.024$), confirming abnormal gamma generation (Edgar et al., 2013) and reactivity to sound modulations.

To ascertain the specificity of these effects for the theta and gamma bands, we explored EEG-BOLD coupling across the full recorded EEG spectrum, focusing principally on the left auditory region that was more activated in control than ASD subjects during movie viewing. We observed significantly enhanced EEG-BOLD coupling in autism during movie viewing between 25 and 35 Hz (**Figure S2**, left panel), i.e., in a range previously related to phonemic processing by auditory cortex (Lehongre et al., 2011). As an additional control for the auditory specificity of theta and gamma effects, we computed correlations between whole spectrum EEG and BOLD signal in the left visual region that was over-activated during the movie (fusiform gyrus, **Figure 1**). In this occipital region, we observed a non-significant reduction in gamma-BOLD correlations in ASD relative to controls (**Figure S2**, right panel). This control offers qualitative support to recent studies showing that gamma activity is reduced in ASD relative to controls in response to faces (Khan et al., 2013). Importantly, such data show that synaptic activity as indexed by the BOLD signal does not systematically translate into strong oscillatory effects (Logothetis, 2010), such as those we observe in the left auditory cortex.

Critically, as our speech processing model assumes that the modulation of gamma activity by theta activity is essential to speech comprehension (Giraud and Poeppel, 2012), we explored how theta and gamma power fluctuations covaried during movie viewing, in Heschl's gyrus. Because scanner noise and motion artifacts more strongly affected phase than power signals, we could not directly assess theta/gamma phase-amplitude coupling. Instead we approximated theta-gamma power relationship by regressing the gamma-BOLD parameter estimates onto the theta-BOLD ones. We observed a negative relationship in controls in left auditory cortex [$r(13) = -0.58$, $p = 0.037$, **Figure 2C**, left], confirming a functional dependency between theta and gamma under physiological conditions, compatible with gamma activity being down-regulated by theta activity. In autism this dependency was reversed [$r(13) = 0.7$; $p = 0.006$, group \times frequency-range interaction significant at $F(1,22) = 15.767$; $p = 0.001$], suggesting atypical coordination between gamma and theta activity, presumably in relation to an absence of down-regulation. The group interaction was not significant in the right temporal cortex [$F(1,22) = 0.872$; $p = 0.361$] where controls showed no theta-gamma dependency (**Figure 2C**, right), in line with the specificity of left auditory cortex for speech processing (Gross et al., 2013).

We next investigated the relation between the severity of autism clinical symptoms and the observed anomalies of oscillatory responses to speech in auditory cortex. We constructed a neurophysiological variable that combined theta and gamma activity. Because theta and gamma variables were not independent, we excluded a linear combination of gamma and theta parameter estimates (theta + gamma + theta \times gamma), but correlated the behavioral data with the interaction term (theta \times gamma), which is sensitive to the sign of the correlation. This composite variable predicted subjects' verbal scores on the ADI test [$r(11) = 0.746$; $p = 0.008$], but only weakly correlated with non-verbal scores in the ASD group (**Figures 3A,B**). This observation is consistent with the view that the absence of a canonical theta-gamma dependency is specifically related to language difficulties. Note that no such effects were present in right auditory cortex (group \times hemisphere interaction $p < 0.001$). Interestingly, the theta \times gamma variable also predicted the AQ across groups [$r(23) = 0.68$, $p = 0.000$, **Figure 3C**], reflecting the large and significant group difference in theta/gamma coupling (**Figure 3D**). Most importantly, the neurophysiological index of theta-gamma dependency was strongly tied to the autism symptoms; within the ASD group the correlation attained $r(10) = 0.924$; $p = 0.000$, with a group interaction of $F(1,19) = 10.135$; $p = 0.005$.

Finally, we assessed how the oscillatory spectral profiles and theta-gamma relationship observed at rest in left auditory cortex related to effects in the distributed language network during the movie. We computed EEG (1–70 Hz)-BOLD coupling from nine language regions of the left hemisphere during rest and movie viewing and correlated it across the two conditions (**Figure 4**). We interpret these findings as directional oscillation-based connectivity, under the hypothesis that EEG-BOLD coupling at rest predicts EEG-BOLD coupling during movie viewing (see Materials and Methods and Morillon et al., 2010). The notion of connectivity is based on the capacity of one region to inherit,

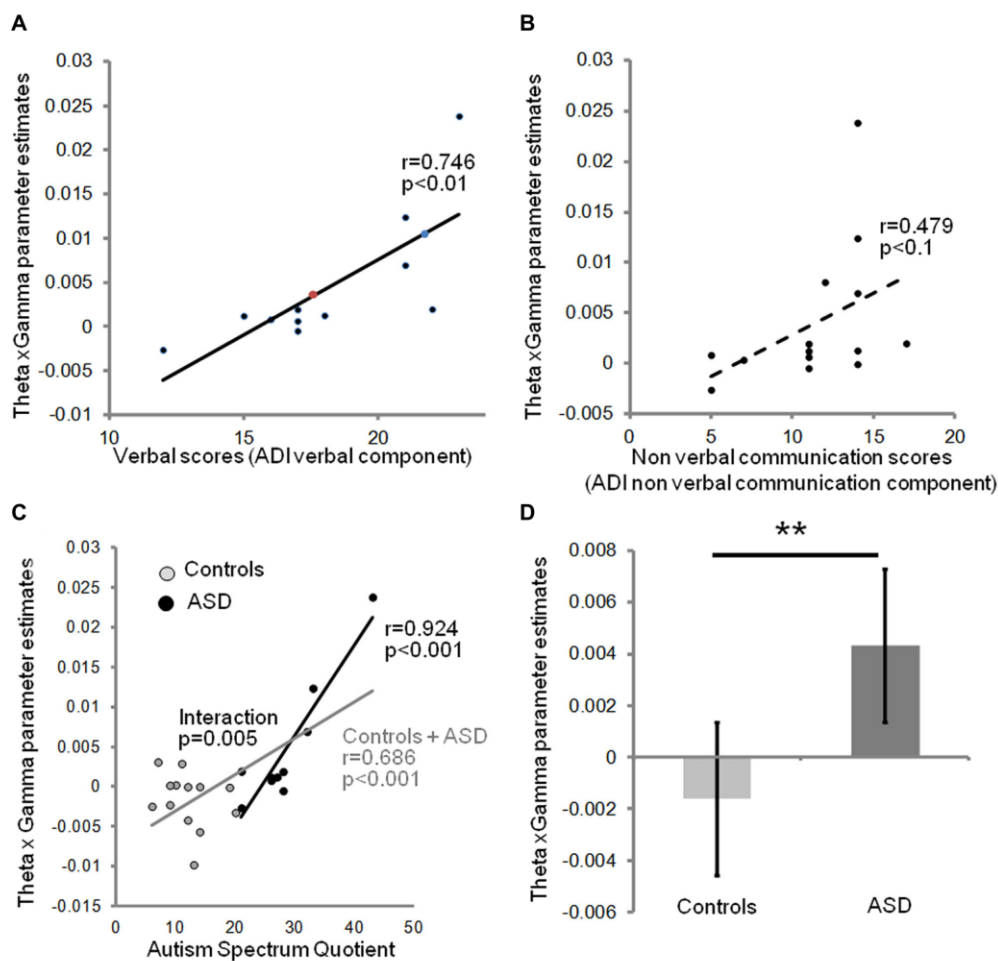


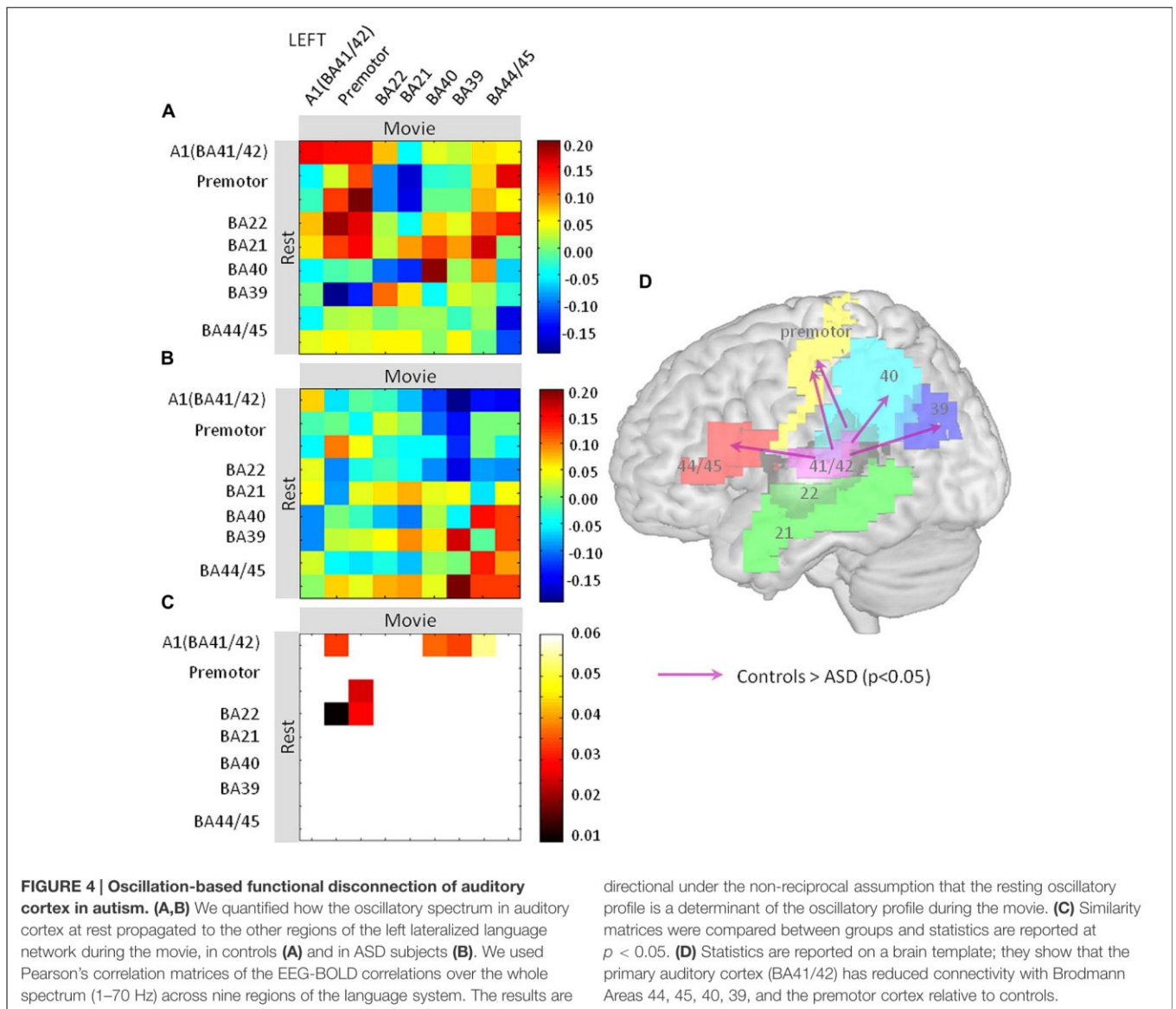
FIGURE 3 | Relationship between theta/gamma-BOLD interaction term, and clinical data: the neurophysiological theta \times gamma variable predicts the verbal component of ADI (A), but not the non-verbal communication component (B). Colored dots indicate the predicted ADI score of the dysphasic subjects: the blue one was deeply dysphasic and the red one was moderately dysphasic; note the high ADI predicted score of the non-verbal one. The theta \times gamma variable closely predicts autism severity

assessed by autism spectrum quotients (AQs) in the affected group, and autism traits across groups, but not within the control group (C). There is a significant group interaction ($p = 0.005$) confirming a non-linear shift in the dependency between autism traits and auditory theta/gamma coupling when moving to AQ scores associated with ASD. (D) Theta \times gamma parameter significantly distinguishes the two groups (Spearman t -test, $p = 0.01$). Error bars represent SEM. ** indicates a significant difference with $p < 0.01$.

during the movie part of the experiment, the oscillatory profile observed at rest in another region. Using this approach, we observed that left auditory cortex was more weakly coupled to Broca's area (BA 44/45), BA39 and 40, and the premotor cortex in ASD than in controls. This pattern suggests that the propagation of the broad-spectrum oscillatory profile in auditory cortex to key regions of the language network was reduced in subjects with autism relative to controls (Figure 4). Importantly, there was reduced connectivity from A1 (BA41/BA42) to Broca's area and motor cortex, but not from Broca's area and motor cortex to A1, indicating that the anomaly is likely primarily auditory. Because the oscillatory profile determines the time constants with which speech is segmented, and the neural code presented to higher order language brain regions due to temporally spike reorganization, functional isolation of auditory cortex should strongly impair on-line speech decoding.

Discussion

The current findings show severe anomalies of auditory cortical activity at rest and in response to speech in subjects with ASD, affecting conjointly the theta and the low-gamma frequency bands. Cortical oscillations arise from excitatory-inhibitory interactions within and across specific cortical laminae (Cannon et al., 2014), and auditory oscillation anomalies represent a plausible functional counterpart to the structural disorganization of language cortices and the disruption of cortical inhibition previously shown in ASD (Rojas et al., 2013). When subjects with ASD engaged in natural activities that do not place specific emphasis on social functions, their left speech processing regions manifested a primary deficit. In ASD, the auditory cortex reacted less to speech syllabic modulations, which were also weakly tracked by theta oscillations. Such an anomaly could



have severe functional consequences on speech perception, since disrupted theta tracking of speech modulations results in less efficient syllable encoding and reduced intelligibility (Ahissar et al., 2001; Henry and Obleser, 2012; Peelle et al., 2013; Doelling et al., 2014). From a theoretical perspective, intelligibility difficulties could occur because atypical theta tracking compromises syllable parsing, a process by which theta oscillations locked on syllable onsets determine syllable-based windows of integration, and temporally organize the neural activity that is passed to higher hierarchical processing levels (Ghitza, 2011). The current results are consistent with recent findings showing enlarged temporal windows of integration in audio-visual speech in autism (Stevenson et al., 2014b). In control subjects, there is a 250–300 ms tolerance to audio and visual asynchrony in speech, suggesting that visual and sound tracks could be integrated via a theta-based mechanism (Luo et al., 2010). In subjects with autism, the sensitivity to audio-visual speech asynchrony is dramatically blurred, with

temporal windows of integration reaching up to 1 s (Stevenson et al., 2014b). These observations converge with ours to suggest a severe disruption of theta-based speech integration mechanisms in autism.

Our data further show that speech-driven theta and gamma neural oscillations lack the typical physiological coordination. Unlike in controls, there was no sign of down-regulation of gamma by theta activity during speech processing in ASD, but rather an opposite dependency such that gamma and theta-BOLD coupling jointly increased out of physiological ranges. According to recent oscillation-based models of speech processing (Giraud and Poeppel, 2012), dysfunctional theta/gamma coordination should disrupt the alignment of neuronal excitability with syllabic onset, and compromise speech decoding. The observation that theta/gamma balance was not merely disrupted in ASD but reversed relative to controls could signal pathological wiring patterns within/across cortical microcircuits in autism.

We also found that the atypical interaction between theta and gamma responses to speech strongly correlated with clinical variables. The oscillatory anomalies matched not only the verbal impairment, but more broadly the severity of autism symptoms. These findings underscore the central place of sensory anomalies in ASD (Marco et al., 2011) and open up a possibility to consider sensory disturbances in relation to the complex spectrum of cognitive symptoms. By reducing the ability to temporally organize speech information, altered coordinated neural activity in auditory cortex and disrupted oscillation-based connectivity with Broca's area and motor cortex likely compromise the ability of ASD subjects to respond appropriately to speech signals and to interact with their peers. As illustrated by the increased prevalence of the autism phenotype in children with profound hearing loss (Snowling et al., 2003), auditory-based communication appears of crucial importance for normal cognitive development, and dysfunctional auditory processing could contribute to the social isolation of subjects with autism.

On the other hand, dysfunctional speech-related neural processing in the autistic brain might also denote a deficiency of oscillation coordination, based on temporal integration deficits, that reaches beyond the auditory modality. Given the broad spectrum of sensory and cognitive symptoms in autism, anomalies of oscillatory entrainment and coupling may be more pervasive than currently appreciated. Adjudicating between a primary auditory deficit and a generic deficit of oscillatory function in autism (Dinstein et al., 2011) would require in-depth investigations of oscillatory brain responses in other functional domains besides speech processing. In our present study, some preliminary evidence in favor of a primary impairment of auditory integration may come from the observation that abnormal synaptic activity levels (fMRI) and oscillation anomalies co-occurred in auditory cortex, but were dissociated in visual regions. This observation could indicate a compensatory role of visual processing in autism during speech perception, as supported by the observation that subjects with ASD extensively explore the mouth region in face-to-face situations (Klin et al., 2002), and use specific attention modes to enhanced local visual processing (Schwarzkopf et al., 2014).

Although the current findings point to a primary dysfunction of oscillatory activity resulting in a speech-tracking deficit, this study, unsurprisingly, has some important limitations. First, given that we had to select subjects who could stay confined in an MRI scanner with the EEG equipment, our ASD sample is relatively small, which necessarily limits the generalizability of the findings. A second limitation might be seen in the fact that the two groups of subjects were not matched for IQ as is usually the case in cognitive studies of autism. However, because our hypotheses focused on low-level automatic auditory tracking by auditory cortex, we chose to include all levels of autism, and IQs, only excluding subjects with Asperger syndrome. Our aim here was to work with a sample representative of the diversity of the autism population, which implies IQ and speech proficiency differences with the control group. However, by correcting the statistics for IQ we finally report group effects that are not primarily explained by this factor.

That the results were confined to auditory cortices indicate that this strategy was useful. The broad spectrum of autism severity used here also provided a good sensitivity in correlation analyses, and even the dysphasic ASD subjects were not detected as outliers (Figures 2 and 3). A third potential confound when comparing groups lies in head motion, which is invoked as a strong bias in neuroimaging findings (Pelphrey and Deen, 2012). Thanks to EEG recordings, we most likely circumvented this potentially serious issue by excluding subjects and recording periods showing motion artifacts, and we further corrected for head motion parameters in the statistics after verifying that there was no residual outlier for motion. Combining EEG with fMRI makes it unlikely that artifacts of dual origin are reflected in a differential activity precisely in auditory cortices. Finally, although we used EEG to check that subjects were not asleep during the experiment, we cannot ensure that subjects with and without autism maintained comparable levels of auditory attention. There is even reason to believe that – if our hypothesis that subjects with autism have reduced ability to follow speech signals due to oscillatory dysfunction is correct – there should be detrimental consequences for implementing auditory attentional control. It has been shown that auditory attention acts by phase resetting slow oscillations (Kayser, 2009; Zion Golumbic et al., 2013), which in turn enhances the control of gamma by theta oscillations (Sauseng et al., 2008). From a neurophysiological perspective, one can therefore expect speech tracking and attentional mechanisms to be inherently intertwined.

The current findings support a model that relates the coordination of cortical oscillations to temporal integration of the sensory input. The data could be useful for understanding the exact pathogenetic mechanisms of abnormal sensory reactivity in autism. Whether restricted to the auditory modality or more widespread, the lack of coordination across slow (theta) and fast (gamma) oscillations suggests a deficit in information integration at two timescales that could also have important consequences on the ability to manipulate mental representations of different orders, here phonemes and syllables. The present study should be considered as a first attempt at understanding whether speech related oscillatory activity was impaired in autism, and is expected to be followed by others that should clarify the relationship between phenotype and neurophysiology, using detailed evaluation of linguistic skills. Finally, speech reception disturbances in ASD could constitute an interesting possible entry point to clinical handling, as oscillatory activity can be focally modulated, e.g., by neuro-feedback or non-invasive transcranial stimulation (Engelhard et al., 2013).

Acknowledgments

We thank David Poeppel and Narly Golestani for their comments on the manuscript. This work was funded by the European Research Council (Grant 260347 to A-LG) and the Orange Foundation (PhD grant to DJ), and the ANR-10-LABX-0087 IEC; ANR-10-IDEX-0001-02 PSL.

Supplementary Material

The Supplementary Material for this article can be found online at: <http://www.frontiersin.org/journal/10.3389/fnhum.2015.00171/abstract>

Figure S1 | Whole brain topography of theta-BOLD (top) and low-gamma-BOLD (bottom) effects in controls (left) and subjects with autism during the movie (whole brain, $p < 0.01$ uncorrected; whole brain,

$p < 0.005$ uncorrected; left Heschl's gyrus $p < 0.05$ FWE corrected).

Figure S2 | (A) Neural activity (fMRI only, top panels) in subjects with autism (right) and controls (left) during audio-visual presentation of the documentary ($p < 0.05$, corrected). **(B)** Partial correlations between the EEG power spectrum (1–70 Hz) and fMRI data at the left hemispheric locations where we found reduced (auditory cortex) and enhanced (visual cortex) neural activity. Note that, unlike the effect in left auditory cortex, the effect in the right posterior superior temporal sulcus is not explained by differences in EEG-BOLD correlations.

Movie S1: Video 1.

References

- Abrams, D. A., Lynch, C. J., Cheng, K. M., Phillips, J., Supekar, K., Ryal, S., et al. (2013). Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 12060–12065. doi: 10.1073/pnas.1302982110
- Ahissar, E., Nagarajan, S., Ahissar, M., Protopapas, A., Mahncke, H., and Merzenich, M. M. (2001). Speech comprehension is correlated with temporal response patterns recorded from auditory cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 13367–13372. doi: 10.1073/pnas.201400998
- Ainsworth, M., Lee, S., Cunningham, M. O., Roopun, A. K., Traub, R. D., Kopell, N. J., et al. (2011). Dual γ rhythm generators control interlaminar synchrony in auditory cortex. *J. Neurosci.* 31, 17040–17051. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2209-11.2011
- American Psychiatric Association [APA]. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th Edn. (Arlington: American Psychiatric Association).
- Amiez, C., and Petrides, M. (2009). Anatomical organization of the eye fields in the human and non-human primate frontal cortex. *Prog. Neurobiol.* 89, 220–230. doi: 10.1016/j.pneurobio.2009.07.010
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., and Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J. Autism Dev. Disord.* 31, 5–17. doi: 10.1023/A:1005653411471
- Bartos, M., Vida, I., and Jonas, P. (2007). Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 45–56. doi: 10.1038/nrn2044
- Benchenane, K., Peyrache, A., Khamassi, M., Tierney, P. L., Gioanni, Y., Battaglia, F. P., et al. (2010). Coherent theta oscillations and reorganization of spike timing in the hippocampal-prefrontal network upon learning. *Neuron* 66, 921–936. doi: 10.1016/j.neuron.2010.05.013
- Buzsáki, G., Anastassiou, C. A., and Koch, C. (2012). The origin of extracellular fields and currents—EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 407–420. doi: 10.1038/nrn3241
- Cannon, J., McCarthy, M. M., Lee, S., Lee, J., Börgers, C., Whittington, M. A., et al. (2014). Neurosystems: brain rhythms and cognitive processing. *Eur. J. Neurosci.* 39, 705–719. doi: 10.1111/ejn.12453
- Chase, A. (2014). Brain imaging: white matter disruption in autism spectrum disorder is exaggerated by head movements during neuroimaging. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 122. doi: 10.1038/nrneurol.2014.20
- Courchesne, E., Carper, R., and Akshoomoff, N. (2003). Evidence of brain overgrowth in the first year of life in autism. *JAMA* 290, 337–344. doi: 10.1001/jama.290.3.337
- Ding, N., and Simon, J. Z. (2013). Robust cortical encoding of slow temporal modulations of speech. *Adv. Exp. Med. Biol.* 787, 373–381. doi: 10.1007/978-1-4614-1590-9
- Dinstein, I., Heeger, D. J., Lorenzi, L., Minshew, N. J., Malach, R., and Behrmann, M. (2012). Unreliable evoked responses in autism. *Neuron* 75, 981–991. doi: 10.1016/j.neuron.2012.07.026
- Dinstein, I., Pierce, K., Eyster, L., Solso, S., Malach, R., Behrmann, M., et al. (2011). Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron* 70, 1218–1225. doi: 10.1016/j.neuron.2011.04.018
- Doelling, K. B., Arnal, L. H., Ghitza, O., and Poeppel, D. (2014). Acoustic landmarks drive delta-theta oscillations to enable speech comprehension by facilitating perceptual parsing. *Neuroimage* 85(Pt 2), 761–768. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.06.035
- Edgar, J. C., Khan, S. Y., Blaskey, L., Chow, V. Y., Rey, M., Gaetz, W., et al. (2013). Neuromagnetic oscillations predict evoked-response latency delays and core language deficits in autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 45, 395–405. doi: 10.1007/s10803-013-1904-x
- Engelhard, B., Ozeri, N., Israel, Z., Bergman, H., and Vaadia, E. (2013). Inducing γ oscillations and precise spike synchrony by operant conditioning via brain-machine interface. *Neuron* 77, 361–375. doi: 10.1016/j.neuron.2012.11.015
- Eyler, L. T., Pierce, K., and Courchesne, E. (2012). A failure of left temporal cortex to specialize for language is an early emerging and fundamental property of autism. *Brain* 135, 949–960. doi: 10.1093/brain/awr364
- Fries, P. (2009). The model- and the data-gamma. *Neuron* 64, 601–602. doi: 10.1016/j.neuron.2009.11.024
- Friston, K. (2012). Ten ironic rules for non-statistical reviewers. *Neuroimage* 61, 1300–1310. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.04.018
- Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N., Leboyer, M., Coez, A., Sfaello, I., et al. (2004). Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat. Neurosci.* 7, 801–802. doi: 10.1038/nn1291
- Ghitza, O. (2011). Linking speech perception and neurophysiology: speech decoding guided by cascaded oscillators locked to the input rhythm. *Front. Psychol.* 2:130. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00130
- Ghitza, O. (2012). On the role of theta-driven syllabic parsing in decoding speech: intelligibility of speech with a manipulated modulation spectrum. *Front. Psychol.* 3:238. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00238
- Ghitza, O., and Greenberg, S. (2009). On the possible role of brain rhythms in speech perception: intelligibility of time-compressed speech with periodic and aperiodic insertions of silence. *Phonetica* 66, 113–126. doi: 10.1159/000208934
- Giraud, A.-L., Kleinschmidt, A., Poeppel, D., Lund, T. E., Frackowiak, R. S. J., and Laufs, H. (2007). Endogenous cortical rhythms determine cerebral specialization for speech perception and production. *Neuron* 56, 1127–1134. doi: 10.1016/j.neuron.2007.09.038
- Giraud, A.-L., and Poeppel, D. (2012). Cortical oscillations and speech processing: emerging computational principles and operations. *Nat. Neurosci.* 15, 511–517. doi: 10.1038/nn.3063
- Gross, J., Hoogenboom, N., Thut, G., Schyns, P., Panzeri, S., Belin, P., et al. (2013). Speech rhythms and multiplexed oscillatory sensory coding in the human brain. *PLoS Biol.* 11:e1001752. doi: 10.1371/journal.pbio.1001752
- Henry, M. J., and Obleser, J. (2012). Frequency modulation entrains slow neural oscillations and optimizes human listening behavior. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 109, 20095–20100. doi: 10.1073/pnas.1213390109
- Jacot-Descombes, S., Uppal, N., Wicinski, B., Santos, M., Schmeidler, J., Giannakopoulos, P., et al. (2012). Decreased pyramidal neuron size in Brodmann areas 44 and 45 in patients with autism. *Acta Neuropathol.* 124, 67–79. doi: 10.1007/s00401-012-0976-6
- Kayser, C. (2009). Phase resetting as a mechanism for supramodal attentional control. *Neuron* 64, 300–302. doi: 10.1016/j.neuron.2009.10.022
- Kayser, C., Ince, R. A. A., and Panzeri, S. (2012). Analysis of slow (theta) oscillations as a potential temporal reference frame for information coding in sensory cortices. *PLoS Comput. Biol.* 8:e1002717. doi: 10.1371/journal.pcbi.1002717
- Khan, S., Gramfort, A., Shetty, N. R., Kitzbichler, M. G., Ganesan, S., Moran, J. M., et al. (2013). Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 110, 3107–3112. doi: 10.1073/pnas.1214533110

- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., and Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 809–816. doi: 10.1001/archpsyc.59.9.809
- Kujala, T., Lepistö, T., and Näätänen, R. (2013). The neural basis of aberrant speech and audition in autism spectrum disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 697–704. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.01.006
- Laufs, H., Holt, J. L., Elfont, R., Krams, M., Paul, J. S., Krakow, K., et al. (2006). Where the BOLD signal goes when alpha EEG leaves. *Neuroimage* 31, 1408–1418. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.002
- Lehongre, K., Ramus, F., Villiermet, N., Schwartz, D., and Giraud, A.-L. (2011). Altered low- γ sampling in auditory cortex accounts for the three main facets of dyslexia. *Neuron* 72, 1080–1090. doi: 10.1016/j.neuron.2011.11.002
- Logothetis, N. K. (2010). Bold claims for optogenetics. *Nature* 468, E3–E4. doi: 10.1038/nature09532
- Lord, C., Rutter, M., and Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders 1. 24. *J. Autism Dev. Disord.* 24, 659–685. doi: 10.1007/BF02172145
- Luo, H., Liu, Z., and Poeppel, D. (2010). Auditory cortex tracks both auditory and visual stimulus dynamics using low-frequency neuronal phase modulation. *PLoS Biol.* 8:e1000445. doi: 10.1371/journal.pbio.1000445
- Luo, H., and Poeppel, D. (2007). Phase patterns of neuronal responses reliably discriminate speech in human auditory cortex. *Neuron* 54, 1001–1010. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.004
- Magri, C., Schridde, U., Murayama, Y., Panzeri, S., and Logothetis, N. K. (2012). The amplitude and timing of the BOLD signal reflects the relationship between local field potential power at different frequencies. *J. Neurosci.* 32, 1395–1407. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3985-11.2012
- Marco, E. J., Hinkley, L. B. N., Hill, S. S., and Nagarajan, S. S. (2011). Sensory processing in autism: a review of neurophysiologic findings. *Pediatr. Res.* 69, 48R–54R. doi: 10.1203/PDR.0b013e3182130c54
- Morillon, B., Lehongre, K., Frackowiak, R. S. J., Ducorps, A., and Kleinschmidt, A. (2010). Neurophysiological origin of human brain asymmetry for speech and language. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 107, 18688–18693. doi: 10.1073/pnas.1007189107
- Murdoch, J. D., and State, M. W. (2013). Recent developments in the genetics of autism spectrum disorders. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 23, 310–315. doi: 10.1016/j.gde.2013.02.003
- Peelle, J. E., Gross, J., and Davis, M. H. (2013). Phase-locked responses to speech in human auditory cortex are enhanced during comprehension. *Cereb. Cortex* 23, 1378–1387. doi: 10.1093/cercor/bhs118
- Pelphrey, K., and Deen, B. (2012). Brain scans need a rethink. *Nature* 491, S20. doi: 10.1038/491S20a
- Peñagarikano, O., Abrahams, B. S., Herman, E. I., Winden, K. C., Gdalyahu, A., Dong, H., et al. (2011). Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities and core autism-related deficits. *Cell* 147, 235–246. doi: 10.1016/j.cell.2011.08.040.Absence
- Peñagarikano, O., and Geschwind, D. H. (2012). What does CNTNAP2 reveal about autism spectrum disorder? *Trends Mol. Med.* 18, 156–163. doi: 10.1016/j.molmed.2012.01.003
- Pu, D., Shen, Y., and Wu, J. (2013). Association between MTHFR gene polymorphisms and the risk of Autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Autism Res.* 6, 384–392. doi: 10.1002/aur.1300
- Rojas, D. C., Singel, D., Steinmetz, S., Hepburn, S., and Brown, M. S. (2013). Decreased left perisylvian GABA concentration in children with autism and unaffected siblings. *Neuroimage* 86, 28–34. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.01.045
- Rotstein, H. G., Pervouchine, D. D., Acker, C. D., Gillies, M. J., White, J. A., Buhl, E. H., et al. (2005). Slow and fast inhibition and an H-current interact to create a theta rhythm in a model of CA1 interneuron network. *J. Neurophysiol.* 94, 1509–1518. doi: 10.1152/jn.00957.2004
- Sauseng, P., Klimesch, W., Gruber, W. R., and Birbaumer, N. (2008). Cross-frequency phase synchronization: a brain mechanism of memory matching and attention. *Neuroimage* 40, 308–317. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.11.032
- Schroeder, C. E., Lakatos, P., Kajikawa, Y., Partan, S., and Puce, A. (2008). Neuronal oscillations and visual amplification of speech. *Trends Cogn. Sci.* 12, 106–113. doi: 10.1016/j.tics.2008.01.002
- Schwarzkopf, D. S., Anderson, E. J., de Haas, B., White, S. J., and Rees, G. (2014). Larger extrastriate population receptive fields in autism spectrum disorders. *J. Neurosci.* 34, 2713–2724. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4416-13.2014
- Shamir, M., Ghitza, O., Epstein, S., and Kopell, N. (2009). Representation of time-varying stimuli by a network exhibiting oscillations on a faster time scale. *PLoS Comput. Biol.* 5:e1000370. doi: 10.1371/journal.pcbi.1000370
- Snowling, M. J., Gallagher, A., and Frith, U. (2003). Family risk of dyslexia is continuous: individual differences in the precursors of reading skill. *Child Dev.* 74, 358–373. doi: 10.1111/1467-8624.7402003
- Stevenson, R. A., Segers, M., Ferber, S., Barense, M. D., and Wallace, M. T. (2014a). The impact of multisensory integration deficits on speech perception in children with autism spectrum disorders. *Front. Psychol.* 5:379. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00379
- Stevenson, R. A., Siemann, J. K., Schneider, B. C., Eberly, H. E., Woynarowski, T. G., Camarata, S. M., et al. (2014b). Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders. *J. Neurosci.* 34, 691–697. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3615-13.2014
- Tyzio, R., Nardou, R., Ferrari, D. C., Tsintsadze, T., Shahrokhi, A., Eftekhari, S., et al. (2014). Oxytocin-mediated GABA inhibition during delivery attenuates autism pathogenesis in rodent offspring. *Science* 343, 675–679. doi: 10.1126/science.1247190
- Uhlhaas, P. J., and Singer, W. (2007). What do disturbances in neural synchrony tell us about autism? *Biol. Psychiatry* 62, 190–191. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.05.023
- Weschler, D. (2000). *WAIS-III: Echelle de l'intelligence de Wechsler Pour Adultes*, ed. Troisième. (Paris: Centre de Psychologie Appliquée).
- Whittington, M. A., Cunningham, M. O., LeBeau, F. E. N., Racca, C., and Traub, R. D. (2011). Multiple origins of the cortical γ rhythm. *Dev. Neurobiol.* 71, 92–106. doi: 10.1002/dneu.20814
- Williams, D. L., Cherkassky, V. L., Mason, R. A., Keller, T. A., Minshew, N. J., and Just, M. A. (2013). Brain function differences in language processing in children and adults with autism. *Autism Res.* 6, 288–302. doi: 10.1002/aur.1291
- Zion Golumbic, E. M., Ding, N., Bickel, S., Lakatos, P., Schevon, C. A., McKhann, G. M., et al. (2013). Mechanisms underlying selective neuronal tracking of attended speech at a “cocktail party.” *Neuron* 77, 980–991. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.037

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2015 Jochaut, Lehongre, Saitovitch, Devauchelle, Olasagasti, Chabane, Zilbovicius and Giraud. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.