



HAL
open science

Cognition sociale et cerveau social dans les troubles du développement de l'enfant

Elza Rechtman

► **To cite this version:**

Elza Rechtman. Cognition sociale et cerveau social dans les troubles du développement de l'enfant. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Sorbonne Paris Cité, 2018. Français. NNT : 2018USPCB005 . tel-02178994

HAL Id: tel-02178994

<https://theses.hal.science/tel-02178994>

Submitted on 10 Jul 2019

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 Paris Descartes

Ecole doctorale: Cerveau, Cognition, Comportement

Laboratoire INSERM U-1000

Cognition sociale et cerveau social dans les troubles du développement de l'enfant

Par **Elza Rechtman**

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Monica Zilbovicius

Présentée et soutenue publiquement le 26 janvier 2018

Devant un jury composé de :

Pr. Christina Schmitz (Rapporteur)

Pr. Franck Semah (Rapporteur)

Pr. Catherine Bartélémy (Examineur)

Pr. Nadia Chabane (Examineur)

Dr. Rima Nabbout (Examineur)

Dr. Monica Zilbovicius (Directeur)

Remerciements

Je souhaite remercier tous ceux qui m'ont apporté leur aide et ont ainsi contribué à l'élaboration de cette thèse.

Je tiens tout d'abord à remercier, du fond de mon cœur, ma directrice de thèse, Monica Zilbovicius. Je te remercie pour ton soutien continu, ta patience, tes encouragements, ta motivation, tes conseils si précieux et tes immenses connaissances. Je n'aurais pas pu imaginer avoir une meilleure source d'inspiration, ta rigueur scientifique et ta clairvoyance m'ont permis de fonder les bases de ma vie professionnelle d'une façon inestimable. Tu m'as accompagnée pendant plus de 4 ans à toutes les étapes que j'ai traversées, dans ma vie professionnelle mais aussi dans ma vie personnelle. Tu m'as montré le chemin en me laissant une grande liberté et responsabilité dont j'espère avoir été à la hauteur. Je reviens avec beaucoup d'émotion et gratitude au jour où tu m'as pris dans ton équipe, il y a 4 ans, et m'a ouvert la porte pour devenir qui je suis aujourd'hui. Je n'aurais jamais assez de mots pour t'en remercier, et je ne l'oublierai jamais.

Je tiens à remercier tout particulièrement ma collègue et mon amie, Ana Saitovitch. Je ne te remercierais jamais assez pour ce que tu as fait pour moi tout au long de ces 4 dernières années. Rien n'aurait été pareil sans toi. Tu étais toujours présente, à l'écoute, concernée et impliquée dans toutes les facettes du travail du laboratoire, quel que soit le sujet. Tu as toujours été là pour moi, pour m'aider et pour me soutenir, même s'il s'agissait de rester tard au labo et de faire beaucoup d'efforts de ta part. J'ai toujours pu compter sur toi, aussi bien sur ton

professionnalisme rigoureux que sur ton soutien moral et ton sens de partage. Merci d'être qui tu es, je me sens extrêmement chanceuse d'avoir pu vivre ces 4 années de travail avec toi.

Je sais tout particulièrement gré à Nathalie Boddaert pour toute son aide. Je suis ravi d'avoir travaillé en sa compagnie car outre son appui scientifique, elle est une source inépuisable d'énergie et de gentillesse. Je la remercie, ainsi que le Pr Francis Brunelle, de nous avoir ouvert les portes du Service de Radiologie Pédiatrique de l'Hôpital Necker.

Je suis très honoré à remercier mon jury de thèse, le Pr. Catherine Bartélémy, le Pr Rima Nabbout et le Pr Nadia Chabane. Je souhaiterais exprimer ma gratitude particulièrement au Dr Christina Schmitz et au Pr Frank Semah d'avoir accepté d'être rapporteurs de cette Thèse.

J'adresse aussi mes remerciements aux collègues de l'unité INSERM 1000. Je remercie le Dr. Jean-Luc Martinot pour l'accueil au sein de l'unité. Merci à Hervé Lemaître pour être toujours disponible à l'écoute de mes nombreuses questions. Ses conseils sont pour beaucoup dans le résultat final de ce travail. Je remercie également tout mes collègues de Necker : Alice, Jean-Marc, Jennifer, Pierre, Raphael, Elise et Eva pour leur présence à mes côtés et pour le partage de leurs connaissances.

Ce travail n'aurait pu être mené à bien sans la disponibilité et l'accueil chaleureux que m'ont témoigné les équipes cliniques de radiologie pédiatrique, de neurochirurgie de Necker. Je remercie également le Dr. Anne-Philippe au service de génétique à l'hôpital Necker et le Dr. Nadia Chabane et son équipe au service de Pédopsychiatrie de l'hôpital Robert Debré, de nous avoir adressé les patients qui ont intégré ces études.

Je remercie également l'équipe de Tobii Studio, Antoine et Jérôme, pour l'assistance toujours avec une grande bonne volonté.

Merci à Guillemette Prévot pour la révision et correction du manuscrit de thèse.

Je tiens également à remercier Mme Pascale Paturle de la fondation Orange pour le financement de cette thèse. Je suis très honoré de la confiance que vous m'avez accordée.

Ces remerciements ne peuvent s'achever, sans une pensée pour les enfants sains et malades et leurs parents qui ont intégré ces études. Je suis extrêmement reconnaissante pour la confiance qui nous a été accordée. Sans eux, ce travail n'aurait pas pu être réalisé.

Mes remerciements vont aussi à ma famille et mes amis, qui m'ont encouragé et soutenu : Danit et Adir, Yaakov et Noa, Anne-Thérèse, Jeff, Lucie, Sarah, Michel et Damaris, René et Sylvie, Linda, Elisheva, Eli, Matan, Oded et Nathalie, Shlomo, Lilach et Souhami, Nadra et Smail, Paul, Sarah, Guillemette et Shaaf.

Enfin, je remercie mes deux amours, Yuvi et Sacha, pour leur soutien quotidien, leurs câlins et leurs bisous. Yuvi, merci pour ton enthousiasme contagieux à l'égard de la vie, ata ha métsil oti. Je tellement de chance de t'avoir, je serai perdu sans toi.

Une pensée pour mes parents qui n'ont pas vu l'accomplissement de ce travail mais je suis sûre qu'ils en auraient été très fier de moi. Je vous aime et je me rappelle : « Les grandes personnes sont décidément bien bizarres ! »

Résumé

Les troubles du spectre autistique (TSA) sont des troubles neuro-développementaux caractérisés notamment par des anomalies des interactions sociales. Des études en eye-tracking ont permis de mettre en évidence de façon objective des anomalies de la perception sociale dans les TSA, caractérisées par une diminution du regard vers des stimuli sociaux. Des études sur le fonctionnement cérébral, par des méthodes TEP et SPECT, ont mis en évidence une diminution du débit sanguin cérébral (DSC) au repos au niveau des régions temporales, notamment au niveau du sillon temporal supérieur (STS), chez des enfants avec TSA. Nous avons aujourd'hui la possibilité de mesurer le DSC au repos en IRM avec la séquence *arterial spin labelling* (ASL). Dans cette thèse nous avons confirmé la diminution du DSC au repos au niveau du STS chez des enfants avec TSA par la méthode IRM-ASL, ce qui pourraient permettre son utilisation en tant que biomarqueur dans les TSA. Nous suggérons également que le DSC au repos pourrait être un indice plus pertinent pour l'étude du fonctionnement cérébral de base dans les TSA. De plus, par une étude transversale en eye-tracking utilisant les mêmes stimuli sur une large tranche d'âge, nous avons montré l'impact de l'âge sur la perception sociale chez des participants avec TSA et des témoins. Enfin, nous avons mis en évidence des anomalies de perception sociale par l'eye-tracking et de fonctionnement cortical au niveau du STS par l'IRM-ASL, chez des enfants ayant un kyste arachnoïdien de la fosse postérieure. Une meilleure connaissance des difficultés sociales subjacentes à ce trouble peut avoir un impact majeur sur la prise en charge de ces enfants.

Mots-clés : TSA, STS, perception sociale, IRM-ASL, eye-tracking, trajectoires développementales, KAFP

Social cognition and social brain in developmental disorders during childhood

Autism Spectrum Disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders characterized by abnormal social interactions. Eye-tracking studies have objectively reported social perception abnormalities in ASD, characterized by a decrease of gaze towards social stimuli. Brain imaging studies, using PET and SPECT methods, have revealed a decrease in cerebral blood flow (CBF) at rest in the temporal regions, particularly in the superior temporal sulcus (STS), in children with ASD. Nowadays, it is possible to measure rest CBF with MRI using arterial spin labeling (ASL) sequence. In this thesis, we confirmed the decreased in rest CBF within the STS in children with ASD using MRI-ASL, which could allow its use as a biomarker in ASD. We also suggest that rest CBF could be a more relevant index for studying basic brain function in ASD. In addition, we performed a cross-sectional eye-tracking study using the same stimuli over a wide age-range and showed the impact of age on social perception in ASD and in typical development. Finally, we showed social perception abnormalities, using eye-tracking, and cortical functioning abnormalities within the STS using MRI-ASL, in children with posterior fossa arachnoid cyst. A better understanding of the social difficulties underlying this disorder could have a major impact on patient outcome.

Key words : ASD, STS, social perception, ASL-MRI, eye-tracking, developmental trajectories, PFAC

Liste des abréviations

ACC : Agénésie du Corps Calleux
ADDM : Autism and Developmental Disabilities Monitoring
ADI-R: Autism Diagnostic Interview - Revised
ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule
ANOVA : Analysis of Variance
AOIs: Areas of Interest
AQ: Autism Spectrum Quotient
ARN: Acide Ribonucléique
ASD: Autism Spectrum Disorders
ASL: Arterial Spin Labelling
BOLD: Blood Oxygen Level Dependent
CARS: Childhood Autism Rating Scale
CCAS : Syndrome Cognitive Affective Cérébelleux
CHAT: Checklist for Autism in Toddlers
CNTNAP2: Contactin-Associated Protein-like 2
CNV : Copy-Number Variants
CPF : Cortex Pré-Frontal
DSC: Débit Sanguin Cérébral
DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DT : Développement Typique
DTI : Diffusion Tensor Imaging
DZ : Dizygotes
ECA : Échelle d'Évaluation du Comportement Autistique
FA : Anisotropie Fractionnaire
FDG : 18F-2-Désoxy-2-Fluoro-D-Glucose
FFA : Fusiform Face Area
FMRP : Fragile X Mental Retardation Protein
FXS: Fragile X Syndrome
FWE : Family Wise Error
GTS : Gyrus Temporal Supérieur

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf: Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
IRMfc: Imagerie par Résonance Magnétique de Connectivité Fonctionnelle
IRMf-rs: Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle – resting-state
JTP : Jonction Temporo-Pariétale
KAFP : Kyste Arachnoïdien de la Fosse Postérieure
MECP2: Methyl CpG Binding Protein 2
MZ : Monozygotes
NLGNs : Neuroligines
NF1 : Neurfibromatose de Type 1
OFC : Cortex Orbitofrontal
pSTS: Sillon Temporal Supérieur Postérieur
QI: Quotient Intellectuel
ROI : Région d'Intérêt
SHANKs: SH3 and Multiple Ankyrin Repeat Domains
SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography
SPM : Statistical Parametric Mapping
SRS: Social Responsiveness Scale
STB : Sclérose Tubéreuse de Bourneville
STS: Sillon Temporal Supérieur
TDA/H : Troubles de Déficit de l'Attention et/ou Hyperactivité
TED : Trouble Envahissant du Développement
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif
TOM : Theory of Mind
TSA : Troubles du Spectre Autistique
VBM : Voxel-Based Morphometry
WISC : Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants

Sommaire

| | |
|--|----|
| Remerciements | 2 |
| Résumé | 5 |
| Liste des abréviations | 6 |
| Sommaire | 8 |
| I Introduction générale..... | 11 |
| II Les troubles du spectre de l'autisme..... | 17 |
| II.1 Evolution des critères diagnostiques | 17 |
| II.2 Les outils d'évaluation dans les TSA..... | 22 |
| II.2.1 Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) | 22 |
| II.2.2 Autism Diagnostic Interview - Revised (ADI-R) | 22 |
| II.2.3 Vineland Adaptive Behavior Scale | 23 |
| II.2.4 Childhood Autism Rating Scale (CARS) | 24 |
| II.2.5 Échelle d'évaluation du comportement autistique – ECA..... | 24 |
| II.2.6 Le quotient du spectre autistique (AQ) | 25 |
| II.2.7 The Social Responsiveness Scale (SRS) | 26 |
| II.3 Comorbidité des TSA | 26 |
| II.4 Épidémiologie des TSA..... | 29 |
| II.5 Facteurs de risque | 30 |
| II.6 Syndromes neurologique et comportements de type autistique | 33 |
| II.6.1 Syndromes neurologiques sans génétique connue | 33 |
| II.6.1.1 L'épilepsie | 33 |
| II.6.1.2 Malformations cérébelleuses | 35 |
| II.6.1.3 L'agénésie du corps calleux (ACC)..... | 36 |
| II.6.2 Syndromes neurologiques avec génétique connue | 37 |
| II.6.2.1 La Neurofibromatose de type I (NF1)..... | 38 |
| II.6.2.2 La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) | 40 |
| II.6.2.3 Le syndrome de l'X fragile (FXS)..... | 41 |
| II.6.2.4 Le syndrome de Rett | 44 |
| II.7 Architecture génétique des TSA..... | 46 |
| II.8 Des gènes au mécanisme neurobiologiques des TSA | 50 |
| II.9 Trajectoires développementales des TSA | 53 |
| II.10 Le regard dans les TSA | 57 |
| II.10.1 Le regard | 57 |
| II.10.2 L'eye-tracking : un outil pour étudier le comportement du regard | 59 |
| II.10.2.1 Étude de la perception du regard en eye-tracking dans le développement typique | 60 |
| II.10.2.2 Étude de la perception du regard en eye-tracking dans les TSA | 62 |
| III De l'imagerie nucléaire à l'imagerie par résonance magnétique : brève histoire de l'imagerie cérébrale fonctionnelle | 69 |
| III.1 Premiers résultats de localisations de fonctions cérébrales en TEP..... | 71 |
| III.1.1 Étude du métabolisme cérébral..... | 71 |
| III.1.2 Étude du débit sanguin cérébral (DSC)..... | 75 |

| | | |
|-----------|--|-----|
| III.2 | L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) | 78 |
| III.3 | Arterial Spin Labeling (ASL) | 82 |
| III.4 | L'analyse statistique des images fonctionnelles du cerveau..... | 86 |
| IV | La recherche en imagerie cérébrale dans les TSA..... | 90 |
| IV.1 | Les études en imagerie cérébrale anatomique dans les TSA | 91 |
| IV.1.1 | Croissance précoce du volume du cerveau | 91 |
| IV.1.2 | Anomalies morphologiques détectées par des analyses en RoI | 94 |
| IV.1.2.1 | Le cervelet..... | 94 |
| IV.1.2.2 | L'amygdale | 96 |
| IV.1.2.3 | Le corps calleux | 97 |
| IV.1.2.4 | L'hippocampe..... | 98 |
| IV.1.2.5 | Les ganglions de la base | 98 |
| IV.1.3 | Anomalies morphologiques détectées par des analyses sur le cerveau entier voxel par voxel | 99 |
| IV.1.3.1 | La matière grise..... | 99 |
| IV.1.3.2 | La matière blanche..... | 101 |
| IV.1.3.3 | Épaisseur corticale | 102 |
| IV.1.3.4 | Gyrification corticale | 103 |
| IV.2 | Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle dans les TSA | 105 |
| IV.2.1 | Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle au repos dans les TSA | 105 |
| IV.2.2 | Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle en activation dans les TSA ... | 108 |
| IV.2.2.1 | Les études en TEP dans les TSA | 108 |
| IV.2.2.2 | Les études en IRMf d'activation dans les TSA | 109 |
| IV.3 | Les études sur la connectivité cérébrale dans les TSA | 121 |
| IV.3.1 | La connectivité anatomique dans les TSA | 122 |
| IV.3.2 | La connectivité fonctionnelle dans les TSA | 124 |
| IV.3.2.1 | Connectivité fonctionnelle lors d'une tâche | 124 |
| IV.3.2.2 | L'IRMf - Resting state | 126 |
| IV.4 | Les bases de données à grande échelle | 128 |
| V | Cerveau social | 131 |
| V.1 | Le sillon temporal supérieur (STS) | 133 |
| V.2 | La jonction temporo-pariétale (JTP)..... | 136 |
| V.3 | L'amygdale | 137 |
| V.4 | Le cortex préfrontal (CPF)..... | 138 |
| VI | Objectifs..... | 140 |
| VII | Etudes réalisées dans le cadre de cette thèse..... | 147 |
| VII.1 | ETUDE 1 | 147 |
| VII.1.1 | Présentation de l'étude 1 | 148 |
| VII.1.2 | Decreased rest cerebral blood flow (CBF) in the superior temporal sulcus of children with autism spectrum disorder (ASD): an MRI-ASL study | 152 |
| VII.1.2.1 | Introduction | 152 |
| VII.1.2.2 | Methods..... | 154 |
| VII.1.2.2 | Results | 156 |
| VII.1.2.3 | Discussion | 158 |
| VII.1.2.4 | Figures and tables | 160 |
| VII.1.2.5 | References | 164 |

| | | |
|-----------|---|-----|
| VII.1.3 | Discussion | 166 |
| VII.2 | ETUDE 2 | 168 |
| VII.2.1 | Présentation de l'étude 2 | 169 |
| VII.2.2 | Developmental trajectories of social perception: a cross-sectional eye-tracking study in typical development and autism spectrum disorder | 172 |
| VII.2.2.1 | Introduction | 172 |
| VII.2.2.2 | Materials and methods | 174 |
| VII.2.2.3 | Results | 176 |
| VII.2.2.4 | Discussion | 178 |
| VII.2.2.5 | Figures and tables | 182 |
| VII.2.2.6 | References | 185 |
| VII.2.3 | Discussion | 187 |
| VII.3 | ETUDE 3 | 191 |
| VII.3.1 | Contexte scientifique..... | 192 |
| VII.3.1.1 | Le cervelet : structure et anatomie..... | 192 |
| VII.3.1.2 | Circuits cérébro-cérébelleux..... | 193 |
| VII.3.1.3 | Vision moderne du rôle du cervelet..... | 195 |
| VII.3.1.4 | Cervelet et cognition sociale..... | 196 |
| VII.3.1.5 | Le cervelet au cours du développement | 199 |
| VII.3.2 | Présentation de l'étude 3 | 203 |
| VII.3.3 | Impact of cerebellum compression on social cognition in childhood: Evidence from a series of children with posterior fossa arachnoid cyst (PFAC)" | 205 |
| VII.3.3.1 | Introduction | 205 |
| VII.3.3.2 | Materials and methods | 208 |
| VII.3.3.3 | Results | 212 |
| VII.3.3.4 | Discussion | 213 |
| VII.3.3.5 | Figures and tables | 218 |
| VII.3.3.6 | References | 223 |
| VII.3.4 | Discussion | 227 |
| VIII | Discussion générale | 229 |
| VIII.1 | Anomalies fonctionnelles au repos du STS dans les TSA | 229 |
| VIII.2 | Effet de l'âge sur la perception sociale | 231 |
| VIII.3 | Impact de la compression du cervelet sur le développement social | 232 |
| VIII.4 | Développement et implémentation méthodologiques associées à ce travail de thèse 233 | |
| VIII.4.1 | Arterial Spin Labeling (ASL) | 233 |
| VIII.4.2 | Eye-tracking..... | 235 |
| VIII.4.3 | Mise en évidence d'anomalies cérébrales et comportementales dans une autre pathologie neurologique : les KAFP | 235 |
| VIII.5 | Limites | 236 |
| VIII.6 | Perspectives..... | 238 |
| IX | Références bibliographiques | 241 |
| X | Table des illustrations..... | 296 |

I Introduction générale

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont des troubles neuro-développementaux précoces qui affectent environ 1 enfant sur 68 (Christensen *et al.*, 2016). Bien qu'ils aient été décrits il y a 75 ans par le psychiatre américain Léo Kanner, les questions de l'étiologie, des mécanismes cérébraux, du diagnostic précoce et des modalités thérapeutiques restent encore et toujours d'actualité. Ainsi, mon travail de thèse s'inscrit dans le cadre des études menées au sein du laboratoire U1000 de l'INSERM sur les bases cérébrales des TSA. L'approche de notre laboratoire est le fruit de travaux pionniers développés depuis les années 1990 par une collaboration entre deux équipes françaises : le service Hospitalier Frédéric Joliot à Orsay, dirigé à l'époque par le Pr. André Syrota et le service de Pédiopsychiatrie à Tours, dirigé à l'époque par le Pr. Gilbert Lelord.

En effet, c'est à la fin des années 1980 que les toute premières études en imagerie cérébrale fonctionnelle, utilisant la méthode de tomographie par émission de positons (TEP), sont réalisées dans le domaine de la psychiatrie. Contrairement aux maladies neurologiques, pour lesquelles des lésions anatomiques avaient déjà été décrites, la caractérisation des atteintes cérébrales dans des maladies psychiatriques étaient jusque-là inexistantes.

Les études innovantes en TEP offraient le grand espoir de pouvoir mettre en évidence les anomalies cérébrales de patients psychiatriques. Le service Hospitalier Frédéric Joliot à Orsay a été le premier centre d'Europe équipé d'un imageur TEP.

A cette époque, une branche majeure de la psychiatrie appuyait l'hypothèse selon laquelle les TSA pouvaient être expliqués par une psychopathologie parentale (Bettelheim 1967).

L'autisme était ainsi considéré comme une manifestation précoce de la psychose ou de la schizophrénie de l'enfant. Dans ce contexte, le service de Pédopsychiatrie à Tours s'est positionné en faux, proposant une explication neurologique de ce trouble. Cette approche, novatrice à l'époque, inspirait à la fois le diagnostic, la prise en charge et la recherche au sein de cette structure. Le Pr Lelord et son équipe ont mis en évidence des perturbations électro-physiologiques dans les TSA, par des études en potentiels évoqués sur la perception sensorielle auditive. Il apparaît dès lors évident que le principal défi de la recherche sur les TSA est de recueillir des preuves scientifiques objectives impliquant des anomalies du cerveau.

Une collaboration entre l'équipe de Tours et l'équipe d'Orsay, mise en place par le Pr Zilbovicius, a abouti au début des années 2000 à la mise en évidence des premières anomalies fonctionnelles localisées dans l'autisme. Ces anomalies du débit sanguin cérébral (DSC) au repos, détectés par la méthode TEP, ont notamment été localisées au niveau du sillon temporal supérieur (STS). Ultérieurement, cette équipe a pu montrer par des méthodes d'analyse de classification multivariée une très forte valeur prédictive positive de ce *pattern* d'anomalies, ouvrant la possibilité d'utiliser l'hypoperfusion du STS comme biomarqueur dans les TSA (Duchesnay *et al.*, 2011a). Depuis ces premiers résultats, des anomalies au niveau du STS ont pu être répliquées et reproduites par une vaste littérature. Comme décrit en détail dans le chapitre IV, un grand nombre de résultats issus de différentes techniques d'imagerie cérébrale tendent à mettre en évidence des anomalies anatomiques et fonctionnelles caractéristiques des TSA, notamment dans les régions du « cerveau social ». Ainsi, le défi soulevé par le Pr. Lelord et son équipe dans les années 1980 a été relevé ; l'implication d'anomalies cérébrales dans les TSA a été établie et largement intégrée par la communauté scientifique.

Il est intéressant de noter qu'à l'époque de la publication des premiers résultats de l'équipe montrant une anomalie fonctionnelle du STS, le rôle de cette région était encore mal connu. Les études en imagerie cérébrale dans le cadre de développement typique, décrites dans le chapitre V, ont permis de dévoiler le rôle du STS dans le cerveau normal. En effet, nous savons aujourd'hui que le STS est une structure clé du cerveau social et qu'elle est impliquée dans divers aspects de la cognition sociale, de la perception de *stimuli* visuels et auditifs à des processus plus complexes de compréhension de l'état mental d'autrui. La découverte d'anomalies anatomo-fonctionnelles du STS est très pertinente compte tenu de l'importance des difficultés sociales et plus précisément des anomalies du regard dans la nosographie des TSA, ainsi que du rôle majeur du STS dans le développement typique.

Les anomalies fonctionnelles du STS initialement décrites par notre laboratoire ont été obtenues par la méthode TEP. Cependant, comme décrit dans le chapitre III, la méthode TEP présente de nombreux inconvénients, dont celui d'être invasive. Ces inconvénients, ainsi que le développement des mesures fonctionnelles en IRM (IRMf), ont provoqué son abandon au profit de l'IRMf. L'IRMf, fondé sur le signal BOLD, fournit une mesure de changement de signal entre deux conditions qui la rend idéale pour les études en activation. Toutefois, les mesures au repos conservent leur intérêt puisqu'ils fournissent des informations sur le niveau physiologique d'activité de base (*baseline*) du cerveau (Raichle et al., 2001).

Très récemment, une nouvelle séquence d'IRM – la séquence *Arterial Spin Labeling* (ASL) – a permis de revenir sur les mesures du DSC au repos. Cette méthode utilise l'eau artérielle comme traceur endogène permettant de ne pas recourir aux injections de traceurs radioactifs. L'ASL permet ainsi des mesures du DSC au repos, en tant qu'indice du fonctionnement

synaptique. Du fait d'être une méthode non-invasive, l'IRM-ASL peut également être utilisé sur des enfants sains, permettant par là-même la constitution d'un groupe contrôle d'enfants avec développement typique. Ainsi, la première étude qui sera présentée dans cette thèse a eu pour objectif de reproduire avec la méthode IRM-ASL les résultats produits en TEP, c'est-à-dire une diminution du DSC au repos au niveau du STS, à la fois au niveau du groupe et au niveau individuel, en comparaison avec un groupe d'enfants volontaires au développement typique.

Par ailleurs, nous avons voulu étudier les anomalies de la perception sociale dans les TSA par une méthode objective, l'*eye-tracking*. En effet, les anomalies du regard sont au cœur de la description clinique des TSA. La section « Le regard dans les TSA » du chapitre II souligne l'importance du regard dans le développement social typique et les conséquences potentiellement dévastatrices des anomalies du regard dans les TSA. Depuis une quinzaine d'années, le rôle critique des anomalies du regard a incité à l'adaptation et à l'utilisation de techniques sophistiquées telles que l'*eye-tracking* afin d'étudier le comportement du regard des personnes avec TSA. Les résultats de ces études ont permis une meilleure caractérisation des déficits de perception sociale chez les enfants, les adolescents et les adultes avec TSA (voir chapitre I, « Le regard dans les TSA »). Cependant, la plupart des études ont été réalisées sur des petits échantillons et sur des tranches d'âges ciblées. De plus, des *stimuli* différents ont été utilisés pour chaque tranche âge, empêchant toute analyse transversale de ces anomalies. Ainsi, la deuxième étude qui sera présentée dans cette thèse a eu pour objectif d'analyser les anomalies de perception sociale en prenant en compte la dimension développementale des TSA. En effet, dans les troubles neuro-développementaux, le tableau clinique n'est pas stable au cours de la vie et les acquisitions peuvent se rattraper, s'attarder, apparaître ou disparaître

(voir la section « Trajectoires développementales des TSA » du chapitre II). Dans l'étude 2, nous avons acquis et analysé des données d'*eye-tracking* extraites d'un paradigme expérimental développé au sein de notre laboratoire. Ce paradigme consistait en *stimuli* écologiques et naturalistes extraits du film « Le petit Nicolas », montrant des scènes sociales avec 2 personnages engagés dans une interaction sociale. Les données ont été acquises dans un large échantillon d'individus (n=163) avec TSA et avec développement typique, dans une tranche d'âge allant de la petite enfance à l'âge adulte (2 à 30 ans).

La troisième étude qui sera présentée dans cette thèse est le résultat d'une collaboration de notre équipe avec l'équipe du Pr. Puget du service de Neurochirurgie de l'Hôpital Necker. En effet, dans le contexte de la prise en charge de patients avec kystes arachnoïdiens de la fosse postérieure (KAFP) (des malformations congénitales situées au niveau du cervelet), un certain nombre de symptômes comportementaux ont été identifiés par l'équipe de Neurochirurgie de l'Hôpital Necker, en plus des symptômes neurologiques classiques rapportés dans la littérature (maux de tête, vertiges et acouphènes). Ces symptômes comprennent des troubles du comportement, des difficultés dans les interactions sociales et des difficultés scolaires (Cuny et al., 2016) qui pourraient être considérés comme proches de comportements de type autistique. Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucune étude formelle qui caractérise les éventuels déficits sociaux de ces enfants par des mesures objectives. Ainsi, dans l'étude 3 présentée dans cette thèse, nous avons utilisé le paradigme d'*eye-tracking* développé pour l'étude de la perception sociale dans les TSA afin d'investiguer la perception sociale des patients avec KAFP. Cela a eu pour but de mieux caractériser le processus comportemental qui sous-tendait les anomalies du comportement social observées chez ces enfants. De plus, nous avons utilisé la méthode d'IRM-ASL afin de mesurer des éventuelles anomalies de DSC

au repos, index du fonctionnement cérébral. Cela a été fait dans le but d'investiguer un possible impact des KAFP sur le fonctionnement cortical, pouvant expliquer les troubles sociaux observés chez ces enfants.

Dans cette thèse, il nous a semblé important de passer en revue les différents progrès scientifiques qui ont été pris en compte dans l'évolution de la définition clinique des TSA, les différents outils disponibles pour l'évolution et le diagnostic ainsi que la forte hausse de la prévalence des TSA observée dans les dernières années (chapitre II). Dans ce même chapitre, la forte composante génétique des TSA ainsi que les interactions complexes entre les facteurs génétiques et environnementaux susceptibles de contribuer à la physiopathologie de ce trouble sont présentées. Enfin la dernière partie du chapitre II est consacrée aux anomalies du regard caractéristiques des TSA et aux méthodes modernes permettant de les mesurer de façon objective. Étant donné le contexte historique dans lequel se situe cette thèse, nous avons choisi de brièvement présenter l'histoire de l'imagerie cérébrale fonctionnelle (chapitre III) ; puis les principaux résultats obtenus par différentes méthodes d'imagerie dans la recherche des bases cérébrales des TSA (chapitre IV) ; enfin, les données actuelles sur le « cerveau social » : un réseau cérébral impliqué dans le traitement des informations sociales (chapitre V).

II Les troubles du spectre de l'autisme

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont des troubles neuro-développementaux, dont l'étiologie et l'expression phénotypique sont complexes. Les TSA affectent 1,5 % des enfants (1 enfant sur 68), une prévalence plus élevée que celle du cancer et du diabète pédiatriques réunis (Dabelea *et al.*, 2014). Bien que l'étiologie des TSA soit encore mal connue, des facteurs génétiques et environnementaux complexes sont susceptibles de contribuer à la physiopathologie de ce trouble. Les symptômes centraux des TSA ont été décrits pour la première fois en 1943, lorsque le psychiatre Leo Kanner a publié une étude portant sur 11 enfants présentant des déficits de la communication et des troubles du comportement, tels que la tendance à l'isolement (*aloneness*) et le besoin d'immuabilité (*sameness*) (Kanner, 1943, titre original de l'article : « Autistic Disturbances of Affective Contact »). Parallèlement, en 1944, le psychiatre autrichien Hans Asperger a décrit des enfants présentant des troubles du comportement tels que le manque d'empathie et la conversation unidirectionnelle et a forgé le concept de « psychopathie autistique de l'enfance » (Asperger, 1944). Depuis ces descriptions *princeps* de l'autisme, la définition clinique a considérablement évolué au cours des dernières décennies, pour finalement arriver aux « troubles du spectre autistique » (TSA), avec la publication du DSM-5 en 2013 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 5ème édition).

II.1 Evolution des critères diagnostiques

L'autisme n'a été formalisé pour la première fois en tant que pathologie distincte de la schizophrénie qu'en 1980 avec la publication du DSM-III. Dans cette première définition, le

concept de troubles envahissants du développement (TED) a été défini, englobant les diagnostics d'autisme infantile (débutant avant l'âge de 30 mois), de TED débutant dans l'enfance (débutant entre 30 mois et 12 ans) et de TED atypique (Waterhouse *et al.*, 1992). En 1987, une version révisée du DSM-III a été publiée (DSM-III-R) avec deux modifications majeures : (1) un changement dans les sous-types des TED, à savoir le trouble autistique et le TED non spécifié (PDD-NOS) et (2) la définition de la triade des symptômes autistiques : altération des interactions sociales, troubles de la communication et intérêts restreints et répétitifs (APA, 1987). Dans la quatrième version du DSM publiée en 1994 (DSM-IV), les critères diagnostiques des TED n'ont pas été modifiés. Cependant, les sous-types ont évolué. Les TED ont regroupé cinq pathologies : le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le TED non-spécifié, le syndrome de Rett et le désordre désintégratif de l'enfant.

Presque 20 ans plus tard, en 2013, la cinquième version du DSM a été publiée (DSM-5, 2013). Les progrès scientifiques dans le domaine de l'autisme ont été pris en compte dans l'évolution de ce diagnostic dans le DSM-5. Le premier changement important a été le passage de trois domaines de critères de diagnostic à deux : les troubles de la communication sociale (fusion des difficultés sociales et communicatives en un seul domaine) et les comportements restreints et répétitifs. Cette importante révision a été fondée sur le fait que les déficiences de la socialisation et de la communication, qui sont très spécifiques aux TSA, sont étroitement liées entre elles car leur sévérité est très corrélée, non seulement dans les TSA (Gotham *et al.*, 2012) mais aussi dans la population générale (Constantino, 2011).

Le deuxième changement important dans le DSM-5 a été la fusion des sous-types cliniques décrits dans le DSM-IV (trouble autistique, troubles envahissants du développement,

syndrome d'Asperger) en une seule catégorie : les troubles du spectre autistique (TSA). Ce changement s'est fondé sur des données montrant que la distinction de sous-types cliniques n'avait pas de validité scientifique en termes d'étiologies neurobiologique ou génétique distinctes (Miller and Ozonoff, 2000; Charman, 2015). En effet, quelques années seulement après la publication du DSM-IV, Miller et Ozonoff ont passé en revue les descriptions des cas de l'article d'Asperger de 1944 et en ont conclu que tous les cas auraient satisfait aux critères du DSM-IV pour le trouble autistique (Miller and Ozonoff, 1997). En outre, la grande variabilité entre le diagnostic des cliniciens en ce qui concerne les sous-types cliniques a probablement influencé le passage de plusieurs sous-types en une seule catégorie TSA. En effet, une étude multi-site a montré qu'y compris dans les groupes de chercheurs experts, les distinctions cliniques entre les différents sous-types n'était pas homogènes à travers les sites (Lord *et al.*, 2012).

La troisième révision majeure effectuée dans le DSM-5 a été l'inclusion de la sévérité des symptômes, dont l'impact sur le fonctionnement adaptatif est évalué entre 1 et 3 pour chaque catégorie. Le terme de fonctionnement adaptatif, (*adaptive functioning*) se réfère à la capacité d'un individu de faire face aux exigences quotidiennes et à son niveau d'indépendance par rapport à celui d'autres personnes du même âge. Ce changement vise à tenir compte d'un aspect qui avait souvent été négligé dans la caractérisation de la sévérité des TSA : la gravité des symptômes centraux (*core symptoms*) et l'altération du fonctionnement adaptatif ne sont que partiellement corrélées. En effet, il existe de nombreuses situations cliniques dans lesquelles la gravité des symptômes centraux est prononcée mais le fonctionnement adaptatif est moins touché et *vice versa* (Constantino and Charman, 2016).

Le quatrième changement important apporté par le DMS-5 a été la possibilité de diagnostiquer simultanément les TSA et d'autres troubles psychiatriques ou du développement lorsqu'il existe des preuves suffisantes de comorbidité. Les troubles qui coexistent fréquemment avec les symptômes centraux des TSA sont la déficience intellectuelle, le retard global de développement, l'épilepsie, le trouble du déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les troubles du sommeil et de l'anxiété (voir chapitre « comorbidité des TSA »). Cependant, le diagnostic de TSA ne peut être posé que si les troubles ne sont pas expliqués par les comorbidités. Par exemple, le diagnostic de TSA en comorbidité avec la déficience intellectuelle n'est valable que si les atteintes à la communication sociale sont plus importantes que celles du développement général et ne peuvent donc pas s'expliquer par la déficience intellectuelle. Ce changement permet de s'assurer que les différents besoins de chaque individu soient reconnus et pris en charge. De plus, les cliniciens ont la possibilité de noter parallèlement au diagnostic de TSA des caractéristiques cliniques telles que le moment et la nature de l'apparition du trouble, la présence ou l'absence de régression, d'anomalies du langage, de déficience intellectuelle, de conditions médicales ou génétiques connues, de facteurs environnementaux ou autres troubles neuro-développementaux.

D'autres changements concernent la présence des symptômes dans les différents sous-domaines. Le domaine de communication sociale est devenu nomothétique, c'est-à-dire qu'il exige la présence des symptômes dans tous les sous-domaines. Le domaine de comportement restreint et répétitif est resté polythétique, nécessitant la présence des symptômes dans deux des quatre sous-domaines (voir tableau 1). Un sous-groupe de symptômes reflétant des

difficultés sensorielles a également été ajouté au domaine de comportements restreints et répétitifs.

| Troubles de la communication sociale | Intérêts restreints et répétitifs |
|---|---|
| <p>Déficits persistants dans la communication sociale et l'interaction sociale dans de multiples contextes</p> | <p>Pattern restreint et répétitif de comportement, d'intérêts ou d'activités</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> Des déficits dans la réciprocité socio-émotionnelle, allant d'un abord social anormale jusqu'à à l'incapacité d'initier ou de répondre aux interactions sociales. | <ul style="list-style-type: none"> Comportement stéréotypés ou répétitifs dans la motricité, l'utilisation d'objets ou la parole |
| <ul style="list-style-type: none"> Des déficits dans les comportements de communication non verbale, allant des anomalies du contact visuel à un manque total d'expressions faciales et de communication non verbale. | <ul style="list-style-type: none"> L'insistance sur l'uniformité, l'attachement inflexible aux routines ou aux rituels |
| <ul style="list-style-type: none"> Des déficits dans le développement, le maintien et la compréhension des relations, allant de difficultés à adapter le comportement en fonction du contexte social à l'absence d'intérêt pour les pairs. | <ul style="list-style-type: none"> Intérêts hautement restreints et limités qui sont anormaux dans l'intensité ou l'orientation |
| <ul style="list-style-type: none"> Hyper- ou hypo- réactivité sensorielle ou des intérêts inhabituels pour les aspects sensoriels de l'environnement | |

Tableau 1. Critères diagnostiques des TSA selon le DSM-5

Par ailleurs, contrairement au DSM-IV qui préconisait l'âge de début des symptômes pour le diagnostic, le DSM-5 spécifie simplement que les symptômes doivent être présents dans la petite enfance. En effet, ces derniers peuvent ne pas se manifester pleinement jusqu'à ce que les exigences de communication sociale dépassent les capacités, ou peuvent être masqués par des stratégies apprises.

En conclusion, les définitions du DSM-V tiennent compte du fait qu'il existe une grande hétérogénéité et une variabilité des manifestations de TSA, allant de traits modérés du comportement jusqu'à des déficiences sévères et handicapantes. Cependant, l'existence d'un socle clinique commun de tout le spectre de manifestations a été reconnue et maintenu dans le diagnostic des TSA. Les critères diagnostiques des TSA du DSM-5 sont rapportés dans le tableau 1.

II.2 Les outils d'évaluation dans les TSA

Outre le DSM, qui établit les critères diagnostiques des TSA, différents outils ont été développés dans le cadre de l'investigation des TSA, afin d'évaluer non seulement la présence des critères requis pour le diagnostic mais également leur sévérité et l'évolution du tableau clinique. Les principaux outils seront cités ci-dessous.

II.2.1 Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS)

L'ADOS est une évaluation semi-structurée et standardisée qui peut être complétée dans un temps compris entre 30 et 45 minutes. Des normes explicites pour son administration et sa cotation établissent sa fiabilité pour la recherche, avec des scores relativement uniformes à travers différents pays et traductions (Lord *et al.*, 2012). Le test consiste à placer l'enfant dans des situations de jeu pour susciter des comportements spontanés et les évaluer en temps réel. Sont évalués l'attention conjointe, le jeu symbolique, le pointage ainsi que le comportement de socialisation. L'ADOS dispose de cinq modules et le choix du module est fondé sur le développement et le niveau de langage du participant (Lord *et al.*, 2000). L'ADOS est considéré par beaucoup de chercheurs comme l'outil de référence (gold standard) avec l'ADI-R (décrit ci-dessous) et le diagnostic clinique par le DSM (de Bildt *et al.*, 2004).

II.2.2 Autism Diagnostic Interview - Revised (ADI-R)

L'ADI-R est un entretien semi-structuré réalisé avec les parents, destiné à obtenir des informations historiques et actuelles du patient (Lord *et al.*, 1994). De façon similaire à l'ADOS, la standardisation de la mesure repose sur l'expertise de l'examineur. Par conséquent, les

questions doivent être posées de façon très précise. L'entretien permet de recueillir des informations dans trois domaines de fonctionnement (selon le DSM-IV) : les interactions sociales réciproques, la communication et le langage, les comportements stéréotypés et répétitifs. Les comportements sont cotés sur une échelle de 4 points, avec 0 pour un comportement normal et 3 pour un comportement gravement atteint. Chaque domaine a son propre seuil diagnostique, et si les scores sont supérieurs ou égaux à leur seuil dans les trois domaines, un diagnostic d'autisme peut être confirmé. Plus le syndrome est sévère, plus le score global de l'ADI-R est élevé. Un aspect important de l'ADI-R est qu'il met l'accent sur des comportements qui sont rares chez les individus avec un développement typique, fournissant ainsi une mesure spécifique des TSA. L'ADI-R a été démontré comme étant fiable avec des sujets dont l'âge de développement est supérieur à 2 ans (Kim *et al.*, 2013).

II.2.3 Vineland Adaptative Behavior Scale

L'échelle de Vineland permet de mesurer les comportements socio-adaptatifs, reflétant les compétences de l'individu dans la vie quotidienne (Sparrow *et al.*, 1984). La Vineland est administrée à un parent ou à un soignant sous forme d'entretien semi-structuré. Il comporte plusieurs domaines : la communication (orale et écrite), les compétences quotidiennes (les soins généraux comme le fait de se laver, de se nourrir, de s'habiller), les relations interpersonnelles, le jeu et les loisirs, ainsi que les compétences occupationnelles et l'autonomie (Volkmar *et al.*, 1987; Ray-Subramanian *et al.*, 2011). Un quatrième domaine moteur n'est évalué que pour les enfants dont l'âge est inférieur à 7 ans.

II.2.4 Childhood Autism Rating Scale (CARS)

La CARS est une échelle de cotation du comportement dans 15 domaines, généralement complétée par un clinicien, fondée sur des observations et / ou des rapports des parents. Chaque domaine est coté sur une échelle allant de 1 à 4, où 1 représente un fonctionnement normal et 4 un fonctionnement sévèrement atteint. La sévérité de l'autisme est ensuite évaluée en fonction du score final (Schopler, Reichler, 1980). La capacité intellectuelle et le niveau de langage sont inclus dans le score total, rajoutant un facteur confondant. La CARS est très utilisée dans les milieux cliniques mais très rarement dans le cadre de la recherche (Jones and Lord, 2013).

II.2.5 Échelle d'évaluation du comportement autistique – ECA

L'ECA-R a été élaborée par l'équipe du Pr. Gilbert Lelord (CHRU de Tours) (Barthélémy and Lelord, 1991) et sa dernière version a été publiée en 1997. L'ECA a pour objectif d'évaluer la sévérité des symptômes chez les enfants pour lesquels un TSA est soupçonné. Cette échelle comporte 29 éléments regroupant les principaux signes des TSA : le retrait social, les troubles de la communication verbale et non verbale, les réactions anormales à l'environnement, les perturbations de la motricité, les réactions affectives inadéquates, les troubles des grandes fonctions instinctives, les troubles de l'attention, des perceptions et des fonctions intellectuelles. Chaque élément est coté de 0 à 4 (0 : le trouble n'est jamais observé, 1 : quelquefois, 2 : souvent, 3 : très souvent, 4 : toujours). La cotation des divers symptômes permet d'obtenir un profil symptomatologique de l'enfant à un temps T et le score obtenu permet d'évaluer la fréquence d'apparition des symptômes.

II.2.6 Le quotient du spectre autistique (AQ)

Au-delà de l'investigation ou de l'évaluation des TSA, des outils ont également été développés pour évaluer des comportements qui seraient rapprochés de comportements de type autistique dans la population générale.

L'AQ est un questionnaire de 50 éléments évaluant les préférences et les habitudes personnelles afin de mesurer des traits autistiques chez des individus avec TSA ou chez des individus avec un développement typique (Baron-Cohen *et al.*, 2001). Ce test se fonde sur l'hypothèse de l'existence de traits autistiques le long d'un *continuum*, à des degrés différents dans la population générale. Les personnes avec TSA se situeraient à l'extrémité de ce *continuum*. Ces traits comportent des déficits sociaux, des déficits de la communication, une préférence pour les routines et des difficultés d'imagination (Constantino and Todd, 2003; Pisula and Ziegart-Sadowska, 2015; Richard *et al.*, 2017). Les questions de l'AQ concernent les compétences dans ces différents domaines, par exemple : « Je trouve qu'il est difficile de se faire de nouveaux amis » ou « Je trouve qu'il est facile de lire entre les lignes lorsque quelqu'un me parle ». Ce questionnaire est auto-administré et les sujets évaluent dans quelle mesure ils sont d'accord avec les énoncés sur une échelle de 4 points, allant de « absolument d'accord » à « absolument pas d'accord ». Un score élevé d'AQ indique des traits autistiques nombreux, proche de l'extrémité du spectre et donc du seuil de TSA. L'AQ est utilisée pour identifier des traits autistiques dans la population générale mais aussi pour étudier les traits autistiques dans des pathologies cliniques telles que la schizophrénie (Spek and Wouters, 2010; Wouters and Spek, 2011; Mealey *et al.*, 2014), les troubles obsessionnels compulsifs (Cath *et al.*, 2008; Mito *et al.*, 2014) et l'anorexie (Westwood *et al.*, 2016).

II.2.7 The Social Responsiveness Scale (SRS)

La SRS est une échelle de cotation de 65 items comportant des questions sur des comportements autistiques ayant eu lieu au cours des 6 mois ayant précédé l'entretien. Le SRS est coté sur une échelle de 0 (« jamais vrai ») à 3 (« presque toujours vrai »). La sensibilité et la spécificité du SRS sont encore débattus (Charman *et al.*, 2007; Constantino *et al.*, 2007; Aldridge *et al.*, 2012). Le score du SRS a montré une distribution variable chez les individus sans TSA (Constantino and Todd, 2003, 2005), ce qui suggère que le SRS saisit des caractères de type autistiques dans la population générale.

II.3 Comorbidité des TSA

La présence d'autres troubles concomitants aux TSA est estimée à plus de 70 % (Simonoff *et al.*, 2008; Hofvander *et al.*, 2009; Levy *et al.*, 2010; Mattila *et al.*, 2010; Lugnégård *et al.*, 2011, 2012). Il peut s'agir d'autres troubles du développement (déficience intellectuelle, troubles du langage, TDAH, troubles moteurs), de troubles psychiatriques (anxiété, dépression, TOC, addictions, trouble oppositionnel, troubles des comportements alimentaires, troubles du sommeil) ou de pathologies médicales diverses (épilepsie, problèmes gastro-intestinaux, dysfonctionnement du système immunitaire).

Des anomalies sensorielles peuvent également être présentes chez les enfants avec TSA, en particulier des réactions anormales aux sons, aux odeurs, au toucher et à la douleur (Klintwall *et al.*, 2011; Hazen *et al.*, 2014; Yasuda *et al.*, 2016). Entre 40 % et 80 % des enfants avec autisme présentent des troubles du sommeil, qui peuvent se manifester sous la forme d'insomnies, de réveils nocturnes, de difficultés d'endormissement ou de réveil, entraînant un

sommeil insuffisant ou de mauvaise qualité. (Miano and Ferri, 2010; Malow *et al.*, 2012). Contrairement aux enfants avec un développement typique, pour qui la principale cause d'insomnie est comportementale (Armstrong *et al.*, 1994), l'insomnie des enfants avec TSA est multifactorielle. Elle comprend non seulement des troubles de comportement mais des comorbidités médicales, neurologiques et psychiatriques (Johnson and Malow, 2008). Il a été suggéré que les troubles du sommeil dans les TSA seraient dus à un dysfonctionnement du rythme circadien, qui serait lui lié à des anomalies dans les taux de cortisol et mélatonine observés chez des enfants avec autisme (Glickman, 2010; Botbol *et al.*, 2013). Une méta-analyse examinant la supplémentation en mélatonine exogène dans les TSA a montré des améliorations significatives dans la durée totale du sommeil et la latence du début du sommeil par rapport au placebo. De plus l'administration nocturne de la mélatonine exogène est associée à de meilleurs comportements durant le jour (Goldman *et al.*, 2014; Rossignol and Frye, 2014).

Des troubles moteurs sont également présents chez les enfants avec TSA. Des retards et déficits moteurs peuvent se produire dans la motricité fine et globale, en forme d'apraxies, de troubles de la planification du mouvement, de la marche, de la coordination et du contrôle postural (Jeste, 2011).

La présence de troubles du comportement est également fréquente dans les TSA. Ils peuvent se manifester sous la forme d'auto et/ou hétéro-agressivité. Des comportements d'automutilation comme le fait de se cogner la tête, de se mordre ou de se frapper au point d'entraîner des blessures graves ont été rapportés chez plus de 30 % des enfants avec TSA (Lance *et al.*, 2014; Rattaz *et al.*, 2015; Soke *et al.*, 2016).

Des déficits de l'attention et/ou hyperactivité (TDA/H) sont souvent associés aux TSA (Gargaro *et al.*, 2011; Antshel *et al.*, 2013), de même que l'anxiété et la dépression avec une incidence de 42 % à 56 % et de 12 % à 70 % respectivement (Lai *et al.*, 2014).

Plusieurs hypothèses ont été proposées afin d'expliquer la fréquence élevée de la comorbidité des TSA avec d'autres troubles psychiatriques. Une hypothèse suggère que cela pourrait résulter de la perturbation du développement du cerveau dans les TSA et considère que les troubles associés seraient secondaires aux TSA. Une autre possibilité serait que les TSA et d'autres troubles psychiatriques auraient une pathophysiologie partagée. Enfin, il est également possible que les critères diagnostiques se chevauchent entre les différents troubles (Lai *et al.*, 2014).

La présence de comorbidité psychiatrique peut non seulement aggraver les symptômes liés aux TSA, mais elle est également susceptible d'interférer avec les stratégies de rééducation (Joshi *et al.*, 2010). En outre, bien qu'il n'existe pas de traitements pharmacologiques spécifiques pour les symptômes centraux des TSA, il existe néanmoins des interventions pharmacologiques bien connues pour la prise en charge de nombreux troubles psychiatriques qui sont souvent présents avec les TSA. Ainsi, la rispéridone, un neuroleptique de seconde génération ou plus récemment l'aripiprazole ont été approuvées par la FDA des États-Unis pour le traitement des troubles du comportement tels que l'irritabilité et l'agressivité chez les enfants avec TSA (LeClerc and Easley, 2015).

Ainsi, une amélioration du diagnostic des troubles présents avec les TSA aurait un impact positif sur l'efficacité des interventions comportementales des TSA (McDougle *et al.*, 2003).

II.4 Épidémiologie des TSA

Pendant de nombreuses années après la publication originale de Kanner en 1943, les TSA étaient considérés comme un état rare avec une prévalence d'environ 2-4 pour 10 000 enfants (Boat *et al.*, 2015). Les études menées à la fin des années 1990 et au début du XXI^e siècle ont révélé des augmentations annuelles de la prévalence des TSA.

En effet, depuis 1996, la prévalence des TSA est estimée en utilisant les données du Réseau « Control de l'autisme et de troubles du développement » (Autism and Developmental Disabilities Monitoring, ADDM) du centre pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) américain. La première estimation de la prévalence des TSA par l'ADDM en 1996 était de 3,4 cas pour 10 000 enfants. Par la suite, le réseau ADDM a estimé la prévalence à 6,7 pour 1 000 enfants en 2000 ; 6,6 pour 1 000 enfants en 2002 ; 9,0 pour 1 000 enfants en 2006 ; 11,3 pour 1 000 enfants en 2008 et 14,7 pour 1 000

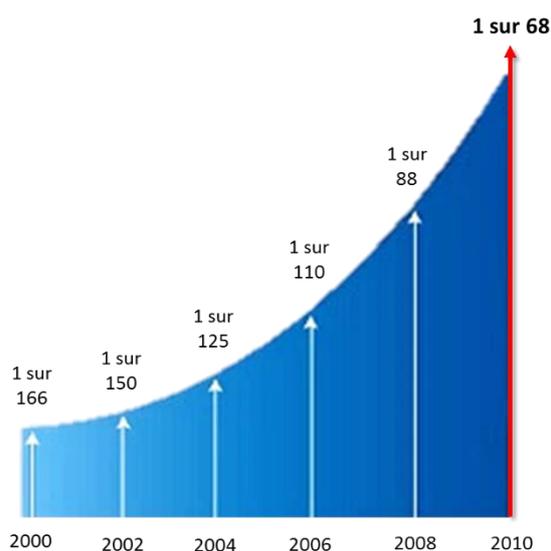


Figure 1. Prévalence des TSA depuis le début des années 2000 à partir des données du centre pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) américain

enfants en 2010. Les dernières données épidémiologiques des TSA, issues du rapport du CDC, rapportent qu'un enfant sur 68 environ a été identifié avec TSA (Christensen, 2016) (Figure 1). Ce rapport mentionne également que les TSA se manifestent dans tous les groupes ethniques et socio-économiques et qu'ils sont environ 4,5 fois plus fréquents chez les garçons (1 sur 42) que chez les filles (1

sur 189) (Christensen, 2016). L'augmentation de la prévalence a évoqué la question d'une « épidémie de TSA ». Cependant, il est aujourd'hui reconnu que cette augmentation est probablement due en grande partie à plusieurs facteurs relatifs à la définition de la pathologie, à savoir une amélioration de la connaissance de ce trouble, l'élargissement considérable des critères diagnostiques, le diagnostic d'enfant qui ont des TSA en plus d'un retard mental et l'avancement de l'âge du diagnostic. Néanmoins, des facteurs de risque environnementaux ne peuvent pas être exclus (Rutter, 2005).

II.5 Facteurs de risque

Les études sur les facteurs de risque des TSA ont débuté par des études sur les jumeaux. Les études sur les jumeaux fournissent un cadre unique pour étudier la contribution relative des facteurs environnementaux génétiques à l'apparition d'un trouble. En effet, les jumeaux dizygotiques (DZ) partagent 50 % de leurs gènes tandis que les jumeaux monozygotes (MZ) partagent 100 % de leurs gènes. Les jumeaux partagent également l'environnement intra-utérin et familial ainsi que divers aspects du développement précoce et tardif. Ensemble, ces caractéristiques permettent d'estimer l'héritabilité (la variation phénotypique qui peut être attribuée à la variation génotypique) des TSA en prenant en compte la covariance des jumeaux MZ et DZ (MacGregor *et al.*, 2000). Les premières études sur les jumeaux ont suggéré une héritabilité très élevée de 80-90 % pour les TSA, avec peu de contribution de l'environnement (Bailey *et al.*, 1995; Constantino and Todd, 2000). Cependant, des données plus récentes montrent que la concordance des TSA chez les jumeaux varie entre 36 % et 90 % pour les jumeaux monozygotes et entre 0 et 31 % pour les jumeaux dizygotiques, selon les études (Sandin *et al.*, 2014, 2017; Colvert *et al.*, 2015; Tick *et al.*, 2016). De plus, le fait d'avoir un frère ou une

sœur avec TSA augmente le risque de développer des TSA de 10 % à 18 % (Sumi *et al.*, 2006; Ozonoff *et al.*, 2011). Ces données mettent en évidence la forte base génétique des TSA (voir chapitre « Architecture génétique des TSA ») mais laissent aussi penser que l'environnement joue un rôle important dans le développement des TSA. Compte tenu de la vulnérabilité du cerveau en développement aux facteurs environnementaux, un rôle causal des facteurs environnementaux dans les TSA a été proposé (Landrigan, 2010). Dans la section suivante, des données actuelles sur les facteurs de risque environnementaux dans les TSA seront présentés.

De nombreux facteurs de risque pour des TSA ont été associés à des complications à la fin de la grossesse et à la naissance. En effet, une étude a montré que des enfants prématurés (à <33 semaines de gestation) et des enfants ayant un faible poids à la naissance (<2500g) ont respectivement un risque 2,6 et 2,3 fois plus élevé de développer des TSA. Toutefois, ce risque est nettement inférieur au risque de développer d'autres handicaps (par exemple, le risque d'une déficience intellectuelle est 4 fois plus élevé chez ces enfants) (Schendel and Bhasin, 2008). Il a été également montré que l'utilisation de péridurale, le déclenchement artificiel du travail et une césarienne sont environ 1,5 fois plus fréquents chez les bébés diagnostiqués plus tard avec des TSA que chez les bébés dont le développement est typique (Glasson *et al.*, 2004; Modabbernia *et al.*, 2017).

L'exposition de la mère à certains médicaments pendant la grossesse a également été identifiée comme un facteur de risque. En effet, une étude récente a rapporté que l'exposition prénatale au valproate, un médicament utilisé dans le traitement de l'épilepsie, accroît nettement le risque de TSA (Christensen *et al.*, 2013). Très récemment, il a été montré que l'utilisation d'anti-dépresseurs, en particulier les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la

sérotonine (ISRS), au cours du deuxième et / ou troisième trimestre de grossesse est associée au risque plus élevé de TSA (Boukhris *et al.*, 2016; Kaplan *et al.*, 2016; Rai *et al.*, 2017).

Des études pointent vers une association entre la pollution de l'air et des TSA. En effet, il a été rapporté que les enfants avec TSA étaient plus susceptibles d'être diagnostiqués dans des zones dont l'exposition à la pollution atmosphérique liée à la circulation est élevée, et ce pendant la grossesse et la première année de vie (Volk *et al.*, 2013; Raz *et al.*, 2015; Flores-Pajot *et al.*, 2016; Morales-Suárez-Varela *et al.*, 2017). De plus, une étude récente a suggéré que l'exposition au NO₂ (un traceur de la pollution) est associée à une probabilité accrue de TSA lorsqu'elle est postnatale, mais à une probabilité moins élevée lorsqu'elle est prénatale (Razet al. 2017). Cependant, les études sur l'exposition toxique ont utilisé des méthodes de mesure indirecte et transversale (Modabbernia *et al.*, 2017), ce qui limite leur interprétation. Ainsi, les effets observés pourraient résulter du fait que les zones polluées sont souvent plus denses en population, offrant davantage accès à des centres de diagnostic (Weisskopf *et al.*, 2015). D'autres études n'ont pas trouvé une association entre la pollution de l'aire et les TSA (Gong *et al.*, 2014; Guxens *et al.*, 2016)

Il a également été montré que l'âge avancé des parents, et plus particulièrement celui du père, augmentait le risque d'avoir un TSA (Durkin *et al.*, 2008; King *et al.*, 2009). Cependant, des études plus récentes montrent que ce risque serait assez faible, de l'ordre de 1,4 fois supérieur à celui de la population générale (Hultman *et al.*, 2011; Frans *et al.*, 2013; Sandin *et al.*, 2014, 2016).

II.6 Syndromes neurologique et comportements de type autistique

Des troubles associés aux TSA sont souvent présents chez des enfants atteints de différents troubles neurologiques (Gillberg, 2010). En effet, une étude récente à grande échelle réalisée en Norvège sur 5781 enfants âgés de 11 à 13 ans a évalué les traits autistiques dans trois groupes d'enfants : les enfants à développement typique (TD), les enfants ayant une maladie chronique et les enfants avec des troubles neurologiques (épilepsie, migraine, paralysie cérébrale, hydrocéphalie, troubles neuromusculaires, tumeur cérébrale, neurofibromatose, myéломéningocèle et maladie de Moyamoya). Les résultats ont montré que les enfants ayant des troubles neurologiques ont obtenu un score significativement plus élevé dans un questionnaire de dépistage de TSA que les enfants DT et des enfants ayant une maladie chronique. De plus, 14 % ont été dépistés au-dessus du score seuil pour le diagnostic des TSA (Ryland *et al.*, 2012).

II.6.1 Syndromes neurologiques sans génétique connue

II.6.1.1 L'épilepsie

L'épilepsie est une condition neurologique caractérisée par de brefs et soudains changements du fonctionnement cérébral se manifestant de façon répétée (Fisher *et al.*, 2005). Le diagnostic simultané des TSA et d'épilepsie est bien reconnu et a intéressé des cliniciens et des chercheurs. Néanmoins, la relation entre ces deux conditions n'a pas été établie au niveau physiopathologique (Tuchman and Rapin, 2002). La présence simultanée de ces troubles est

constatée chez les personnes avec TSA, dans 11 à 39 % des cas (Olsson *et al.*, 1988; Tuchman and Rapin, 2002; Canitano, 2007). La prévalence des TSA chez les personnes avec épilepsie varie de 15 à 47 % (Clarke *et al.*, 2005).

Malgré le lien fort et bien établi entre les TSA et l'épilepsie, l'origine de cette association reste méconnue. Les caractéristiques des individus qui présentent à la fois des TSA et de l'épilepsie ont été explorées dans plusieurs études transversales de population (Amiet *et al.*, 2008; Bolton *et al.*, 2011; Viscidi *et al.*, 2013; Jokiranta *et al.*, 2014). Ces études ont cherché à identifier des variables démographiques (telles que l'âge d'apparition, le ratio de genre, le type d'épilepsie, la capacité cognitive et la capacité verbale) qui seraient associées à l'apparition des deux troubles simultanés. Seules les capacités cognitives et sociales déficitaires ont été associées de façon consistante à l'apparition simultanée de ces deux troubles (Ko *et al.*, 2016). Aucun syndrome épileptique spécifique ou type de crise n'a été associé aux TSA, bien que des crises focales soient souvent signalées (Bolton *et al.*, 2011). Alors que l'épilepsie chez les individus sans TSA se manifeste souvent dans la première année de vie (Ellenberg *et al.*, 1984; Hauser, 1994), elle peut apparaître chez les personnes avec TSA au début de l'enfance (Volkmar and Nelson, 1990) ou à l'adolescence (Tuchman and Cuccaro, 2011; Viscidi *et al.*, 2013).

D'autres études ont comparé les profils cliniques des individus avec TSA et d'épilepsie à des individus avec TSA sans épilepsie (Turk *et al.*, 2009; Smith and Matson, 2010; Viscidi *et al.*, 2014; Ko *et al.*, 2016). Turk *et al.* 2009 ont montré un plus grand retard de développement et plus de comportements stéréotypés chez les enfants avec épilepsie et TSA, suggérant que la présence d'épilepsie pourrait aggraver les déficits et accroître les troubles de comportement

(Turk *et al.*, 2009). Tuchman et Cuccaro ont trouvé une association entre l'épilepsie et l'utilisation répétitive d'un objet et des intérêts sensoriels inhabituels (Tuchman and Cuccaro, 2011). Une étude récente a examiné les dossiers médicaux complets de 182 individus avec épilepsie, dont 22 ont été diagnostiqués avec TSA. Les auteurs ont évalué le fonctionnement social des participants avec l'échelle SRS et ont rapporté significativement plus de déficiences sociales chez les participants avec TSA et épilepsie que les participants avec TSA seuls (Ko *et al.*, 2016). Ces résultats suggèrent que les personnes avec des TSA et de l'épilepsie ont des symptômes plus accentués. Toutefois, des études systématiques à grande échelle ainsi qu'un suivi longitudinal approprié sont nécessaires pour mieux éclairer la relation entre les TSA et l'épilepsie.

II.6.1.2 Malformations cérébelleuses

L'incidence des malformations cérébelleuses diagnostiquées chez les nouveau-nés est estimée à 1 sur 5000 naissances vivantes. Les malformations cérébelleuses fœtales sont aujourd'hui parmi les malformations cérébrales les plus fréquemment diagnostiquées *in utero*, bien que la prévalence réelle soit encore inconnue (Limperopoulos and du Plessis, 2006; Limperopoulos, Robertson, *et al.*, 2008). Diverses malformations cérébelleuses ont été associées à des symptômes de type autistique (Bolduc and Limperopoulos, 2009). Par exemple, le syndrome de Joubert qui se caractérise par une malformation congénitale du tronc cérébral et une agénésie ou une hypoplasie du vermis cérébelleux est associé à des troubles de comportement et de socialisation (Fennell *et al.*, 1999; Torres *et al.*, 2001). En effet, les patients atteints du syndrome de Joubert ont également été décrits comme hyperactifs, agressifs ou ayant des déficits sociaux importants (Ray *et al.*, 2007). Un autre

exemple est celui de l'hypoplasie du vermis inférieur qui a été associée à un retard du développement, à des déficits sociaux et de communication ainsi qu'à des troubles du comportement (Limperopoulos *et al.*, 2006; Bolduc and Limperopoulos, 2009). Enfin, plus de la moitié des enfants avec une hypoplasie ou une dysplasie cérébelleuse présentent un retard de développement, des déficiences cognitives, ou des caractéristiques de type autistiques telles que des difficultés sociales ou comportementales (Wassmer *et al.*, 2003; Ventura *et al.*, 2006; Tavano, Grasso, *et al.*, 2007).

II.6.1.3 L'agénésie du corps calleux (ACC)

L'agénésie du corps calleux est une malformation du cerveau qui correspond à l'absence du corps calleux. Les patients ayant une ACC peuvent présenter un retard mental (60 %), des troubles visuels (33 %), un retard de langage (29 %), des convulsions (25 %) et des problèmes alimentaires (20 %) (Schell-Apacik *et al.*, 2008).

Même lorsque l'ACC n'est pas accompagnée d'un diagnostic de retard de développement ou de déficience intellectuelle, un *pattern* de déficits cognitifs plus subtils tels que des problèmes de comportement ou de socialisation a été rapporté (Brown and Paul, 2000; Doherty *et al.*, 2006). En effet, une littérature croissante indique des déficits de cognition sociale chez les patients avec ACC (Brown and Paul, 2000; Paul *et al.*, 2003, 2004; Badaruddin *et al.*, 2007; Symington *et al.*, 2010; Lau *et al.*, 2013). Badaruddin *et al.* 2007 ont évalué 61 enfants de 2 à 11 ans avec ACC par avec l'échelle de comportements de l'enfant (The Child Behavior Checklist ; CBCL), constatant que 39 % présentaient des problèmes de socialisation. De plus, dans un questionnaire sur les critères diagnostiques des TSA, les enfants avec ACC présentent des traits autistiques dans les domaines de l'interaction et de la communication sociales

(Badaruddin *et al.*, 2007). Symington *et al.* 2010 ont rapporté, pour des patients avec ACC de 15 à 55 ans, des déficits dans la reconnaissance de l'émotion, dans la compréhension du sarcasme et dans l'interprétation des indices textuels (Symington *et al.*, 2010). Lau *et al.* 2013 ont utilisé le quotient du spectre autistique (AQ) pour étudier les traits autistiques dans une grande cohorte d'individus de 4 à 11 ans présentant une ACC et ont rapporté qu'elles avaient des scores à l'AQ significativement plus élevé que les témoins (Lau *et al.*, 2013).

II.6.2 Syndromes neurologiques avec génétique connue

Le terme d'autisme « syndromique » désigne les conditions dans lesquelles les TSA se conjuguent avec des phénotypes supplémentaires et / ou des caractéristiques dysmorphiques (Sztainberg and Zoghbi, 2016). Pour ces conditions, l'étiologie est connue dans la plupart des cas et peut impliquer des anomalies chromosomiques, des variations du nombre de copies et des mutations mono-géniques, telles que la neurofibromatose de type I (NF1) (Karin S Walsh *et al.*, 2013), le syndrome du X fragile (FXS) (Verkerk *et al.*, 1991), le syndrome de Rett (RTT) (Amir *et al.*, 1999), le syndrome de duplication MECP2 (MDS) (Van Esch *et al.*, 2005), la sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) (Fryer *et al.*, 1987; Kandt *et al.*, 1992) et

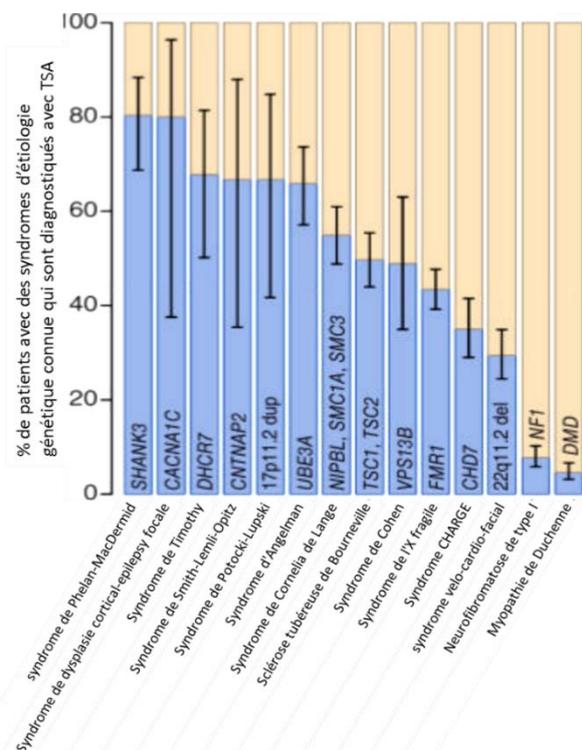


Figure 2. Prévalence des TSA dans des syndromes d'étiologie génétique connue (de la Torre-Ubieta *et al.* 2016)

le syndrome de la macrocéphalie PTEN (Butler *et al.*, 2005) (Figure 2). Dans la section suivante, quelques exemples de syndromes génétiques rares associés aux TSA sont présentés en détail.

II.6.2.1 La Neurofibromatose de type I (NF1)

La NF1 est un trouble génétique autosomique dominant résultant d'une mutation spontanée ou héréditaire dans le gène NF1 au chromosome 17q11.2. Le diagnostic de NF1 repose sur des caractéristiques physiques distinctes, telles que des taches sur la peau et des tumeurs bénignes des nerfs appelés neurofibromes ('Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference', 1988). Bien que les individus atteints de NF1 aient généralement des scores normaux de QI, des difficultés cognitives et comportementales sont fréquentes (jusqu'à 80 % des patients), y compris des problèmes liés à l'attention, et aux fonctions exécutives, de langage et de perception visuelle (Ozonoff, 1999; Hyman *et al.*, 2005).

En plus des troubles cognitifs, le dysfonctionnement social est une caractéristique importante de la NF1. Des souris mutantes pour le gène *nf1* présentent un déficit sélectif dans les capacités sociales (Molosh *et al.*, 2014). Chez l'homme, un grand nombre d'études démontrent des déficits dans le traitement de l'information sociale et dans les comportements sociaux chez plus de 50 % des patients NF (Huijbregts *et al.*, 2010; Huijbregts and de Sonnevile, 2011; Lehtonen *et al.*, 2013; Pride *et al.*, 2014). En effet, un taux élevé de problèmes sociaux (sentiment de solitude, malentendus avec les autres, impression d'être différent des autres) ainsi que des compétences sociales altérées ont été rapportés chez les enfants avec NF1 (Johnson *et al.*, 1999; Barton and North, 2004; Noll *et al.*, 2007). Bien que peu d'études existent sur le fonctionnement social des adultes atteints de NF1, des études

qualitatives suggèrent que le dysfonctionnement sociale persiste jusqu'à l'âge adulte, l'isolement social étant une caractéristique fréquente (Benjamin *et al.*, 1993; Ablon, 1996). 20 à 30 % des patients NF1 atteignent la gravité du diagnostic clinique de TSA (Garg, Green, *et al.*, 2013; Garg, Lehtonen, *et al.*, 2013; Karin S. Walsh *et al.*, 2013). Par ailleurs, deux articles évaluant les symptômes de type autistique chez des enfants atteints de NF1 par le SRS ont rapporté que 40 % des patients présentaient des niveaux élevés de symptômes ($T \geq 60$) et que 14 à 29 % atteignaient des niveaux semblables à ceux observés chez les enfants atteints de TSA ($T \geq 75$) (Garg, Lehtonen, *et al.*, 2013; Karin S Walsh *et al.*, 2013, p. 1).

Bien que des troubles de l'interaction sociale soient fréquents dans la NF1, peu d'études existent sur les bases neurobiologiques des perturbations du comportement social de ce syndrome. Les anomalies cérébrales anatomiques et fonctionnelles sont une caractéristique de la NF1 (Payne *et al.*, 2010). Le gène NF1 est exprimé dans tout le cerveau au cours du développement, tant dans les neurones que dans la glie (Daston and Ratner, 1992; Zhu *et al.*, 2005). L'anomalie cérébrale la plus cohérente dans le NF1 est l'augmentation du volume total du cerveau, avec des augmentations du volume de matière grise et blanche (Moore *et al.*, 2000; Greenwood *et al.*, 2005; Payne *et al.*, 2010). Une étude récente utilisant des méthodes d'imagerie cérébrale dans la NF1 a révélé des anomalies structurelles dans un certain nombre de régions du cerveau social avec une diminution du volume de matière grise dans le cortex cingulaire postérieur et le gyrus temporal supérieur (Duarte *et al.*, 2014). Enfin, une autre étude a rapporté une diminution du volume de matière grise dans le gyrus temporal supérieur droit (STG). La diminution du volume était significativement corrélée aux déficits sociaux chez les patients NF1 (Huijbregts *et al.*, 2015).

II.6.2.2 La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB)

La STB est une maladie génétique autosomique dominante qui affecte de nombreux organes et systèmes et se caractérise par des tumeurs bénignes (Curatolo *et al.*, 2008). Plus de 90 % des personnes atteintes de STB présentent des lésions cérébrales (Curatolo *et al.*, 2015) qui sont associées à des signes et symptômes neurologiques tels que l'épilepsie et des troubles neuropsychiatriques (Curatolo *et al.*, 2008) tels que des troubles du comportement, des déficiences intellectuelles et des troubles psychosociaux (de Vries *et al.*, 2015; Leclezio *et al.*, 2015). Presque tous les individus atteints de STB présentent des manifestations neuropsychiatriques au cours de leur vie. Concernant le comportement, un mauvais contact visuel, des comportements répétitifs et agressifs, de l'automutilation, des difficultés sociales et de sommeil, des crises de colère, de l'anxiété et la dépression ont été signalés (Eden *et al.*, 2014; Leclezio and de Vries, 2015).

Au niveau du diagnostic psychiatrique utilisant des critères diagnostiques formels, les TSA (40-50 %) et le TDAH (30-50 %) sont fréquents chez les patients avec STB (D'Agati *et al.*, 2009; Curatolo *et al.*, 2010; Leclezio and de Vries, 2015). En effet, la STB est une des maladies les plus fortement associées aux TSA (Curatolo *et al.*, 2010).

En 1932, onze ans avant la description de l'autisme par Kanner, Critchley et Earl avaient décrit un comportement autistique chez des patients de STB (Gómez, 1995) pour lesquels ils avaient observé « une combinaison de déficits intellectuels et une forme de psychose primitive, des comportements bizarres et des mouvements stéréotypés... » et une tendance à devenir « solitaires, silencieux et apathiques et à être susceptibles d'avoir soudainement des brèves excitations sans motivation ». Cependant, le fait que les patients atteints de STB aient une

forte prévalence de comportements de type autistique n'a été reconnu que 50 ans plus tard (Riikonen and Amnell, 1981). De plus, il a été rapporté que l'incidence des TSA dans la STB est significativement plus élevée que celle des anomalies cardiaques et rénales, pour lesquelles le dépistage est effectué en routine (Curatolo *et al.*, 2004). Une étude systématique évaluant des dossiers médicaux de 90 enfants avec STB a rapporté que 46 enfants (51 %) pouvait être classés avec TSA (Hunt and Dennis, 1987). Différentes études ont montré que 3-4 % des sujets avec TSA pourraient avoir une TBS (Gillberg, 1992). Ce chiffre est probablement une sous-estimation car tous les enfants avec TSA ne sont pas systématiquement examinés pour détecter une potentielle STB (Curatolo *et al.*, 2004).

La STB a été utilisée en tant que modèle pour l'étude de la relation entre les anomalies cérébrales et le mécanisme de la cognition et du comportement. En effet, en raison de la présence de lésions corticales identifiables dans la STB, plusieurs études sur les TSA dans la STB ont tenté de corréliser le trouble comportemental avec la localisation des lésions. Il a été suggéré que les patients diagnostiqués avec STB et TSA présentaient des lésions corticales pariéto-temporales. En effet, Bolton et Griffiths ont trouvé une très forte association entre les tubercules localisés dans le lobe temporal et le diagnostic de TSA (Bolton and Griffiths, 1997).

II.6.2.3 Le syndrome de l'X fragile (FXS)

Le syndrome de l'X fragile résulte des répétitions du tri-nucléotide CGG plus de 200 fois dans la région 5' non traduite du gène FMR1 (*Fragile X mental retardation 1*) qui se situe sur le chromosome X (Kaufmann and Reiss, 1999). Cette expansion provoque la méthylation du gène FMR1, entraînant une réduction ou une absence de protéine codée par ce gène, la FMRP (Verkerk *et al.*, 1991). Lorsque cette répétition tri-nucléotidique est supérieure à la normale

mais demeure encore insuffisante pour se traduire par des manifestations cliniques (55 à 200 répétitions), le terme de pré-mutation est employé. La FMRP est essentielle pour la régulation des processus biochimiques impliqués dans la maturation synaptique et l'apprentissage (Bhakar *et al.*, 2012). Comme c'est le cas pour la plupart des troubles liés au chromosome X, les hommes atteints de FXS présentent des déficiences plus importantes que les femmes, car ces dernières ont un deuxième chromosome X qui porte une allèle FMR1 saine (Gallagher and Hallahan, 2012).

La prévalence estimée de l'FXS est de 1 sur 4000 chez les hommes et de 1 sur 8000 chez les femmes (NIH, n.d.), alors que la prévalence de pré-mutation est significativement plus élevée avec des estimations allant jusqu'à 1 homme sur 251 (Fernandez-Carvajal *et al.*, 2009) et 1 femme sur 100 (Hagerman and Hagerman, 2002). La présentation faciale du FXS comprend des oreilles larges, un visage long, un front large et des articulations hyperflexibles (Gallagher and Hallahan, 2012). Les manifestations cliniques du FXS sont variables ; cependant, une caractéristique centrale est une déficience intellectuelle entre modérée et sévère. En effet, presque tous les hommes atteints de la mutation FXS complète ont un score de QI inférieur à 70 (Hessl *et al.*, 2009). En outre, le FXS est associé à de nombreux déficits comportementaux, y compris l'hyperactivité, l'impulsivité et l'inattention (Turk, 1998; Munir *et al.*, 2000; Cornish *et al.*, 2007), l'agression et l'automutilation (Symons *et al.*, 2003), l'anxiété sociale (Merenstein *et al.*, 1996; Cordeiro *et al.*, 2011), des troubles du langage (Abbeduto *et al.*, 2007; Roberts *et al.*, 2007) et des symptômes de type autistiques (Clifford *et al.*, 2007; Kaufmann *et al.*, 2017).

La grande majorité des hommes (90 %) atteints de FXS présentent des comportements similaires à ceux observés chez les personnes atteintes de TSA (Feinstein and Reiss, 1998;

Bailey *et al.*, 2000). Entre autres, des anomalies du contact visuel ont souvent été rapportées dans le FXS (Hagerman *et al.*, 1986; Levitas, 1996; Merenstein *et al.*, 1996; Roberts *et al.*, 2007). Lors de l'utilisation d'outils de diagnostic standard, jusqu'à 60 % des hommes avec FXS atteignent le seuil des symptômes justifiant un diagnostic de TSA (Clifford *et al.*, 2007; Harris *et al.*, 2008; McDuffie *et al.*, 2010). Une étude récente a analysé des données comportementales recueillies par des cliniciens lors de visites de patients FXP et par de leurs parents. Les auteurs ont montré que par rapport au groupe FXS uniquement, le groupe FXS avec TSA avait une prévalence plus élevée d'épilepsie, de troubles de sommeil, de troubles du comportement et une utilisation plus élevée des α -agonistes et des antipsychotiques (Kaufmann *et al.*, 2017). La question de savoir comment les symptômes de type autistique sont exprimés dans le FXS reste très importante afin de comprendre les mécanismes neurologiques sous-jacents à ces symptômes.

Les études en imagerie ont révélé plusieurs différences anatomiques entre le cerveau d'individus avec FXS et celui de témoins sains ainsi que d'individus avec d'autres causes de retard de développement. Les résultats les plus répliqués à ce jour montrent une augmentation du volume du noyau caudé (Reiss *et al.*, 1995; Eliez *et al.*, 2001; Gothelf *et al.*, 2008; Hallahan *et al.*, 2011) et une diminution du volume du vermis cérébelleux, de l'amygdale et du gyrus temporal supérieur (Reiss *et al.*, 1991; Mostofsky *et al.*, 1998; Gothelf *et al.*, 2008). De plus, en utilisant ce *pattern*, des analyses de classification multi-variées ont discriminé les cerveaux des individus avec FXS de ceux avec un développement typique à 90 % de précision de prédiction (Hoeft *et al.*, 2008).

II.6.2.4 Le syndrome de Rett

Le syndrome de Rett est un trouble neurologique progressif généralement causé par des mutations de perte de fonction dans le gène methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) (Amir *et al.*, 1999). Ce syndrome affecte 1 naissance de fille sur 10 000 et se caractérise par 6 à 18 mois de développement normal suivis d'une régression rapide. Au cours de la période de régression, les compétences de motricité fines, le contact visuel efficace et la communication sont perdus. Des comportements de type autistique, une perte des compétences de langage, des déficits cognitifs, des anomalies respiratoires, des convulsions et une microcéphalie acquise (Hagberg *et al.*, 1983; Chahrour and Zoghbi, 2007) font par ailleurs partie du tableau du syndrome de Rett. Les comportements de type autistique comprennent un contact visuel limité, une mauvaise socialisation et de l'irritabilité.

Lors de la publication de la version précédente du DSM (DSM-IV) en 1994, le gène MECP2 n'était pas connu en tant que cause du syndrome de Rett et il a été classé dans les troubles envahissants du développement (TED). L'intérêt pour le syndrome de Rett a augmenté en 1999 lorsqu'il est devenu le premier cas de TSA sporadique avec une étiologie génétique connue (Amir *et al.*, 1999). En conséquence, le syndrome de Rett ne fait plus partie des TSA dans la version actuelle du DSM (DSM-5, 2013). Néanmoins, une personne atteinte du syndrome de Rett peut être diagnostiquée avec TSA associées aux mutations MECP2 (ou associées au syndrome de Rett).

Les TSA non-syndromiques et le syndrome de Rett partagent de nombreuses caractéristiques. Les deux troubles affectent le comportement de communication sociale et dans les deux cas, les patients présentent des comportements stéréotypés (Neul, 2012). Cependant, il existe des

différences nettes entre les deux : les TSA se produisent principalement chez les garçons, sont associés au moins initialement à un taux accéléré de la croissance de la tête et ont une incidence plus élevée que le syndrome de Rett, qui lui se produit principalement chez les femmes et est associé à un ralentissement postnatal du taux de croissance de la tête (Percy, 2011).

Actuellement, la compréhension de la relation entre les TSA et le syndrome de Rett est limitée. Ainsi, les données concernant les bases cérébrales du syndrome de Rett sont rares et leurs liens avec les résultats rapportés en imagerie dans les TSA restent mal connus.

II.7 Architecture génétique des TSA

L'architecture génétique, c'est-à-dire les contributions relatives des différentes variations génétiques aux TSA est très hétérogène mais commence à être mieux connue depuis quelques années. La figure 3 montre les gènes de risque qui ont été identifiés, les *patterns* d'héritage génétique (Figure 3A), des exemples de types de mutations associés au TSA (Figure 3B) et la contribution de ces gènes aux TSA (Figure 3C). Les premières idées clé sur la base génétique des TSA proviennent de la reconnaissance que des dizaines de syndromes génétiques rares, avec différents mécanismes d'héritage, ont une forte pénétrance pour des TSA (Betancur, 2011; Miles, 2011; Zafeiriou *et al.*, 2013). La pénétrance signifie la proportion de porteurs de mutation qui sont également diagnostiqués avec TSA. Ces mutations sont rares et aucune ne se retrouve chez plus de 1 % des

patients avec TSA. Cependant, pris ensemble, ils affecteraient environ 5 % de la population totale d'individus avec TSA.

Les études ayant porté sur les familles et les jumeaux ont montré que les TSA sont fortement héréditaires (Folstein and Rutter, 1977; Lichtenstein *et al.*, 2010; Sandin *et al.*, 2014), ce qui a incité à effectuer des

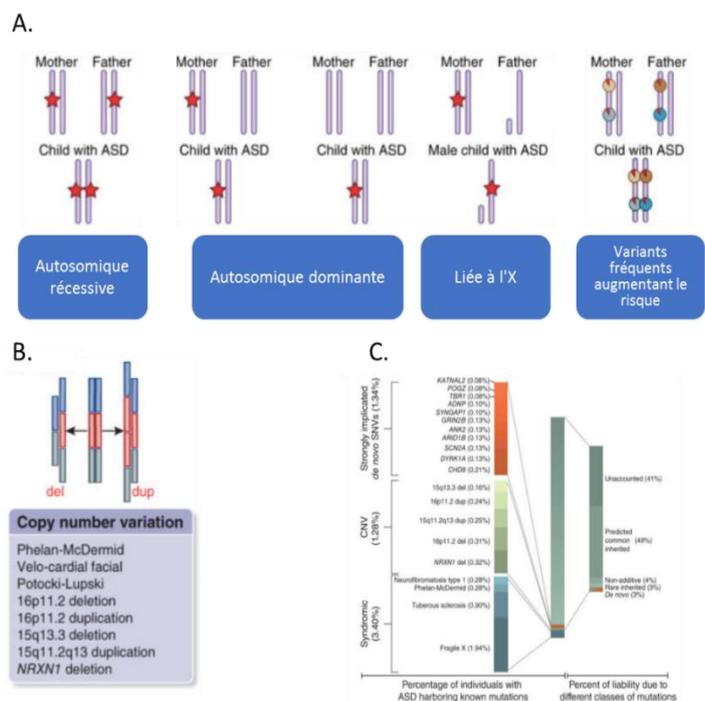


Figure 3. Architecture génétique des troubles du spectre autistique (de la Torre-Ubieta *et al.* 2016). (A) Différents pattern d'héritage des gènes identifiés comme étant associés aux TSA. (B) Exemples de variation génétique associés au TSA ainsi que des exemples de gènes associés aux TSA. (C) Le pourcentage de personnes avec TSA chez qui des mutations connues ont été identifiées

analyses génomiques de variantes génétiques, de séquençage de l'exome (*whole-exome sequencing*, WES ; une technique qui permet de lire la séquence codante pour des protéines) et plus récemment, de séquençage du génome entier (*whole-genome sequencing*, WGS, une technique qui permet de lire l'intégralité du code génétique). Ces méthodes ont permis l'identification de variantes génétiques rares qui perturbent le fonctionnement de certaines protéines chez l'enfant avec TSA, qui ne sont pas présentes chez les parents sains, c'est-à-dire des mutations *de novo* (de la Torre-Ubieta *et al.*, 2016). Ces variantes sont des délétions ou des duplications d'un segment chromosomique qui conduit à des changements du nombre de copies d'un gène (Figure 3B), (CNVs) *de novo* (Autism Genome Project Consortium *et al.*, 2007; Sebat *et al.*, 2007; Glessner *et al.*, 2009; Pinto *et al.*, 2010; Levy *et al.*, 2011) ou des mutations rares (<1 %) d'un seul nucléotide (SNVs) qui sont apparues dans la lignée germinale (Neale *et al.*, 2012; De Rubeis *et al.*, 2014; Iossifov *et al.*, 2014; Geschwind and State, 2015). Ces études ont également montré l'augmentation générale de mutations "susceptibles de perturber un gène" (*likely gene-disrupting mutations* ; LGD) chez les personnes avec TSA par rapport à leurs proches sains ou à d'autres personnes non affectées. D'autres mutations individuelles rares *de novo* montrant une forte implication dans les TSA ont été identifiées, y compris des mutations de gènes de modification de la chromatine (par exemple CHD8, CHD2, ARID1B), de gènes exprimés dans l'embryon (par exemple TBR1, DYRK1A, PTEN), de gènes codant pour des protéines de densité postsynaptique (par exemple GRIN2B, GABRB3, SHANK3) et une délétion ou duplication du chromosome 16 (16p11.2) qui englobe une région contenant des dizaines de gènes. Les données suggèrent qu'environ 30 % des patients ont une mutation *de novo* qui contribue à leur diagnostic (Iossifov *et al.*, 2014) et que les événements *de novo* dans certains

gènes peuvent augmenter considérablement le risque de TSA (Odds ratio: ≥ 20) (De Rubeis *et al.*, 2014).

En plus des mutations *de novo* rares, la WES a permis d'identifier des mutations récessives rares qui sont héritées dans des familles consanguines (Strauss *et al.*, 2006; Morrow *et al.*, 2008; Lim *et al.*, 2013; Yu *et al.*, 2013). Ces études ont montré que les mutations récessives rares associées à des TSA ont autant ou plus d'hétérogénéité dans les mécanismes moléculaires que celles des mutations *de novo*. Ces mutations comprennent : CNTNAP2 (Strauss *et al.*, 2006), SLC9A9 / NHE9 (Morrow *et al.*, 2008), BCKDK (Novarino *et al.*, 2012) et CC2D1A (Manzini *et al.*, 2014).

Plusieurs modèles ont été suggérés afin d'expliquer les *patterns* d'agrégation familiale observés dans les TSA et les résultats génétiques récents. En effet, chez certains patients, une seule mutation peut être suffisante pour provoquer des TSA tandis que chez d'autres, l'accumulation de nombreuses variantes à faible risque ($> 1\ 000$) pourrait être l'origine de ce trouble (Betancur, 2011; Huguet *et al.*, 2013).

Le modèle de risque polygénique, appelé aussi de « variantes fréquentes » suppose qu'il existe de nombreuses variantes héritées qui contribuent aux TSA, chacune avec un petit effet qui, quand il est combiné avec des facteurs environnementaux et épi génétiques, entraîne le développement de TSA (Gaugler *et al.*, 2014). En revanche, le modèle de gène principal suppose que, soit une mutation rare avec une forte pénétrance, soit un nombre limité de mutations avec une pénétrance modérée sont suffisantes pour produire des TSA (O'Roak *et al.*, 2011; Schaaf *et al.*, 2011).

Le modèle polygénique est soutenu par de multiples résultats. Tout d'abord, la récurrence des TSA chez les familles implique une forte composante génétique héréditaire (Hallmayer *et al.*, 2011; Sandin *et al.*, 2014). Deuxièmement, les proches des enfants avec TSA montrent des phénotypes apparentés, tels que des difficultés sociales et comportementales, plus fréquentes que dans la population générale (Virkud *et al.*, 2009; Lyall *et al.*, 2014; Lowe *et al.*, 2015). Enfin, les estimations d'héritabilité utilisant des données de polymorphisme d'un seul nucléotide (*single-nucleotide polymorphism* ; SNP) démontrent que les variantes génétiques fréquentes expliquent une grande proportion de la variance en matière de susceptibilité à des TSA (Klei *et al.*, 2012; Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium *et al.*, 2013) .

Le modèle de gène principal (Zhao *et al.*, 2007; Ronemus *et al.*, 2014) est soutenu par l'augmentation significative des mutations *de novo* perturbatrices chez les sujets avec TSA par rapport à leurs frères et sœurs non affectés (Iossifov *et al.*, 2014). Un soutien supplémentaire pour ce modèle est observé dans le phénomène d'augmentation de SNV hérités qui perturbent la fonction protéique dans les gènes des individus avec TSA par rapport à leurs frères et sœurs non affectés (Krumm *et al.*, 2015).

Les modèles de variantes fréquentes et de gène rare ne s'excluent pas mutuellement et les deux sont soutenus dans la littérature ; mais l'ampleur de leur contribution aux TSA fait encore l'objet de débats (Bourgeron, 2015; de la Torre-Ubieta *et al.*, 2016).

II.8 Des gènes au mécanisme neurobiologiques des TSA

Les études génétiques ont révélé des anomalies dans des TSA à plusieurs niveaux. Cependant, les mécanismes par lesquels les perturbations des gènes conduisent à une pathologie du cerveau restent encore mal connus. Pour répondre à cette question, les modèles animaux sont essentiels car ils permettent d'étudier la fonction des gènes à un niveau qui n'est pas possible chez l'homme. En outre, les modèles animaux permettent d'évaluer des traitements pharmacologiques potentiels (Chadman *et al.*, 2009; Nestler and Hyman, 2010). Bien qu'elles soient séparées des humains par 60 millions d'années d'évolution, les souris sont les modèles animaux prédominants pour l'étude des mécanismes neurobiologiques des TSA et ce pour plusieurs raisons : des raisons pratiques telles qu'un cycle de développement et de vie court et un élevage facile à faible coût mais aussi en raison de la traçabilité génétique des lignées de souris. Une autre raison d'importance tient au fait qu'elles peuvent démontrer des analogies de déficits comportementaux associés à des TSA, y compris des déficits de l'interaction sociale et des comportements restreints et répétitif (Crawley, 2007). Actuellement, les modèles avec des mutations dans CNTNAP2, Shank2, Shank3 et Ube3A ont montré des anomalies dans les symptômes clés des TSA (Peça *et al.*, 2011; Peñagarikano *et al.*, 2011, p. 2; Smith *et al.*, 2011; Schmeisser *et al.*, 2012, p. 2). Les études sur les modèles murins ont suggéré plusieurs voies

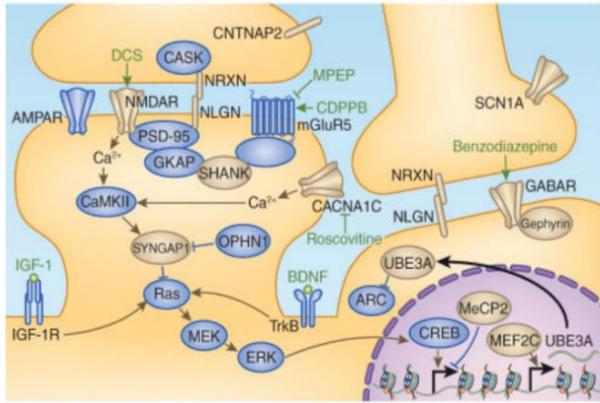


Figure 4. Protéines associées avec les TSA (de la Torre-Ubieta et al. 2016)

moléculaires associées à des phénotypes autistiques, y compris la synthèse et la dégradation des protéines, la régulation de la chromatine et la perturbation de l'activité de circuits spécifiques du cerveau (Figure 4). De façon

intéressante, des indices provenant de différents modèles de souris génétiquement modifiées pointent vers une pathophysiologie commune des TSA impliquant des altérations dans les propriétés cellulaires qui entraînent des anomalies dans l'activité du réseau neuronal et résultent en déficits comportementaux (Zoghbi, 2003).

Même si la plupart des recherches sur les mécanismes neurobiologiques des TSA ont été réalisées sur des modèles murins, il a été suggéré récemment que des modèles animaux plus proches de l'homme, tel que le primate non-humain, pourraient permettre de mieux simuler les troubles complexes et uniques au cerveau humain, tels que les TSA (Bauman and Schumann, 2017). En effet, afin d'étudier les mécanismes neurobiologiques sous-jacents aux anomalies de socialisation caractéristiques des TSA, il est nécessaire de mieux comprendre les anomalies du cerveau social dans les TSA. Les primates humains et non-humains présentent une homologie étonnante dans l'anatomie des circuits neuronaux sous-tendant le comportement social, qui n'est pas partagée avec celle du rat (Watson and Platt, 2012). De plus, tout comme l'homme, les primates non-humain vivent dans des groupes sociaux complexes et utilisent une communication sociale sophistiquée qui comporte une variété d'expressions faciales, de postures corporelles et de vocalisations (Chang et al., 2014). Le

développement social précoce du très jeune macaque ressemble à celui d'un nourrisson humain, à un taux de maturation presque quatre fois plus rapide. Les jeunes primates, qu'ils soient humains ou non, doivent rapidement apprendre à interpréter et à produire des interactions sociales afin de s'intégrer avec succès dans leur groupe social (Weinstein and Capitanio, 2012; Weinstein *et al.*, 2014). Contrairement aux rongeurs, les primates humains et non-humains s'appuient principalement sur des indices visuels pour extraire de l'information de leur environnement social. Plus particulièrement, les singes montrent un *pattern* d'attention visuelle qui se concentre fortement sur les yeux et les visages (Machado *et al.*, 2011). En effet, le comportement pro-social chez les souris consiste en des reniflements sociaux, alors que chez les singes (Watson *et al.*, 2009) et chez l'homme (Baron-Cohen *et al.*, 2010), l'attention visuelle envers un congénère est une mesure fiable du comportement social (Watson and Platt, 2012). Cette similarité permettrait d'utiliser les mêmes paradigmes chez l'homme et le singe, ce qui serait utile pour tester de nouvelles interventions pharmacologiques pour améliorer les symptômes des TSA.

Parallèlement, les progrès dans la biologie des cellules souches permettent de générer et d'étudier des neurones humains au cours de leur développement (Dolmetsch and Geschwind, 2011). En effet, il est possible aujourd'hui de différencier des cellules souches telles que les cellules embryonnaires humaines (*human embryonic stem cells* ; hESCs) ou des cellules souches pluripotentes induites humaines (*human induced pluripotent stem cells* ; hiPSC) en neurones fonctionnels qui pourraient modéliser des phénotypes autistiques (Marchetto *et al.*, 2010; Sugathan *et al.*, 2014; Nestor *et al.*, 2016; Mulligan and Cheyette, 2017; Varga *et al.*, 2017). Les résultats issus des études sur les cellules souches dans des TSA pointent vers une implication d'anomalies de neurogénèse, de morphogénèse neuronale et de la fonction

synaptique dans la pathogenèse des TSA. En effet, les analyses transcriptomiques (analyse d'ARN) dans ces modèles suggèrent une dérégulation des processus moléculaires spécifiques tels que des modifications de la chromatine, l'épissage des ARN, la signalisation de la voie Wnt et la signalisation Ca^{2+} (Paşca *et al.*, 2011; Fogel *et al.*, 2012; Sugathan *et al.*, 2014; Tian *et al.*, 2014).

II.9 Trajectoires développementales des TSA

Un des défis majeurs dans l'étude des TSA est d'identifier les symptômes les plus précoces dans la cascade de dérégulation du processus de développement typique, notamment du fait que la dimension développementale des TSA ajoute des facteurs confondants liés à la trajectoire de ce trouble (van Heijst and Geurts, 2015). En effet, contrairement aux troubles psychiatriques qui se manifestent à l'âge adulte avec un tableau clinique plus ou moins stable (par exemple la schizophrénie ou les troubles bipolaires), les troubles neuro-développementaux présentent cette particularité que les symptômes évoluent avec le temps, avec des acquisitions qui peuvent être repoussées, absentes ou dysfonctionnelles. Cette évolution de la manifestation des symptômes au cours de la vie semble être sous-tendue par une trajectoire atypique de la maturation du cerveau (Courchesne *et al.*, 2011a; Szatmari *et al.*, 2015). De ce fait, l'étude du tableau clinique ponctuel à un âge donné peut négliger la dimension développementale de ce trouble. Des approches de plus en plus sophistiquées se sont développées, qui permettent l'évaluation de l'évolution symptomatique. Cependant, il est important de signaler que les études actuelles sur les trajectoires des enfants avec TSA reflètent le devenir des individus diagnostiqués il y a 20-30 ans. En effet, une grande partie des recherches sur des interventions précoces basées sur l'épreuve dans les TSA a été menée

au cours des dix dernières années (Rogers and Vismara, 2008). De ce fait, il est important de garder à l'esprit que les résultats rapportés ci-dessous concernent des adultes qui n'ont probablement pas bénéficié de thérapies adaptées.

Malgré le fait que le diagnostic de TSA persiste au cours de la vie, peu de littérature existe sur le devenir des personnes avec TSA (Nordin and Gillberg, 1998; Howlin, 2000; Eaves and Ho, 2008). Actuellement, la plupart des personnes diagnostiquées avec TSA dans l'enfance ne deviennent pas des individus indépendants à l'âge adulte (Howlin and Moss, 2012; Howlin *et al.*, 2013, 2014). De plus, il a été montré que deux groupes peuvent être identifiés : un groupe *high functioning* (présentant un QI normal ou haut) avec des symptômes qui tendent vers une amélioration au cours du temps (Stevens *et al.*, 2000; Szatmari *et al.*, 2003) et un groupe *low functioning* (présentant une déficience intellectuelle) avec des symptômes qui présentent peu ou pas d'évolution.

Des études longitudinales plus récentes ont été réalisées sur l'évolution des TSA au cours de l'enfance et de l'adolescence (Anderson *et al.*, 2011; Baghdadli *et al.*, 2012; Fountain *et al.*, 2012). En effet, chez la plupart des individus avec TSA, les symptômes sont relativement stables entre l'âge de 2 ans et l'adolescence. Environ 20 % des enfants qui sont diagnostiqués avec TSA présentent un développement vraisemblablement typique au cours des 2 premières années de vie, puis une régression (Ozonoff *et al.*, 2008; Stefanatos, 2008). De plus, environ 10 % des individus présentent des trajectoires d'amélioration (Fountain *et al.*, 2012; Gotham *et al.*, 2012). Une étude récente a confirmé l'indépendance de la sévérité des symptômes et des anomalies du comportement adaptatif (Szatmari *et al.*, 2015). Dans cette étude, les auteurs ont mesuré la sévérité des TSA par l'ADOS et le fonctionnement adaptatif par l'échelle

de Vineland chez des enfants âgés de 2 à 4 ans, et ont montré qu'il existe des trajectoires distinctes en fonction de ces domaines. En effet, l'amélioration du fonctionnement adaptatif a été signalée pour environ 20 % des enfants, alors que la sévérité des symptômes autistiques semblait être plus stable, avec environ

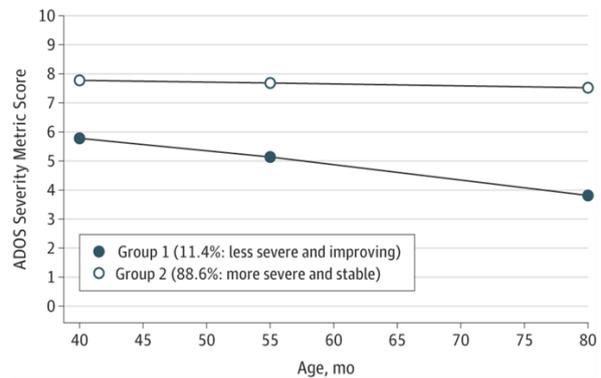


Figure 5. Trajectoires développementales de la sévérité des symptômes mesurée par l'ADOS (Szatmari et al., 2015)

11 % des enfants présentant une diminution marquée de la sévérité des symptômes (Szatmari et al., 2015) (Figure 5).

Les études mentionnées ci-dessus rapportent les trajectoires des enfants ayant un diagnostic de TSA. Cependant, un nouveau champ d'étude s'est développé au cours des dernières années sur les trajectoires développementales des enfants à risque familial de développer des TSA. En effet, dans le groupe à risque, c'est-à-dire dans le groupe d'enfants ayant un frère ou une sœur diagnostiqué(e) TSA, environ 20 % des enfants auront un diagnostic de TSA à l'âge de 3 ans (Ozonoff et al., 2011; Jones and Klin, 2013a). Dans ce cadre, ces études ont pour but d'investiguer la présence d'anomalies qui seraient présentes avant l'installation d'un tableau clinique permettant d'établir le diagnostic. Dans une étude prospective longitudinale, Ozonoff et al en 2010 ont comparé le comportement de socialisation (par exemple la fréquence du regard vers les visages, les sourires sociaux etc.) à l'âge de 6, 12, 18, 24 et 36 mois chez 25 enfants à risque plus tard diagnostiqués avec TSA et 25 enfants à risque ayant finalement présenté un développement typique. Les auteurs ont observé des comportements sociaux équivalents entre les deux groupes à l'âge de 6 mois mais des trajectoires de diminution

significative de comportement de socialisation sont apparues dans le groupe qui a ensuite été diagnostiqué avec TSA, avec des différences significatives entre les groupes à l'âge de 12 mois (Ozonoff *et al.*, 2010). Dans une étude similaire de la même équipe, ces résultats ont été confirmés, cette fois-ci fondés sur des échelles standardisées (ADOS) : les groupes qui auraient plus tard un développement typique ou un diagnostic de TSA ne pouvaient pas être distingués à l'âge de 6 mois mais différaient significativement à l'âge de 12 mois (Ozonoff *et al.*, 2014). Une autre étude réalisée par Landa *et al.* a examiné les trajectoires des capacités sociales, linguistiques et motrices chez 235 enfants âgés de 6 à 36 mois. Elle observe, comme l'équipe d'Ozonoff, que les enfants plus tard diagnostiqués avec TSA ne peuvent pas être distingués des enfants ayant un développement typique à l'âge de 6 mois (Landa *et al.*, 2013). De façon intéressante, elle rapporte que les enfants qui seront diagnostiqués avec TSA peuvent être divisés en deux sous-groupes : un groupe qui diffère des enfants avec développement typique très tôt, avant l'âge de 14 mois, et un autre qui diffère plus tard, à 24 mois (Landa *et al.*, 2013). Ces études présentent néanmoins des limites importantes : elles portent sur des comportements complexes et se fondent sur des méthodes d'évaluation dépendant de l'examineur, ce qui les rend subjectives et peu reproductibles.

Au-delà des comportements complexes, des anomalies sont détectées très tôt dans le développement dans les TSA au niveau du regard. En effet, des techniques récentes d'« *eye-tracking* » permettent d'étudier le comportement du regard de façon objective (voir ci-dessous le chapitre « *L'eye-tracking* : un outil pour étudier le comportement du regard »). Grâce à l'*eye-tracking*, nous savons que des anomalies du regard sont déjà présentes chez les très jeunes enfants qui auront plus tard un diagnostic de TSA, et cela bien avant le tableau qui mène au diagnostic et bien avant les comportements évalués par les études exposées ci-

dessus (Jones and Klin, 2013b; Pierce *et al.*, 2016). Ainsi, les anomalies du regard ont été proposées en tant que bio-marqueur précoce de l'autisme (Pierce *et al.*, 2016). Ces anomalies jouent certainement un rôle important dans la cascade de dysfonctionnements observés dans les TSA et sont ainsi centrales dans sa trajectoire développementale. Vu l'importance de ce comportement, le chapitre suivant y sera consacré.

II.10 Le regard dans les TSA

II.10.1 Le regard

Contrairement à d'autres mammifères, les primates s'appuient principalement sur le regard vers autrui pour examiner leur environnement social et coordonner leurs interactions sociales (Allman, 1977; Kaas, 2012). Plus particulièrement, la perception des yeux d'un congénère fournit des informations cruciales pour construire un lien communicatif (Farroni *et al.*, 2002; Miller *et al.*, 2016). Chez les primates humains et non humains, l'importance du regard réciproque pour le développement social et pour l'adaptation sociale au cours de la vie souligne le rôle crucial de ce comportement (Emery, 2000; Kampe *et al.*, 2001; Brooks and Meltzoff, 2002; Klin *et al.*, 2015). En effet, même la morphologie externe de l'œil reflète une adaptation évolutive pour la socialisation. Kobayashi et Kohshima ont comparé les yeux d'un grand nombre de primates et ont constaté que les yeux humains ont le rapport largeur/hauteur le plus élevé, ainsi qu'une sclérotique (le blanc de l'œil) le plus exposé (Kobayashi and Kohshima, 1997, 2001). Ils ont suggéré que, contrairement aux primates non humains chez qui la coloration noire de la sclérotique est une adaptation pour camoufler la direction du regard, la sclérotique blanche de l'œil humain est une adaptation pour améliorer

le signal porté par le regard. En effet, plusieurs études ont montré que la quantité de sclérotique visible fournissait des informations sur l'orientation du globe oculaire (Gibson and Pick, 1963; Cline, 1967; Anstis *et al.*, 1969; Langton *et al.*, 2000; Ando, 2002). De plus, il a également été montré que lorsque l'un des côtés de la sclérotique était assombri dans des *stimuli* montrant un regard direct, les sujets percevaient un changement de direction du regard vers la partie qui avait été assombrie. Cela signifie que le rapport iris / sclérotique est un indicateur important dans le processus de perception du regard (Ando, 2002).

L'importance de la perception du regard chez l'homme est également mise en évidence par son développement précoce et son rôle dans des aspects plus complexes de la cognition sociale. En effet, chez les humains, la préférence d'un contact visuel direct est déjà présente dès l'âge de 3 jours (Figure 6), alors que la capacité de suivre la direction du regard émerge à l'âge de quatre mois (Farroni *et al.*, 2002, 2003; Gómez, 2005). Le traitement d'indices sociaux plus complexes, tels que la reconnaissance de visages (McKone *et al.*, 2012) et l'expression émotionnelle (Herba and Phillips, 2004) apparaissent un peu plus tard dans l'enfance et se développent avec l'âge, présentant un « pic » entre les âges de 3 et 5 ans.

Dans le cadre des TSA, des anomalies du regard étaient au cœur de la description *princeps* de Kanner (Kanner, 1943). En effet, les déficits du regard sont une caractéristique déterminante de cette pathologie (DSM-5, 2013) et ont par ailleurs été

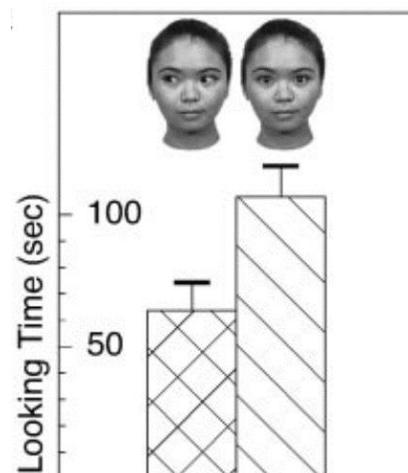


Figure 6. Les nouveau-nés passent plus de temps à regarder un visage avec un regard direct par rapport à un visage avec un regard détourné (Farroni *et al.*, 2002)

intégrés dans toutes les évaluations diagnostiques standardisées (Lord *et al.*, 2000). Ces déficits ont été largement démontrés dans des études comportementales (Klin *et al.*, 2002a, 2002b; Pierce *et al.*, 2016) fondés notamment sur la méthode de l'*eye-tracking*.

II.10.2 L'*eye-tracking* : un outil pour étudier le comportement du regard

L'étude du comportement du regard s'appuie sur le fait que lorsqu'une personne regarde directement un objet, son image tombe sur la partie de la rétine spécialisée dans le traitement des détails visuels appelée fovéa. De ce fait, les yeux doivent se déplacer afin de percevoir l'ensemble d'une scène visuelle en détail (Noton and Stark, 1971). Ainsi, l'enregistrement des mouvements des yeux indique l'endroit où une personne cherche des informations détaillées (Boraston and Blakemore, 2007). Dans les premières études sur le comportement visuel, des sujets avaient été filmés lorsqu'ils regardaient des *stimuli* visuels et les investigateurs cotaient manuellement le comportement visuel des participants.

Plus récemment, des techniques modernes d'oculométrie appelées « *eye-tracking* » ont été développées afin d'étudier la position, la direction et le comportement du regard de façon automatisée, précise et objective. Le concept de base de cette méthode consiste à éclairer l'œil du participant avec un rayon de lumière proche de l'infrarouge de façon à provoquer des réflexions très visibles, puis à capturer une image montrant ces réflexions en temps réel. Deux points sont ensuite identifiés : le point le plus brillant de l'image correspond à la cornée (reflet cornéen) et le deuxième point le plus brillant correspond à la pupille (reflet pupillaire). Un vecteur formé par l'angle entre ces deux points peut être calculé et la direction de ce vecteur est ensuite utilisée pour calculer la direction du regard. Enfin, des algorithmes de traitement d'image et un modèle physiologique 3D de l'œil sont utilisés pour estimer la position de l'œil

dans l'espace et le point de fixation avec une grande précision (Figure 7). La résolution temporelle de l'*eye-tracking* varie selon l'appareillage, avec une vitesse d'échantillonnage qui peut varier entre 50 Hz et 2 kHz. La résolution spatiale varie de 0,005 à 0,5 degré d'angle visuel.

Deux paramètres sont le plus souvent analysés dans les études en *eye-tracking* : le pourcentage de temps qu'un sujet a regardé une région particulière et le nombre de fois qu'un sujet a fixé une région. Une fixation se produit lorsque le sujet regarde le même point suffisamment longtemps pour permettre le traitement de l'information visuelle à partir de ce point. En règle générale, si le regard reste dans un angle visuel d'un degré pendant au moins 100 millisecondes, il est classé comme une fixation, bien que d'autres critères puissent être utilisés (Pelphrey *et al.*, 2002; Saitovitch *et al.*, 2016).

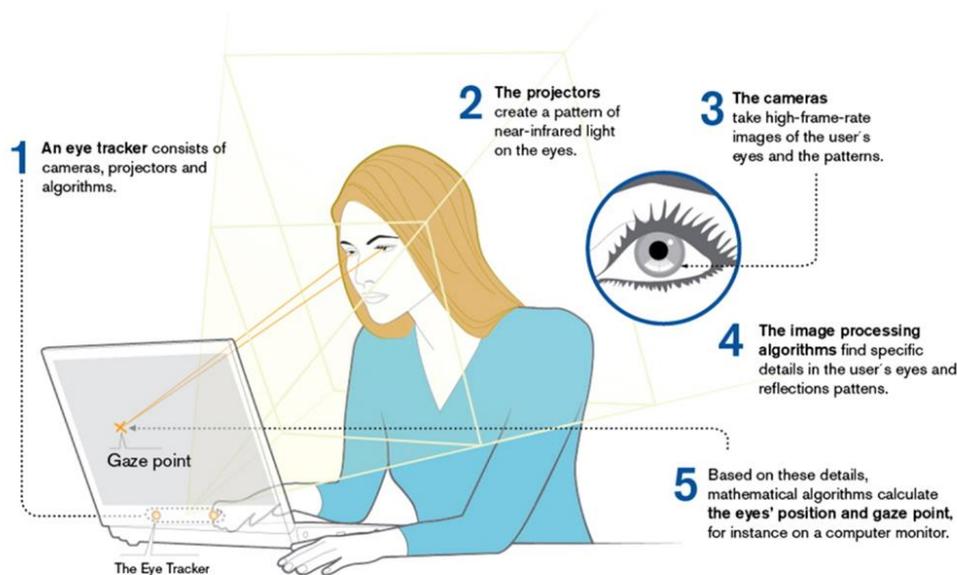


Figure 7. La technique d'*eye-tracking* (<https://www.tobiiipro.com/>)

II.10.2.1 Étude de la perception du regard en *eye-tracking* dans le développement typique

Un des grands avantages de l'*eye-tracking* dans l'étude de la perception du regard repose sur sa faisabilité, notamment chez l'enfant. En effet il s'agit d'une méthode non-invasive, sans

contrainte physique pour la réalisation des tests, pouvant être utilisée chez des enfants typiques ou chez des enfants présentant des troubles du développement, quel que soit leur âge ou leur niveau. De plus, l'*eye-tracking* fournit des données précises et objectives sur le comportement du regard.

L'*eye-tracking* a permis de confirmer l'importance du comportement du regard très tôt dans le développement typique. Par exemple, il a été montré que des nouveau-nés avec un développement typique préféraient regarder des visages pour lesquels les yeux étaient visibles (Farroni *et al.*, 2002). D'autres études en *eye-tracking* ont également rapporté une préférence pour des *stimuli* à caractère social chez les nouveau-nés (Klin *et al.*, 2009a; Pierce *et al.*, 2011; Jones and Klin, 2013b).

De plus, un *pattern* de regard spécifique a pu être identifié chez des enfants et des adultes pour la perception des *stimuli* sociaux. En effet, lors de la visualisation de scènes sociales, le regard porte principalement vers les visages et notamment les yeux au détriment des éléments physiques non-sociaux (Klin *et al.*, 2002b; Jones and Klin, 2013b). Dans une étude récente en *eye-tracking*, il a été montré que les différents *patterns* de regard des individus lors de la visualisation de scènes sociales étaient fortement influencés par des facteurs génétiques (Constantino *et al.*, 2017). En effet, dans une série d'expériences en *eye-tracking* chez 41 paires de jumeaux monozygotes, 42 paires de jumeaux dizygotiques et 42 paires aléatoires, les auteurs ont rapporté une concordance élevée du comportement de regard pour

les jumeaux monozygotes (0,91), une concordance relativement faible pour les jumeaux dizygotes (0,35) et une concordance nulle pour les paires aléatoires (Figure 8). Par ailleurs, les caractéristiques les plus hautement

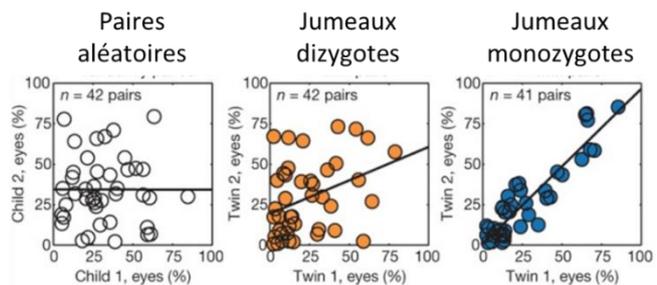


Figure 8. L'influence génétique sur les patterns de regard. (Constantino et al. 2017)

héritées étaient la préférence pour les yeux et les visages des personnages. Or, un manque de préférence pour les yeux et les visages est largement observée chez des enfants avec TSA, comme nous le discuterons plus loin. Ces résultats suggèrent que des *patterns* de perception sociale pourraient être considérés comme un endophénotype neurodéveloppemental non seulement pour les TSA mais aussi pour la variation du comportement du regard dans la population générale.

II.10.2.2 Étude de la perception du regard en *eye-tracking* dans les TSA

Le rôle critique des anomalies du regard dans les TSA ont incité l'adaptation et l'utilisation de techniques sophistiquées telles que l'*eye-tracking* afin d'étudier ces anomalies. Depuis une quinzaine d'années, la technique de l'*eye-tracking* est employée pour étudier le comportement du regard des personnes avec TSA. Ces études se fondent notamment sur la présentation de scènes sociales sous forme statique ou dynamique.

Une des premières études en *eye-tracking* dans les TSA a évalué la reconnaissance d'émotions à partir d'images montrant des expressions faciales (Pelphrey et al., 2002). Les sujets avec TSA

présentaient à la fois un temps et un nombre réduit de fixations vers les yeux et le nez des visages (Figure 9). Des résultats similaires ont été rapportés dans une étude de discrimination entre des expressions émotionnelles et neutres et entre des visages familiers et inconnus. Le groupe avec TSA a montré moins de fixations dans les yeux dans les deux conditions (Dalton *et al.*, 2005).

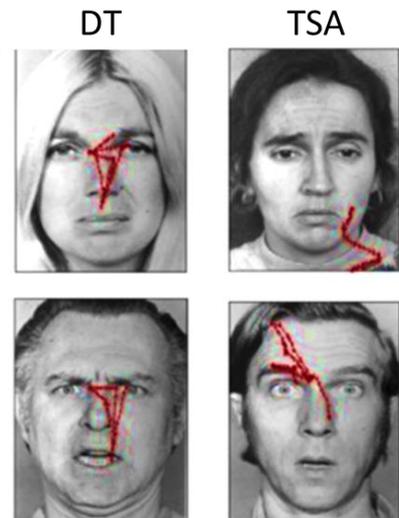


Figure 9. Exemples de patterns de regard de deux participants avec un développement typique et deux participants avec TSA (Pelphrey *et al.*, 2002).

Dans leur étude *princeps*, Klin *et al.* 2002 ont utilisé l'*eye-tracking* pour étudier le comportement du regard chez 15 adultes et adolescents avec TSA, pendant qu'ils regardaient des *stimuli* dynamiques (vidéo) contenant des personnages en interaction sociale, sans tâche spécifique. En effet, des scènes du film « *Qui a peur de Virginia Woolf* » ont été présentées aux participants afin d'étudier les différences de *pattern* de regard entre les deux groupes. Les résultats ont mis en évidence une particularité du *pattern* de regard de participants avec TSA lorsqu'ils sont face à des *stimuli* sociaux : une diminution du regard vers les yeux chez le groupe avec TSA ainsi qu'une augmentation du regard vers la bouche et les détails physiques d'arrière-plan dans la scène par rapport au groupe contrôle. Enfin, la fixation de la bouche était un prédicteur fort de la compétence sociale chez les individus avec TSA (Klin *et al.*, 2002b) (Figure 10). Les points forts de cette étude par rapport aux études précédentes sont d'une part l'utilisation de *stimuli* dynamiques et d'autre part l'exploration visuelle passive, sans tâche associée. En effet, les vidéos sont des *stimuli* plus écologiques que les images statiques. De la même façon, l'exploration visuelle passive pourrait potentiellement révéler de façon plus fidèle les anomalies du regard spontané dans les TSA que le regard lors

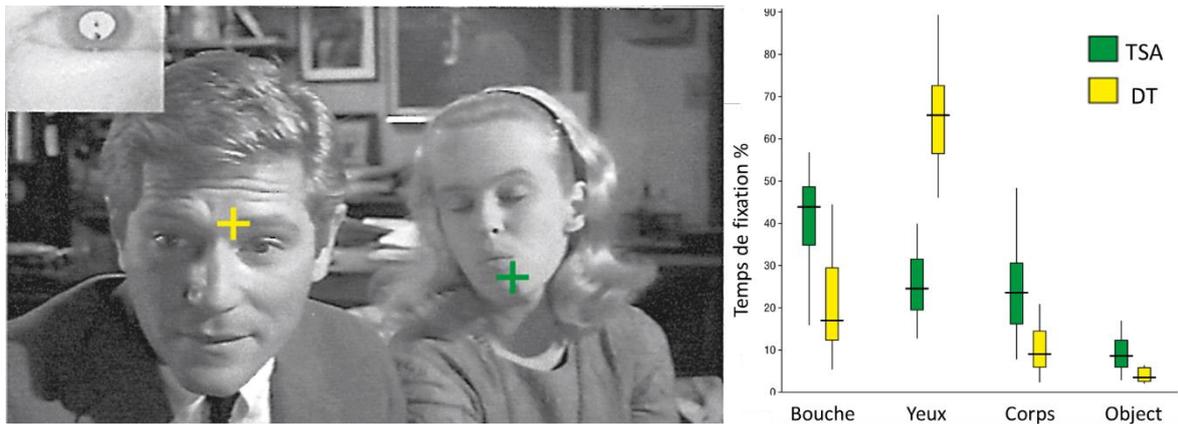


Figure 10. Anomalies de la perception sociale chez des adultes avec TSA (Klin et al. 2002). Une diminution du regard vers les yeux, ainsi qu'une augmentation du regard vers la bouche et les détails physiques d'arrière-plan, ont été montrés chez le groupe avec TSA (en vert) par rapport au groupe contrôle (en jaune).

d'une tâche cognitive. Les études cognitives portant sur les TSA ont rarement été en mesure de démontrer un lien entre les scores des tests standard et les mesures des capacités sociales. Ces résultats suggèrent que l'*eye-tracking* pourrait être un moyen de faire le lien entre la performance sur les tests standards et la capacité sociale quotidienne des personnes avec TSA.

La question de savoir quel type de *stimuli* serait le plus approprié pour étudier la perception sociale chez les enfants atteints de TSA a fait l'objet d'une étude menée dans notre laboratoire (Saitovitch et al. 2013). Les résultats de cette étude montraient que les enfants avec TSA regardaient significativement moins les

yeux dans les films réels que dans les dessins animés. De plus, les enfants avec TSA regardaient significativement moins les yeux lorsque les *stimuli* étaient sous format dynamique (vidéo) que lorsqu'ils étaient sous format statique (images) (Figure 11). Ainsi, ces

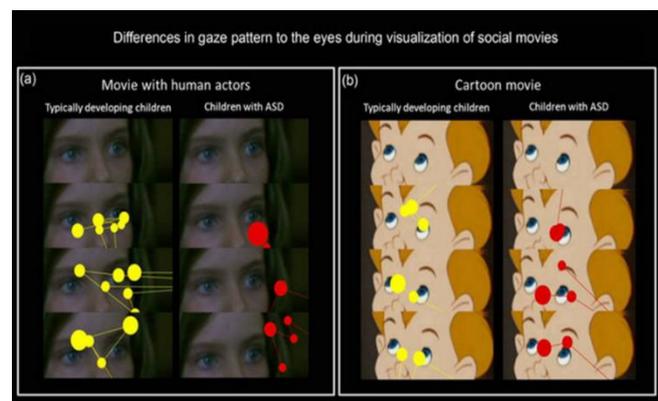


Figure 11. Anomalies de la perception sociale chez des enfants avec TSA en fonction du type de stimuli (Saitovitch et al., 2013).

résultats suggèrent que la mesure des anomalies du regard observées dans les TSA dépend fortement du type de *stimuli* utilisés et que les *stimuli* les plus appropriés pour discriminer les enfants avec TSA des enfants DT seraient des *stimuli* écologiques, c'est-à-dire des *stimuli* dynamiques présentant des personnages réels. Ces résultats pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats des études de la perception sociale dans les TSA utilisant l'*eye-tracking*.

Actuellement, la majorité des études récentes en *eye-tracking* dans les TSA utilisent des *stimuli* écologiques et les résultats de ces études montrent de façon très cohérente des anomalies de la perception sociale dans les TSA (Constantino *et al.*, 2017; Klin *et al.*, 2009a; Pierce *et al.*, 2011, 2016; Jones and Klin, 2013c; Saitovitch *et al.*, 2013; Jones *et al.*, 2008; Annaz *et al.*, 2012; Fujisawa *et al.*, 2014; Nakano *et al.*, 2010). Certaines études plus anciennes utilisant des *stimuli* statiques n'ont pas trouvé d'anomalies du regard chez les individus avec TSA (van der Geest, Kemner, Camfferman, *et al.*, 2002; van der Geest, Kemner, Verbaten, *et al.*, 2002; Speer *et al.*, 2007), ce qui semble être lié au choix de *stimuli* (Falck-Ytter *et al.*, 2013).

Des anomalies de perception sociale chez les individus avec TSA ont été détectées non seulement lorsqu'ils observaient des scènes sociales (Jones and Klin, 2013c; Saitovitch *et al.*, 2013; Constantino *et al.*, 2017), mais aussi des mouvements biologiques (Pierce *et al.*, 2011, 2016; Shi *et al.*, 2015). Dans ce cadre, Klin *et al.* 2009 ont utilisé des animations présentant des mouvements sous forme de points lumineux, projetées simultanément côte à côte. Les figures présentant des mouvements biologiques étaient identiques sur les deux côtés de l'écran, sauf

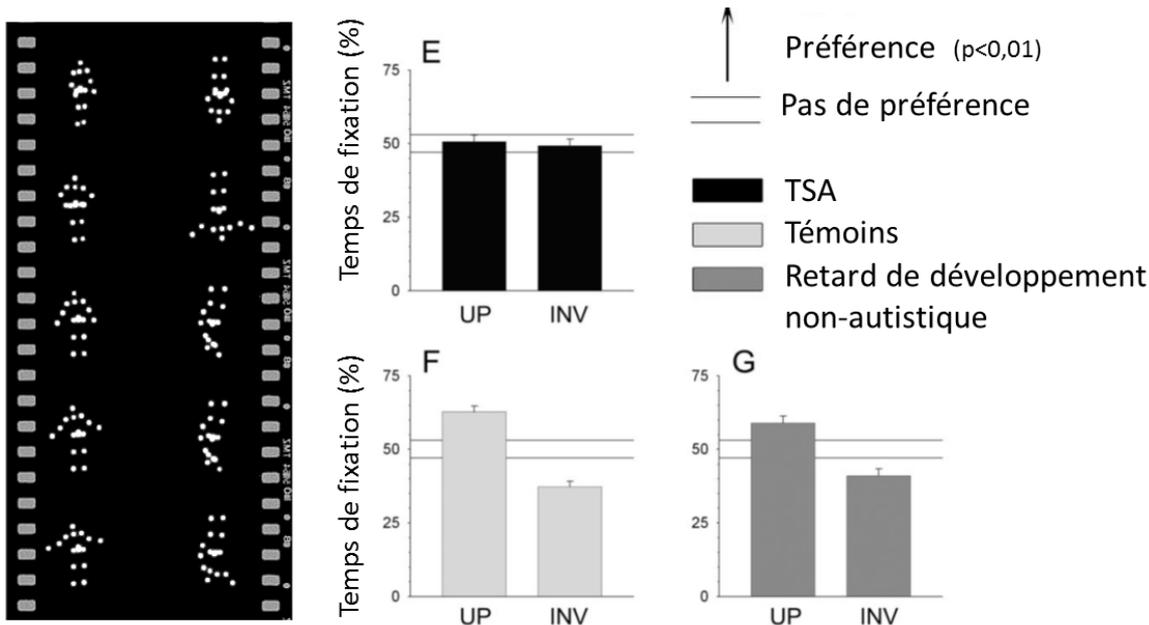


Figure 12. Manque de préférence pour le mouvement biologique chez les enfants avec TSA (Klin *et al.*, 2009)

que pour l'un des côtés, la figure était inversée de 180 degrés (Figure 12) (Klin *et al.*, 2009a). Lorsque des groupes d'enfants âgés de deux ans ont regardé ces *stimuli*, le groupe d'enfants avec TSA a montré une moindre préférence pour la vidéo affichant des mouvements biologiques que le groupe d'enfants typiques ou le groupe d'enfants ayant un retard de développement de type non-autistique (Klin *et al.*, 2009a). Par la suite, Pierce *et al.* ont utilisé un paradigme de préférence visuelle pour déterminer si des enfants d'un an à risque d'autisme regarderaient davantage des vidéos présentant des mouvements géométriques que des vidéos présentant des mouvements biologiques (Pierce *et al.*, 2011, 2016). Les résultats ont mis en évidence que les enfants à risque d'autisme, à partir de l'âge de 14 mois, passaient plus de temps à regarder les mouvements géométriques que les mouvements biologiques, ce qui n'était pas le cas pour les groupes contrôles à développement typique ou ayant un retard de développement de type non-autistique (Figure 13). Par ailleurs, même si ce *pattern* n'a pas été observé chez tous les enfants au niveau individuel, lorsque le temps

passé sur le mouvement géométrique était supérieur à 69 %, l'enfant avait 100 % d'être diagnostiqué plus tard avec TSA (Pierce et al., 2011).

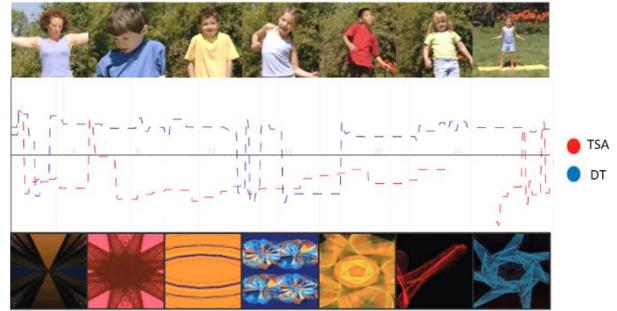


Figure 13. Manque de préférence pour le mouvement biologique chez des enfants qui auront plus tard un diagnostic de TSA (Pierce et al., 2011,

La mise en évidence des anomalies précoces de la perception sociale par l'*eye-tracking*

dans les TSA a soulevé la question de la présence de ces *patterns* atypiques de comportement d'exploration visuelle des *stimuli* sociaux dans les groupes d'enfants à risque. En effet, l'identification de ces anomalies chez des groupes à risque pourrait soutenir des stratégies d'intervention précoces, ainsi que constituer un bio marqueur comportemental important dans l'évaluation de stratégies thérapeutiques. Les résultats issus d'études en *eye-tracking* chez les enfants à risque ont montré qu'une diminution du regard vers des indices sociaux peut être observée dès l'âge de 6 mois chez des bébés qui seront plus tard diagnostiqués avec TSA (Elsabbagh et al., 2012; Chawarska et al., 2013).

Jones et Klin 2013 ont utilisé cette méthodologie dans un paradigme d'étude d'enfants à risque et ont rapporté des résultats remarquables : les nouveau-nés diagnostiqués plus tard avec TSA présentent déjà une diminution de regard vers les yeux entre 2 et 6 mois de vie, une trajectoire non observée chez les nourrissons qui ne développent pas de TSA (Figure 14). Ces résultats marquent la détection la plus précoce d'anomalies sociales dans les TSA, mesurés par une méthode objective. Les auteurs suggèrent que le moment de la détérioration du regard révèle le déraillement précoce des processus qui joueraient autrement un rôle clé dans le développement social typique. Les auteurs ont souligné que le fait qu'il y ait une

détérioration du regard plutôt qu'une absence absolue offrait une possibilité prometteuse d'intervention précoce, qui pourrait s'appuyer sur la préservation du mécanisme de regard vers les yeux (Jones and Klin, 2013).

Des anomalies du regard présentes très tôt dans le développement, telles qu'elles peuvent être mesurées par l'*eye-tracking*, ont permis de mieux comprendre les

premières étapes des dysfonctionnements subséquents qui mèneront à un tableau clinique de TSA. Par ailleurs, la précocité de ces anomalies pourrait avoir un impact déterminant sur la spécialisation des réseaux du cerveau social et l'émergence de l'interaction sociale.

L'ensemble de ces résultats soutient largement l'intérêt de l'utilisation de cette méthode dans l'étude de la perception sociale dans les TSA. En effet, l'aspect objectif des mesures dans les études en *eye-tracking* les a rendues particulièrement solides pour la consolidation du consensus scientifique concernant les anomalies de perception sociale dans les TSA.

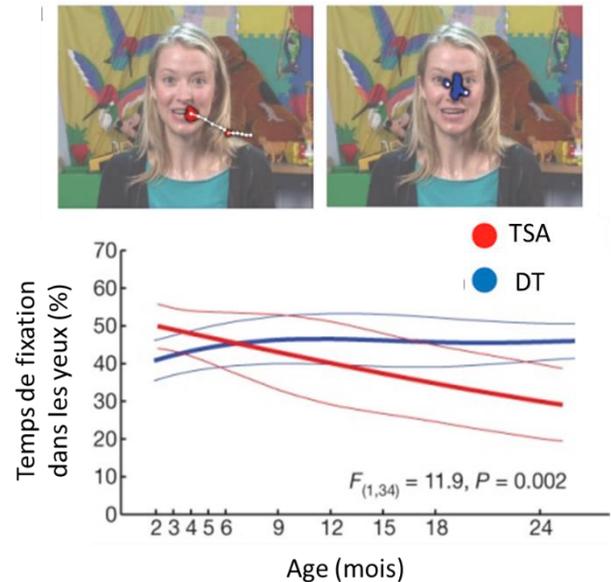


Figure 14. Diminution du regard vers les yeux chez les nouveau-nés diagnostiqués plus tard avec TSA (Jones and Klin, 2013)

III De l'imagerie nucléaire à l'imagerie par résonance magnétique : brève histoire de l'imagerie cérébrale fonctionnelle

L'organisation fonctionnelle du cerveau intéresse l'homme depuis des siècles. Afin de mettre mon travail de thèse en perspective, je présenterai un bref aperçu historique des concepts et des méthodes qui ont constitué l'imagerie cérébrale telle que nous la connaissons aujourd'hui.

Jusqu'à l'avènement de l'imagerie cérébrale, les liens entre la cognition et les zones cérébrales spécifiques provenaient d'études réalisées sur des adultes cérébrolésés, appelées « études lésionnelles ». En effet, dans la deuxième partie du XIXe siècle, des milliers d'observations anatomo-cliniques ont permis de relier des déficits moteurs ainsi que des troubles du langage, de la mémoire et du comportement sur ou dans des zones plus ou moins bien localisées du cerveau (Cowan *et al.*, 2000).

En 1861, le neurochirurgien français Paul Broca fait pour la première fois l'association entre une région du cerveau – plus tard appelée « aire de Broca » – et une fonction précise. En examinant les cerveaux post-mortem de patients aphasiques, Broca avait observé des lésions au niveau de l'hémisphère frontal gauche pour la totalité d'entre eux. En conséquence, cette région a été associée au traitement du langage. À la fin du XIXe siècle, avec la même méthode, Wernicke, Lichtheim et d'autres ont également rapporté des lésions du cortex associées à des troubles cognitifs, permettant ainsi d'établir, bien que de façon indirecte, les premières localisations de fonctions cognitives dans le cerveau (Graves, 1997).

Jusqu'aux années 1980, l'approche lésionnelle a été la méthode prédominante pour l'étude des liens entre structures et fonctions cérébrales. Cependant, elle présente des limites importantes. En effet, ces études se font nécessairement post-mortem, le lien entre structure et fonction s'établissant donc toujours de façon indirecte. Aujourd'hui, grâce à l'évolution des méthodes d'imagerie cérébrale, de plus en plus fondées sur des techniques très sophistiquées, nous pouvons étudier le cerveau en état de fonctionnement in vivo.

Le champ de l'imagerie fonctionnelle a commencé en 1973 avec les techniques de « tomographie par émission de positons » (TEP) et de « tomographie par émission monophotonique » (SPECT). Ces techniques se fondent sur l'utilisation de molécules marquées par un isotope radioactif, administrées par voie intraveineuse, appelées radio-ligands. La désintégration radioactive des radio-ligands, émetteurs de positons, aboutit à l'émission de rayons gamma (Kevles, 1998) détectables par les scanners TEP. Ensuite, des algorithmes mathématiques permettent de reconstruire des images des coupes de cerveau, et de mettre en évidence des

mesures du fonctionnement cérébral tels que le métabolisme du glucose et le débit sanguin cérébral (DSC) (Figure 15) (Kevles, 1998; Raichle and Mintun, 2006; Raichle, 2009).

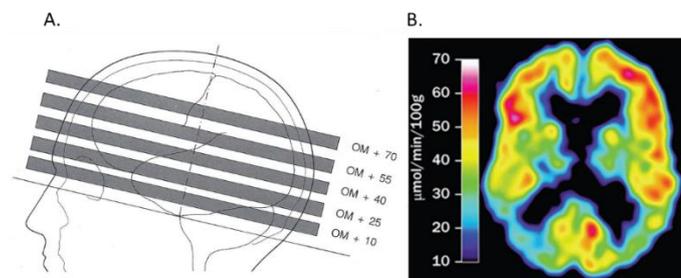


Figure 15. Tomographie par émission de positons (TEP). (A) Représentation schématique de l'acquisition des images TEP dans les années 1990. (B) Exemple d'une image TEP-FDG récente obtenue chez un patient avec Alzheimer qui révèle une faible absorption du ^{18}F -FDG, reflétant des déficits dans le métabolisme du glucose, dans les cortex pariéto-temporaux (en particulier dans l'hémisphère droit).

III.1 Premiers résultats de localisations de fonctions cérébrales en TEP

III.1.1 Étude du métabolisme cérébral

L'investigation des corrélats neuraux des comportements humains en TEP a commencé par l'étude du métabolisme du glucose dans le cerveau avec le traceur ^{18}F -2-désoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG). Le ^{18}F -FDG permet de mesurer la consommation de glucose car il s'agit d'une molécule dont les aspects physiologiques sont presque identiques.

Le ^{18}F -FDG diffère du glucose par un groupe hydroxyle qui remplace un atome d'hydrogène, provoquant l'arrêt de sa métabolisation. Ainsi, le ^{18}F -FDG est piégé dans les tissus jusqu'à sa désintégration radioactive (Teune et al., 2013). L'activité neurale d'une région du cerveau s'accompagne d'une augmentation de sa consommation de glucose. En conséquence, et dans la mesure où le ^{18}F -FDG est un indice de l'absorption du glucose, sa distribution permet de refléter l'activité fonctionnelle du cerveau (Syrota, 1990). Dans les études standards en TEP-FDG, les images ont été acquises lorsque les individus étaient au repos, c'est-à-dire sans tâche associée. Les images ont été comparées entre deux groupes de sujets. Le plus souvent, l'étude du fonctionnement cérébral au repos a été utilisée pour mettre en évidence certains dysfonctionnements cérébraux dans des pathologies neuropsychiatriques.

L'étude du fonctionnement cérébral au repos par les mesures du métabolisme en TEP-FDG a permis une meilleure connaissance des bases cérébrales de différentes pathologies neurologiques et psychiatriques. En effet, l'utilisation de la TEP-FDG au repos a été fondamentale pour la psychiatrie moderne car elle a permis d'acquérir de nouvelles

connaissances sur les mécanismes cérébraux qui sous-tendaient de nombreux troubles neuropsychiatriques.

L'un des premiers exemples de perturbation de l'activité neurale dans une maladie neurologique mise en évidence par les mesures TEP-FDG au repos est la maladie d'Alzheimer (Ferris *et al.*, 1980). Ferris *et al.* ont mis en évidence une diminution significative du taux de consommation de glucose dans toutes les régions du cerveau (temporal, frontal, caudé et thalamus) chez les patients atteints de démence par rapport aux témoins. En outre, ils ont observé des corrélations entre la consommation régionale de glucose et les performances cognitives (la sévérité de la démence).

Ces résultats ont été largement répliqués par la suite et la mesure de l'hypo-métabolisme par TEP-FDG au repos, principalement localisé au niveau des cortex cingulaire et pariéto-temporal postérieur, est devenu aujourd'hui l'un des critères recommandés pour le diagnostic clinique de la maladie d'Alzheimer (Figure 16) (Dubois *et al.*, 2010; Bloudek *et al.*, 2011; McKhann *et al.*, 2011; Marcus *et al.*, 2014).

La TEP-FDG a également permis de mettre en évidence des anomalies du métabolisme du glucose chez les patients avec schizophrénie. En effet, un « hypo-métabolisme frontal » a été décrit dans cette pathologie au début des années 1980 (Buchsbaum *et al.*, 1982, 1984). Depuis, un grand nombre d'études en TEP-FDG au repos ont mis en évidence différents

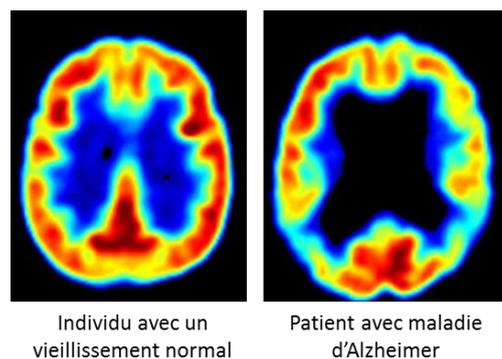


Figure 16. Exemple d'images TEP-FDG chez un individu avec un vieillissement normal et chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, montrant une réduction du métabolisme du glucose dans les régions temporales et pariétales

patterns métaboliques cérébraux anormaux chez les personnes atteintes de schizophrénie, ainsi que des différences entre les types de schizophrénie et les profils de symptômes (Gur, Resnick, Alavi, *et al.*, 1987; Gur, Resnick, Gur, *et al.*, 1987; Zakzanis *et al.*, 2000; Soyka *et al.*, 2005).

Dans le cadre des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), les études en TEP-FDG ont largement soutenu l'hypothèse qu'un dysfonctionnement du circuit cortico-striatal-thalamo-cortical serait à l'origine de cette pathologie (Aouizerate *et al.*, 2004). L'équipe de Baxter *et al.* a comparé un groupe de patients avec TOC avec un groupe contrôle et ont mis en évidence un hyper-métabolisme bilatéral du cortex orbitofrontal (OFC) ainsi qu'un hyper-métabolisme du noyau caudé (Baxter *et al.*, 1988). Depuis, de nombreuses études en PET-FDG ont reproduit ces résultats, en rapportant un hyper-métabolisme au niveau du cortex préfrontal dans les TOC (Baxter *et al.*, 1988; Nordahl *et al.*, 1989; Swedo *et al.*, 1989; Kwon *et al.*, 2003).

D'autres études se sont intéressées aux bases cérébrales de la dépression, à la fois primaire et associée à des maladies neurologiques telles que la maladie d'Alzheimer. Ces études ont mis en évidence l'implication des lobes frontaux dans le développement de la dépression, indépendamment de l'étiologie de la maladie. En effet, Baxter *et al.* ont démontré que les patients dépressifs présentaient un hypo-métabolisme du glucose dans le cortex préfrontal et que la sévérité de la dépression y était corrélée (Baxter *et al.*, 1989). Un hypo-métabolisme frontal, en particulier au niveau des cortex préfrontal et para- limbique a été rapporté par d'autres études de façon concluante (Cohen *et al.*, 1989; Martinot *et al.*, 1990; Cummings, 1993; George *et al.*, 1993; Hirono *et al.*, 1998). Certaines études suggèrent que l'on peut

remédier à la plupart de ces anomalies après un traitement efficace de la dépression (Figure 17) (Baxter *et al.*, 1989; Bench *et al.*, 1992; Videbech, 2000).

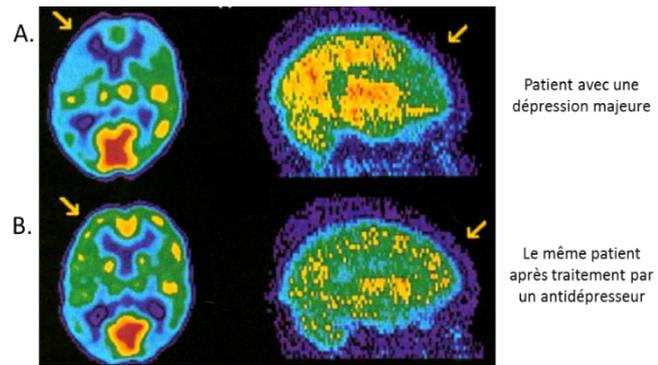


Figure 17. (A) Exemple d'images TEP-FDG chez un patient présentant une dépression majeure (B) Image TEP-FDG du même patient six semaines plus tard, après un traitement efficace par un antidépresseur (Baxter *et al.*, 1989)

De la même façon, chez les patients aphasiques, un hypo-métabolisme

du glucose dans l'hémisphère gauche a été rapporté ainsi qu'une corrélation entre le métabolisme au repos et l'évolution des troubles du langage (Cappa *et al.*, 1993).

L'étude du fonctionnement cérébral au repos par les mesures en TEP-FDG a également fourni des informations intéressantes pour l'étude de patients en état végétatif. En effet, lorsque les cartes du métabolisme au repos de sujets en état végétatif et de sujets témoins volontaires sains ont été comparées, une diminution de l'activité métabolique au repos au niveau des cortex cingulaire postérieur, occipito-pariétal, temporal et préfrontal des patients en état végétatif a été mise en évidence (Laureys *et al.*, 1999). Par ailleurs, les auteurs ont suggéré qu'une récupération de la conscience serait accompagnée d'une restauration de la fonction de ces zones (Laureys *et al.*, 1999, 2002).

Grâce à toutes ces études pionnières, l'imagerie par TEP-FDG au repos est devenue un outil clinique pour le diagnostic et le suivi de patients présentant différents troubles neurologiques et psychiatriques. Ainsi, en routine clinique, la TEP-FDG permet d'identifier des tumeurs apparaissant sous forme de zones hyperactives, de mettre en évidence des zones d'hypo-métabolisme dans le cadre d'un diagnostic de démence et de dépression ou d'observer

l'évolution du métabolisme de zones lésées dans le cadre d'un suivi de troubles aphasiques (Houdé *et al.*, 2002).

Cependant, la TEP-FDG présentait une limite importante ; l'obtention d'une carte du métabolisme cérébral demandait un temps d'acquisition très long (généralement entre 30 et 40 minutes), ce qui rendait difficile la cartographie fonctionnelle du cerveau lors de la réalisation d'une tâche (Raichle, 2009). Pour réaliser des études d'activation cérébrale (Kanno *et al.*, 1987), une vitesse d'acquisition et une reproductibilité des mesures ont été indispensables (Raichle, 2009).

III.1.2 Étude du débit sanguin cérébral (DSC)

A la fin des années 1980, l'eau (H_2O) marquée a été développée en tant que radio traceur afin d'étudier le débit sanguin cérébral (DSC) ; (Kanno *et al.*, 1987). En effet, l'eau est une molécule particulièrement intéressante pour l'étude du fonctionnement cérébral dans la mesure où elle est présente en grande quantité dans le corps, s'échange quasi librement entre les compartiments vasculaires et tissulaires et sa quantité est proportionnelle au DSC (Raichle, 2000). Par ailleurs, l'eau est simple à synthétiser et le noyau d'oxygène possède un isotope radioactif émetteur de positons, l'oxygène-15 (^{15}O) (Raichle, 2000). Plus important encore, la demi-vie de l' $H_2^{15}O$ est très courte (123 sec), permettant d'obtenir une carte de DSC très rapidement et de façon répétitive, ce qui est adapté aux études d'activation. De ce fait, la mesure du DSC par la technique TEP- $H_2^{15}O$ est devenue une technique de choix pour l'étude de l'activation cérébrale lors d'une tâche donnée et est considérée comme la norme de référence pour étudier le DSC régional (rDSC) (Kudo *et al.*, 2003; Grüner *et al.*, 2011).

Dans les études d'activation, les participants réalisent une tâche donnée en alternance avec des périodes de repos dans un scanner. Afin d'avoir suffisamment de mesures en TEP, il est nécessaire de faire répéter plusieurs fois la même tâche à un même sujet, avec un maximum de 12 injections. Les images acquises pendant la tâche sont ensuite comparées à des images acquises lors d'une condition contrôle. Ainsi, les régions cérébrales qui auront un débit sanguin plus élevé lors de la tâche que lors de la condition contrôle seront considérées comme ayant été activées par cette tâche (Otte *et al.*, 2014). Il devient ainsi possible de repérer les zones d'un cerveau in vivo activées lors d'un mouvement de la main, de la lecture d'un mot, de l'audition d'une phrase ou de la résolution d'un problème mathématique.

Jusqu'à l'arrivée de l'IRM, la TEP- $H_2^{15}O$ était l'outil principal pour la recherche en neuroscience sur l'homme (Cowell and Code, 1998). Dans l'étude princeps publiée en 1988 par Petersen et ses collègues, la TEP- $H_2^{15}O$ a été utilisée pour identifier les bases neurales sous-tendant les différents niveaux de traitement impliqués dans la lecture. Les auteurs ont rapporté des activations différentes pour les tâches auditives et visuelles : le traitement auditif des mots serait effectué dans le cortex temporo-pariétal gauche et le traitement visuel dans le cortex occipital. Petersen a conclu que cette région occipitale médiane antérieure, proche du gyrus lingual, devait être l'aire correspondant au lexique orthographique, fournissant un nouveau modèle du traitement lexical (Petersen *et al.*, 1988).

Une autre grande découverte des bases fonctionnelles du processus cognitif réalisée grâce au TEP- $H_2^{15}O$ a été celle de Damasio et al. en 1996. Les auteurs ont montré que les connaissances sémantiques étaient distribuées dans plusieurs régions de l'hémisphère cérébral gauche,

s'étendant au-delà des aires classiques du langage (Damasio *et al.*, 1996). De plus, un pattern différent d'activation a été observé pour chaque catégorie sémantique. Ainsi, lors de tâches concernant la dénomination de personnes, une activation a été observée au niveau du pôle temporal alors que lors de tâches de dénomination d'animaux, une activation a été observée au niveau de la partie antérieure du lobe temporal inférieur et de la jonction occipito-temporo-pariétale (Figure 18) (Damasio *et al.*, 1996).

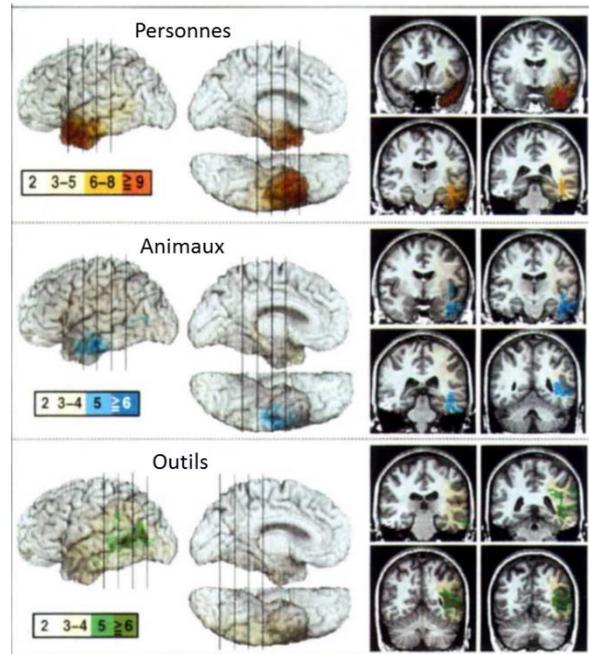


Figure 18. Découverte des bases fonctionnelles des connaissances sémantiques réalisée par TEP- H215O. Un pattern différent d'activation pour chaque catégorie sémantique: les personnes, les animaux et les outils (Damasio *et al.* 1996)

Au début des années 1990, un grand nombre d'études en TEP- H₂¹⁵O se sont intéressées à la base cérébrale de la perception visuelle humaine. Les premiers résultats montrant une spécialisation fonctionnelle du cortex visuel pour construire une représentation du monde avaient été obtenus par différentes méthodes pour les singes (Livingstone and Hubel, 1988). Avec l'avènement de la TEP- H₂¹⁵O, il a été possible d'étendre ces études au cortex visuel humain et de mettre en évidence les zones V1, V2, V3, V4 et V5 préalablement décrites chez le macaque. En outre, il a été possible de délimiter les zones visuelles corticales spécialisées dans la couleur ou le mouvement (Corbetta *et al.*, 1991; Zeki *et al.*, 1991). Enfin, les résultats des études en TEP ont contribué à la consolidation de l'hypothèse de deux voies du traitement

de l'information visuelle : la voie ventrale (la voie du « quoi ? ») et la voie dorsale (la voie du « où ? ») (Zeki *et al.*, 1991; Watson *et al.*, 1993; de Jong *et al.*, 1994; Dupont *et al.*, 1994).

Des grandes avancées dans notre compréhension des bases cérébrales de la mémoire de travail ont également été permises par la méthode TEP- $H_2^{15}O$ (Salmon *et al.*, 1996). Ces études ont confirmé les postulats neuropsychologiques des études lésionnelles antérieures distinguant deux types de mémoires : la mémoire sémantique (se référant à un savoir générique sans contexte comme le nom et la couleur d'une banane) et la mémoire épisodique (se référant à une information liée à un contexte spécifique et propre à un individu telle que « j'ai mangé une banane au déjeuner »). Ainsi, au fonctionnement de chaque type de mémoire correspond une activation différente en TEP- $H_2^{15}O$ (Andreasen *et al.*, 1995; Wheeler *et al.*, 1997; Wiggs *et al.*, 1999).

Malgré les avancées qu'elle a apportées, la méthode TEP présente plusieurs inconvénients : la production des traceurs doit être effectuée avec un cyclotron immédiatement avant leur utilisation, elle est coûteuse, techniquement exigeante et rarement présente en dehors des unités hospitalières spécialisées. Enfin, elle est inadaptée aux études sur les enfants car il n'est pas possible de faire des injections radioactives à des enfants sains, ce qui rend impossible la comparaison de groupes de patients à des groupes contrôles sans pathologie.

III.2 L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)

Peu de temps après le développement de la TEP- $H_2^{15}O$, Ogawa *et al.* ont pu montrer sur l'animal que la dés-oxyhémoglobine paramagnétique pouvait être utilisée en IRM comme un agent de contraste (Ogawa *et al.*, 1990, 1992). Ogawa a intitulé sa découverte le signal blood oxygen-level-dependent (BOLD) et noté que ce signal fournit des mesures « TEP-like » liées à

l'activité neuronale régionale. En effet, par l'effet BOLD, l'IRMf permet de détecter les régions cérébrales impliquées dans un processus donné. En utilisant des images BOLD, on peut indirectement détecter une augmentation de l'activité neuronale lorsqu'un sujet passe du repos à une tâche particulière.

Dans une étude typique d'IRMf, les sujets effectuent une série de tâches cognitives avec des événements d'intérêt et des événements contrôles, pendant que les images BOLD sont collectées. Chaque changement de signal est statistiquement testé, permettant de détecter des modifications du signal dans des zones cérébrales corrélées au comportement.

Étant donné que le signal BOLD a initialement été décrit chez l'animal, une course a été lancée pour produire les premières images fonctionnelles en IRM chez l'homme au début des années 1990. En 1991, deux groupes avaient des résultats d'IRM fonctionnelle prêts à être publiés : Ogawa et ses collègues à l'Université du Minnesota et Ken Kwong et ses collègues à l'hôpital du Massachusetts. Dans une grande précipitation, les manuscrits ont été soumis à *Nature* (groupe de Minneapolis) et *Science* (groupe de Boston) et ont été rapidement rejetés. Selon l'avis des deux journaux, ces études ne présentaient rien de nouveau (Raichle, 2000). Finalement, les travaux des deux groupes sont parus ensemble en 1992 dans *Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS)* (Kwong *et al.*, 1992; Ogawa *et al.*, 1992). Ainsi, un nouveau chapitre de l'imagerie cérébrale fonctionnel avait commencé.

Depuis son introduction, l'IRMf a été largement utilisé dans les études en neurosciences cognitives, en psychiatrie et en neurologie (460 000 articles dans PubMed), dominant ainsi la recherche en imagerie cérébrale. En effet, l'IRMf est devenue une technique courante aussi bien dans les études cliniques que dans la recherche fondamentale en neurosciences

cognitives. L'IRMf est également très utilisée pour évaluer l'efficacité d'une thérapie (Richards and Berninger, 2008) ou d'un traitement pharmacologique (Wise and Preston, 2010). Grâce à l'IRMf, une modélisation de plus en plus sophistiquée des réseaux cérébraux est devenue possible et a permis d'accéder à de nouveaux niveaux de compréhension du cerveau humain.

La popularité de l'IRMf résulte de sa disponibilité (dans la mesure où elle peut être effectuée sur une IRM clinique 1.5T), du fait qu'elle est non invasive (dans la mesure où elle ne nécessite pas l'injection d'un radio-isotope ou d'un autre agent pharmacologique), qu'elle représente un coût relativement faible et présente une bonne résolution spatiale (Glover, 2011). En outre, l'IRMf présente un meilleur rapport signal/bruit (SNR) puisque contrairement à la TEP, pour laquelle les mesures doivent être répétées douze fois, un protocole bloc en IRMf permet d'alterner les périodes de repos et de tâche très rapidement (toutes les 30 à 40 secondes).

Ainsi, dans les années 1990, un passage progressif s'est produit de la méthode TEP à l'IRMf pour l'étude du fonctionnement du cerveau. Plusieurs études multimodales couplant les deux techniques ont été réalisées afin de confirmer que les réseaux mis en évidence par la TEP étaient bien retrouvés en IRMf, ainsi que l'étude de la relation entre les variations du signal BOLD et du DSCr. En effet, la bonne reproductibilité des résultats de la TEP par l'IRMf a été démontrée (Sadato *et al.*, 1997; Joliot *et al.*, 1999; Votaw *et al.*, 1999).

Cependant, ces deux mesures ne sont pas identiques ; alors que la TEP fournit une information directe sur l'activité neurale, le signal BOLD fournit des informations sur la localisation de l'activité par rapport à une condition contrôle. Cela est dû au fait que contrairement au signal TEP, le signal BOLD est une mesure indirecte de l'activité neurale et son interprétation précise reste controversée (Toga, 2015). En effet, le signal BOLD dépend non seulement des

changements de DSC mais du volume sanguin et de la consommation d'oxygène. De ce fait, l'IRMf mesure finalement des changements de signal entre deux conditions, puisque des images de contraste sont indispensables au calcul du signal. Par conséquent, les études en IRMf-BOLD ne peuvent pas fournir des informations sur le niveau physiologique d'activité de base (baseline) du cerveau à l'état de repos. Ainsi, même si le passage de l'utilisation de la méthode TEP à celle de l'IRMf-BOLD pour l'étude du fonctionnement du cerveau a entraîné l'abandon des mesures du fonctionnement cérébral au repos, celles-ci gardent leur importance dans la compréhension du fonctionnement cérébral.

Au cours des dernières années, nous avons pu observer un regain d'intérêt pour l'étude du cerveau à l'état du repos. Au repos, le cerveau représente 20 % de la consommation totale d'oxygène du corps (Clark et al. 1999), alors qu'il ne représente que 2 % du poids corporel. La raison pour laquelle le cerveau consomme autant d'énergie à l'état de repos suscite de nombreuses questions (Gusnard and Raichle, 2001). Une explication plausible procède d'observations indiquant que près de 50 % de cette consommation d'énergie est consacrée aux aspects fonctionnels de la transmission synaptique (Mata *et al.*, 1980; Logothetis *et al.*, 2001), ce qui implique une activité significative à l'état de repos (ou à la baseline) (Gusnard and Raichle, 2001). Cela souligne l'importance capitale de l'étude de l'état de repos passif, puisqu'il représente la baseline physiologique du cerveau, défini en termes de métabolisme et de circulation (Gusnard and Raichle, 2001).

Des études utilisant la technique de l'IRMf-resting state (IRMf-rs) ont essayé de répondre aux questions sur le fonctionnement cérébral au repos depuis le début des années 2000. L'IRMf-rs repose sur les mesures de fluctuations synchronisées de basses fréquences du signal BOLD

au repos dans des régions éloignées du cerveau (Raichle *et al.*, 2001; Lowe, 2012), ce qui fournit un indice de la connectivité fonctionnelle de base entre les régions. Des études en IRMf-rs se sont largement développées dans les années 2000 et cette technique reste très répandue pour les études de connectivité fonctionnelle, à la fois chez les individus sains et chez les individus atteints de maladies psychiatriques (comme la schizophrénie (Kim *et al.*, 2010)) ou neurologiques (comme la maladie d'Alzheimer (Greicius *et al.*, 2004)). Toutefois, bien que l'IRMf-rs analyse des mesures au repos, elle ne fournit pas de mesure physiologique quantitative du cerveau à l'état de repos mais une mesure des corrélations d'activation entre différentes régions.

Très récemment, une nouvelle séquence d'IRM – la séquence Arterial Spin Labeling (ASL) – a permis de revenir sur des mesures directes du DSC au repos. Cette méthode utilise l'eau artérielle en tant que traceur endogène permettant de ne pas recourir aux injections de traceurs exogènes radioactifs (Toga, 2015). L'ASL permet ainsi d'effectuer des mesures directes du DSC au repos, en tant qu'indice direct du fonctionnement synaptique.

III.3 Arterial Spin Labeling (ASL)

La première étude utilisant un marquage du spin des protons de l'eau dans le sang artériel, en les inversant dans la région du cou et en observant les effets d'inversion sur l'intensité de l'IRM, a été réalisée dans des cerveaux de rats (Williams *et al.*, 1992). Ce marquage, reflétant le DSC régional au repos a été nommé « Arterial Spin Labeling (ASL) ». Ce n'est que très récemment que des études utilisant l'IRM-ASL ont commencé à être réalisées sur l'homme (Wolf and Detre, 2007; A. R. Deibler *et al.*, 2008; Chappell *et al.*, 2010, 2012).

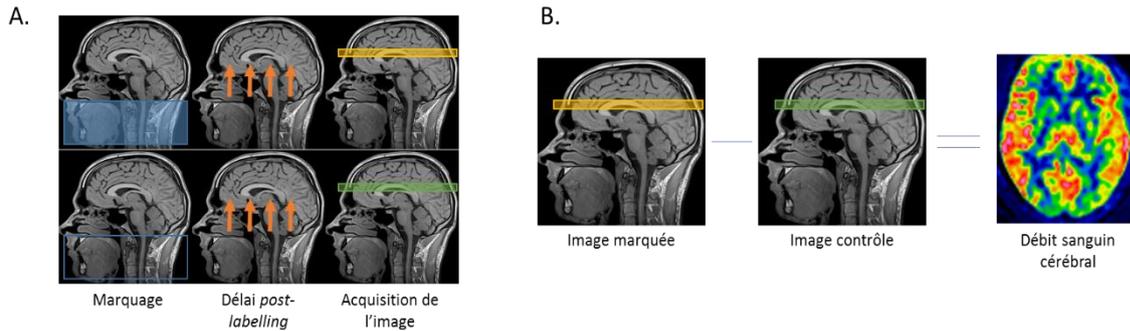


Figure 19. Principe de l'acquisition en IRM- l'arterial spin labeling (IRM-ASL). (A) Acquisition d'une image marquée et d'une image de contrôle (B) La différence entre l'image de contrôle et l'image marquée produit une image qui est proportionnelle au débit sanguin cérébral.

Le marquage en IRM-ASL est fait en deux temps : tout d'abord, le sang artériel est marqué par inversion magnétique des spins au niveau du cou, en appliquant une impulsion d'inversion de radiofréquence à 180 degrés. Puis, le sang marqué s'écoule dans les tissus d'intérêt et tend vers l'équilibre avec la constante de temps de relaxation longitudinale du sang. Dans un second temps, après un délai TI (temps d'inversion) permettant l'entrée du sang marqué dans le tissu, une image est acquise dans la coupe d'intérêt. Cette image est appelée « image marquée » ou « taguée ». Afin d'éliminer la contribution du tissu statique à l'image marquée, une image de contrôle de la même coupe est acquise, dans laquelle le sang entrant n'est pas marqué (Figure 19A). La différence entre l'image de contrôle et l'image marquée produit une image qui est proportionnelle au débit sanguin cérébral. A partir de ces images de perfusion, des cartes quantitatives de DSC (typiquement exprimées en unité de ml par temps, par exemple 100 ml-1 min-1) peuvent être dérivées, à condition que les temps de relaxation du sang et des tissus soient connus et que la durée du marquage et le délai post-labelling soient contrôlés (Figure 19B) (Buxton, 2005; Detre *et al.*, 2009).

L'ASL est ainsi une technique véritablement TEP-like, car elle mesure le DSC au repos de manière directe. Par ailleurs, elle présente des avantages importants par rapport à la méthode

TEP, à savoir sa réalisation en IRM sans radioactivité. Grâce à son caractère non invasif et à la quantification reproductible et validée du DSC par rapport aux autres techniques de perfusion cérébrale (Petersen *et al.*, 2010; Wang *et al.*, 2011), l'ASL est aujourd'hui de plus en plus employée dans des études en neurosciences, sur des individus sains et des individus présentant différentes pathologies (Petersen *et al.*, 2006; Wolf and Detre, 2007; Detre *et al.*, 2012; Ferré *et al.*, 2013). L'ASL a également contribué à la mise en évidence de modifications régionales de DSC dans des pathologies neurologiques telles que l'épilepsie, les pathologies neurovasculaires, les pathologies tumorales, les maladies neurovégétatives et la sclérose latérale amyotrophique (Ferré *et al.*, 2013). Quelques rares études se sont intéressées à la pathologie psychiatrique, en particulier à la dépression (Lui *et al.*, 2009; Duhamel *et al.*, 2010; Ota, Noda, *et al.*, 2014), la schizophrénie (Ota, Ishikawa, *et al.*, 2014), la privation de sommeil (Clark *et al.*, 2006) ou les addictions (Franklin *et al.*, 2007).

L'ASL est assez unique dans les différentes séquences utilisées en IRM, dans la mesure où sa base biologique, la perfusion, est connue. La possibilité de fournir la quantification absolue d'un paramètre biologique clé tel que le DSC au repos fait de cette technique un potentiel biomarqueur polyvalent de la fonction cérébrale normale et pathologique. Ainsi, l'utilisation de l'ASL dans l'étude d'anomalies du fonctionnement cérébral dans des pathologies neurologiques et psychiatriques peut fournir des connaissances précieuses sur la base neurale d'un large éventail de comportements et de troubles. Par ailleurs, les mesures du DSC au repos par l'ASL peuvent également être utilisées en tant que biomarqueurs de l'efficacité de traitements afin de développer et de valider de nouvelles thérapies.

Par ailleurs, l'ASL présente des avantages particulièrement intéressants pour l'étude des populations pédiatriques. En effet, au-delà du fait de permettre de se passer d'injection radioactive, l'ASL permet un meilleur rapport signal/bruit chez les enfants que chez les adultes. Cette amélioration est principalement due à l'augmentation du taux moyen de DSC et de la vitesse de circulation sanguine dans les carotides des enfants par rapport à celles des adultes (Biagi *et al.*, 2007; A.R. Deibler *et al.*, 2008). Par conséquent, le marquage des spins est plus stable et les erreurs d'estimation quantitative de DSC réduites (Proisy *et al.*, 2016). De plus, les cerveaux des enfants ont une teneur plus importante en eau, ce qui entraîne une augmentation de la concentration du traceur et résulte en un signal de perfusion beaucoup plus fort avec une délimitation des structures corticales et sous-corticales plus importante par rapport aux images de perfusion réalisées chez des adultes (Wang and Licht, 2006).

Malgré ces avantages, peu de travaux ont été réalisés en ASL dans la population pédiatrique (Ferré *et al.*, 2013). En France, le service de radiologie pédiatrique de l'hôpital Necker enfants malades est l'un des seuls services pédiatriques à disposer de cette technique en routine clinique. De ce fait, une grande partie des études en ASL chez l'enfant ont été réalisées dans ce service. Ces études suggèrent que l'ASL peut être utilisé dans le diagnostic radiologique de pathologies de plus en plus nombreuses : la Maladie de moyamoya (Blauwblomme *et al.*, 2016) (Figure 20), la dysplasie corticale (Blauwblomme *et al.*, 2014), les malformations vasculaires (Blauwblomme *et al.*, 2015), les gliomes

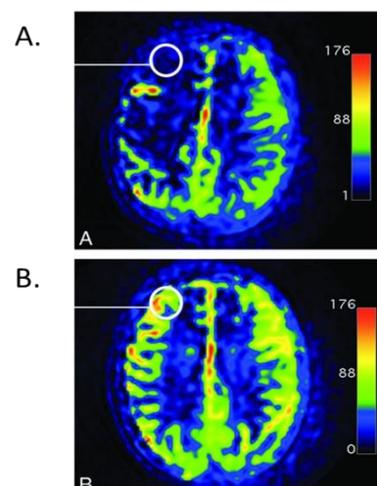


Figure 20. Exemple de l'ASL dans la maladie de Moyamoya. (A) Image ASL préopératoire (B) Image ASL post-opératoire à 12 mois (Blauwblomme *et al.*, 2016)

(Calmon *et al.*, 2017), les tumeurs (Dangouloff-Ros *et al.*, 2016), les tumeurs liés à la sclérose tubéreuse de Bourneville (Hully *et al.*, 2016) et les tumeurs du plexus choroïde (Dangouloff-Ros *et al.*, 2015).

III.4 L'analyse statistique des images fonctionnelles du cerveau

Une fois que les images fonctionnelles (TEP ou en IRM-ASL) sont acquises, elles passent par un processus de traitement et d'analyse qui permet de répondre aux questions posées. Au cours des années, différentes méthodes d'analyse ont été développées afin de pouvoir cartographier correctement le fonctionnement du cerveau. Dans cette section, l'évolution des principales méthodes utilisées aujourd'hui dans l'imagerie cérébrale est présentée.

Les premières analyses d'images TEP ont été réalisées par l'approche de Région d'intérêt (RoI). La méthode d'analyse par région d'intérêt est fondée sur une hypothèse a priori concernant les régions cérébrales dans lesquelles des résultats sont attendus. Ainsi, des RoI sont générés sur ces zones spécifiques et les analyses sont effectuées uniquement au sein de ces zones. Au départ, cette procédure nécessitait de dessiner les RoIs manuellement sur chaque coupe d'image. Ainsi cette méthode était à la fois opérateur dépendant et fastidieuse à réaliser sur un grand nombre de sujets. Par la suite elle a été supplantée par des logiciels permettant la génération automatisée des RoIs (Raichle, 2009).

Cette approche nécessite une hypothèse a priori (« hypothesis-based »), ce qui peut considérablement limiter les découvertes fortuites. Le développement d'une approche d'analyse sans hypothèse a priori, plutôt « data-driven » s'avère donc nécessaire pour la suite du développement des études en imagerie cérébrale (Raichle, 2000). De ce fait, des méthodes

semi ou complètement automatisées, permettant l'exploration du cerveau entier sans hypothèse a priori ont été développées, appelées « analyses voxel-à-voxel ».

L'approche voxel-à-voxel sur le cerveau entier consiste à effectuer une analyse statistique des valeurs de chaque voxel. Ainsi, cette analyse nécessite l'alignement des images (« registration ») dans le même cadre spatial (par exemple le référentiel de Talairach (Talairach 1988)), de sorte que sur l'image d'un sujet, chaque voxel corresponde à la même région que sur l'image d'un autre sujet. Ce processus est connu sous le nom de « normalisation spatiale » ou de « recalage ». Étant donné que l'anatomie varie beaucoup d'un individu à l'autre et que les têtes peuvent être différemment positionnées dans la machine, cette étape peut constituer un défi méthodologique important. Elle est généralement réalisée en normalisant toutes les images sur une image modèle, c'est-à-dire un « template » moyen de plusieurs images, afin qu'elles soient toutes dans le même espace. Différents algorithmes existent pour effectuer cette normalisation mais l'algorithme le plus couramment utilisé, implémenté dans le logiciel Statistical Parametric Mapping (SPM), se compose d'une transformation affine (translation, rotation, facteur de zoom) suivie d'une normalisation spatiale non linéaire (Ashburner and Friston, 2000).

Ensuite, les images sont lissées avec un filtre (Ashburner and Friston, 2000; Good et al., 2001) de telle façon que l'intensité de chaque voxel soit modifiée par la moyenne pondérée des voxels environnants. En effet, même si les réponses qui apparaissent au même endroit à travers les sujets s'additionnent et

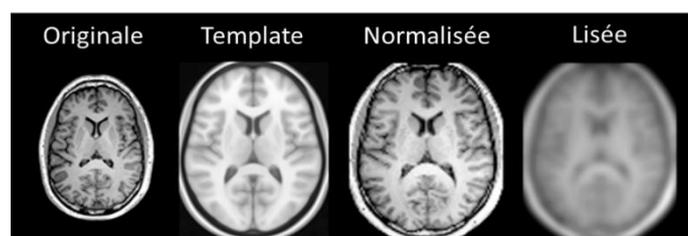
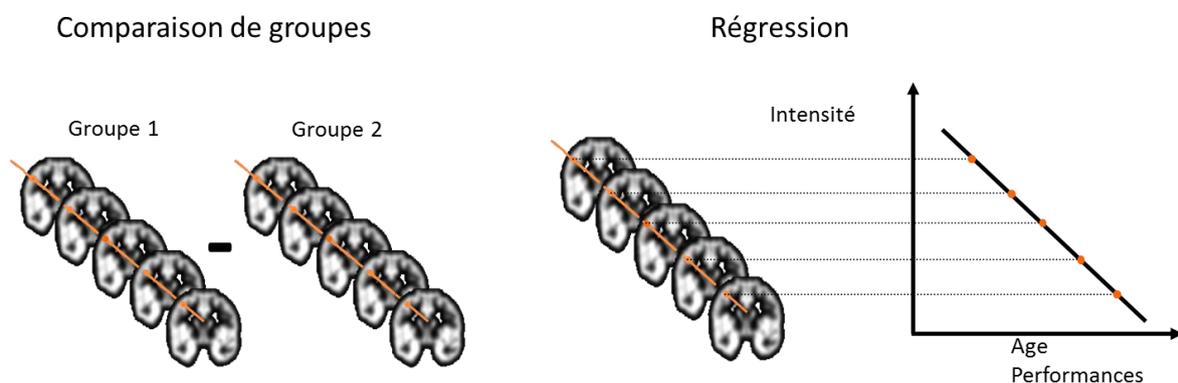


Figure 21. Processus de prétraitement d'image IRM, comprenant la normalisation spatiale et le lissage.

que le bruit s'annule (Fox et al., 1988), ce lissage permet de réduire la variabilité interindividuelle après la normalisation spatiale et d'augmenter la sensibilité pour détecter les changements. Le lissage rend également les données plus « conformes » au modèle gaussien, une hypothèse importante des tests paramétriques utilisés (Figure 21). (Ashburner and Friston, 2000; Salmond et al., 2002).

Une fois que ces étapes de prétraitement sont effectuées, les analyses statistiques voxel-à-voxel sur le cerveau entier peuvent être réalisées (Astrakas and Argyropoulou, 2010). Tous les tests statistiques classiques peuvent être utilisés à cet effet (corrélation, t-tests, tests F, analyse de variance (ANOVA), analyse de la covariance (ANCOVA), régression linéaire et régression multiple), un modèle statistique correspondant à chacun d'entre eux. Des covariants comme l'âge, le sexe, la durée de la maladie, etc. peuvent être inclus dans les modèles pour prendre en compte la variabilité confondante des données (Figure 22).

Pour évaluer les résultats statistiques, le choix d'un seuil est nécessaire. Or, le seuil conventionnel de $P = 0,05$ (5%) n'est significatif que dans le cas d'un seul test statistique. Les images modernes contiennent des milliers de voxels et les cartes paramétriques statistiques



sont obtenues après un test uni-varié dans chacun d'eux. Ainsi, un seuil de 5% peut conduire à des centaines de faux positifs en raison des comparaisons multiples. La première solution à avoir été proposée est la correction Bonferroni qui divise simplement le seuil P désiré par le nombre de tests (Perneger, 1998). Cette approche a été critiquée parce qu'elle est fondée sur l'hypothèse que tous les tests statistiques sont indépendants les uns des autres. Or, dans le cas des données de neuro-imagerie, les données sont spatialement et temporellement corrélées (Astrakas and Argyropoulou, 2010). Des solutions plus adaptées à la neuro-imagerie ont été développées pour résoudre le problème des comparaisons multiples (Worsley et al., 1996; Genovese et al., 2002). Ces solutions sont fondées sur la quantification de la probabilité d'obtenir des faux positifs. Les deux principales méthodes sont la family-wise error rate (FWER), définie comme la probabilité d'obtenir au moins un faux positif dans une famille de tests, et le false discovery rate (FDR), défini comme la proportion de faux positifs dans tous les tests rejetés (Lindquist and Mejia, 2015).

Ainsi, les analyses voxel-à-voxel sur le cerveau entier permettent d'étudier des différences anatomiques ou fonctionnelles entre deux groupes de sujets, ou des corrélations entre des paramètres cérébraux et des données cliniques. Elle est automatique et propose une alternative à l'analyse ROI, permettant des études en imagerie cérébrale sur l'ensemble du cerveau et sans hypothèse a priori.

IV La recherche en imagerie cérébrale dans les TSA

Les avancées des méthodes d'imagerie cérébrale décrites dans le chapitre précédent ont permis d'ouvrir un champ de recherche nouveau et devenu majeur dans les TSA. La recherche dans ce domaine a connu un essor considérable, ce que reflètent les plus de 10 000 publications répertoriées dans Pubmed sur ce sujet, dont plus de la moitié (5936) ont été publiées au cours des cinq dernières années (Figure 23). Comprendre les mécanismes cérébraux caractéristiques des TSA et identifier des anomalies anatomiques et fonctionnelles sous-jacentes à la manifestation des troubles autistiques demeure un réel défi. Malgré le grand nombre de publications sur ce sujet, les mécanismes sous-jacents au tableau clinique des TSA restent débattus. De nombreuses hypothèses existent. Néanmoins, à ce jour l'hypothèse la plus défendue est que des anomalies dans certaines zones cérébrales surgissent très tôt dans le développement, notamment dans les régions liées aux processus de cognition sociale. Ces anomalies auraient une forte composante génétique.

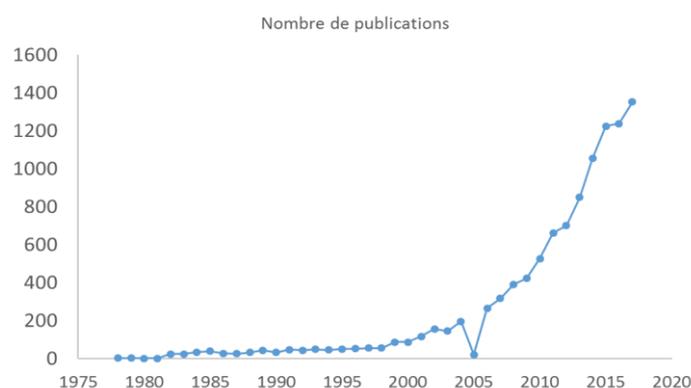


Figure 23. Nombre de publication par année répertoriées sur PubMed avec mots-clés « Autism + Brain »

IV.1 Les études en imagerie cérébrale anatomique dans les TSA

Les premiers indices de la présence d'anomalies cérébrales morphologiques dans les TSA procèdent d'études *post-mortem*. Les examens neuropathologiques montraient une augmentation de la densité cellulaire et une réduction de la taille des neurones dans le système limbique (Kemper and Bauman, 1993), ainsi qu'une diminution du nombre de cellules de Purkinje dans le cervelet (Bailey *et al.*, 1998a) et une augmentation du volume total du cerveau (Davidovitch *et al.*, 1996). Cependant, ces études présentaient des limites liées à la faible taille des échantillons et un pourcentage élevé de comorbidités, le plus souvent un retard mental (au moins 70 %) et/ou une épilepsie (au moins 40 %). En outre, les données du système limbique n'avaient pas été répliquées par des groupes de chercheurs indépendants.

Le développement des techniques de neuro-imagerie a permis l'étude plus détaillée de ces anomalies cérébrales au niveau global ainsi qu'au niveau de régions spécifiques.

IV.1.1 Croissance précoce du volume du cerveau

Les résultats d'un grand nombre d'études anatomiques en IRM ont montré que les jeunes enfants avec TSA (2 à 5 ans) avaient, en moyenne, un volume cérébral total plus élevé que les enfants avec un développement typique (Courchesne *et al.*, 2001; Courchesne, 2002; Hazlett *et al.*, 2005, 2011). L'écart de volume du cerveau entre les groupes semble disparaître plus tard dans le développement (Aylward *et al.*, 2002; Courchesne *et al.*, 2011b) (Figure 24). Ces

résultats ont contribué à la notion de trajectoire atypique du développement cérébral dans les TSA, comprenant une période de croissance cérébrale précoce (*overgrowth*) suivie d'un arrêt de la croissance. De plus, cette trajectoire neuro-développementale semble varier selon les régions du cerveau, les lobes frontaux et temporaux étant plus affectés que les lobes pariétaux et occipitaux (Carper and Courchesne, 2005).

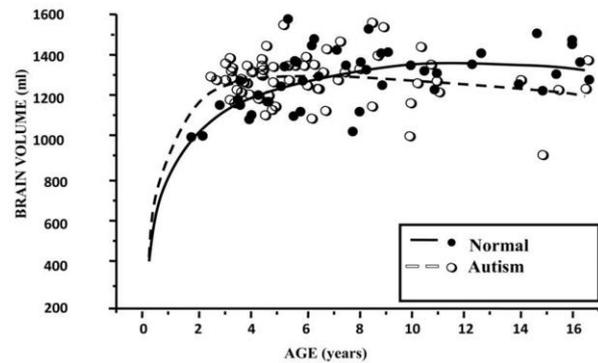


Figure 24. Courbes de croissance du volume cérébral chez des enfants avec TSA et des enfants avec un développement typique. (Courchesne et al 2001)

Les résultats de plusieurs études longitudinales en IRM sur des enfants ayant un risque familial de développer un TSA ont suggéré que les différences de volume du cerveau peuvent déjà être observées au cours des deux premières années de vie, avant même le diagnostic de TSA (Schumann *et al.*, 2010a; Hazlett *et al.*, 2011). En effet, une étude prospective longitudinale récente a examiné les images IRM de 55 nourrissons (33 nourrissons « à haut risque » ayant un frère ou une sœur plus âgé avec TSA et 22 nourrissons « à faible risque » n'ayant aucun proche avec TSA) à trois moments différents du développement (6-9 mois, 12-15 mois et 18-24 mois). À 24 mois, les participants ont été séparés en 3 groupes : enfants avec un TSA, enfants avec d'autres retards du développement et enfants avec un développement typique. Comparativement aux deux autres groupes, les participants qui ont développé un TSA (n = 10) présentaient des volumes cérébraux totaux significativement plus élevés à l'âge de 12-15 et de 18-24 mois. De plus, les enfants avec TSA avaient significativement plus de liquide extra-axial (un excès de liquide céphalo-rachidien dans l'espace sous-arachnoïdien, en particulier au

niveau les lobes frontaux) dès 6-9 mois, qui persistait et demeurait élevé entre 12-15 mois et 18-24 mois. Enfin, la quantité de liquide extra-axial détectée dès 6 mois était prédictive de la gravité des symptômes (Figure 25) (Shen *et al.*, 2013).

Le processus pathologique qui sous-tend les différences de volume du cerveau entre les

jeunes enfants avec TSA et les jeunes enfants qui présentent un développement typique reste encore mal connu, même si des progrès considérables ont été accomplis. Par exemple, Hazlett *et al.* 2011 ont suggéré que l'augmentation du volume du cerveau dans les TSA n'était pas due à l'augmentation de l'épaisseur corticale mais à l'augmentation de la surface du cerveau. La distinction entre épaisseur corticale et surface corticale est importante car ces mesures sont liées à des aspects distincts de la neuropathologie corticale et représentent différentes caractéristiques de l'architecture corticale. En effet, puisque le cortex cérébral est organisé en colonnes ontogénétiques, le nombre de cellules présent dans une colonne détermine l'épaisseur corticale et le nombre de colonnes dans une région corticale détermine la surface corticale (Sowell *et al.*, 2004). L'épaisseur et la surface sont déterminées par différents types de cellules progénitrices qui produisent des cellules gliales et des neurones : l'épaisseur corticale est liée aux cellules progénitrices intermédiaires qui ne produisent que des neurones (Noctor *et al.*, 2004; Pontious *et al.*, 2008) alors que la surface corticale est principalement associée à des cellules progénitrices d'unités radiales qui se divisent dans la partie apicale de la surface ventriculaire (Miyata *et al.*, 2004). Le résultat de Hazlett et ses collègues montrant

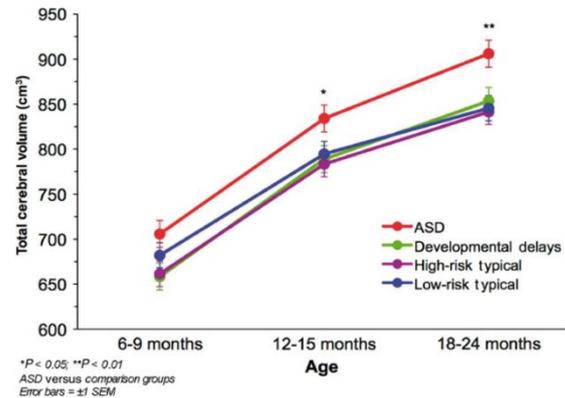


Figure 25. Volume cérébral total moyen d'enfants à haut ou bas risque de développer des TSA. Les différences de volume du cerveau peuvent être observées avant le diagnostic de TSA (Shen *et al.*, 2013)

que dans les TSA, l'élargissement précoce du cerveau est provoqué par une expansion accélérée de la surface corticale (et non de l'épaisseur corticale) indique ainsi des perturbations possibles des mécanismes génétiques et neurobiologiques spécifiques. La même équipe a récemment publié une étude prospective sur 106 nourrissons à risque familial élevé et 42 nourrissons à faible risque de TSA. Les résultats montrent une hyper-expansion de la surface corticale entre 6 et 12 mois, qui précède la surcroissance du volume cérébral observé entre 12 et 24 mois chez les participants qui développeront un TSA. De plus, les auteurs ont rapporté que la croissance précoce du volume cérébral était associée à la gravité des déficits de socialisation. Enfin, un algorithme d'apprentissage profond (*deep learning algorithm*) utilisant les images IRM acquises à l'âge de 6 et 12 mois a prédit qu'il le diagnostic de TSA à l'âge de 24 mois (avec une spécificité de 81 % et une sensibilité de 88 %) (Hazlett *et al.*, 2017).

IV.1.2 Anomalies morphologiques détectées par des analyses en RoI

IV.1.2.1 Le cervelet

Des résultats très cohérents d'anomalies anatomiques dans l'autisme suggèrent que le dysfonctionnement du cervelet pourrait jouer un rôle important dans l'étiologie des TSA (Becker and Stoodley, 2013). Les premiers résultats d'anomalies du cervelet proviennent d'étude *post-mortem*. Des changements histo-pathologiques dans le cervelet ont été observés dans presque tous les cerveaux *post-mortem* d'individus avec TSA. Le résultat neuropathologique le plus concluant est la diminution du nombre de cellules de Purkinje dans le vermis et les hémisphères cérébelleux (Bailey *et al.*, 1998b; Palmen *et al.*, 2004; Allen, 2005; Bauman and Kemper, 2005; Whitney *et al.*, 2008). En outre, dans 62 % des cerveaux

d'individus avec TSA, une dysplasie cellulaire est observée, suggérant que les anomalies du développement cérébelleux surviennent très précocement (Wegiel *et al.*, 2010). Enfin, une densité et une taille réduites de cellules de Purkinje ont également été rapportés dans les TSA (Fatemi *et al.*, 2002; Palmen *et al.*, 2004).

En IRM anatomique, Courchesne *et al.* (1988) ont rapporté une diminution de la taille du vermis au niveau des lobules VI et VII chez les patients avec TSA mais une taille normale des lobules I à V. Étant donné que ces deux groupes de lobules ont un développement distinct, les auteurs ont conclu que la diminution des lobules VI et VII était le résultat d'une hypoplasie au cours du développement plutôt qu'une détérioration après achèvement du développement (Figure 26) (Courchesne *et al.*, 1988). Une taille réduite du vermis cérébelleux chez les patients avec TSA a été également rapportée par d'autres équipes (Hashimoto *et al.*, 1995; Kaufmann *et al.*, 2003, 2003; Scott *et al.*, 2009). Toutefois, la diminution de la taille du vermis n'a pas pu être corrélée à la sévérité des symptômes (Webb *et al.*, 2009). Une diminution du volume total du cervelet a également été rapportée chez des patients adultes (Hallahan *et al.*, 2009).

Le lien entre le cervelet et les troubles des interactions sociales, caractéristiques des TSA a fait l'objet d'une étude figurant dans cette thèse (étude 3). Par conséquent, ce lien sera abordé en détail dans l'introduction de l'étude 3.

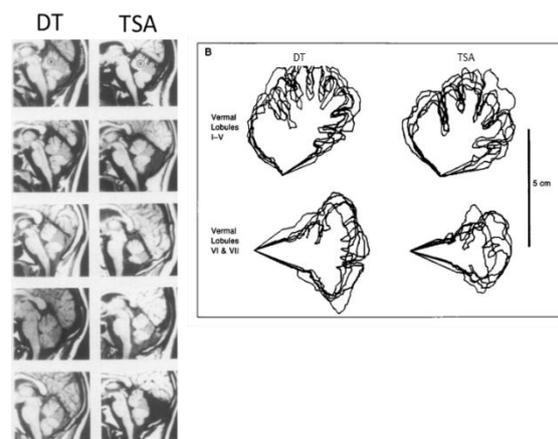


Figure 26. Images IRM de 5 patients avec TSA et 5 témoins montrant une hypoplasie des lobules VI et VII chez les patients avec TSA mais pas d'anomalie des lobules I à V (Courchesne *et al.*, 1988)

IV.1.2.2 L'amygdale

De façon similaire aux résultats sur le volume total du cerveau, les premiers résultats concernant des anomalies morphologiques de l'amygdale dans les TSA sont issus des études *post-mortem*. Dans leurs études phares sur la neuropathologie du cerveau autiste, Bauman et Kemper (1985) ont observé une augmentation de la densité cellulaire et une diminution de la taille des neurones dans l'amygdale des individus avec TSA. Cependant, cette étude présente une limite importante : l'échantillon comporte seulement six cas, dont quatre avec des crises d'épilepsie qui pourraient avoir contribué aux anomalies anatomiques observées.

Plus tard, avec l'arrivée de l'IRM anatomique, l'amygdale a été l'une des régions les plus étudiées dans le cadre des études des TSA, notamment en lien avec son rôle dans différents aspects de la cognition sociale (Adolphs *et al.*, 2005; Adolphs, 2010). Néanmoins, les études qui ont suivi ont produit des résultats contradictoires quant à la différence du volume de l'amygdale entre les témoins et les patients avec TSA, certaines études ayant montré une augmentation (Schumann *et al.*, 2009; Nordahl *et al.*, 2012) et d'autres une diminution du volume de l'amygdale chez les groupes avec TSA (Aylward *et al.*, 1999; Nacewicz *et al.*, 2006) d'autre encore n'ayant trouvé aucune anomalie significative (Haznedar *et al.*, 2000; Palmen *et al.*, 2006).

Des études de corrélation entre le volume de l'amygdale et les données cliniques concernant les anomalies de la communication et du fonctionnement social ont également rapporté des résultats contradictoires. En effet, une corrélation positive a été mise en évidence chez les enfants âgés de 1 à 5 ans plus tard diagnostiqués avec TSA entre le volume de l'amygdale et les déficits mesurés par l'ADI-R et l'échelle Vineland (Schumann *et al.*, 2009). D'autres

résultats révélèrent une corrélation inverse : une meilleure performance dans l'attention conjointe serait corrélée à l'augmentation du volume de l'amygdale (Mosconi *et al.*, 2009) et la diminution du volume de l'amygdale serait associée à une diminution du regard vers les yeux et une moindre performance dans la reconnaissance des émotions chez les jeunes avec TSA (Nacewicz *et al.*, 2006).

En conclusion, les études neuro-anatomiques de l'amygdale dans les TSA sont peu concluantes. Des résultats plus cohérents sur le rôle de l'amygdale proviennent d'études d'imagerie fonctionnelle qui seront rapportés dans la section « Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle en activation dans les TSA ».

IV.1.2.3 Le corps calleux

L'un des résultats d'imagerie cérébrale les plus répliqués dans les TSA est celui des anomalies morphologiques du corps calleux. En effet, les premières études en IRM ont révélé une diminution significative du volume du corps calleux chez les enfants et les adultes avec TSA par rapport aux sujets témoins, en particulier dans les régions postérieures (Egaas *et al.*, 1995; Piven *et al.*, 1997; Manes *et al.*, 1999). Des travaux plus récents ont également identifié des réductions de la taille du corps calleux chez les enfants et les adultes avec TSA (Waiter *et al.*, 2005; Just *et al.*, 2007; Freitag *et al.*, 2009; Hardan *et al.*, 2009; Keary *et al.*, 2009). De plus, des différences ont également été observées au niveau de l'épaisseur du corps calleux dans le splénium (l'extrémité postérieure, de forme renflée, du corps calleux) et le genou (le tiers antérieur du corps calleux) qui sont plus minces chez les enfants d'âge scolaire avec TSA (Vidal *et al.*, 2006).

La diminution de volume et de surface du corps calleux semble être un résultat probant dans les études sur les TSA. Une récente étude longitudinale en IRM ayant porté sur 270 enfants à risque, dont 57 ont finalement été diagnostiqués avec TSA à l'âge de 2 ans, a montré une augmentation significative de l'épaisseur et de la surface du corps calleux à l'âge de 6 mois (Wolff *et al.*, 2015), et une diminution entre l'âge de 6 et 24 mois. Les auteurs ont ainsi émis l'hypothèse que la taille du corps calleux des enfants avec TSA augmentait initialement mais diminuait plus tard dans le développement, comme observé dans les études sur la croissance globale du cerveau dans les TSA (Wolff *et al.*, 2015).

IV.1.2.4 L'hippocampe

Les études concernant l'hippocampe dans les TSA mettent en évidence des résultats divergents : certaines études n'ont montré aucune anomalie chez les sujets autistes (Piven *et al.*, 1998), tandis que d'autres ont décrit une réduction significative du volume de l'hippocampe chez les personnes avec TSA par rapport aux témoins (Aylward *et al.*, 1999). Schumann *et al.* ont rapporté un élargissement de l'hippocampe chez les patients autistes par rapport aux sujets contrôles (Schumann *et al.*, 2004). Ces résultats contradictoires peuvent être attribués à l'hétérogénéité des participants ainsi qu'aux différentes méthodes de neuro-imagerie utilisées.

IV.1.2.5 Les ganglions de la base

Les ganglions de la base sont un ensemble de noyaux interconnectés, contrôlant les entrées vers le lobe frontal en passant par le thalamus. Plus particulièrement, le striatum dorsal (composé du noyau caudé et du *putamen*) joue un rôle important dans l'intégration des

signaux car il reçoit des projections de l'ensemble du cortex. Certaines anomalies structurelles des ganglions de la base ont été largement rapportées chez les individus avec TSA. Plusieurs études ont ainsi rapporté une augmentation du volume du striatum dorsal chez les individus présentant des TSA par rapport aux individus présentant un développement typique (Haznedar *et al.*, 2006; Estes *et al.*, 2011). Par ailleurs, Langen *et al.* (2009) ont étudié 188 individus âgés de 6 à 25 ans et ont trouvé des trajectoires de développement anormales du striatum dorsal chez les individus présentant des TSA. En effet, Langen et ses collègues ont observé une diminution du volume du striatum avec l'âge pour les individus présentant un développement typique et une augmentation du volume du striatum avec l'âge pour les individus avec TSA (Langen *et al.*, 2009).

IV.1.3 Anomalies morphologiques détectées par des analyses sur le cerveau entier voxel par voxel

Les mesures du volume cortical est le produit de l'épaisseur corticale et de la surface corticale. Ces deux paramètres varient de façon indépendante puisqu'ils ont des déterminants génétiques différents (Panizzon *et al.*, 2009), des phylogénies divergentes (Rakic, 1995) et des trajectoires de développement distinctes (Armstrong *et al.*, 1995; Sowell *et al.*, 2004).

IV.1.3.1 La matière grise

Alors que la méthode des régions d'intérêt était très adaptée pour l'étude de structures spécifiques et anatomiquement bien déterminées, l'arrivée de la méthode *Voxel-based morphometry* (VBM) a permis de faire des comparaisons de concentrations de la matière grise

et de la matière blanche sur l'ensemble du cerveau sans régions *a priori*, ouvrant d'avantage de possibilités pour l'étude des anomalies du cortex dans les TSA.

Plusieurs études en VBM (Ashburner and Friston, 2000) ont révélé des anomalies de la matière grise dans les TSA mais les résultats sont parfois incohérents. En effet, au niveau

des régions frontales, une augmentation du volume de matière grise a été rapportée par certaines études (Carper *et al.*, 2002; Palmen *et al.*, 2005; Hazlett *et al.*, 2006; Brun *et al.*, 2009) tandis qu'une diminution a été mise en avant par d'autres (McAlonan *et al.*, 2005; Girgis *et al.*, 2007). Une diminution de la matière grise a été observée au niveau des régions temporales ainsi qu'au niveau des régions pariétales inférieures, du cingulum et du gyrus fusiforme (Boddaert *et al.*, 2004; McAlonan *et al.*, 2005; Hadjikhani *et al.*, 2006; Bonilha *et al.*, 2008; Brun *et al.*, 2009; Greimel *et al.*, 2013) (Figure 27).

Une méta-analyse de 16 études en VBM sur le cerveau entier chez 277 patients avec TSA (8 à 38 ans) et 307 témoins sains (9 à 39 ans) a permis de mettre en évidence des différences significatives entre les groupes au niveau du lobe occipital, du noyau caudé, de l'insula et du gyrus temporal médian droit (Nickl-Jockschat *et al.*, 2012).

Plus récemment, Foster *et al.* 2015 ont rapporté une augmentation de la matière grise dans les lobes frontaux et temporaux, et une diminution de la matière grise à proximité de la jonction temporo-pariétale chez les patients avec TSA (Foster *et al.*, 2015). Une méta-analyse

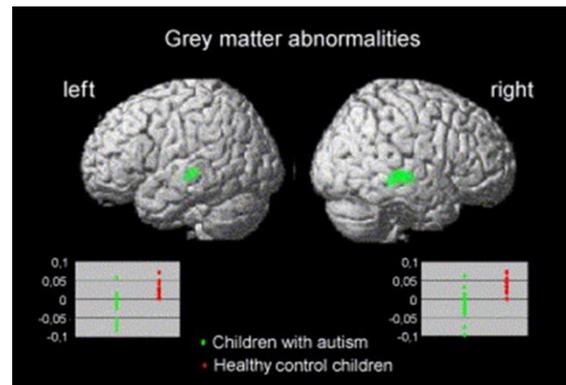


Figure 27. Anomalies de la matière grise chez les enfants avec TSA. Une diminution bilatérale de la concentration de matière grise est observée chez les enfants avec TSA dans le STS (Boddaert *et al.*, 2004)

récente a comparé les résultats de 12 études sur des adultes avec TSA et avec développement typique, et a rapporté une augmentation du volume de matière grise dans le gyrus temporal médian, le gyrus temporal supérieur, le gyrus post central et le gyrus para-hippocampique des patients avec TSA, ainsi qu'une diminution au niveau du cortex cingulaire antérieur et du cervelet (D. Yang *et al.*, 2016). Ces incohérences peuvent résulter de l'hétérogénéité des TSA mais aussi de l'âge des participants, étant donnée la dimension développementale de ce trouble. En effet, une méta-analyse de 1055 participants (506 avec TSA et 549 avec DT) a révélé que les modulations de la matière grise dans les TSA était liée à l'âge, la matière grise diminuant avec l'âge dans les régions pariétales et temporales inférieures et augmentant avec l'âge dans les régions frontales et temporales antérieures (DeRamus and Kana, 2015).

IV.1.3.2 La matière blanche

Le développement de la méthode VBM, entièrement automatisée, a fourni un outil particulièrement puissant pour l'étude de la matière blanche dans la mesure où elle permet de surmonter les difficultés de la délimitation manuelle de ces régions. Malheureusement, les applications de cette méthode dans les TSA ont souvent été limitées par des tailles d'échantillons relativement faibles, ce qui a eu pour conséquence une puissance statistique insuffisante. À part les anomalies du corps calleux rapportées ci-dessus (dans la section « détectées par des analyses en ROI »), une diminution de la concentration de matière blanche au niveau du pôle temporal et du cervelet a été rapporté chez des enfants avec TSA comparés à des enfants avec un développement typique (Boddaert *et al.*, 2004). Herbert *et al.* 2004 ont analysé la matière blanche séparément dans une zone extérieure et une zone intérieure et ont rapporté un élargissement de la matière blanche extérieure chez les individus avec TSA

par rapport aux individus contrôle mais pas dans la zone interne (Herbert *et al.*, 2004). De plus, une méta-analyse a montré une augmentation du volume de matière blanche au niveau du faisceau arqué droit ainsi qu'au niveau du faisceau unciné gauche et du faisceau fronto-occipital inférieur chez les personnes avec TSA par rapport au groupe contrôle (Radua *et al.*, 2011). Enfin, une diminution de la matière blanche a été observée dans le cortex pariétal, le cortex cingulaire antérieur et le thalamus (DeRamus and Kana, 2015).

IV.1.3.3 Épaisseur corticale

Les résultats des études portant sur l'épaisseur corticale dans les TSA restent variables. Des anomalies d'épaisseur corticale, caractérisées par une augmentation ou une diminution, sont décrites chez les patients avec TSA de différentes tranches d'âge. En effet, les enfants avec TSA, une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau fronto-temporal a rapportée (Mak-Fan *et al.*, 2012; Schumann *et al.*, 2010) alors qu'une diminution de l'épaisseur corticale dans ces mêmes régions a également été décrite (Hadjikhani *et al.*, 2006). Chez les adultes avec TSA, la plupart des études ont mis en évidence une augmentation de l'épaisseur corticale au niveau du lobe frontal (Hyde *et al.*, 2010; Scheel *et al.*, 2011). Au niveau du lobe temporal, une augmentation (Schumann *et al.*, 2010b; Scheel *et al.*, 2011) ou une diminution (Wallace *et al.*, 2010) de l'épaisseur corticale ont été rapportées.

Compte tenu de l'hétérogénéité des ces résultats ainsi que de l'impact du développement sur ces paramètre cérébraux, certaines études se sont intéressées aux variations de l'épaisseur corticale en lien avec l'âge (Raznahan *et al.*, 2010; Wallace *et al.*, 2010; Scheel *et al.*, 2011; Misaki *et al.*, 2012). Ainsi, Raznahan *et al.* ont trouvé une interaction âge × diagnostic sur l'épaisseur corticale au niveau des lobes temporaux, du gyrus fusiforme et du gyrus temporal

moyen. En effet, les auteurs ont rapporté que dans ces zones, l'épaisseur corticale était moindre chez les participants avec TSA enfants mais pas chez les participants avec TSA d'âge adulte. Par ailleurs, l'épaisseur corticale était

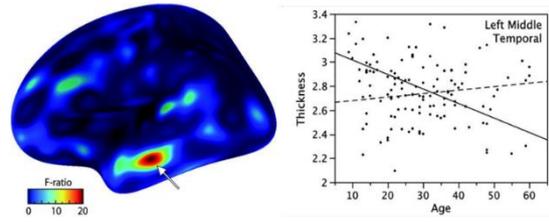


Figure 28. Analyse d'interactions entre l'âge et le groupe (témoins ou TSA) sur l'épaisseur corticale. (Raznahan *et al.*, 2010)

négativement corrélée à l'âge chez les témoins mais pas chez les participants avec TSA (Figure 28) (Raznahan *et al.*, 2010). Cependant, ces résultats sont issus de données transversales et restent donc à prendre avec précaution. Plus récemment, Zielinski *et al.* 2014 ont réalisé une étude longitudinale en examinant 345 images de 97 patients avec TSA âgés de 3 à 39 ans. Des différences d'épaisseur corticale liées à l'âge entre les groupes de participants avec TSA et les groupes de participants contrôles ont été observées au niveau des régions pariétales, occipitales et frontales gauches. Ainsi, les auteurs ont suggéré que les anomalies du développement cortical dans les TSA suivaient trois phases distinctes : (1) une expansion accélérée dans la petite enfance, (2) un amincissement accéléré dans l'enfance et l'adolescence et (3) un amincissement ralenti au début de l'âge adulte (Zielinski *et al.*, 2014). Ce modèle permettrait de rendre compte de l'hétérogénéité des résultats dans ce domaine.

IV.1.3.4 Gyrification corticale

Sachant que le cerveau des individus avec des TSA subit une période de croissance accélérée pendant l'enfance (Courchesne *et al.*, 2001; Hazlett *et al.*, 2011), nous pouvons nous attendre à ce que le cerveau des personnes avec TSA diffère en géométrie de ceux qui ont un développement typique. Les études sur le plissement cortical nous permettent de mieux

comprendre les processus cellulaires et microstructuraux qui sous-tendent le développement du cerveau. En effet, une gyrification corticale atypique dans le cerveau des personnes avec TSA a été rapportée dans plusieurs études en IRM. Une des premières études a montré une incidence significativement plus élevée de malformations corticales comme la polymicrogyrie chez les patients avec TSA par rapport aux témoins sains (Piven *et al.*, 1990). De plus, Levitt et al. ont rapporté un décalage anatomique de certains sillons dans le cerveau des individus avec TSA, principalement dans les régions frontales et temporales: la fissure sylvienne, le STS et les sillons frontaux supérieurs et inférieurs (Levitt *et al.*, 2003). Ces premiers résultats sont appuyés par des techniques automatisées récentes qui fournissent des mesures de gyrification. L'une de ces techniques, connue sous le nom d'indice local de gyrification (*local gyrification index*) est une variante de l'indice classique de gyrification calculé localement sur la surface corticale et mesure la quantité de cortex contenue dans les plis des sillons. En utilisant cette méthode, Wallace et al. ont rapporté une augmentation de la gyrification (bien qu'aucune différence dans la surface) dans les cerveaux d'un groupe d'adolescents avec TSA comparé à un groupe contrôle (Wallace *et al.*, 2013). Yang et al. ont montré que les enfants avec TSA ont des niveaux moyens de gyrification plus élevés par rapport aux DT dans certaines

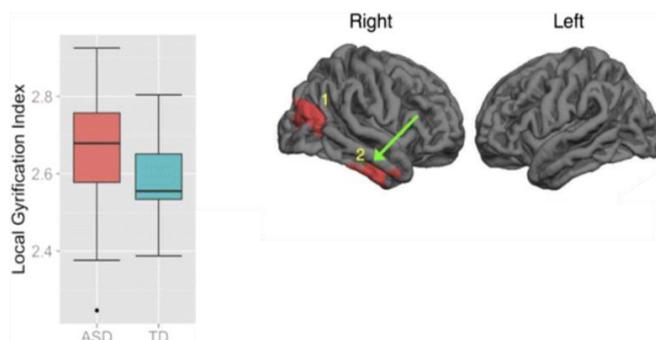


Figure 29. Une augmentation de la gyrification chez les enfants avec TSA par rapport à des enfants avec DT (Yang *et al.*, 2016)

régions temporales et pariétales (Figure 29) (D. Y.-J. Yang *et al.*, 2016). Certaines études suggèrent que le *pattern* spécifique de gyrification est variable entre les individus, aussi bien chez les individus avec TSA que dans la

population générale car l'association de facteurs génétiques et environnementaux contribuent aux *patterns* de plissements corticaux (Bartley *et al.*, 1997; Kates *et al.*, 2009). Ainsi, bien que les *patterns* de plissement corticaux puissent suggérer une trajectoire neuro-développementale atypique ayant procédé de processus génétiques, les facteurs environnementaux peuvent également être à l'origine des modifications de la morphométrie et du plissement cortical observé dans les TSA.

IV.2 Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle dans les TSA

IV.2.1 Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle au repos dans les TSA

Les premiers résultats d'imagerie cérébrale dans les TSA sont issus de la méthode TEP. Comme abordé dans le chapitre précédent, la méthode TEP permet de mesurer le métabolisme et le DSC au repos (en fonction du radio marqueur utilisé : FDG pour le métabolisme du glucose et $H_2^{15}O$ pour le DSC), fournissant un index du fonctionnement global et régional du cerveau au repos.

Les premières études en TEP dans les TSA, fondées sur des analyses de régions d'intérêt (RoI), n'ont pas permis de mettre en évidence des anomalies cérébrales chez des patients avec TSA par rapport à un groupe contrôle (Rumsey *et al.*, 1985; De Volder *et al.*, 1987; Herold *et al.*, 1988). Une étude réalisée en utilisant des RoI dans cinq régions cérébrales, y compris le cortex frontal, temporal et sensoriel avec la méthode SPECT n'a pas pu montrer aucune anomalie du fonctionnement cérébral au repos chez les enfants avec TSA (Zilbovicius *et al.*, 1992).

Les avancées méthodologiques qui ont suivi, telles que l'amélioration de l'appareillage TEP mais surtout la possibilité de réaliser des analyses voxel-à-voxel sur le cerveau entier, ont

permis à des études ultérieures de mettre en évidence des anomalies cérébrales fonctionnelles au repos dans les TSA, au niveau des régions temporales et en particulier au niveau du STS.

Au sein de notre laboratoire, une étude publiée en 2000 en TEP a comparé les images de cerveaux d'enfants avec TSA à celles d'un groupe contrôle en utilisant l'eau marquée à l'oxygène comme radio marqueur. Cette étude, réalisée sur le cerveau entier, a mis en évidence une diminution significative du DSC au repos au niveau du gyrus et du sillon temporal supérieur (GTS et STS) chez les enfants avec TSA (Zilbovicius *et al.*, 2000). De plus, Zilbovicius *et al.* ont réalisé une analyse individuelle dans laquelle l'image TEP de chaque enfant avec TSA a été comparée aux images du groupe contrôle. Cette analyse a révélé que l'anomalie fonctionnelle temporele au repos pouvait être détectée individuellement chez 77% des enfants avec TSA (Figure 30) (Zilbovicius *et al.*, 2000). De façon remarquable, une autre étude publiée la même année, utilisant cette fois-ci la méthode SPECT, a également mis en évidence une hypo-perfusion temporele au repos dans les TSA (Figure 31) (Ohnishi *et al.*, 2000).

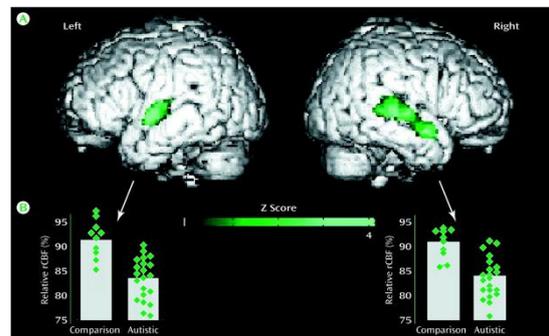


Figure 30. Hypoperfusion temporele bilatérale au repos retrouvée TEP dans un groupe de 32 enfants avec TSA comparés à dix enfants contrôles (avec déficience intellectuelle) (Zilbovicius *et al.*, 2000)

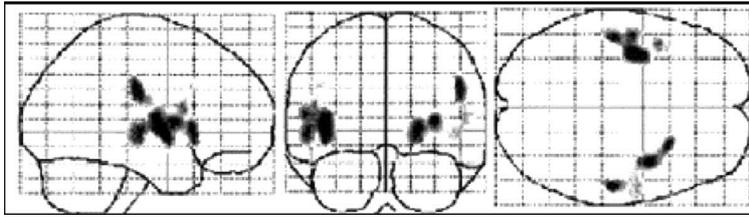


Figure 31. Cartes statistiques montrant une diminution significative du DSC au repos dans des régions temporales par la méthode SPECT chez des enfants avec TSA comparés à un groupe contrôles avec déficience intellectuelle (Ohnishi et al., 2000)

De plus, notre équipe a publié une étude de corrélation sur les enfants avec TSA, mettant en évidence une corrélation négative significative entre

le DSC dans les régions temporales supérieures au repos et les scores de sévérité du trouble autistique, mesurés par l'ADI chez 45 enfants atteints de TSA : plus le DSC diminue dans ces régions, plus les TSA sont sévères (Figure 32) (Gendry Meresse et al., 2005a).

Récemment, de nouvelles méthodes d'analyse fondées sur l'apprentissage par machine (*machin-learning*) ont été développées, offrant une large gamme de nouvelles applications dans le domaine de la neuro-imagerie. Ces méthodes ont un potentiel de détection des modèles globaux, complexes et distribués d'anomalies qui ne peuvent pas être identifiés efficacement avec des méthodes univariées classiques. Dans ce contexte, Duschenay et al. ont proposé un algorithme de classification multi-variée pour traiter les images TEP de 45 enfants avec TSA et de 13 enfants contrôles

(issues de l'étude de Gendry Meresse et al., 2005) afin de prédire le diagnostic de TSA par un biais informatique. En effet, les

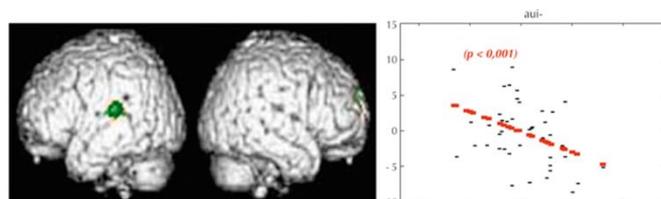


Figure 32. Corrélation négative entre le débit sanguin cérébral (DSC) et la sévérité des TSA évaluée par l'ADI-R. (Gendry Meresse et al., 2005)

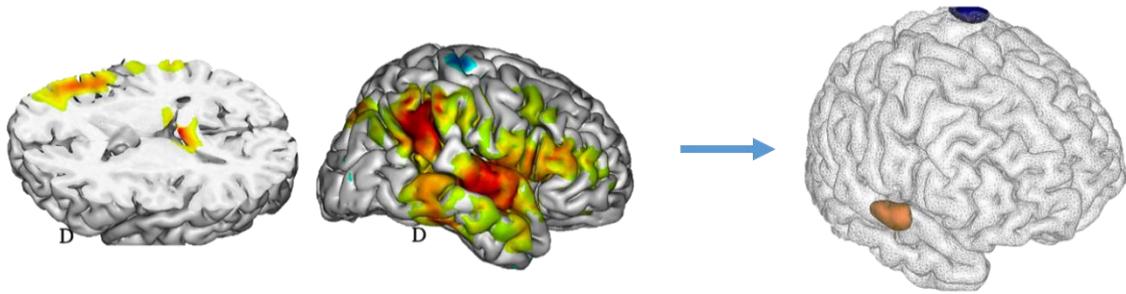


Figure 33. Un algorithme de classification multi-variée a été appliqué aux images TEP de 45 enfants avec TSA et de 13 enfants contrôles. L'hypoperfusion au niveau du STS permettent un taux de bonne classification de 88% (Duchesnay et al., 2011)

auteurs ont pu détecter un *pattern* d'anomalie fonctionnelle au repos caractéristique du groupe avec TSA comprenant une hypoperfusion au niveau du STS et une hyperperfusion au niveau de la zone post-centrale contra-latérale, permettant un taux de bonne classification de 88% (sensibilité à 91 % et spécificité à 77 %) (Figure 33) (Duchesnay et al., 2011b). Ces résultats remarquables suggèrent que la diminution du DSC au repos au niveau du STS pourrait devenir un biomarqueur dans les TSA.

IV.2.2 Les études en imagerie cérébrale fonctionnelle en activation dans les TSA

IV.2.2.1 Les études en TEP dans les TSA

Parallèlement aux études du DSC au repos dans les TSA, d'autres études ont utilisé la méthode TEP au cours de la réalisation d'une tâche afin de détecter des anomalies d'activation. Une des premières études, datant de 1996, a montré une anomalie d'activation au niveau du cortex préfrontal de cinq patients avec TSA, lors de la réalisation d'une tâche de théorie de l'esprit (Happé et al., 1996). Une autre étude TEP d'activation a été réalisée sur dix adultes avec TSA et dix volontaires sains, pendant la visualisation d'animations de triangles qui se déplaçaient sur un écran dans trois conditions différentes: (1) mouvement aléatoire, (2) mouvement synchronisé et (3) mouvement évoquant des intentions implicites. Les

participants volontaires sains ont décrit la dernière condition en termes d'états mentaux (mentalisation), tandis que le groupe de participants avec TSA fournissait des descriptions moins nombreuses et moins précises. Toutefois, tout comme les participants contrôles, les participants avec TSA ont décrit de façon exacte les autres conditions. En ce qui concerne l'imagerie, le groupe contrôle a présenté une activation accrue dans le cortex préfrontal médian, le STS, la jonction temporo-pariétale (TPJ) et les pôles pendant le visionnage des animations qui suscitaient la mentalisation. Une moindre activation de toutes ces régions a été observée dans le groupe avec TSA. Il est important de noter que cette moindre activation n'est pas due à un problème de perception du mouvement car une activation des aires visuelles de la perception du mouvement V5 a été retrouvée de façon identique dans les deux groupes (Castelli *et al.*, 2002a).

À la fin des années 1990, la mesure du DSC par la méthode TEP a progressivement été délaissée au profit de l'IRMf. En effet, comme expliqué en détail dans le chapitre précédent (« Brève histoire de l'imagerie cérébrale fonctionnelle »), l'arrivée de l'IRMf, technique absolument non-invasive, a bouleversé la recherche en imagerie cérébrale, dont l'étude des bases cérébrale des TSA. Depuis le début des années 2000, la grande majorité des études dans les TSA ont été réalisées en IRMf, où le signal BOLD est comparé entre un groupe TSA et un groupe témoins dans un *design* d'activation lors de la réalisation de différentes tâches.

IV.2.2.2 Les études en IRMf d'activation dans les TSA

L'IRMf permet de détecter les régions cérébrales impliquées dans un processus donné par l'effet BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependent*) (voir chapitre « Brève histoire de l'imagerie cérébrale »). En raison de la vastitude de la littérature de l'IRMf en activation dans l'étude des

TSA, je présenterai les principaux résultats obtenus dans les tâches associées à la cognition sociale, un symptôme au cœur des TSA, en les regroupant en fonction des domaines des tâches présentées aux participants.

IV.2.2.2.1 La perception des visages

La perception des visages, un élément essentiel de la cognition sociale, est l'un des premiers déficits sociaux détectés dans les TSA (Dawson *et al.*, 2005). Comme cela a été détaillé dans le chapitre précédant (section « Le regard dans le TSA »), des études comportementales de la perception du visage ont révélé des différences dans le *pattern* de regard chez les individus avec TSA. Alors que les individus avec un développement typique ont tendance à regarder la région des yeux et utilisent une approche globale du traitement des visages, les sujets avec TSA ont tendance à davantage se concentrer sur la région de la bouche et à analyser les éléments du visage de façon fragmentée (Weeks and Hobson, 1987; Klin *et al.*, 2002b; Pelphrey *et al.*, 2002).

Les premières études en IRMf sur la perception des visages utilisaient des tâches avec des visages neutres (Schultz *et al.*, 2000; Pierce *et al.*, 2001; Hubl *et al.*, 2003). Dans ces études, les personnes avec TSA montraient soit une absence d'activation, soit une moindre activation de la « *fusiform face area* » (FFA). Une étude plus récente réalisée sur des adultes « *high-functioning* » avec TSA a révélé une activation réduite lors de la perception de visages neutres, non seulement de la FFA, mais aussi du STS et dans les régions occipitales (Humphreys *et al.*, 2008). Fait intéressant, lorsqu'une croix de fixation était superposée au centre du visage représenté pour s'assurer que les participants regardaient cette zone de l'image, les individus avec TSA activaient la FFA de façon significative (Hadjikhani *et al.*, 2004). Ces résultats

suggèrent que les déficits de traitement du visage rencontrés dans les TSA ne sont pas dus à un simple dysfonctionnement de la FFA mais à des anomalies plus complexes dans le réseau des zones cérébrales impliquées dans la perception et la cognition sociale. Une autre étude, utilisant des visages de personnes familières, a été menée sur des enfants avec TSA et des enfants témoins avec un développement typique (Pierce and Redcay, 2008). Les résultats ont révélé une activation normale de la FFA chez les enfants avec TSA lorsqu'ils regardaient le visage de leur mère ou d'autres enfants. En revanche, en regardant des visages d'adultes inconnus, des déficits importants d'activation de la FFA ont été observés (25% de l'activation qui se manifeste chez les enfants dont le développement est typique).

Une autre étude a évalué l'activation de l'amygdale et de la FFA en réponse à des *stimuli* de visages neutres chez les adultes avec TSA et des témoins sains. Les résultats ont montré moins d'habituation de l'amygdale dans les TSA mais aucune différence entre les groupes au niveau de la FFA (Kleinhans *et al.*, 2009). Les auteurs ont ainsi conclu que les personnes avec TSA pouvaient avoir une surexcitation (*hyperarousal*) de l'amygdale en réponse à des *stimuli* socialement pertinents.

D'autres études en IRMf ont utilisé des visages exprimant des émotions. Une étude a montré que lors du traitement d'expressions faciales, les individus avec TSA présentaient une activation des régions méso-limbiques, temporales et cérébelleuses considérablement différente de celle des témoins. Notamment, ils n'activaient pas la FFA lors d'une tâche

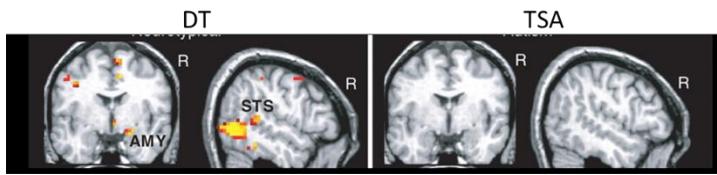


Figure 34. Résultats d'analyse IRMf lors de la visualisation de visages émotionnels. Un manque de modulation de l'activation de l'amygdale, du STS et du gyrus fusiforme par des expressions dynamiques a été observé dans le groupe TSA par rapport au groupe DT (Pelphrey *et al.*, 2007)

d'évaluation des expressions faciales, ni l'amygdale et le cervelet gauche lors d'une tâche de traitement implicite des émotions faciales (Critchley *et al.*, 2000). Une

autre étude a révélé une moindre activation de la FFA en réponse à des émotions faciales chez les enfants et adolescents avec TSA par rapport à des témoins (Piggot *et al.*, 2004). Lors d'une étude utilisant des vidéos montrant des visages exprimant des émotions, les auteurs ont observé une activité réduite de l'amygdale et du gyrus fusiforme dans le groupe avec TSA. Ils ont également rapporté un manque de modulation de l'activation de l'amygdale, du STS et du gyrus fusiforme, par des expressions dynamiques (Figure 34). Cependant, une activation comparable entre les groupes a été observée dans les régions plus générales sensibles au mouvement (V5). Les auteurs ont conclu que les dysfonctionnements dans les composantes clés du traitement du visage que sont l'amygdale, le STS et le gyrus fusiforme, pourraient contribuer aux déficits de traitement des émotions dans les TSA (Pelphrey *et al.*, 2007).

IV.2.2.2.2 La perception du regard

La compréhension des états mentaux et des intentions se fait en grande partie à partir des informations recueillies au niveau des yeux. Les déficits dans ce domaine font partie des symptômes centraux des TSA (Klin *et al.*, 2015). Les troubles du traitement de l'information du regard apparaissent tôt dans le développement des enfants avec TSA (Mundy *et al.*, 1986; Dawson *et al.*, 1998, p. 198). Ces anomalies sont présentes chez de très jeunes enfants qui

seront plus tard diagnostiqués TSA, avant même que le tableau des comportements autistiques ne soient détectés par des échelles d'évaluation standard (Jones and Klin, 2013b). Ceci a conduit à l'hypothèse que ces anomalies pouvaient être à la base d'une cascade d'anomalies aboutissant au tableau clinique de TSA.

Pelphrey et al. ont étudié la perception du regard en IRMf sur dix sujets adultes avec TSA et neuf sujets adultes avec un développement typique. Ils ont présenté aux participants deux types de *stimuli* : 1) une condition congruente dans laquelle un visage virtuel regarde vers une cible lorsqu'elle apparaît dans son champ visuel et 2) une condition in-congruente dans laquelle le visage virtuel regarde vers l'espace vide même lorsque la cible apparaît dans son champ visuel. Chez les témoins, les situations in-congruentes démentaient l'attente des participants, ce qui entraînait une augmentation de l'activité au niveau du STS ainsi que d'autres régions impliquées dans la cognition sociale. Chez les sujets avec TSA, l'activation de ces régions a été identique dans les deux conditions qu'elles soient congruentes ou in-congruente. Ces résultats suggèrent que l'activité de ces régions est modulée par le contexte du changement de regard chez les témoins mais pas chez les sujets avec TSA. Ainsi, il existe une anomalie dans la réponse des régions du cerveau qui sous-tendent le traitement du regard dans les TSA. Les auteurs ont conclu que le manque de modulation de la région du STS par des changements de regard transmettant des informations importantes sur l'état d'autrui, contribue aux anomalies caractéristiques des TSA (Pelphrey *et al.*, 2005).

Une autre étude a combiné IRMf et *l'eye-tracking* au cours de tâches de discrimination d'expressions faciales chez quatorze adolescents avec TSA et douze adolescents avec un

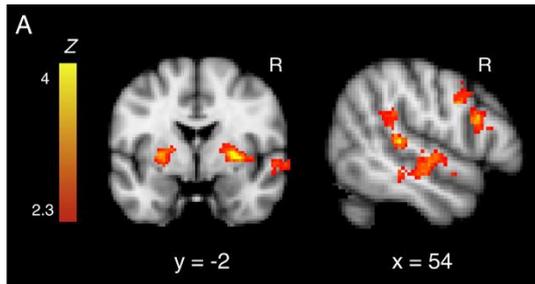


Figure 35. Différence d'activation entre un groupe TSA et un groupe DT lors de la visualisation de direction indiquée par le regard par rapport à une flèche (Greene *et al.*, 2011)

développement typique. Les auteurs ont rapporté que l'activation du gyrus fusiforme et de l'amygdale était positivement corrélée au temps passé à fixer les yeux (Dalton *et al.*, 2005).

En utilisant l'IRMf, une autre étude a cherché les corrélats neuronaux de

l'orientation du regard chez des enfants et des adolescents avec TSA. Les auteurs ont utilisé un paradigme présentant une direction indiquée soit par des indices sociaux (regard) soit par des indices non-sociaux (flèche). Lorsque la direction était indiquée par des indices sociaux, le groupe contrôle a présenté une augmentation de l'activité des régions temporales supérieures et du striatum, alors que le groupe avec TSA n'a montré une augmentation de l'activité que dans le lobule pariétal supérieur. Ces résultats indiquent que le statut « privilégié » des indices sociaux dans le cerveau typique est perturbé dans les TSA (Figure 35) (Greene *et al.*, 2011).

Pitskel *et al.* 2011 ont étudié en IRMf le traitement d'un aspect social important du regard : le fait qu'il soit direct ou détourné. Quinze adolescents et adultes avec TSA et quatorze témoins ont regardé des vidéos de réalité virtuelle montrant un scénario social dans lequel un homme s'approchait en maintenant un regard direct ou détourné. Des interactions significatives entre le groupe et la condition (regard direct ou détourné), reflétant des réponses différentes au regard chez les participants avec TSA par rapport aux participants témoins, ont été identifiées dans la jonction temporo-pariétale, l'insula, le cortex occipital et le cortex préfrontal dorso-

lateral. Ces résultats soulignent à nouveau l'existence de mécanismes cérébraux sous-jacents au traitement de la direction du regard, dont l'altération pourrait sous-tendre les déficits sociaux des personnes avec TSA (Pitskel *et al.*, 2011).

Tout comme Pitskel 2011, Georgescu et al. ont étudié en IRMf les corrélats neuronaux de l'influence de la direction du regard et de la durée du regard chez des personnes avec TSA de haut niveau. A cette fin, des vidéos montrant des visages virtuels, affichant un regard détourné ou direct, ont été présentées aux participants. Les résultats ont révélé que le regard direct et sa durée activait chez les témoins des régions temporales impliquées dans le traitement de l'information sociale (le gyrus temporal supérieur, le STS postérieur, la zone MT / V5 et la TPJ), indiquant un traitement de la saillance sociale et la perception d'une intention de communication. Cependant, chez les participants avec TSA, les régions habituellement impliquées dans le traitement de l'information sociale étaient plus activées par le regard détourné, alors que la réponse neurale au regard direct ne suggérait aucun traitement d'information sociale (Georgescu *et al.*, 2013).

Une autre étude a investigué le traitement cérébral du regard direct ou détourné chez dix-huit adultes avec TSA et vingt-trois témoins appariés. Lorsqu'ils observaient des visages montrant un regard direct, une activation des zones cérébrales impliquées dans la théorie de l'esprit et la perception du regard, y compris la jonction temporo-pariétale, le STS postérieur, le cortex préfrontal médian et l'amygdale, pouvait être constatée. En revanche, chez les

individus avec TSA, une augmentation de l'activation était observée dans les mêmes régions lorsqu'ils percevaient un regard détourné (Figure 36). Les auteurs ont suggéré que dans le cerveau typique, la perception du regard direct d'une autre personne déclenche

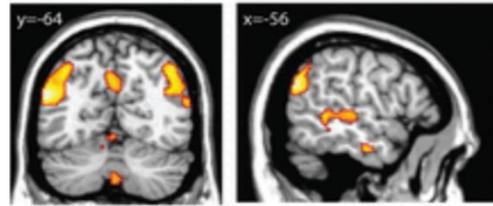


Figure 36. Zones montrant une interaction significative groupe par condition lors de la visualisation du regard direct ou détourné chez des adultes avec TSA des témoins (von dem Hagen et al., 2014).

spontanément un réseau neuronal associé à l'attribution d'états mentaux et que ce processus serait réduit ou absent dans les cerveaux des individus avec TSA (von dem Hagen *et al.*, 2014).

Très récemment, Hadjikhani et al. ont réalisé une étude en IRMf sur vingt-cinq adultes avec TSA et vingt-cinq adultes témoins afin d'investiguer l'effet d'une contrainte du regard des participants vers la région des yeux. Ainsi, les participants ont regardé des vidéos de visages présentant des émotions, dans lesquelles une croix rouge était fixée au niveau des yeux. Les participants devaient appuyer sur un bouton lorsque la croix apparaissait en bleu, de sorte à ce que leur regard soit orienté vers les yeux tout au long du film. Les résultats montraient que lorsque les personnes avec TSA étaient contraintes à regarder les yeux, une augmentation de l'activation des régions sous-corticales de traitement du visage (colliculus supérieur, noyau pulvinaire du thalamus et de l'amygdale) pouvait être observée (Hadjikhani *et al.*, 2017).

IV.2.2.2.3 La perception de la voix

Des anomalies dans le traitement de la voix sont fréquemment rapportées dans les TSA. En effet, un manque de préférence pour la voix de la mère est observée chez les enfants avec TSA (Klin, 1991), ce qui suggère des anomalies dans le traitement de cette information. Belin et al. ont mis en évidence des régions cérébrales sélectives pour le traitement de la voix

humaine au niveau du STS. En effet, ces régions étaient davantage activées lorsque les sujets écoutaient des sons vocaux que lorsqu'ils écoutaient des sons de l'environnement. Elles peuvent ainsi représenter l'équivalent de la FFA dans le traitement des visages (Belin *et al.*, 2000). Plus récemment, Shultz et al. ont rapporté que la région du STS sélective pour le traitement de la voix humaine répondait davantage aux sons vocaux communicatifs (tels que la parole et le rire) qu'aux sons vocaux non communicatifs (tels que la toux et les éternuements) (Shultz *et al.*, 2012).

Une étude en IRMf réalisée au sein de notre laboratoire a montré qu'en réponse à des sons vocaux, les personnes avec TSA ne présentaient pas d'activation des régions du STS sélectives pour la voix alors qu'elles présentaient une activation identique à celle des témoins en réponse aux sons non-vocaux (Figure 37). Ces résultats suggèrent donc un traitement cortical anormal de l'information socialement pertinente issue de la voix dans les TSA (Gervais *et al.*, 2004).

Plus récemment, Blasi et al ont examiné la sensibilité corticale aux *stimuli* auditifs de trente-trois nourrissons âgés de 4 à 7 mois qui présentaient un risque familial faible ou élevé de TSA.

Des sons vocaux et des sons environnementaux ont été présentés aux nourrissons pendant qu'ils dormaient dans l'IRM. Les résultats montraient une spécialisation précoce dans le traitement de la voix humaine dans le STS et les régions frontales chez les nourrissons à faible risque de TSA, qui n'était pas présente chez les nourrissons à risque familial élevé. En outre,

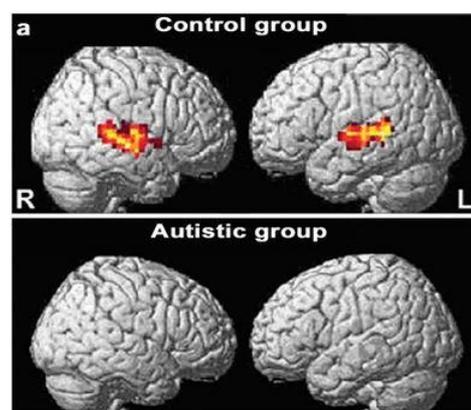


Figure 37. Manque d'activation chez des adultes avec TSA en réponse à la voix humaine (Gervais *et al.*, 2004)

dans le groupe à risque familial élevé, on pouvait constater une association entre le degré d'engagement pendant les interactions mère-enfant et le degré de sensibilité à la voix dans les régions frontales. Ces résultats suggèrent que dans les TSA, les réponses neurales atypiques à la voix humaine au niveau du STS sont très tôt présentes dans le développement (Blasi *et al.*, 2015).

IV.2.2.2.4 La perception des mouvements biologiques

La perception des mouvements biologiques, à savoir les mouvements du corps, des mains, de la bouche et des yeux, est un mécanisme fondamental qui facilite l'interaction avec autrui. Il est présent dans toute une série d'espèces, des humains (Fox and McDaniel, 1982) aux singes (Oram and Perrett, 1996) aux oiseaux (Vallortigara *et al.*, 2005) et on peut le constater chez les nourrissons dès l'âge de deux jours (Simion *et al.*, 2008a). Chez l'homme, le STS est fortement impliqué dans la perception des mouvements biologiques (Herrington *et al.*, 2011).

Récemment, des études en *eye-tracking* ont montré que les enfants avec TSA n'orientaient pas leurs regards vers des mouvements biologiques (Klin *et al.*, 2009a; Pierce *et al.*, 2011). Des études en IRMf examinant les corrélats neuronaux de la perception de mouvements biologiques ont constamment impliqué la région du STS postérieur comme zone de dysfonctionnement chez les individus avec TSA. Ces études ont systématiquement mis en évidence des anomalies du traitement du mouvement biologique dans les TSA. Des adultes avec TSA de haut niveau et des adultes contrôles ont été présentés à des *stimuli* sous forme de point lumineux représentant un mouvement biologique ou un mouvement aléatoire. Une moindre activation des régions temporales a été observée chez les personnes avec TSA par rapport aux personnes du groupe contrôle lors de la visualisation du mouvement biologique

(Freitag *et al.*, 2008; Herrington *et al.*, 2011). Par ailleurs, les chercheurs se sont intéressés aux régions qui sont activées lors de ces tâches, un réseau composé par les cortex pariétal, frontal et temporal, notamment le STS, ainsi que les ganglions de la base et l'insula a été mis en évidence chez les personnes du groupe contrôle tandis que l'activation des régions de ce réseau était moindre à droite et plus importante à gauche chez les personnes avec TSA (Freitag *et al.*, 2008). Freitag *et al.* ont émis l'hypothèse d'un traitement des mouvements biologiques par un réseau différent pour les personnes avec TSA, ce qui pourrait avoir un impact sur le traitement de l'information en tant qu'information sociale.

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

Une étude récente réalisée sur vingt enfants avec TSA a tenté de prédire la réponse à une intervention comportementale selon l'activation cérébrale associée à la perception des mouvements biologiques. Les auteurs ont montré qu'une activation du STS, du gyrus fusiforme, de l'amygdale et du cortex pariétal inférieur en réponse à la perception de mouvements biologiques pourrait permettre de prédire les résultats positifs d'une intervention comportementale précoce (D. Yang *et al.*, 2016).

IV.2.2.2.5 La théorie de l'esprit et la mentalisation

Les individus avec TSA présentent des déficits dans la théorie de l'esprit, à savoir la capacité d'attribuer des états mentaux à soi-même et aux autres ainsi que d'utiliser ces attributions pour comprendre et prédire le comportement d'autrui (Baron-Cohen *et al.*, 1985). Des résultats extraits d'études sur des individus avec un développement typique indiquent avec une cohérence remarquable que le sillon temporal supérieur postérieur, les pôles temporaux, l'amygdale et les cortex préfrontal médian et ventrolatéral dorsal sont impliqués dans la théorie de l'esprit. Depuis une quinzaine d'années, des études en IRMf cherchent à mettre en évidence les bases neuronales sous-jacentes aux troubles de la théorie de l'esprit chez les enfants et les adultes avec TSA (Castelli *et al.*, 2002a; Gilbert *et al.*, 2009; Lombardo, Chakrabarti, Bullmore, Sadek, *et al.*, 2010). Ces études ont révélé des *patterns* d'activation anormaux dans le réseau neuronal impliqué dans la théorie de l'esprit, à savoir le cortex préfrontal médian, le STS et le pôle temporal droit (Frith and Frith, 2003). Il est important de noter que la théorie de l'esprit est une capacité qui se développe assez tardivement par rapport à d'autres capacités du domaine de la cognition sociale, vers l'âge de 4-5 ans, généralement après le début de la manifestation du tableau autistique.

IV.2.2.2.6 La communication

Les troubles du spectre autistique sont associés à un large éventail de troubles du langage et de la communication. La plupart des personnes avec TSA présentent des déficits sémantiques, syntaxiques et pragmatiques (Harris *et al.*, 2006; Groen *et al.*, 2008). Les études sur les déficits de communication dans les TSA se sont principalement concentrées sur les régions cérébrales impliquées dans le langage. La production de la parole est localisée au niveau de la zone de

Broca tandis que la compréhension de la parole est localisée au niveau de la zone de Wernicke. Les études ont eu recours à des tâches d'écoute des sons de la parole, de compréhension, de fluidité verbale, de compréhension pragmatique du langage et de jugements sémantiques (Dichter, 2012). Dans l'ensemble, les résultats indiquent des patterns de latéralisation différents chez les personnes avec TSA, à savoir une diminution de la latéralisation (qui est plus importante à gauche qu'à droite dans un développement typique) (Kleinhans, Müller, *et al.*, 2008; Tesink *et al.*, 2009), une diminution de la synchronisation des régions cérébrales impliquées dans le langage (Kana *et al.*, 2006; Catarino *et al.*, 2011) et une activation de régions cérébrales qui ne sont généralement pas impliquées dans le traitement du langage (Kana *et al.*, 2006; Groen *et al.*, 2010).

Globalement, dans les TSA, les études en imagerie fonctionnelle ont mis en évidence une diminution de l'activation du réseau fronto-temporal impliqué dans la perception sociale (perception de la voix et des visages) et dans la cognition sociale (théorie de l'esprit), en particulier des régions temporales. En effet, une méta-analyse sur des études en IRMf a montré des anomalies d'activation au niveau des régions temporales chez les personnes avec TSA par rapport aux personnes témoins lorsque toutes les tâches de cognition sociale sont prises en compte (Philip *et al.*, 2012).

IV.3 Les études sur la connectivité cérébrale dans les TSA

Le cerveau est un système structurel et fonctionnel qui présente les caractéristiques d'un réseau complexe (Bullmore and Sporns, 2009). La connectivité de ce réseau peut être abordée de deux façons. Premièrement, l'étude de l'organisation des axones et des connexions

synaptiques entre les neurones, appelée étude de connectivité anatomique. Deuxièmement, l'étude de la corrélation d'activation entre différentes zones du cerveau, ou de manière plus globale, l'étude de « la dépendance statistique entre des processus neuronaux distants », appelée étude de connectivité fonctionnelle (Honey *et al.*, 2007).

IV.3.1 La connectivité anatomique dans les TSA

Au cours des dernières années, la technique de tenseur de diffusion (DTI) est devenue la méthode de choix pour étudier la connectivité anatomique dans les TSA. La technique DTI est sensible à la diffusion de l'eau, qui est affectée par l'organisation des tissus dans la matière blanche. Une anisotropie fractionnaire (FA) élevée indique que l'eau diffuse préférentiellement le long des faisceaux d'axones. La FA est ainsi un indice positif de l'intégrité de la substance blanche. Une diffusivité moyenne (*Mean Diffusivity, MD*) élevée suggère que l'eau se déplace plus librement dans la matière blanche, probablement à cause d'une altération de l'organisation des tissus. La MD est donc considérée comme un indice négatif de l'intégrité de la substance blanche.

La première étude en DTI réalisée sur un petit échantillon d'adolescents avec TSA a montré une diminution de la FA dans différentes régions, y compris la jonction temporo-pariétale, le STS bilatéralement, les lobes temporaux, l'amygdale bilatéralement et le corps calleux (Barnea-Goraly *et al.*, 2004). Le corps calleux a fait l'objet de plusieurs études en DTI dans des échantillons plus importants. Par exemple, une diminution de la FA accompagnée d'une augmentation de la MD a été mise en évidence chez les jeunes adultes avec TSA (Alexander *et al.*, 2007). D'autres études en DTI réalisées sur des enfants et adolescents avec TSA ont mis en évidence des anomalies de la substance blanche dans le corps calleux (Cheon *et al.*, 2011;

Jou *et al.*, 2011; Shukla *et al.*, 2011). La plupart de ces études ont été réalisées sur des enfants et des adolescents, généralement âgés de 6 à 18 ans. Les études de DTI chez les nourrissons et les tout-petits restent rares mais les résultats actuellement limités sont intrigants.

La première étude réalisée sur des enfants âgés de 2 à 3 ans avec TSA a révélé, contrairement à ce qui a été observé chez les enfants plus âgés, une augmentation de la FA dans plusieurs régions, dont le corps calleux (Ben Bashat *et al.*, 2007). Le même groupe a ultérieurement publié un rapport confirmant les résultats antérieurs sur un plus large échantillon d'enfants âgés de 2 à 6 ans, montrant une augmentation de la FA au niveau du corps calleux, du faisceau longitudinal supérieur gauche et du cingulum (Weinstein *et al.*, 2011). Ce *pattern* d'augmentation précoce puis de diminution de la FA a également été rapportée dans d'autres structures tel que le lobe frontal (Ben Bashat *et al.*, 2007; Sundaram *et al.*, 2008) les faisceaux fronto-postérieurs (Barnea-Goraly *et al.*, 2004; Fletcher *et al.*, 2010; Knaus *et al.*, 2010).

Dans le contexte de résultats cohérents sur la croissance précoce du volume du cerveau dans les TSA (Courchesne *et al.*, 2011b), ces résultats pourraient être interprétés comme un indice de « maturation précoce » possible de la matière blanche. Bien qu'ils semblent suggérer des trajectoires anormales de la maturation de la matière blanche, les résultats sont limités et l'incertitude subsiste quant au moment exact de l'augmentation précoce de la FA dans les TSA. Ainsi, une étude réalisée sur des enfants à risque de développement de TSA a révélé une augmentation de la FA à l'âge de 6 mois mais sa diminution à l'âge de 24 mois (Wolff *et al.*, 2012).

Catani *et al.* ont récemment comparé les réseaux de la substance blanche dans une grande cohorte d'adultes avec TSA : 61 hommes adultes avec des TSA et 61 contrôles avec un

développement typique. En appliquant la méthode *tract-based spatial statistics* (TBSS) (une méthode d'analyse du cerveau entier sans hypothèse *a priori*), les auteurs ont rapporté une diminution significative de la FA dans le lobe frontal des participants avec TSA. Ensuite, les auteurs ont réalisé une analyse de tractographie spécifique à ces régions et ont montré une augmentation de la MD dans les segments antérieurs du faisceau arqué, le cingulum et le faisceau unciné. Des anomalies ont également été observées dans les parties antérieures du corps calleux reliant les lobes frontaux gauche et droit. Enfin, le degré d'altération microstructurale des faisceaux arqué et unciné a été associé à la sévérité des symptômes de langage et de socialisation dans l'enfance (Catani *et al.*, 2016).

Une revue de la littérature récente de 22 études en DTI a investigué les altérations de la connectivité de la substance blanche en tant que substrat neuronal pour le dysfonctionnement socio-émotionnel dans les TSA. Les auteurs ont rapporté des altérations du faisceau unciné et des projections thalamiques frontales et temporales, reliant les régions de traitement socio-émotionnel. De plus, les altérations ont été associées aux symptômes sociaux chez les individus TSA (Ameis and Catani, 2015).

IV.3.2 La connectivité fonctionnelle dans les TSA

La connectivité fonctionnelle (IRMfc) peut être étudiée soit pendant la performance d'une tâche, soit à au repos par la technique d'IRMf – *resting state* (IRMf-rs).

IV.3.2.1 Connectivité fonctionnelle lors d'une tâche

Bien que les principes de l'IRMfc aient été décrits pour la première fois dans les années 1990 (Biswal *et al.*, 1995), il a fallu près d'une décennie pour que la technique soit appliquée à des

populations psychiatriques et cliniques. L'IRMfc utilise le même type de signal que l'IRMf (BOLD) mais au lieu de modéliser les changements de signal BOLD par rapport à une tâche, elle est fondée sur les corrélations du signal BOLD entre des voxels. Dans la population générale, l'approche IRMfc a été implémentée dans de nombreuses tâches, telles que la motricité (Biswal *et al.*, 1995), la vision (Nir *et al.*, 2006), le langage (Hampson *et al.*, 2002), la mémoire de travail (Lowe *et al.*, 2000) et l'attention (Fox *et al.*, 2006).

Les études en IRMfc en activation dans les TSA ont débuté avec Just et ses collègues, qui ont rapporté des corrélations réduites chez les adultes avec TSA lors d'une tâche de langage entre dix paires de ROIs fronto-postérieures. Les auteurs ont suggéré qu'à l'origine des troubles du langage il y aurait une anomalie d'intégration et de synchronisation de l'information dans le réseau cortical responsable du traitement du langage. Sur la base de cette observation, ils ont présenté une théorie d'hypo-connectivité qui suggère que les TSA soit « causés par un circuit intégré dysfonctionnel » (Just *et al.*, 2004).

Dans les années qui ont suivi, de nombreuses études en IRMfc en activation ont appuyé la théorie d'une hypo-connectivité dans les TSA, dont des études sur la mémoire de travail verbale (Koshino *et al.*, 2005), les performances visuo-motrices (Villalobos *et al.*, 2005), la compréhension des phrases (Kana *et al.*, 2006), les fonctions exécutives (Just *et al.*, 2007), l'inhibition (Lee *et al.*, 2009), le traitement du visage (Kleinmans, Richards, *et al.*, 2008), le contrôle cognitif (Solomon *et al.*, 2009) et la théorie de l'esprit (Mason *et al.*, 2008; Kana *et al.*, 2009).

Toutefois, il est à noter que certaines études ont rapporté des résultats en contradiction avec la théorie de l'hypo-connectivité. En effet, une hyper-connectivité fonctionnelle a été

rapportée chez des sujets avec TSA dans différentes tâches telles que le traitement visuo-moteur (Mizuno *et al.*, 2006; Turner *et al.*, 2006; Shih *et al.*, 2011), l'expression faciale (Welchew *et al.*, 2005), la mémoire (Noonan *et al.*, 2009) et le langage (Shih *et al.*, 2010).

IV.3.2.2 L'IRMf - Resting state

La découverte d'une activité intrinsèque synchronisée dans des régions éloignées du cerveau au repos, correspondant à un réseau fonctionnel, a conduit au développement de la recherche de connectivité fonctionnelle au repos (Raichle *et al.*, 2001). L'IRMf – *resting state* (IRMf-rs) a fourni un outil adapté pour étudier les changements de connectivité entre certains régions et certains réseaux.

Depuis les premières publications utilisant le IRMf-rs dans la recherche dans les TSA (Cherkassky *et al.*, 2006; Kennedy *et al.*, 2006; Kennedy and Courchesne, 2008), cette technique a été largement utilisée, en particulier avec l'introduction de partage de données comme le réseau *Autism Brain Imaging Data Exchange* (ABIDE) (Di Martino *et al.*, 2014).

Les premières études en IRMf-rs dans les TSA ont porté sur la connectivité du réseau du mode par défaut (*default mode network*, DMN), un réseau d'état de repos (RSN) activé lorsqu'un individu n'effectue aucune tâche précise. Les résultats de ces études soutiennent majoritairement la théorie de l'hypo-connectivité (Cherkassky *et al.*, 2006; Assaf *et al.*, 2010; Jones *et al.*, 2010; Weng *et al.*, 2010). Certaines de ces études ont exploré la relation entre l'hypo-connectivité du DMN et la sévérité des symptômes autistiques. En effet, Assaf *et al.* ont démontré que l'hypo-connectivité était corrélée à la sévérité des symptômes mesurés par le score social dans l'ADOS, les individus de score plus élevés (symptômes plus sévères) montrant

un degré plus élevé d'hypo-connectivité au DMN (Assaf *et al.*, 2010). Weng et ses collègues ont répliqué ce résultat avec une analyse RoI (Weng *et al.*, 2010).

La recherche en IRMf-rs dans les TSA s'est étendue au-delà de la connectivité du DMN pour examiner d'autres réseaux. Ebisch et ses collègues ont examiné la connectivité de l'insula, une région considérée comme importante pour la conscience de soi et des autres, et ont rapporté une hypo-connectivité de l'insula antérieure et postérieure (Ebisch *et al.*, 2011). D'autres études ont montré une hypo-connectivité dans les régions du cerveau social (Gotts *et al.*, 2012). L'hypo-connectivité a également été mise en évidence entre les régions de la perception de la voix humaine et le circuit de la récompense. En effet, Abrams et ses collègues ont signalé une hypo-connectivité entre le pSTS gauche et certaines zones dopaminergiques chez les sujets avec TSA, suggérant qu'ils ressentaient une réponse moins agréable à la voix humaine que les personnes avec un développement typique. En outre, ils ont signalé une diminution de la connectivité du pSTS droit avec les régions orbito-frontales et l'amygdale (Abrams *et al.*, 2013). Enfin, Alaerts et ses collègues ont démontré que la sous-connectivité du STS permettait de prédire le degré d'anomalie de la reconnaissance d'émotions dans les TSA (Alaerts *et al.*, 2014).

A contrario, quelques études en IRMf-rs ont rapporté une hyper-connectivité dans les TSA. Ces études ont examiné la connectivité au-delà du DMN, ce qui peut expliquer les résultats d'hyper-connectivité. Di Martino et ses collègues ont rapporté une hyper-connectivité entre le striatum et le gyrus temporal supérieur (GTS) droit, entre le striatum et le pont, ainsi qu'entre le pont et le cortex insulaire (Di Martino *et al.*, 2011). Une hyper-connectivité en IRMf-rs a été rapportée au niveau du cortex moteur primaire (M1) (Nebel *et al.*, 2014), entre

la jonction temporo-pariétale et le cortex occipito-temporel ventral droit (Chien *et al.*, 2015), ainsi qu'entre le cortex sensoriel primaire, le thalamus et les ganglions de base (Cerliani *et al.*, 2015).

Ainsi, des études récentes suggèrent des *patterns* à la fois d'hypo et d'hyper connectivité dans les TSA (Monk *et al.*, 2009; Paakki *et al.*, 2010). Cependant, des recherches plus approfondies sont nécessaires pour déterminer les caractéristiques des altérations de la connectivité fonctionnelle au repos, ainsi que le stade du développement où elles se produisent.

IV.4 Les bases de données à grande échelle

Depuis quelques années, le partage de données ouvertes (*open-data sharing*) est de plus en plus utilisé pour rassembler rapidement des données à grande échelle, et ce dans différents domaines de recherche. L'objectif est de faire face à l'hétérogénéité des résultats rapportés par les études en neurosciences (Kapur *et al.*, 2012; Milham, 2012; Button *et al.*, 2013; Gorgolewski *et al.*, 2013) et plus particulièrement les études sur la connectivité fonctionnelle (Kelly *et al.*, 2012; Craddock *et al.*, 2013).

Lancé en 2012, ABIDE (*Autism Brain Imaging Data Exchange*), aujourd'hui appelé ABIDE I (Di Martino *et al.*, 2014), a été le premier référentiel de partage de données ouvertes dans les TSA. Cette base de données contient des images de connectivité fonctionnelle au repos en IRMf - *resting state* (rs-IRMf) ainsi que des images anatomiques de 539 individus avec TSA et 573 témoins, réunies des bases de données de plusieurs institutions internationales. Ce regroupement de données a conduit à la publication de plusieurs dizaines d'études au cours des quatre ans qui ont suivi sa création.

Pour ce qui est des anomalies anatomiques, très peu de résultats obtenus par les études effectuées à partir des données d'ABIDE ont été publiés. Dans l'une des seules études portant sur les données anatomiques de cette base, Haar et al. 2016 ont effectué des analyses d'épaisseur corticale et de volume cortical et ont mis en évidence une augmentation du volume des ventricules, une diminution du volume du corps calleux ainsi qu'une augmentation de l'épaisseur corticale dans plusieurs régions, y compris le GTS et STS gauches chez les individus avec TSA. Les anomalies anatomiques classiquement rapportées antérieurement dans les TSA, y compris un volume intracrânien plus important, une diminution du volume du cervelet et une diminution du volume de l'amygdale, n'ont pas été confirmées par cette étude (Haar *et al.*, 2016). En outre, les analyses de classification multivariées ont révélé un taux de bonne classification relativement bas (<60%), ce qui a conduit les auteurs à suggérer que les mesures anatomiques auraient une utilité diagnostique limitée pour les TSA. Cependant, ces résultats doivent être pris avec précaution. En effet, les grands regroupements de données multisites visent à augmenter de la puissance statistique des analyses mais ils ont pour inconvénient la grande hétérogénéité à la fois des protocoles d'acquisition IRM (types d'IRM et de séquence), les instructions données aux participants (yeux fermés ou ouverts) et les stratégies de recrutement (groupe d'âge, intervalle de QI, niveau de déficience, antécédents de traitement et comorbidités acceptables). Finalement, la question se pose des avantages d'une potentielle augmentation de la puissance statistique au détriment de la qualité et de l'homogénéité des données acquises.

En ce qui concerne la connectivité fonctionnelle, les résultats issus de la base de données ABIDE semblent plus cohérents avec les anomalies mises en évidence antérieurement. Une diminution de la connectivité du thalamus au cortex préfrontal gauche, au cortex pariétal

postérieur droit et au cortex temporal bilatéral a été observée chez des participants avec TSA par rapport à des témoins (Chen *et al.*, 2016; Glerean *et al.*, 2016; Long *et al.*, 2016). Une autre étude a rapporté une diminution de la connectivité fonctionnelle au niveau des réseaux impliquant le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur, le gyrus temporal moyen et le précunéus. Ces diminutions étaient corrélées avec la gravité des symptômes (Cheng *et al.*, 2017). Enfin, une diminution significative de la connectivité fonctionnelle a été rapportée entre la jonction temporo-pariétale droite et la région Crus II du cervelet gauche (Igelström *et al.*, 2017). En 2017, ABIDE II, un nouveau référentiel de partage de données ouvertes multi-site a été introduit pour l'étude des TSA (Di Martino *et al.*, 2017). Ce nouveau référentiel contient des images de 487 individus avec TSA et 557 témoins. En combinant les données d'ABIDE I et II, les auteurs espèrent améliorer la puissance statistique des résultats concernant les corrélats neuronaux des TSA.

V Cerveau social

L'expertise de notre espèce pour extraire et traiter des informations sociales pertinentes pour l'interaction a très probablement été sélectionnée naturellement par un processus d'évolution (Adolphs, 2009). Les interactions sociales, essentielles pour la survie du groupe, reposent sur la capacité à inférer l'état d'esprit de notre d'un interlocuteur et à anticiper ses réactions (Frith and Frith, 2005). Dans le domaine des neurosciences, le terme de « cognition sociale » désigne l'ensemble des capacités fondamentales de l'homme à percevoir, catégoriser, mémoriser, analyser, raisonner et se comporter envers autrui (Frith, 2008). Ces dernières années, la recherche dans le domaine de la cognition sociale a connu une croissance rapide.

Même si de nombreuses hypothèses ont été formulées au sujet des processus complexes qui permettent l'existence de comportements sociaux extrêmement diversifiés et flexibles (Apperly, 2008), un consensus existe sur les étapes initiales de ce processus. En effet, le traitement de l'information qui permet l'analyse précise des intentions d'autrui commence par la perception visuelle et auditive d'indices sociaux tels que sa voix, les mouvements de ses yeux, son visage, de ses mains et de son corps. La perception des indices qui fournissent des informations sur les actions et les intentions d'autrui est appelée la perception sociale et joue un rôle clé dans l'adaptation du comportement de l'individu au groupe (Allison *et al.*, 2000).

Comme rapporté dans le chapitre précédent, des études ont depuis le début des années 2000 mis en évidence que très tôt dans le développement humain, un traitement préférentiel de l'information sociale existait déjà (Klin *et al.*, 2009b; Bardi *et al.*, 2011). En effet, dès les

premières heures de sa vie, le nouveau-né montre une tendance à regarder des *stimuli* sociaux (Simion *et al.*, 2008b) et cette tendance persiste au cours du développement, avec une préférence pour les visages et les yeux des personnes (Farroni *et al.*, 2002; Klin *et al.*, 2003; Senju *et al.*, 2008).

Ainsi, une approche évolutive de la cognition sociale prévoit le développement d'un réseau cérébral spécialisé, capable de sous-tendre les divers aspects du comportement social. Grâce aux avancées récentes dans la recherche en neurosciences, il est reconnu que les capacités de cognition sociale dépendent de systèmes cérébraux spécialisés dans la reconnaissance des visages, l'interprétation des actions d'autrui par une analyse de ses mouvements biologiques et de son état émotionnel par analyse de ses expressions faciales (Pelphrey and Carter, 2008). Diverses propositions ont été faites pour décrire les régions du cerveau impliquées dans la cognition sociale mais le modèle qui a largement influencé la recherche dans ce domaine a été décrit par Brothers (1990). Ce modèle propose l'implication de l'amygdale, du cortex orbito-frontal (OFC), des régions inféro-temporales et du sillon temporal supérieur (STS) comme régions clés du « cerveau social ». Depuis, un vif intérêt scientifique pour les bases neurales de la cognition sociale s'est développé, ce que reflète le nombre croissant d'articles scientifiques portant sur le cerveau social (Adolphs, 1999, 2001, 2009; Ochsner and Lieberman, 2001; Blakemore and Frith, 2004; Saxe and Powell, 2006; Frith, 2007, 2008; Lieberman, 2007; Bickart *et al.*, 2014;

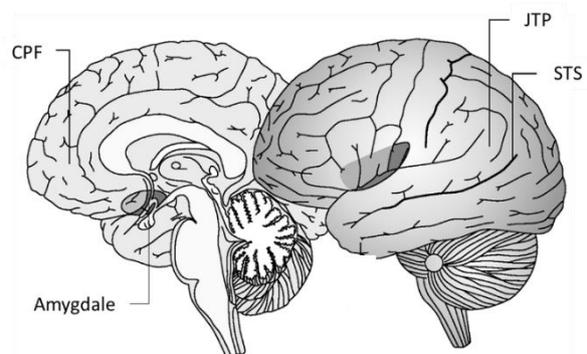


Figure 38. Régions clés du cerveau social : le sillon temporal supérieur (STS), la jonction temporo-pariétale (JTP), l'amygdale, et le cortex préfrontal (CPF)

Hari *et al.*, 2015; Parkinson and Wheatley, 2015; Tremblay *et al.*, 2017). La grande majorité de ces études a confirmé le modèle de cerveau social de Brothers 1990 (Figure 38).

V.1 Le sillon temporal supérieur (STS)

Le sillon temporal supérieur (STS) est l'un des sillons les plus longs du cerveau, s'étendant sur toute la longueur du lobe temporal. Il s'agit d'une zone associative fondamentale, impliquée dans divers aspects de la cognition sociale.

Les premiers résultats concernant le rôle du STS proviennent d'études réalisées sur des macaques. Elles ont montré que la grande majorité des neurones au niveau du STS des macaques répondait de façon sélective à la perception de *stimuli* sociaux tels que la direction du regard et des visages (Figure 39) (Perrett *et al.*, 1985, 1992).

Chez l'homme, l'implication du STS dans la perception sociale a été pour la première fois mise en évidence par Howard *et al.*, 1996. Les auteurs se sont intéressés à la perception du mouvement par une étude d'activation en IRMf. Comme attendu, lorsque les participants regardaient un *stimulus* présentant un mouvement, une activation de V5 au niveau du cortex visuel était observée. De manière

inattendue, lorsque les participants regardaient des *stimuli* présentant un mouvement biologique (points lumineux imitant le corps humain), une activation était également observée au niveau du STS (Howard

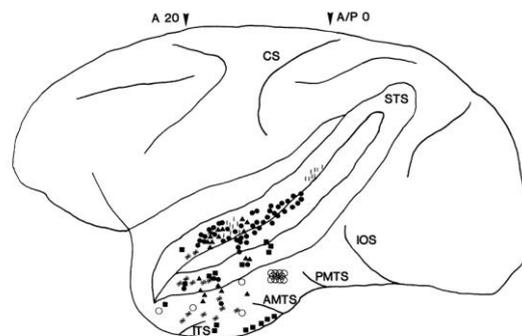


Figure 39. Neurones dans le cerveau du macaque qui sont sélectifs à la perception des visages (Perrett *et al.*, 1992)

et al., 1996). La même année, une autre étude utilisait les mêmes types de *stimuli* dans une étude en TEP et montrait elle aussi l'implication du STS dans le traitement de *stimuli* sociaux (Bonda *et al.*, 1996). Ces résultats ont été confirmés par un grand nombre d'études subséquentes en IRM fonctionnelle, études qui ont confirmé que la perception de mouvements biologiques entraînait une activation au niveau du STS, contrairement à la perception de mouvements non-biologiques (Figure 40) (Grossman *et al.*, 2000; Grossman and Blake, 2002; Herrington *et al.*, 2011).

Par la suite, l'implication du STS dans le traitement de l'information sociale a été démontrée de façon récurrente à plusieurs niveaux, y compris la perception des visages (Puce *et al.*, 1996; Haxby *et al.*, 2000; Pitcher *et al.*, 2011; Srinivasan *et al.*, 2016), des yeux (Perrett *et al.*, 1985; Hooker *et al.*, 2003; Pelphrey, Viola, *et al.*, 2004) et de la voix (Figure 41) (Belin *et al.*, 2000; Pernet *et al.*, 2015). De plus, le STS a été impliqué dans des processus plus complexes de la cognition sociale, tels que la compréhension des actions d'autrui (Pelphrey, Singerman, *et al.*, 2003; Pelphrey, Morris, *et al.*, 2004; Brass *et al.*, 2007; Wyk *et al.*, 2009) ainsi que dans l'inférence d'états mentaux (Fletcher *et al.*, 1995; Gallagher *et al.*, 2000; Saxe and Kanwisher, 2003; Saxe and Powell, 2006; Ciaramidaro *et al.*, 2007). Le STS a également été impliqué dans

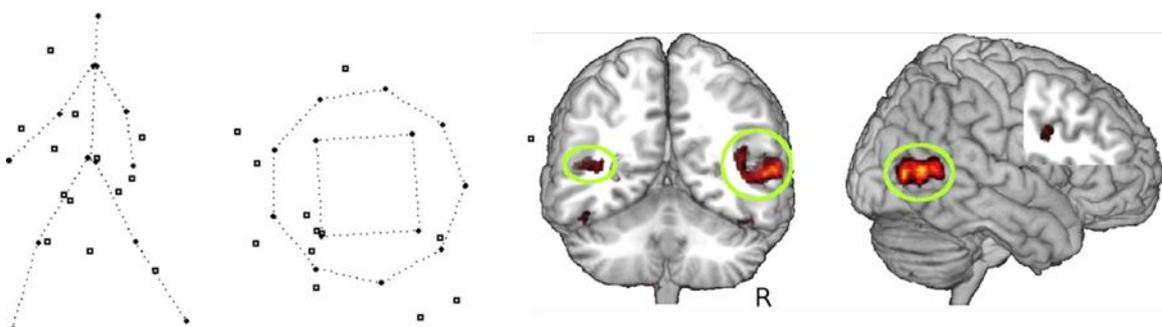


Figure 40. Activation cérébrale au niveau du STS lors de la perception de mouvements biologiques par rapport à des mouvements non-biologiques (Herrington *et al.*, 2011)

le langage (Binder *et al.*, 1997; Vigneau *et al.*, 2006; Fedorenko *et al.*, 2012), l'intégration audiovisuelle (Calvert *et al.*, 2001; Beauchamp *et al.*, 2004; Taylor *et al.*, 2006) et le contrôle de l'attention visuelle (Corbetta and Shulman, 2002).

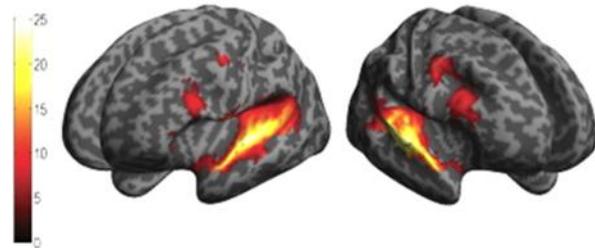


Figure 41. Activation cérébrale significativement plus importante lors de la perception de la voix que des sons non vocaux le long du STS / STG (Pernet *et al.*, 2015)

Le chevauchement entre ces différentes fonctions du STS fait de cette région du cerveau une région complexe à étudier. Il a été proposé que le rôle du STS varie en fonction de la nature de ses co-activations avec des régions des cortex frontal et temporal médian. Cela suggérerait que l'implication de cette région dans différentes opérations cognitives soit fonction des réseaux de connexion et de la tâche à réaliser (Hein and Knight, 2008; Erickson *et al.*, 2017). Une autre étude a émis l'hypothèse que le STS contienne à la fois des régions relativement domaine-spécifiques et des régions répondant conjointement à différents types d'informations sociales, s'organisant de façon antérieure-postérieure selon les tâches (Figure 42) (Deen *et al.*, 2015). En tout cas, les résultats accréditent l'hypothèse que le STS serait une structure clé de ce réseau dans la base neurale commune aux différents aspects de la cognition

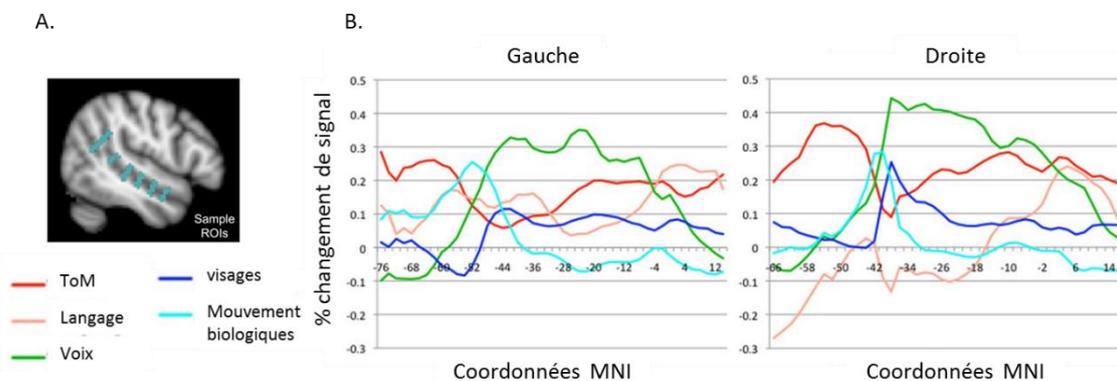


Figure 42. Organisation fonctionnelle de la perception sociale et de la cognition sociale dans le STS (Deen *et al.*, 2015)

sociale, depuis l'analyse initiale des indices sociaux visuels jusqu'aux processus plus complexes de mentalisation et de théorie de l'esprit (Allison *et al.*, 2000).

V.2 La jonction temporo-pariétale (JTP)

La jonction temporo-pariétale humaine (JTP) est une zone d'association située à l'intersection de l'extrémité postérieure du STS, du lobule pariétal inférieur et du cortex occipital latéral. Elle intègre des informations du thalamus ainsi que des zones visuelle, auditive, somesthésique et limbique (Mars *et al.*, 2012; Krall *et al.*, 2015).

Des lésions au niveau de la JTP peuvent produire divers troubles associés à la reconnaissance de son corps et à la conscience de soi, tels que l'anosognosie (absence de conscience de sa condition), l'asomatognosie (absence de reconnaissance de tout ou partie de son propre corps) ou la somatoparaphrenia (croyances délirantes dans lesquelles le patient attribue à une autre personne la maîtrise de son corps) (Berlucchi and Aglioti, 1997). Blanke *et al.* ont montré que l'expérience de hors-corps (c'est-à-dire de sensation que la conscience se détache du corps et prend une position de vision à distance) peut être induite par une stimulation électrique de la JTP (Blanke *et al.*, 2002).

En outre, les résultats des études de neuro-imagerie fonctionnelle indiquent que la JTP est systématiquement associée à une variété de tâches sociales cognitives telles que la prise de perspective (Ruby and Decety, 2003), l'empathie (Decety and Lamm, 2007; Hooker *et al.*, 2010) et la théorie de l'esprit (Saxe and Wexler, 2005; Corbetta *et al.*, 2008; Lombardo, Chakrabarti, Bullmore, Wheelwright, *et al.*, 2010; Young *et al.*, 2010; Mars *et al.*, 2012;

Schuwerk *et al.*, 2017). D'où l'hypothèse que la JTP serait spécialisée dans l'analyse des états mentaux affectifs et cognitifs d'autrui (Saxe, 2006).

V.3 L'amygdale

Le rôle de l'amygdale dans la cognition sociale a été étudié de façon exhaustive dans des tâches de jugement d'autres personnes à partir de leurs expressions faciales. Une des premières études à avoir mis en évidence l'implication de l'amygdale dans la cognition sociale est l'étude lésionnelle conduite par Adolphs et ses collègues en 1994. Les auteurs ont étudié une patiente présentant une maladie génétique extrêmement rare – la maladie d'Urbach-Wiethe – ayant provoqué une destruction bilatérale presque complète de l'amygdale tout en épargnant l'hippocampe et les autres structures néocorticales. La patiente présentait des déficits dans la reconnaissance des émotions (principalement la peur) mais sa capacité de reconnaissance de l'âge, de l'identité ou du genre d'un visage était intacte. Ces résultats ont suggéré que l'amygdale avait un rôle très spécifique dans le traitement de l'émotion (Adolphs *et al.*, 1994). Cette première observation a été suivie d'une littérature étendue, mettant en évidence l'implication de l'amygdale dans le traitement des émotions qu'elles soient de valence positive ou négative (Phelps and LeDoux, 2005).

L'amygdale a également été décrite comme une structure importante pour le comportement social. Ainsi, Marsh et ses collègues ont étudié les mécanismes neuronaux qui favorisaient les comportements pro-sociaux. Ils ont conduit une étude en IRM anatomique et fonctionnelle sur une population d'altruistes extrêmes (personnes qui se sont portées volontaires pour donner un rein à un étranger). En comparaison avec un groupe contrôle, le groupe d'altruistes

présentait une augmentation du volume de l'amygdale ainsi qu'une augmentation de l'activation de cette structure en réponse à des expressions faciales montrant de la peur (Marsh *et al.*, 2014). Enfin, il a été montré que les individus présentant des traits de personnalité antisociale présentaient des anomalies neuroanatomiques et fonctionnelles au niveau de l'amygdale (Yang *et al.*, 2009; Pardini *et al.*, 2014; Vieira *et al.*, 2015; Rogers and De Brito, 2016).

V.4 Le cortex préfrontal (CPF)

Des régions ventrales et médianes du cortex préfrontal ont été associées au comportement social depuis le cas historique de Phineas Gage décédé en 1861. En effet, Gage a subi une lésion cérébrale ayant provoqué des changements de personnalité profonds, raison pour laquelle son cas est devenu célèbre. Presque quatre-vingts ans plus tard, Damasio *et al.* 1994 ont investigué le cerveau de ce patient en utilisant des mesures du crâne et des techniques modernes de neuro-imagerie afin de reconstituer l'accident et de déterminer l'emplacement probable de la lésion. Les résultats ont montré que les lésions impliquaient à la fois les cortex préfrontaux gauche et droit, provoquant des déficits dans la prise de décision rationnelle et le comportement social (Damasio *et al.*, 1994).

Des études ultérieures sur des patients atteints de lésions du CPF ont identifié des changements caractéristiques de la personnalité chez ces patients : un retrait affectif et social, une faible tolérance à la frustration, un comportement social inapproprié et un manque de reconnaissance de ces changements de personnalité (Anderson *et al.*, 1999; Barrash *et al.*, 2000; Gagnon *et al.*, 2013).

Des études en IRMf ont par la suite permis de mieux caractériser l'implication du CPF dans les processus de cognition sociale. En effet, cette région a été largement impliquée dans les processus complexes de mentalisation et de théorie de l'esprit car elle est constamment activée lorsque l'on pense aux états d'esprit des autres (Amodio and Frith, 2006; Saxe and Powell, 2006; Schurz *et al.*, 2014; Molenberghs *et al.*, 2016). Cette région est activée lorsque nous devons déduire les croyances d'une autre personne, lorsque nous devons évaluer son humeur à long terme, lorsque nous pensons à notre propre esprit et même lorsque nous pensons à l'esprit des animaux (Mitchell *et al.*, 2005; D'Argembeau *et al.*, 2007; Adolphs, 2009). Enfin, le CPF semble être activé de façon spontanée lorsque nous ne sommes pas engagés dans le monde extérieur mais concentrés sur notre état interne (Mitchell *et al.*, 2002; Buckner and Carroll, 2007).

VI Objectifs

Mon travail de thèse s'inscrit dans le cadre des études menées depuis les années 1990 en imagerie cérébrale sur les troubles du spectre de l'autisme (TSA) au sein du laboratoire « psychiatrie & imagerie ». En utilisant des stratégies d'imagerie cérébrale multimodale, l'équipe du Pr. Zilbovicius a pu mettre en évidence des anomalies à la fois anatomiques et fonctionnelles dans les TSA, notamment au niveau du sillon temporal supérieur (STS), une structure clé du cerveau social (Mônica Zilbovicius *et al.*, 2000; Boddaert *et al.*, 2004). Depuis ces premiers résultats, des anomalies au niveau du STS ont été mises en évidence dans les TSA, par de nombreuses études ayant utilisé différentes modalités d'imagerie cérébrale (Castelli *et al.*, 2002b; Pelphrey *et al.*, 2005, 2007; Georgescu *et al.*, 2013; Alaerts *et al.*, 2014; Holt *et al.*, 2014; Blasi *et al.*, 2015; Haar *et al.*, 2016).

Aujourd'hui, le STS est reconnu comme une structure largement impliquée dans le traitement de divers aspects de la cognition sociale, allant de la perception de *stimuli* visuels et auditifs à des processus plus complexes de compréhension de l'état mental d'autrui (théorie de l'esprit) (Allison *et al.* 2000, Zilbovicius *et al.*, 2006). Dans ce cadre, l'existence d'anomalies anatomo-fonctionnelles du STS dans les TSA serait pertinente, compte tenu des difficultés sociales présentes sur le plan clinique (DSM-5, 2013), notamment au niveau du regard.

Au cours des quinze dernières années, l'utilisation de la méthode d'*eye-tracking* a permis une meilleure caractérisation des déficits de perception sociale dans les TSA. En effet, l'utilisation de l'*eye-tracking* lors de la visualisation de différents *stimuli* a permis de mettre en évidence que le regard des personnes avec TSA portait peu sur indices sociaux tels que les visages et les

yeux, montrant une préférence pour des indices non-sociaux (Klin *et al.*, 2002a, 2002b; Saitovitch *et al.*, 2013; Pierce *et al.*, 2016).

Dans ce cadre, trois études ont été réalisées au cours de ma thèse : (1) une étude en imagerie cérébrale fonctionnelle au repos, par la méthode IRM-ASL, comparant des enfants avec TSA à des enfants témoins, (2) une étude en *eye-tracking* sur les trajectoires développementales de la perception sociale et (3) une étude sur l'impact d'une compression du cervelet sur la perception sociale mesurée par *eye-tracking* et sur le fonctionnement cortical mesuré par IRM-ASL. Dans la section suivante, les objectifs de chaque étude seront présentés.

1. Est-il possible de reproduire les résultats obtenus en TEP, soit une diminution du DSC au repos au niveau du STS, par une méthode non invasive : l'IRM-ASL ?

Comme évoqué ci-dessus, des études pionnières en TEP réalisées dans notre laboratoire ont permis de mettre en évidence des anomalies fonctionnelles au repos localisées au niveau du sillon temporal supérieur (STS) chez les enfants avec TSA par rapport à un groupe contrôle d'enfants avec une déficience intellectuelle (Mônica Zilbovicius *et al.*, 2000). Zilbovicius *et al.*, 2000 ont effectué une analyse individuelle comparant chaque enfant avec TSA au groupe contrôle. Ils ont détecté une hypoperfusion temporelle significative chez 77 % des enfants atteints de TSA. Enfin, une corrélation négative significative a été observée entre le DSC au repos et le score d'ADI-R dans le gyrus temporal supérieur gauche chez 45 enfants avec TSA (Gendry Meresse *et al.*, 2005b).

Subséquentement, notre équipe a pu montrer par des méthodes d'analyse de classification multivariée qu'il était possible de classer les images TEP des enfants selon le diagnostic avec une sensibilité de 88 %, une spécificité de 75 % et un taux de bonne classification de 86 % (Duchesnay *et al.*, 2011a). La très forte valeur prédictive positive de ce *pattern* d'anomalies suggère que la diminution du DSC au niveau du STS permettrait de prédire le diagnostic de TSA dans 86 % des cas. Cela ouvre la possibilité d'utiliser l'hypoperfusion du STS en tant que biomarqueur dans les TSA.

Comme discuté dans le chapitre III, les limites de la méthode TEP ainsi que l'arrivée de l'IRMf ont entraîné l'abandon progressif des études basées sur les mesures du DSC au repos. De ce fait, les résultats ultérieurs sur les bases cérébrales des TSA se sont surtout appuyés sur des études en IRMf et, comme discuté dans le chapitre IV, ils sont souvent très variables. Une des explications serait que cette variabilité reflèterait une hétérogénéité importante dans les groupes de patients étudiés (niveau de fonctionnement adaptatif, le QI, le niveau verbal, etc). Pourtant, comme nous avons également pu montrer dans le chapitre IV, les résultats issus des études en IRM anatomique restent eux aussi souvent incongruents. Ainsi, cela pourrait refléter davantage des limites importantes des indices mesurés par ces méthodes d'imagerie cérébrale pour l'étude des bases neurobiologiques des comportements.

Depuis une dizaine d'années un regain d'intérêt pour le fonctionnement cérébral au repos s'est développé dans la communauté scientifique. Cependant, les contraintes méthodologiques liées aux mesures du DSC au repos persistaient. Une approche possible pour répondre à ces questionnements a été l'IRMf-rs. Toutefois, bien que l'IRMf-rs analyse des

mesures au repos, elle ne fournit pas de mesure physiologique quantitative du cerveau à l'état de repos mais une mesure des corrélations d'activation entre différentes régions.

Il est actuellement possible de réaliser des mesures du DSC au repos en IRM grâce à la séquence ASL (*Arterial Spin Labelling*). Cette méthode utilise l'eau artérielle comme traceur endogène et ne nécessite aucune injection de traceurs exogènes radioactifs. L'ASL permet ainsi des mesures du DSC au repos, en tant qu'un indice du fonctionnement synaptique. Du fait d'être une méthode non-invasive, l'IRM-ASL peut également être utilisée sur des enfants sains, permettant ainsi la constitution d'un groupe contrôle d'enfants avec développement typique pour comparaison.

Ainsi, l'objectif de cette étude a été de revenir sur les mesures du DSC au repos pour l'étude des bases cérébrales des TSA, avec la méthode IRM-ASL, et ainsi vérifier la reproductibilité des résultats préalablement obtenus en TEP à trois niveaux : l'analyse de groupe, l'analyse individuelle et l'analyse de corrélation, en comparaison à un groupe d'enfants volontaires avec un développement typique. Si cette hypoperfusion temporaire au repos peut être détectée par l'IRM-ASL, cela soulignerait la robustesse de cet indice. Ainsi, des analyses adaptées telles que des analyses de classification multivariées, pourraient permettre de constituer un biomarqueur dans l'autisme. Un tel biomarqueur en IRM permettrait notamment d'évaluer objectivement l'efficacité de différentes stratégies thérapeutiques.

2. Caractériser les trajectoires développementales de la perception sociale dans le développement typique et dans les TSA par la méthode d'eye-tracking.

Comme décrit dans le chapitre II, le regard est essentiel pour le développement social et l'adaptation sociale tout au long de la vie. Les anomalies du regard sont caractéristiques des TSA (DSM-5, 2013) et font partie des symptômes centraux évalués par les méthodes diagnostiques standardisées (Lord *et al.*, 2000).

Comme mentionné ci-dessus, l'*eye-tracking* a permis de mieux caractériser les anomalies du regard montrant de façon très cohérente des anomalies de la perception sociale à la fois chez les enfants, les adolescents et les adultes avec TSA (Klin *et al.*, 2009a; Saitovitch *et al.*, 2013; Jones *et al.*, 2008; Annaz *et al.*, 2012; Fujisawa *et al.*, 2014; Nakano *et al.*, 2010). Ces anomalies consistent en une diminution du regard vers les indices sociaux tels que les yeux et les visages ainsi qu'une augmentation du regard vers les détails physiques non-sociaux. Cependant, la plupart des études ont été menées sur des petits échantillons et sur des tranches d'âges ciblées. De plus, des *stimuli* différents ont été utilisés pour chaque tranche d'âge, ce qui ne permet pas de faire des analyses transversales.

En ce qui concerne les trajectoires développementales du comportement social dans les TSA, les études existantes se sont notamment fondées sur des échelles cliniques telles que l'ADOS, la Vineland ou l'ADI-R (Anderson *et al.*, 2011; Fountain *et al.*, 2012; Gotham *et al.*, 2012; Szatmari *et al.*, 2015), qui évaluent des comportements complexes et qui dépendent de l'examineur. Des études qui portent sur des larges tranches d'âge, qui recourent à des tailles d'échantillon plus importantes et qui utilisent des mesures quantitatives et objectives sont nécessaires pour comprendre le développement social des TSA ainsi que son déraillement par rapport au développement typique (DT).

Ainsi, l'objectif de cette étude a été d'investiguer la dimension développementale du comportement basique de perception sociale sur un grand échantillon d'individus avec TSA et avec DT, en utilisant le même paradigme d'*eye-tracking* développé au sein de notre laboratoire. Cela a permis l'étude des processus de perception sociale spontanée, sans tâche associée, à la fois chez l'enfant et chez l'adulte, sain ou avec TSA. Au cours de ma thèse, nous avons acquis des données sur un large échantillon d'individus (n=163) avec TSA et à développement typique dans une tranche d'âge allant de la petite enfance à l'âge adulte (2 à 30 ans).

3. Étudier l'impact développemental de la compression du cervelet sur la perception sociale et le fonctionnement cortical au repos chez des enfants ayant un kyste arachnoïdien de la fosse postérieure.

Les kystes arachnoïdiens de la fosse postérieure (KAFP) sont des malformations congénitales qui peuvent s'élargir dans la petite enfance et créer une pression sur le cervelet. Les symptômes neurologiques classiquement rapportés dans ce trouble sont des maux de tête dans le cadre d'une hypertension intracrânienne, des vertiges, des acouphènes et une perte progressive de l'audition. Dans le contexte de la prise en charge des patients avec KAFP par le Service de Neurochirurgie de l'Hôpital Necker Enfants Malades, au-delà des symptômes neurologiques, un certain nombre de symptômes comportementaux ont été récemment rapportés chez des enfants porteurs de KAFP. Ces symptômes comprennent des troubles du comportement, des difficultés dans les interactions sociales et des difficultés scolaires (Cuny et al., 2016) qui pourraient être considérés comme étant proches de comportements de type

autistique. Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude formelle ne caractérise les éventuels déficits sociaux de ces enfants par des outils ou des mesures objectives.

Bien que le cervelet ait été traditionnellement associé aux fonctions motrices, au cours des deux dernières décennies, un consensus scientifique a émergé sur son implication dans des fonctions « supérieures » telles que la cognition, l'émotion et le langage (Buckner, 2013; Dickson et al., 2016; Mariën et al., 1996; Riva and Giorgi, 2000). Il a en effet été démontré que les atteintes au cervelet pouvaient induire un dysfonctionnement du réseau d'autres régions corticales, par des phénomènes de diaschisis (Chen et al., 2014), la diaschisis étant une réduction du fonctionnement d'une partie du cerveau suite à l'interruption d'une voie afférente (Feeney and Baron, 1986).

Ainsi, cette étude a eu pour objectif : (1) de mieux caractériser les anomalies du comportement social chez des enfants porteurs de KAFP comprimant le vermis cérébelleux, en utilisant la méthode d'*eye-tracking* et (2) d'étudier l'impact possible du KAFP sur le fonctionnement cortical au repos, en utilisant la méthode IRM-ASL. Pour caractériser les troubles du comportement social, nous avons utilisé le paradigme de l'*eye-tracking* développé pour l'étude de la perception social dans les TSA. Afin d'étudier l'impact éventuel du KAFP sur le fonctionnement cortical, nous avons utilisé la méthode d'IRM-ASL pour mesurer le débit sanguin cérébral (DSC) au repos, index du fonctionnement cérébral.

VII Etudes réalisées dans le cadre de cette thèse

VII.1 ETUDE 1

Decreased rest cerebral blood flow (CBF) in the superior temporal sulcus in children with autism spectrum disorder (ASD): an MRI-ASL study

Elza Rechtman¹ and Ana Saitovitch¹, Hervé Lemaitre^{1,2}, Jean-Marc Tacchella¹, Alice Vinçon-Leite¹, Elise Douard¹, Raphael Calmon¹, David Grévent¹, Anne Philippe³, Francis Brunelle¹, Nathalie Boddaert¹ and Monica Zilbovicius¹.

1. INSERM U1000, Department of Pediatric Radiology, Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, University René Descartes, Pres Sorbonne Paris Cité, Institut Imagine and UMR 1163.
2. Faculté de Médecine, Université Paris Sud
3. UMR 1163, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Institute IMAGINE

VII.1.1 Présentation de l'étude 1

Au début des années 2000, deux études indépendantes ont décrit une hypoperfusion temporale bilatérale localisée dans le cerveau d'enfants avec TSA. Ces études ont utilisé les méthodes TEP et SPECT pour mesurer le débit sanguin cérébral régional (DSC) au repos, qui est un indice de l'activité synaptique au repos. Dans les deux études, une analyse voxel à voxel sur le cerveau entier a été réalisée. Ces anomalies fonctionnelles au repos étaient pratiquement identiques dans les deux études et étaient détectées au niveau du sillon temporal supérieur (STS) et du gyrus temporal supérieur (STG) (Ohnishi et al., 2000; Zilbovicius et al., 2000). Ces résultats ont été reproduits dans un groupe supplémentaire composé de 12 enfants avec TSA (Zilbovicius et al., 2000). Ainsi, ces anomalies fonctionnelles au repos localisées dans les régions temporales supérieures ont été confirmées dans trois groupes indépendants et ont fourni la première preuve solide d'un dysfonctionnement du lobe temporal supérieur chez les enfants d'âge scolaire avec TSA. De plus, Zilbovicius et al., 2000 ont effectué une analyse individuelle comparant chaque enfant avec TSA à un groupe témoin. Une hypoperfusion temporale significative a été détectée au niveau individuel chez 77 % des enfants atteints de TSA. Enfin, une corrélation négative significative a été observée entre le DSC au repos et le score d'ADI-R dans le gyrus temporal supérieur gauche chez 45 enfants avec TSA. Plus le score ADI-R était élevé (plus le syndrome autistique était sévère), plus la DSC au repos était faible dans cette région temporale gauche (Gendry Meresse *et al.*, 2005b). Ultérieurement, notre équipe a pu montrer par des méthodes d'analyse de classification multivariée appliquée sur la base d'images TEP au repos, qu'il était possible de classer les images TEP des enfants selon le diagnostic avec une sensibilité de 91 %, une spécificité de 77 % et un taux de bonne classification de 86 % (Duchesnay *et al.*, 2011a).

La très forte valeur prédictive positive de ce *pattern* d'anomalies identifié sur des analyses de cerveau entier sans hypothèse *a priori* suggère que l'hypoperfusion temporale supérieure pourrait être un biomarqueur dans les TSA. Cependant, comme expliqué en détail dans le chapitre III, jusqu'à très récemment, les mesures du DSC au repos n'étaient possibles qu'avec des techniques de neuro-imagerie nucléaire impliquant une exposition aux rayonnements radioactifs. Par conséquent, les mesures du DSC ne pouvaient pas être obtenues chez les enfants ayant un développement typique.

La recherche dans le domaine de l'imagerie cérébrale dans les TSA a connu un essor considérable dans les dernières années (voir le chapitre IV). Les études ont principalement investigué des anomalies anatomiques et en IRM fonctionnelle d'activation. Cependant, en raison de limites méthodologiques discutées, les études fonctionnelles au repos ont été quasiment abandonnées.

L'émergence d'une nouvelle technique d'IRM fournissant une quantification régionale du DSC au repos de façon non invasive, l'ASL, ouvre de nouvelles opportunités pour évaluer la perfusion cérébrale chez les enfants (voir le sous chapitre « *Arterial Spin Labelling* » dans le chapitre III). Cette méthode utilise l'eau artérielle comme traceur endogène et ne nécessite donc aucune injection de traceurs exogènes radioactifs. L'ASL permet ainsi des mesures directes du DSC au repos, en tant qu'indice direct du fonctionnement synaptique.

Dans la présente étude, nous avons cherché à reproduire avec l'ASL-IRM les résultats obtenus dans les études antérieures de TEP à trois niveaux, c'est à dire : (1) une diminution du DSC de repos au niveau du lobe temporal chez les enfants avec TSA au niveau du groupe, (2) une diminution du DSC de repos au niveau du lobe temporal chez les enfants avec TSA au niveau

individuel et (3) une corrélation entre le DSC au niveau du STS et la sévérité des TSA. Confirmer ces résultats avec une méthode non invasive en IRM pourrait permettre l'utilisation des anomalies fonctionnelles de repos STS comme un biomarqueur dans les TSA.

Douze enfants avec TSA (âge moyen = $11,2 \pm 2,9$ ans) et vingt-huit enfants avec un développement typique (âge moyen = $10,1 \pm 2,5$ ans) ont participé à cette étude. Les enfants avec TSA ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-IV et DSM-V ainsi que de l'ADI-R. Des images de perfusion mesurant le DSC au repos ont été acquises pour tous les participants avec la séquence ASL dans une IRM 1.5T. De plus, tous les participants ont eu une séquence anatomique T1 pondérée. Les images ASL ont été recalées aux images de matière grise natives correspondantes (issues de la segmentation des images T1) et spatialement normalisées à l'espace MNI (toutes les analyses ont été réalisées dans Matlab en utilisant SPM8). La sévérité des TSA a été évaluée par l'ADI-R.

Nous avons réalisé trois niveaux d'analyses statistiques. En premier lieu, une analyse voxel par voxel sur le cerveau entier a été effectuée en comparant les images ASL du groupe TSA aux images ASL du groupe témoin, en utilisant un modèle linéaire général dans SPM8. De plus, une analyse de région d'intérêt a été réalisée sur les régions temporales supérieures. Une courbe ROC (*receiver operating characteristic*) a été générée avec les valeurs de DSC au repos extraites du cluster identifié comme significativement différent dans l'analyse de groupe sur le cerveau entier. Deuxièmement, une analyse individuelle voxel par voxel sur le cerveau entier a été réalisée en comparant les images ASL de chaque enfant avec TSA aux images ASL des enfants témoins. Enfin, une analyse de corrélation voxel par voxel sur le cerveau entier a été réalisée entre le DSC et les scores de l'ADI-R.

VII.1.2 Decreased rest cerebral blood flow (CBF) in the superior temporal sulcus of children with autism spectrum disorder (ASD): an MRI-ASL study

VII.1.2.1 Introduction

In the early 2000, two pioneers and independent studies have described well localized bilateral temporal hypoperfusion in children with autism spectrum disorder (ASD). These studies used positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT) to measure rest regional cerebral blood flow (rCBF), an index of rest synaptic activity. In both studies a whole brain voxel by voxel analyses was performed. These rest functional abnormalities were virtually identical in both studies and were centered in the superior temporal sulcus (STS) and superior temporal gyrus (STG) (Ohnishi *et al.*, 2000; Zilbovicius *et al.*, 2000). Moreover, a replication group study was performed in an additional group composed of 12 autistic children and confirmed both group and individual results (Zilbovicius *et al.*, 2000). Thus, a hypoperfusion located in the superior temporal regions was confirmed in three independent groups and provided the first robust evidence for well localized superior temporal lobe dysfunction in school-aged children with ASD. In addition, Zilbovicius *et al.*, 2000 performed an individual analysis of their data comparing each child with ASD to the control group. They detected a significant temporal hypoperfusion individually in 77% children with ASD. Moreover, a correlation analysis was performed to investigate a putative relationship between regional rest CBF and the clinical profile of 45 children with ASD. Significant negative correlation was observed between rest CBF and the ADI-R score in the left superior temporal gyrus. The higher the ADI-R score (the more severe autistic symptoms are), the lower CBF is in this left temporal region (Gendry Meresse *et al.*, 2005). New methodology in brain imaging analysis using whole brain multivariate classification has

allowed the detection of individual significant temporal hypoperfusion in children with ASD (Duchesnay *et al.*, 2011). The classification rate was of 88% of individual detection (51 correct classification over 58 subjects), with a 91% rate of sensibility (41 correct classifications over 45 ASD subjects) and a 77% rate of specificity (10 correct classifications over 13 control subjects). The high predictive power of these characteristic pattern, which has been automatically identified on whole brains without any priors, has confirmed previous findings concerning STS abnormalities in ASD and has opened the possibility to use superior temporal lobe hypoperfusion as ASD biomarker.

However, these studies had important methodological limitations. PET and SPECT techniques implicate exposure to ionizing radiation. Therefore, for ethical reasons, rCBF measures could not be obtained in children with typical development. Yet, these studies included children with idiopathic intellectual disability as comparison group.

Subsequent brain imaging studies in ASD, which constitute in our days a very large literature of more than 10 000 publications, were mainly performed using anatomical and activation functional magnetic resonance imaging (fMRI). Functional and morphological abnormalities of the STS have been frequently reported in individuals with ASD (Philip *et al.*, 2012; Ecker *et al.*, 2015). However, due to methodological limitations, rest functional studies have been almost abandoned.

The emergence of a novel MRI technique offers new opportunities for assessing brain perfusion in neonates and children. Arterial spin labeling (ASL) is a completely non-invasive MRI method that uses magnetically labeled blood water as a flow tracer, providing rest CBF images of the brain. In ASL, the diffusible tracer is a magnetic label applied to blood water

molecules, produced by saturating or inverting the longitudinal component of the MR signal. If all the label arrives at the capillary bed or tissue at the time of imaging, this results in a T1-weighted signal reduction proportional to CBF, called the tagged image, which is compared with a control image, in which the blood water molecules are not perturbed. Moreover, MRI ASL can also provide an absolute, quantifiable CBF measurement on a voxel-by-voxel basis. Finally, due to short acquisition time and absence of radioisotopes injections, MRI ASL is highly adapted to study normal and abnormal brain development in childhood.

In this study, we aimed to reproduce with ASL-MRI the results obtained in previous PET and SPECT studies at three levels, meaning: 1) a decrease in rest CBF within the STS in children with ASD, 2) the possibility of detecting individually STS hypoperfusion in children with ASD, and 3) a correlation between STS hypoperfusion and clinical severity of ASD. Confirming these results with a non-invasive method could strongly indicate the use of STS rest functional abnormalities as a biomarker in ASD.

VII.1.2.2 Methods

Participants: Twelve children with ASD (mean age = 11.2 ± 2.9 years; three girls) and twenty-eight typically developing children (mean age = 10.1 ± 2.5 years; nine girls) participated in this study (Table 1). Children were diagnosed according to the DSM-IV and ADI-R criteria for ASD. All children with ADS were free of medication for at least 1 month before imaging. All typically developing children had no psychiatric, neurological and general health problems, as well as any learning disabilities and had a normal schooling. Written informed consent to participate in this study was obtained from each participant parent(s) or legal guardian and adhere to the

principles of the Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethical Committee of Necker Hospital, Paris, France.

ASD clinical severity was assessed using the Autism Diagnostic Interview - Revised (ADI-R) algorithm. This semi structured investigator-based interview is based on scores of three functional domains with diagnostic thresholds. Each score contains four items. Score B quantifies impairments in reciprocal social interactions; score C quantifies impairment in communication with a verbal sub-score (CV) and a nonverbal sub-core (CnV); score D quantifies restricted, repetitive, and stereotyped patterns of behavior and interests.

MRI scans: Perfusion images measuring cerebral blood flow (CBF) at rest were acquired for all participants using a 3D pulsed continuous arterial spin labelling (ASL) sequence with spiral filling of the K space (TR/TE: 4428/10.5 ms, Post Labeling Delay: 1025 ms, flip angle: 155°, matrix size: 128 x 128 , field of view: 24 x 24 cm, with 34 axial slices at a thickness of 4 mm). In addition, all participants underwent a 3D T1-weighted FSPGR sequence (TR/TE: 16.4/7.2 ms, flip angle 13°, matrix size: 512 x 512, field of view: 22 x 22 cm, with 228 axial slices at a thickness of 0.6 mm). All scans were acquired with a 1.5 Tesla (Signa General Electric) scanner at the Necker Hospital, Paris, France.

ASL-MRI: Structural T1-weighted and ASL images were analyzed using SPM8 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) implemented in Matlab (Mathworks Inc., Sherborn, MA, USA). Briefly, structural T1 images were segmented into grey matter, white matter and cerebrospinal fluid using the cat12 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>). The ASL images were co-registered to the corresponding native grey matter images and spatially

normalized to the MNI space using the deformation matrices from the segmentation process. The resulting ASL images were smoothed using an isotropic Gaussian filter of 10 mm.

Statistical analyses:

Three statistical analyses were performed. First, a voxel-by-voxel whole brain group analysis was performed comparing the smoothed and normalized ASL images from 12 children with ASD compared to 28 children with TD, using the framework of the general linear model within SPM8. Further region of interest (ROI) analyses was performed on the superior temporal regions, bilaterally generated with WFU PickAtlas software (Maldjian *et al.*, 2003) and dilated 3 mm. Both analyses were performed on a grey matter mask thresholded to 50% and P values set to 0.05 Family Wise Error (FWE) corrected for multiple comparisons. In addition, a receiver operating characteristic (ROC) curve was generated with the rest CBF values from the cluster identified in the whole brain analysis (R statistical software (<http://cran.r-project.org>)). Secondly, an individual analysis was performed, in which the ASL image of each child with ASD was compared to the ASL images of the control group. Finally, whole brain SPM correlation analyses were performed to study univariate relationships between CBF and ADI-R score.

Results

VII.1.2.2.1 Group Analysis

VII.1.2.2.1.1 Whole brain voxel-by-voxel analysis

Voxel-by-voxel whole brain SPM group analysis revealed a significant hypoperfusion ($t=5.03$, $df=38$, FWE corrected $p<0.05$) in the ASD group localized in the left superior temporal sulcus

(Talairach's x, y, z coordinates: -60 -40 -2). We did not find any significant hypoperfusion in the group of children with TD.

VII.1.2.2.1.2 Regions of interest analysis

Analyses restricted to STG and STS revealed a significant decrease in rest CBF ($p < 0.05$ corrected) in the ASD group compared to TD group bilaterally in the superior temporal sulcus (Figure 1A).

VII.1.2.2.1.3 Receiver operating characteristic (ROC)

The ROC curve analysis revealed an optimal cut-off rest CBF of 76.9 ml/100mg/min. Rest CBF values within the STS lower than the cut-off were observed in 11 out of 12 ASD patients (91.7% sensibility) while only 3 out of 26 TD children had lower than cut-off rest CBF values (88.5% specificity) (Figure 1B-C).

VII.1.2.2.2 Individual Analysis

A significant temporal hypoperfusion ($p < 0.001$ unc) was individually detected in 10 out of 12 children with ASD (83% of positive individual detection). Out of the 12 children with ASD, the temporal hypoperfusion was bilateral in 2 children, located on the right hemisphere in 4 children and on the left hemisphere in 4 children. Figure 2 shows brain regions with significant hypoperfusion in 3 children with left temporal hypoperfusion.

VII.1.2.2.3 Correlation Analysis

Whole brain correlation analyses between rest CBF and ADI-R score showed significant negative correlation ($p < 0.001$, uncorrected; Talairach's x, y, z coordinates: -50, -68, 24) located in the right superior temporal gyrus; more severe autistic symptoms are associated with lower CBF values in this region. In addition, a significant positive correlation between

ADI-R score and rest CBF in the cerebellum ($p < 0.001$, uncorrected; Talairach's x, y, z coordinates: -3, -52, 20); less severe autistic symptoms are associated with higher CBF values in this region.

VII.1.2.3 Discussion

In the present study we report a significant decrease in rest CBF in children with ASD compared to typically developing (TD) children in superior temporal regions. Indeed, whole brain analysis revealed a significant decreased rest CBF in the left superior temporal sulcus (STS) and a further ROI analysis over both superior temporal regions confirmed a significant bilateral decrease in rest CBF in children with ASD. Moreover, ROC curve analysis of rest CBF values within this region revealed an optimal cut-off value for which 91.7% of children with ASD in this sample were correctly identified as positive (91.7% sensitivity) and 88.5% of TD children were correctly identified as negative (88.5% specificity). The temporal hypoperfusion was detected on an individual basis in 83% of the children with ASD. Finally, we found that ADI-R score, a global index of ASD severity, correlated negatively with rCBF in the right superior temporal gyrus: the more severe the clinical scores, the lower the rCBF in this region, suggesting that right superior temporal hypoperfusion is related to ASD severity. Surprisingly, we found that ADI-R score correlated positively with rCBF in the cerebellum.

These results confirm previous PET and SPECT findings showing rest hypoperfusion in the superior temporal regions in ASD. The results were confirmed at three levels: group, individual and correlation analysis. We therefore show for the first time the possibility to identify rest cortical functioning abnormalities in ASD using a non-invasive MRI-ASL method.

For the last two decades, neuroimaging studies have consistently shown anatomo-functional abnormalities within the STS in ASD. Anatomical studies using voxel based morphometry (VBM) showed reduced grey matter volume in the superior temporal regions (Boddaert *et al.*, 2004; McAlonan *et al.*, 2005; Hadjikhani *et al.*, 2006; Bonilha *et al.*, 2008; Brun *et al.*, 2009; Greimel *et al.*, 2013). Studies using diffusion tensor imaging (DTI) have indicate disrupted structure within white matter tracts in the brain, particularly in tracts connecting the temporal regions (Ameis and Catani, 2015). In addition, a large series of functional MRI (fMRI) studies have described a lack of activation in the STS during socially relevant tasks. Indeed, STS activation is observed in controls when perceiving eye gaze as well as when hearing human voice or performing socially relevant tasks while a lack of activation is described in subjects with ASD (Gervais *et al.*, 2004; Georgescu *et al.*, 2013; Zürcher *et al.*, 2013; von dem Hagen *et al.*, 2014).

Today, we know that the STS is highly implicated in processing social information, ranging from the perception of visual and auditory social-relevant stimuli to the more complex processes of understanding the mental state of others (theory of mind) (Allison *et al.*, 2000; Zilbovicius *et al.*, 2006). Considering that, results showing abnormalities within the STS in ASD became relevant with regards to ASD core symptoms. Indeed, impairments in the social domain are a defining feature of this condition (DSM-V) and we here show that the more severe the impairments are, stronger are abnormalities within the STS.

Here, we present the first evidence of rest CBF abnormalities in ASD, at both group and individual levels, measured with non-invasive MRI. If confirmed in a larger sample and following application of suitable methods, such as multivariate analysis, rest hypoperfusion

within the STS could become a biomarker in ASD for the evaluation of new therapeutic strategies.

VII.1.2.4 Figures and tables

| Characteristic | Mean (SD) [Range] | | P Value |
|----------------|--------------------------|---------------------------|---------------------|
| | ASD (n=12) | TD (n=28) | ASD vs TD (n=40) |
| Sex, F/M | 3/9 | 9/19 | 0.94 |
| Age, yrs. | 11.2 (3.0) [7-16] | 10.1 (2.5) [6-17] | 0.256 |
| IQ | 98 (13.8) [86-124] | 111 (11.1) [89-140] | 0.065 |
| ADI-R score | 42.4 (8.4) [27-54] | NA | NA |

Tab 1. Participant Characteristics

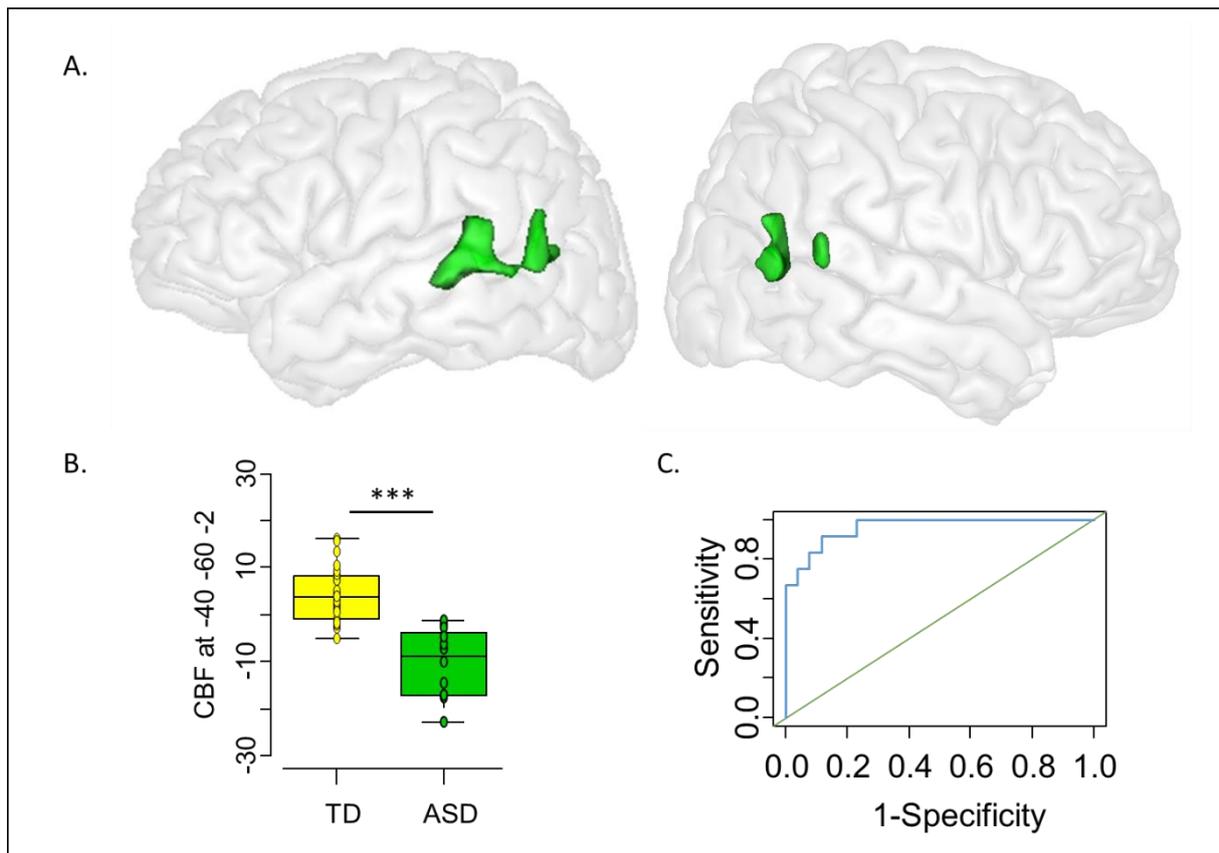


Fig 1. Group analysis revealed a significant rest CBF decrease ($p < 0.05$, FWE corrected for multiple comparisons) in the ASD group compared to TD group bilaterally in the superior temporal sulci. (A) Regions with significant hypoperfusion (green), are superimposed on a rendering of the MNI-152 template average brain. (B) Box plot comparison of CBF signal between ASD and TD groups within the left superior temporal gyrus. (C). ROC curve analysis of rest CBF values within this region revealed an optimal cut-off value for which 91.7% of children with ASD in this sample were correctly identified as positive (91.7% sensibility) and 88.5% of TD children were correctly identified as negative (88.5% specificity).

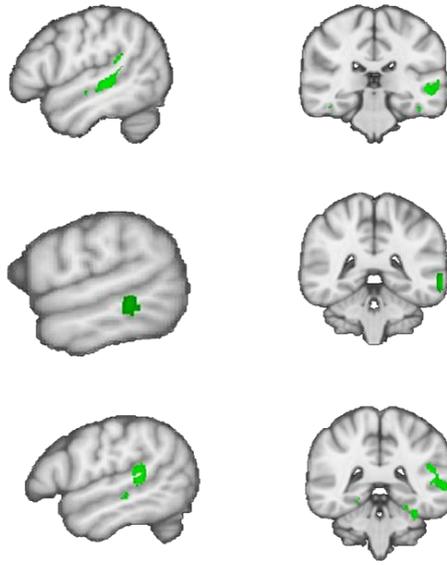


Fig 2. Examples of individual hypoperfusion in ASD patients. Whole brain individual analysis revealed a significant temporal hypoperfusion ($p < 0.001$ unc) in 10 out of 12 PFAC patients (83% positive individual detection).

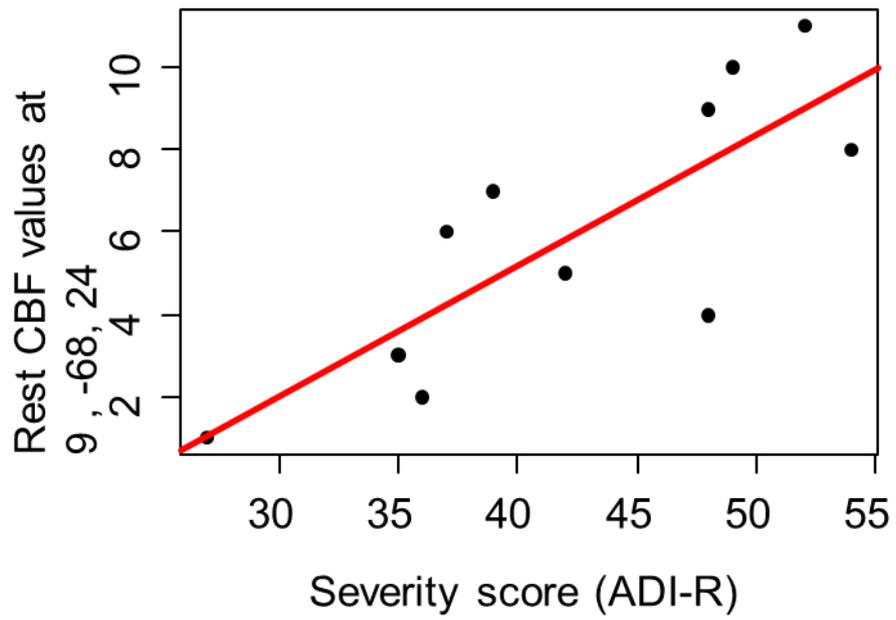


Fig 3. Plot from correlation analysis between ADI-R score and rest CBF values within the right pSTS (9, -68, 24). $p < 0.001$ unc.

VII.1.2.5 References

Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn. Sci.* 2000; 4: 267–278.

Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex* 2015; 62: 158–181.

Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet M-H, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *NeuroImage* 2004; 23: 364–369.

Bonilha L, Cendes F, Rorden C, Eckert M, Dalgalarrrondo P, Li LM, et al. Gray and white matter imbalance--typical structural abnormality underlying classic autism? *Brain Dev.* 2008; 30: 396–401.

Brun CC, Nicolson R, Leporé N, Chou Y-Y, Vidal CN, DeVito TJ, et al. Mapping brain abnormalities in boys with autism. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30: 3887–3900.

Duchesnay E, Cachia A, Boddaert N, Chabane N, Mangin J-F, Martinot J-L, et al. Feature selection and classification of imbalanced datasets: application to PET images of children with autistic spectrum disorders. *NeuroImage* 2011; 57: 1003–1014.

Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DGM. Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1121–1134.

Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, et al. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann. Neurol.* 2005; 58: 466–469.

Georgescu AL, Kuzmanovic B, Schilbach L, Tepest R, Kulbida R, Bente G, et al. Neural correlates of 'social gaze' processing in high-functioning autism under systematic variation of gaze duration. *NeuroImage Clin.* 2013; 3: 340–351.

Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, et al. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 801–802.

Greimel E, Nehr Korn B, Schulte-Rüther M, Fink GR, Nickl-Jockschat T, Herpertz-Dahlmann B, et al. Changes in grey matter development in autism spectrum disorder. *Brain Struct. Funct.* 2013; 218: 929–942.

Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2006; 16: 1276–1282.

von dem Hagen EAH, Stoyanova RS, Rowe JB, Baron-Cohen S, Calder AJ. Direct gaze elicits atypical activation of the theory-of-mind network in autism spectrum conditions. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2014; 24: 1485–1492.

Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *NeuroImage* 2003; 19: 1233–1239.

McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain J. Neurol.* 2005; 128: 268–276.

Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain J. Neurol.* 2000; 123 (Pt 9): 1838–1844.

Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36: 901–942.

Saitovitch A, Bargiacchi A, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N, et al. Social cognition and the superior temporal sulcus: implications in autism. *Rev. Neurol. (Paris)* 2012; 168: 762–770.

Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline J-B, Remy P, Mangin J-F, et al. Temporal Lobe Dysfunction in Childhood Autism: A PET Study. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1988–1993.

Zilbovicius M, Meresse I, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends Neurosci.* 2006; 29: 359–366.

Zürcher NR, Donnelly N, Rogier O, Russo B, Hippolyte L, Hadwin J, et al. It's all in the eyes: subcortical and cortical activation during grotesqueness perception in autism. *PLoS One* 2013; 8: e54313.

VII.1.3 Discussion

Dans cette étude, nous avons montré une diminution significative du DSC au repos chez les enfants avec TSA par rapport aux enfants volontaires sains, dans les régions temporales supérieures. En effet, l'analyse de groupe sur le cerveau entier a révélé une diminution significative du DSC au niveau du STS. L'analyse en ROI sur les régions temporales supérieures a confirmé une diminution significative bilatérale du DSC chez les enfants avec TSA. En outre, l'analyse de la courbe ROC a révélé une valeur seuil optimale pour laquelle 91,7 % des enfants avec TSA ont été correctement identifiés comme positifs (91,7 % de sensibilité) et 88,5 % des enfants avec DT ont été correctement identifiés comme négatifs (spécificité de 88,5 %). Lors des analyses individuelles, l'hypoperfusion temporale a été détectée chez 83 % des enfants avec TSA. Enfin, une corrélation négative a été mise en évidence entre le score de l'ADI-R, un indice global de sévérité ASD et le DSC au repos dans le gyrus temporal supérieur droit : plus les scores cliniques sont sévères, plus le DSC est faible dans cette région, ce qui suggère que l'hypoperfusion temporale supérieure droite est liée à la sévérité des symptômes des TSA. De façon plus surprenante, une corrélation positive entre le score de l'ADI-R et le DSC au repos a été observé dans le cervelet.

Ces résultats confirment les résultats antérieurs en TEP et en SPECT, montrant une hypoperfusion au repos dans les régions temporales supérieures. Ils ont été confirmés à trois niveaux : l'analyse de groupe, l'analyse individuelle et l'analyse de corrélation.

Comme rapporté dans le chapitre IV de cette thèse, les études en neuro-imagerie ont systématiquement montré des anomalies anatomo-fonctionnelles du STS dans les TSA. Nous savons aujourd'hui que le STS est fortement impliqué dans le traitement de l'information

sociale, allant de la perception de *stimuli* visuels et auditifs à des processus plus complexes de compréhension de l'état mental d'autrui (voir chapitre V). Considérant cela, les résultats montrant des anomalies dans le STS sont pertinents pour l'un des deux symptômes centraux. En effet, les anomalies dans les interactions sociales sont une caractéristique déterminante des TSA (DSM-V) et nous montrons ici que plus les déficiences sont sévères, plus les anomalies du STS sont importantes.

Ainsi, nous présentons la première preuve d'anomalies du DSC au repos dans les TSA, à la fois au niveau du groupe et au niveau individuel, mesurées avec l'IRM, une méthode non invasive. Si ces résultats se confirment avec un échantillon plus important, des analyses adaptées telles que des analyses de classification multi-variées, pourraient permettre d'utiliser l'hypoperfusion du STS au repos comme biomarqueur dans les TSA. Un tel biomarqueur en IRM permettrait notamment l'évaluation objective de l'efficacité de différentes interventions thérapeutiques.

VII.2 ETUDE 2

Developmental trajectories of social perception: a cross-sectional eye-tracking study in ASD and TD

Elza Rechtman¹, Alice Vinçon-Leite¹, Ana Saitovitch¹, Hervé Lemaitre^{1,2}, Nadia Chabane¹, Anne Philippe³, Francis Brunelle¹, Nathalie Boddaert¹ and Monica Zilbovicius¹.

1. INSERM U1000, Department of Pediatric Radiology, Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, University René Descartes, Pres Sorbonne Paris Cité, Institut Imagine and UMR 1163.
2. Faculté de Médecine, Université Paris Sud
3. UMR 1163, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Institute IMAGINE

VII.2.1 Présentation de l'étude 2

L'homme est par nature un animal social. Afin de naviguer dans le monde social, nous passons une grande partie de notre temps à percevoir l'apparence, les actions et les intentions d'autrui (Allison et al., 2000, Isik et al., 2017). Nous regardons et traitons non seulement des informations sur les agents, mais aussi sur les interactions sociales entre eux. De plus, contrairement à d'autres mammifères qui perçoivent autrui principalement par l'odorat, les primates humains et non-humains s'appuient principalement sur la vision et le son des autres pour reconnaître leurs congénères, examiner l'environnement social et coordonner leurs interactions sociales (Allman, 1977, Kaas, 2012). Par conséquent, les visages et les voix deviennent une source très riche d'information sociale. L'importance de la capacité à percevoir ces indices est appuyée également par son développement précoce (Hamlin et al., 2007).

Les anomalies de perception sociale sont caractéristiques des TSA (DSM-5, 2013) et font partie des symptômes centraux évalués par les méthodes diagnostiques standardisées (Lord *et al.*, 2000). En effet, des anomalies du contact visuel étaient au cœur de la description princeps de Kanner. Au cours des quinze dernières années, des anomalies de la perception sociale ont été décrit de façon récurrente grâce à l'utilisation de la méthode d'*eye-tracking* (voir chapitre II). Dans leur étude princeps, Klin et al. 2002 ont étudié les *patterns* de visualisation de 15 adultes et adolescents avec TSA et de sujets témoins. Les participants ont regardé des extraits du film "Qui a peur de Virginia Woolf?", montrant une interaction sociale entre 4 personnages. Les résultats ont montré des *patterns* anormaux de perception sociale visuelle dans les TSA avec une diminution de la saillance des yeux et une augmentation de la saillance de la bouche, du corps et des objets (Klin et al., 2002).

Depuis, la majorité des études récentes en eye-tracking ont confirmé les anomalies de perception sociale à la fois chez les enfants, les adolescents et les adultes avec TSA (Jones et al., 2008, Klin et al., 2009, Pierce et al. al., 2011, 2016, Annaz et al., 2012, Jones et Klin, 2013, Saitovitch et al., 2013, Fujisawa et al., 2014, Constantino et al., 2017). Puisque ces anomalies ont été détectées dans tous les groupes d'âge, ces résultats suggèrent des trajectoires de développement social atypiques et soulignent l'importance de prendre en compte différents stades de développement lors de l'exploration des déficiences sociales dans les TSA. En effet, contrairement aux troubles psychiatriques qui se manifestent à l'âge adulte avec un tableau clinique plus ou moins stable (par exemple la schizophrénie ou les troubles bipolaires), les symptômes de des troubles neuro-développementaux évoluent avec le temps (les acquisitions peuvent être absentes, retardées ou dysfonctionnelles selon l'âge du patient). Compte tenu de cette caractéristique de développement des TSA, il est important de considérer l'évolution des comportements au fil du temps. Cependant, jusqu'à présent, des études utilisant l'eye-tracking ont été menées sur des échantillons d'âge restreint et n'ont pas investigué les trajectoires développementales des déficits de perception sociale dans les TSA et les différences par rapport au développement typique.

Des études portant sur des larges tranches d'âge, basés sur des échantillons plus importants et sur des mesures quantitatives et objectives sont nécessaires pour comprendre le développement social des TSA ainsi que son déraillement par rapport au développement typique (DT). Ainsi, dans cette étude nous avons utilisé l'*eye-tracking* pour investiguer la perception sociale sur un grand échantillon d'individus (n=163), avec TSA et avec développement typique, dans une tranche d'âge allant de la petite enfance à l'âge adulte (2 à 30 ans), en utilisant les mêmes stimuli pour tous les groupes d'âge.

Au total, 163 individus ont participé à cette étude : 61 individus avec TSA (7 filles, âge = 12,5 ± 7,2 ans, allant de 2,3 à 29,4 ans) et 102 individus avec un DT (29 filles, âge = 16,8 ± 7,3 ans, allant de 2,6 to 30,8 ans). L'*eye-tracking* a été réalisée en utilisant des *stimuli* présentant des scènes sociales avec deux personnages engagés dans une interaction sociale (extraites du film « Le Petit Nicolas »). Le temps de visualisation a été analysé avec des régions d'intérêt dynamique (Aoi) générées au niveau du visage, des yeux et de la bouche des personnages et au niveau de l'arrière-plan non-social. Premièrement, nous avons réalisé des analyses de comparaisons de groupes sur le temps que les participants passent à regarder chaque Aoi. Ensuite, afin d'étudier l'évolution du pattern de regard avec l'âge nous avons réalisé des régressions linéaire et des analyses de corrélation entre le temps passé dans chaque Aoi et l'âge.

VII.2.2 Developmental trajectories of social perception: a cross-sectional eye-tracking study in typical development and autism spectrum disorder

VII.2.2.1 Introduction

Humans are highly social beings. In order to navigate the social world, we spend a large amount of time perceiving the appearance, actions, and intentions of others (Allison *et al.*, 2000; Isik *et al.*, 2017). We see and processes not only information about agents, but also about social interactions between them. In addition, unlike other mammals which perceive other mainly by the sense of smell, human and other primates rely primarily on sight and sound of others to recognize their conspecifics, examine their social environment and coordinate their social interactions (Allman, 1977, Kaas, 2012). Therefore, faces and voices become a highly relevant source of social information. The importance of perceiving these aspects is highlighted by its early development (Hamlin *et al.*, 2007).

Autism spectrum disorder (ASD) is an early neurodevelopmental disorder in which deficits in social interaction are a defining feature (DSM-5, 2013). Indeed, since its first description by Kanner, diminished eye contact and reduced looking at others are hallmark symptoms of ASD (Klin *et al.*, 2015). For the last 15 years, eye-tracking methodology has allowed to better describe social perception deficits in ASD.

Eye-tracking allows an objective analysis of gaze pattern when viewing naturalistic situations of social interactions. In their landmark study, Klin *et al.* 2002 studied spontaneous viewing patterns of 15 adults and adolescents with ASD and control subjects. Participants watched clips from the film “Who's Afraid of Virginia Woolf?” displaying an interaction between 4 characters involved in a content-rich social situation. Results showed abnormal patterns of

social visual pursuit in ASD with reduced salience of eyes and increased salience of mouths, bodies, and objects (Klin *et al.*, 2002).

Since then, the majority of recent eye-tracking studies have confirmed social perception abnormalities in newborns, toddlers, adolescents and adults with ASD (Jones *et al.*, 2008; Klin *et al.*, 2009; Nakano *et al.*, 2010; Pierce *et al.*, 2011; Annaz *et al.*, 2012; Jones and Klin, 2013; Saitovitch *et al.*, 2013; Fujisawa *et al.*, 2014; Pierce *et al.*, 2016; Constantino *et al.*, 2017). Because these abnormalities have been detected in all age groups, these findings suggest atypical social developmental trajectories across the lifespan and highlight the importance of taking different developmental stages into account when exploring social impairments in ASD. Indeed, unlike adult psychiatric disorders, manifesting generally as a stable clinical picture (for example schizophrenia or bipolar disorders), neuro-developmental disorders symptoms inevitably evolve with time (acquisitions may be absent, delayed or dysfunctional according to the patient age). Given this developmental characteristic of ASD, it is important to consider the evolution of behaviors across time when describing clinical features. However, up until now, studies using eye-tracking have been conducted on narrow age-range sample and did not investigate developmental trajectories of social perception deficits in ASD across the lifespan.

Wide age-range studies and larger sample sizes studies, using quantitative and objective measures, are necessary to understand social development in ASD as well as its derailment from typical development (TD). Therefore, here we used eye-tracking to perform a wide-sample cross-sectional assessment of social perception behavior in participants with ASD and with TD, aged 2 to 30 years old, using the same social stimuli in all age-groups.

VII.2.2.2 Materials and methods

VII.2.2.2.1 Participants

Overall, 163 individuals aged 2 to 30 years participated in this study. The ASD group consisted of 61 individuals (7 girls, age = 12.5 ± 7.2 ; range 2.3 to 29.4 years old) and the typically developing (TD) group consisted of 102 individuals (29 girls, age = 16.8 ± 7.3 ; range 2.6 to 30.8 years old). Participants with ASD were diagnosed according to the DSM-IV or DSM-5 and ADI-R criteria for autism. The study was performed in accordance with ethical and legal guidelines. Necker Hospital Ethics Committee approved the study and all participants had written informed consent to participate.

VII.2.2.2.2 Settings

The study was performed using the Tobii™ T120 eye tracker equipment. The eye-tracking system is completely noninvasive with little indication that eye movements were being tracked and with no artificial constraints of the head or body movements. The system tracked both eyes to a rated accuracy of 0.5° with a sampling rate of 60 Hz. The Tobii™ was connected to a HP Pavilion laptop computer. Participants were individually tested and were seated facing the eye-tracker monitor at approximately 60 cm; the experimenter sat next to the participant to control the computer without interfering with the viewing behavior. A calibration test consisting of 5 registration points was performed before each set of stimuli. The calibration test was repeated if the examiner considered one of the 5 points not valid according to the eye-tracker criteria (recorded gaze extrapolating the limits of the calibration-designed area or the absence of recording for one of the 5 points). All participants matched general recording quality criteria, based on the amount of valid and missing data, as indicated by Tobii Studio™

software. Stimuli creation, calibration procedures, data acquisition and visualization were performed using the Tobii Studio™ software (Saitovitch *et al.*, 2013).

VII.2.2.2.3 Stimuli

To have the most ecological and naturalistic stimuli set, we have deliberately used movies fragments extracted from French commercial films (25 fps). A total of 5 movie clips, 10 s each, were selected and assembled together. Clips displayed social scenes with 2 characters engaged in peer to peer social interactions (Le Petit Nicolas®) (Figure 1). Factors as scene background and characters' position were not controlled for (Saitovitch *et al.*, 2016).

VII.2.2.2.4 Statistical analysis

Gaze pattern was analyzed with dynamic area of interest (Aoi) allowing "frame by frame" measurements. For each movie fragment, the following dynamic Aois were selected for analysis: the faces, eyes and mouths of characters and the non-social background. Viewing time was defined as the interval of time between the first fixation on the Aoi and the next fixation outside the Aoi (a fixation event was defined as such by the Tobii fixation filter based on 0.42 pixels/ms threshold.). Viewing time in each Aoi was recorded using the Tobii Studio™ software and was pooled together from all fragments, providing a total viewing time score in each Aoi per participant.

VII.2.2.2.4.1 Comparison analysis

We first performed a two-way repeated measures ANOVA, with viewing time as the dependent variable and group (ASD / TD) and Aoi (face / non-social background/ eyes/ mouth) as independent variables, controlling for age. An Aoi by group interaction was investigated. In addition, we performed t-test comparison between groups on viewing time to each Aoi.

Finally, a receiver operating characteristic (ROC) curve was generated for every Aol, in order to determine whether a specific percentage of viewing time to each Aol could well discriminate ASD patients from TD participants.

VII.2.2.2.4.2 Correlation analysis

In order to assess influence of age on gaze pattern, we performed a linear regression analysis on each Aol, with viewing time as the dependent variable and age and group (ASD / TD) as independent variables. In addition, we performed a correlation analysis between age and viewing time for each group in each Aol. All statistics were performed with R statistical software (<http://cran.r-project.org>).

VII.2.2.3 Results

VII.2.2.3.1 Group comparison analysis

Repeated-measures ANOVA comparing TD and ASD groups showed an interaction between Aol (face / non-social background/ eyes/ mouth) and group (TD /ASD) on viewing time ($F_{3,644} = 20.02, p = 2.05e^{-16}$). Indeed, a significant reduced viewing time was observed in the eyes ($t_{1,161} = 3.16, p < .01$) and in the face ($t_{1,161} = 6.38, p < .001$) of characters in the ASD group compared to TD group. In addition, a significant increase in viewing time was observed to the non-social background in the ASD group compared to TD group ($t_{1,161} = -6.38, p < .001$). No difference was observed between ASD and TD groups for the mouth Aol ($t_{1,161} = -0.01, p = .98$) (figure 1). The ROC curve analysis on viewing time to the face and the non-social background revealed an optimal cut-off of 84.8%. Lower than cut-off viewing time to faces were observed in 37 out of 61 ASD patients (61% sensibility) while only 7 out of 102 TD participants had lower than cut-off viewing time (94% specificity). The ROC curve analysis on viewing time to the eyes

revealed an optimal cut-off of 48.5%. Lower than cut-off viewing time to eyes were observed in 44 out of 61 ASD patients (72% sensibility) while 48 out of 102 TD participants had lower than cut-off viewing time (47% specificity). The ROC curve analysis on viewing time to the mouth did not revealed an optimal cut-off that could discriminate groups (Figure 2).

VII.2.2.3.2 Correlation analysis

Linear regression analysis comparing viewing time to the faces of characters (and the non-social background) showed an interaction between age and group ($t_{3,159} = 3.18, p < .01$), meaning that the slope of the line in the ASD group differs significantly from the slope in the TD group. This result suggests that age has a greater effect on viewing time to faces of characters in ASD than in TD. Indeed, a significant positive correlation between viewing time to the faces of characters and participants age was observed in both TD group ($r_{1,100} = .35, p < .001$) and in ASD group ($r_{1,59} = .40, p < .01$).

In order to further characterize age effect on viewing time to the face, we have performed group comparisons between ASD and TD in 4 different age sub-groups: toddlers and children (2 to 6 years old), preadolescences (7 to 12 years old), adolescences (13 to 18 years old) and adults (19 to 30 years old). Results show significant reduced viewing time to the face of characters in ASD compared to TD in all age sub-groups: toddlers and children ($p=.0001$), preadolescences ($p=.005$), adolescences ($p=.02$), and adults ($p=.009$). (figure 3A-B).

No interaction between age and group was observed when viewing time to the eyes of characters was analyzed ($t_{3,159} = .59, p = .55$). Nevertheless, a significant positive correlation between viewing time to the eyes of characters and participants age was observed in both TD group ($r_{1,100} = .25, p < .05$) and in ASD group ($r_{1,59} = .27, p < .05$) (figure 3B), indicating that the

slope in the ASD group is similar to the slope in the TD group. This result suggests that age has a similar effect on viewing time to the eyes of characters in ASD and in TD. No interaction between age and group was observed when viewing time to the mouth of characters was analyzed ($t_{3,159} = .80, p = .42$). In addition, no correlation between viewing time to the mouth of characters and participants age was observed neither in TD group ($r_{1,100} = -.07, p = 0.49$) nor in ASD group ($r_{1,59} = .01, p = .91$) (figure 3C).

Since the adjusted R^2 value was rather low in the model with the age-related linear effect ($R^2 = .15$), an additional model including the age-related linear and quadratic effects was performed on viewing time to faces of characters in the ASD group. Results showed that, while in the TD group data best fitted an age-related linear model ($R^2 = .35$), in the ASD group data best fitted an age-related linear and quadratic model ($R^2 = .31$) (figure 3D).

VII.2.2.4 Discussion

To our knowledge, the present study represents the widest age-range investigation to date of developmental trajectories of social perception, in typical development and in ASD, measured by a quantitative and observer-independent technique. Earlier eye-tracking studies have reported social perception abnormalities in ASD, always in regards to specific age sub-groups. In addition, stimuli were adapted for each studied age range, and comparison across ages have not been performed. Our findings, using the same stimuli in a wide age-range sample, confirm social perception deficits in ASD compared to TD, as reported in earlier studies (Pelphrey *et al.*, 2002; Klin *et al.*, 2009; Pierce *et al.*, 2011): significant reduced viewing time to eyes and faces of characters and a significant increase in viewing time to the non-social background.

Importantly, our study's design allowed to investigate developmental trajectories of social perception in ASD and in typical development. Three distinct patterns can be identified, one for each region of interest. The first pattern observed in both groups, ASD and TD, is an age-related increase in time spent looking at faces. However, as shown in figure 3A and confirmed by linear regression analysis, age has a greater effect on viewing time to faces of characters in ASD than in TD. In TD, even though we observe an increase with age in time spent looking at faces, an already high level is present from early childhood. The mirror image of this pattern was observed for the non-social background, with age-related decrease in time spent looking at the non-social background in both groups, but with a greater effect of age in ASD than in TD. Finally, another interesting finding is that a linear model seems to better explain increasing time spent looking at faces in TD but not in ASD. These findings highlight once again the different relationship between age and face perception behavior in ASD compared to TD.

The second pattern observed in both groups, ASD and TD, is age-related increase in time spent looking at eyes. As shown in figure 3B (parallel slope lines) and confirmed with a linear regression analysis, age has the same effect on viewing time to eyes of characters in both ASD and TD groups. This suggests that the social behavior of looking to eyes or faces may have different developmental paths. Interestingly, in the TD group data shows greater variability, from an early age, in the behavior of looking to the eyes than to faces.

Finally, the third pattern observed in both groups, ASD and TD, is no age effect in time spent looking at the mouths. Mouth fixations in young TD children may be related to language development (Young *et al.*, 2009). Indeed, it has been reported that in typical development children look to mouths more than adults, especially during speech (Nakano *et al.*, 2010). Our

finding did not reveal this tendency. This might be due to the short length of our stimuli (10 sec), measuring a more automatic process of perception and preventing speech-related context analysis.

Our findings of an increasing time spent looking at social relevant cues during typical development are in line with earlier reports and suggests typical social expertise. Indeed, typically developing babies prefer to look to faces of others from the first days of life (Farroni *et al.*, 2002) and by three months they look more at a person's face than elsewhere on the body (Haith *et al.*, 1977). However, more complex social processes, such as face recognition (McKone *et al.*, 2012) and emotional expression (Herba and Phillips, 2004), appear later in childhood (Pascalis *et al.*, 2011; Cohen Kadosh *et al.*, 2013). Our results support these previous findings and suggest that evolving social expertise across development may be guided by a more basic behavior of looking longer at social relevant cues.

Surprisingly, even though social development is severely altered in ASD (Jones and Klin, 2013; Klin *et al.*, 2015), our results demonstrate an increase in time spent perceiving social cues across age in ASD. These results might reflect an improvement in social perception deficits in ASD across time as a result of early interventions being more common in the last 15 years. Unfortunately, our data did not include information about intervention strategies applied to participants and thus this hypothesis cannot be verified in our sample. Longitudinal eye-tracking studies including patient intervention history as a variable are needed for further understanding of these patterns.

An interesting clue, however, might come from the comparison of viewing time to faces of characters between ASD and TD in the different age sub-groups. As a matter of fact, even

though significant reduced viewing time to faces was observed in all ages, differences between ASD and TD seem to decrease with age: $p=.0001$ in childhood, $p=.005$ in preadolescence and $p=.02$ in adolescence. In contrast, difference between adults with ASD and TD don't follow this trend and are more significant than in adolescents ($p=.009$). These results could reflect an attenuation of ASD difficulties in looking to the faces associated with the more extensive use of early interventions in recent years. Results adults further support this proposition since subjects in this older group were diagnosed in the late 80' and early 90', when early interventions for ASD were still rare.

The present study was based on a cross-sectional design. As a result, although it suggests an association between age and social perception performances, the conclusions drawn regarding age trends will need to be further investigated using a longitudinal follow-up design, controlling for the effects of intervention on social perception.

VII.2.2.5 Figures and tables

| Characteristic | Mean (SD) [Range] | | P Value |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|----------------------|
| | ASD (n=61) | TD (n=102) | ASD vs TD (n=163) |
| Sex, F/M | 7/54 | 29/73 | 0.03 |
| Age, yrs. | 12.5 (7.1) [2.3-29.4] | 16.8 (7.3) [2.6-30.8] | <0.001 |
| IQ | 87 (28.8) [31-143] | 110 (11.0) [86-140] | <0.001 |
| ADI-R score | 43 (10.9) [21-64] | NA | NA |

Tab 1. Participant Characteristics

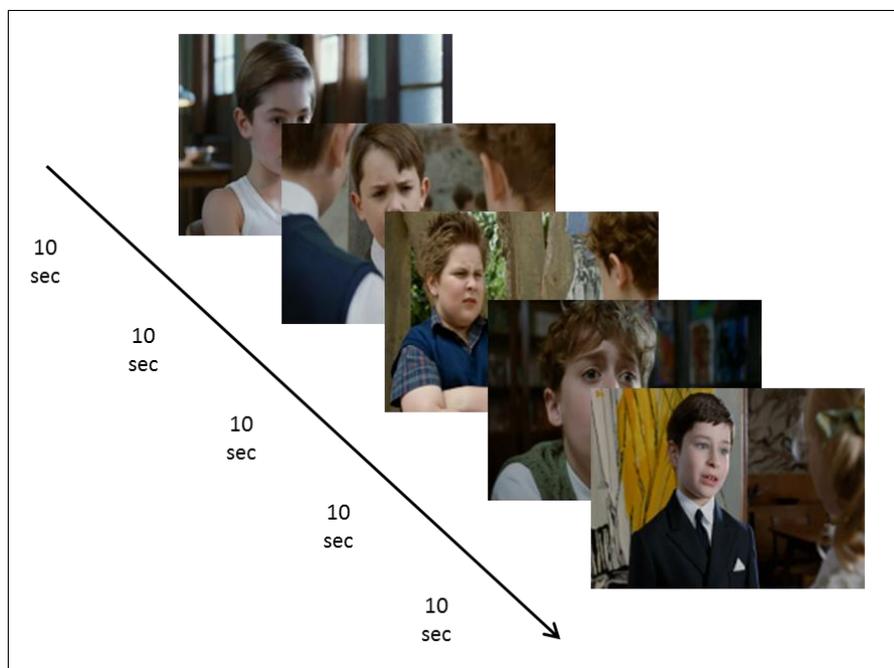


Fig 1. Stimuli set: a total of 5 movie fragments, 10s each, displaying social scenes with 2 characters engaged in peer to peer social interactions (Le Petit Nicolas®) were selected

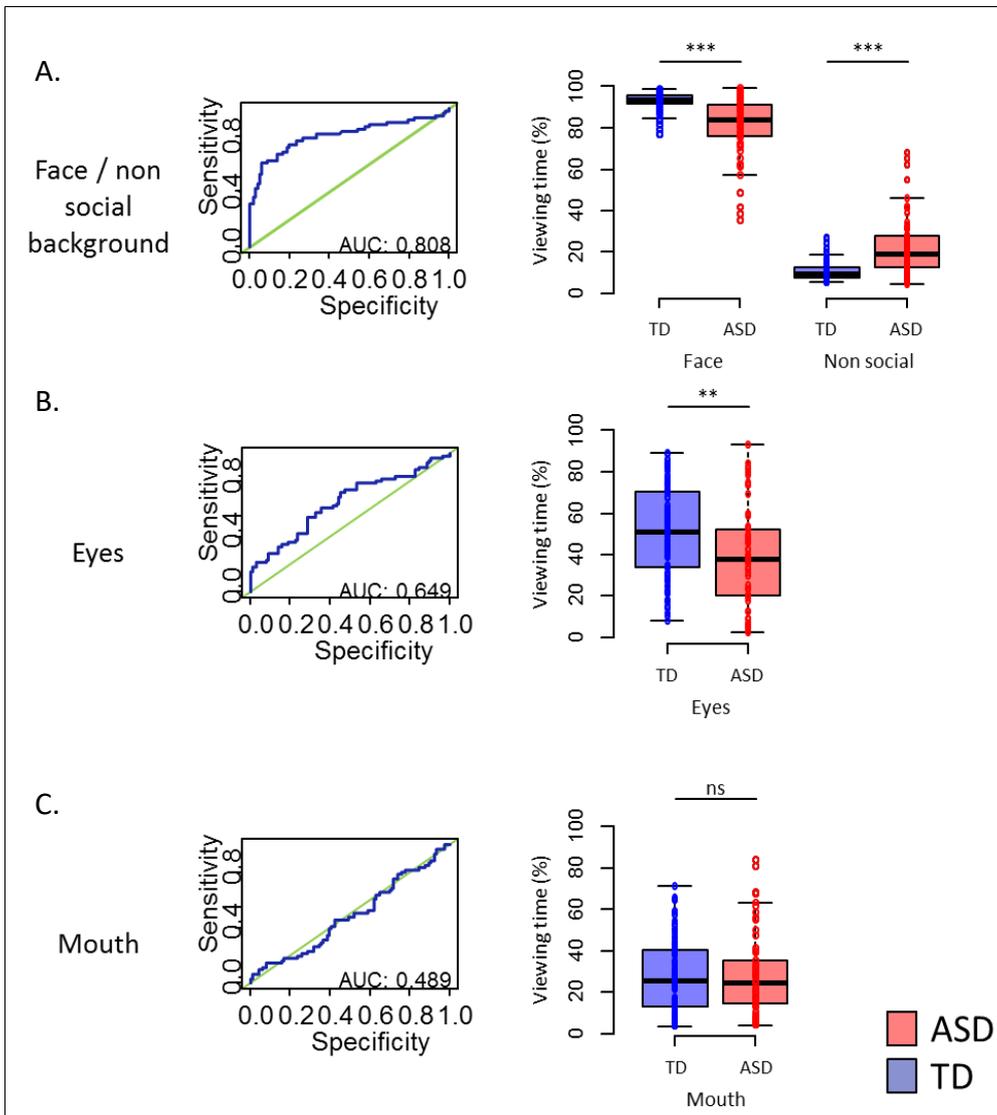


Fig 2. Group comparison analysis. (A) Significant reduced viewing time to the faces and increased viewing time to the non-social background in participants with ASD. Area under the curve = 0.808; (B) significant reduced viewing time to the eyes in participants with ASD. Area under the curve = 0.649; (C) no significant differences between participants with ASD and controls in viewing time to the mouth. Area under the curve = 0.489.

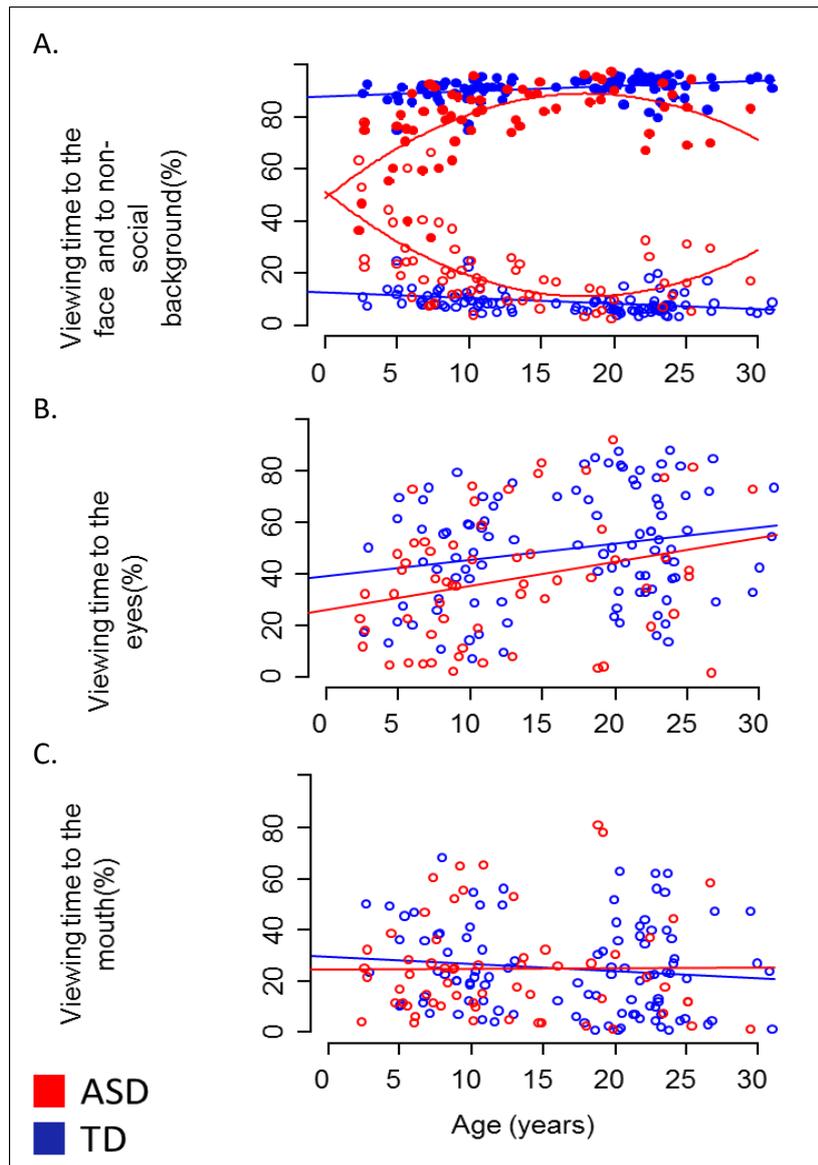


Fig 3. Three distinct patterns identified by correlation analysis. (A) an age-related increase in time spent looking at faces differs between groups; (B) an age-related increase in time spent looking at eyes similar in both groups; (C) no age-related changes in time spent looking at mouth in both groups.

| | Toddlers and children (2 to 6 years old) | Preadolescents (7 to 12 years old) | Adolescents (13 to 18 years old) | Adults (19 to 30 years old) | Total |
|---------|--|------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------|---------------|
| P value | ***p=0,0001 | **p=0,005 | *p=0,02 | **p=0,009 | ***p= 1,9e-08 |

Tab 2. Differences in significance levels of viewing time to the face in each age sub-group

VII.2.2.6 References

- Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn. Sci.* 2000; 4: 267–278.
- Annaz D, Campbell R, Coleman M, Milne E, Swettenham J. Young children with autism spectrum disorder do not preferentially attend to biological motion. *J. Autism Dev. Disord.* 2012; 42: 401–408.
- Cohen Kadosh K, Johnson MH, Dick F, Cohen Kadosh R, Blakemore S-J. Effects of Age, Task Performance, and Structural Brain Development on Face Processing. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 2013; 23: 1630–1642.
- Constantino JN, Kennon-McGill S, Weichselbaum C, Marrus N, Haider A, Glowinski AL, et al. Infant viewing of social scenes is under genetic control and is atypical in autism. *Nature* 2017; 547: 340–344.
- DSM-5. American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) fifth. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.
- Farroni T, Csibra G, Simion F, Johnson MH. Eye contact detection in humans from birth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99: 9602–9605.
- Fujisawa TX, Tanaka S, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. Visual attention for social information and salivary oxytocin levels in preschool children with autism spectrum disorders: an eye-tracking study. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 295.
- Haith MM, Bergman T, Moore MJ. Eye contact and face scanning in early infancy. *Science* 1977; 198: 853–855.
- Hamlin JK, Wynn K, Bloom P. Social evaluation by preverbal infants. *Nature* 2007; 450: 557–559.
- Isik L, Koldewyn K, Beeler D, Kanwisher N. Perceiving social interactions in the posterior superior temporal sulcus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2017; 114: E9145–E9152.
- Jones W, Carr K, Klin A. Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 946–954.
- Jones W, Klin A. Attention to Eyes is Present But in Decline in 2–6 Month-Olds Later Diagnosed with Autism. *Nature* 2013; 504: 427–431.

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

Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to nonsocial contingencies rather than biological motion. *Nature* 2009; 459: 257–261.

Klin A, Shultz S, Jones W. Social visual engagement in infants and toddlers with autism: Early developmental transitions and a model of pathogenesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 0: 189–203.

Nakano T, Tanaka K, Endo Y, Yamane Y, Yamamoto T, Nakano Y, et al. Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behaviour. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2010; 277: 2935–2943.

Pascalis O, de Viviés X de M, Anzures G, Quinn PC, Slater AM, Tanaka JW, et al. Development of Face Processing. *Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci.* 2011; 2: 666–675.

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

Pierce K, Conant D, Hazin R, Stoner R, Desmond J. Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68: 101–109.

Pierce K, Marinero S, Hazin R, McKenna B, Barnes CC, Malige A. Eye Tracking Reveals Abnormal Visual Preference for Geometric Images as an Early Biomarker of an Autism Spectrum Disorder Subtype Associated With Increased Symptom Severity. *Biol. Psychiatry* 2016; 79: 657–666.

Saitovitch A, Bargiacchi A, Chabane N, Phillipe A, Brunelle F, Boddaert N, et al. Studying gaze abnormalities in autism: Which type of stimulus to use? [Internet]. 2013; 2013 Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=29770>

Saitovitch A, Popa T, Lemaitre H, Rechtman E, Lamy J-C, Grévent D, et al. Tuning Eye-Gaze Perception by Transitory STS Inhibition. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 2016; 26: 2823–2831.

Young GS, Merin N, Rogers SJ, Ozonoff S. Gaze behavior and affect at 6 months: predicting clinical outcomes and language development in typically developing infants and infants at risk for autism. *Dev. Sci.* 2009; 12: 798–814.

VII.2.3 Discussion

À notre connaissance, cette étude représente la plus vaste investigation de trajectoires développementales de la perception sociale, dans le développement typique et dans les TSA, mesurée par une technique quantitative et observateur-indépendante. Les études précédentes en *eye-tracking* ont mis en évidence des anomalies de perception sociale dans les TSA, toujours dans des groupes d'âge spécifiques. En outre, les stimuli de ces études ont été adaptés pour la tranche d'âge étudiée et aucune comparaison entre les âges n'a été effectuée. Nos résultats, en utilisant les mêmes stimuli dans un large échantillon et dans une large tranche d'âge, confirment les déficits de perception sociale des TSA par rapport au DT (Pelby et al., 2002, Killer et al., 2011) : une diminution significative du temps de visualisation des yeux et des visages et une augmentation significative du temps de visualisation du fond non-social.

Par ailleurs, le design de cette étude a permis d'évaluer les trajectoires de développement de la perception sociale dans les TSA et dans le développement typique. Ainsi, trois *patterns* distincts ont été identifiés, un pour chaque région d'intérêt. Le premier *pattern* observé dans les deux groupes, TSA et DT, est une augmentation du temps passé à regarder les visages avec l'âge. Cependant, comme le montre la figure 3A et confirme l'analyse de régression linéaire, l'âge a un effet plus important sur le temps de visualisation des visages dans les TSA que dans le DT. Même si nous observons une augmentation avec l'âge dans le temps passé à regarder les visages dans le DT, un niveau déjà élevé est présent dès la petite enfance. L'image miroir de ce *pattern* a été observée dans l'arrière-plan non social, avec une diminution du temps passé à le regarder chez les deux groupes, mais avec un effet plus important de l'âge chez les TSA que chez les DT. Enfin, un autre résultat intéressant est qu'un modèle linéaire semble

mieux expliquer le temps passé à regarder les visages des DT mais pas des TSA. Ces résultats mettent en évidence une fois de plus la relation différente entre l'âge et le comportement de perception du visage dans les TSA par rapport aux DT.

Le deuxième *pattern* observé dans les deux groupes, TSA et DT, est l'augmentation du temps passé à regarder les yeux avec l'âge. Comme le montre la figure 3B (pentes parallèles des deux courbes) et confirme l'analyse de régression linéaire, l'âge a le même effet sur le temps de visualisation des yeux dans les deux groupes. Cela suggère que le regard vers les yeux peut avoir des voies de développement différentes que le regard vers les visages. Il est intéressant de noter que dans le groupe DT, les données montrent une plus grande variabilité dans le comportement de perception des yeux que dans le comportement de perception des visages.

Enfin, le troisième *pattern* observé dans les deux groupes, TSA et DT, est que l'âge n'a pas d'effet sur le temps passé à regarder la bouche. Le regard vers la bouche chez les jeunes enfants avec DT peut être lié au développement du langage (Young et al., 2009). En effet, il a été rapporté que dans le développement typique, les enfants regardent davantage la bouche par rapport aux adultes, en particulier pendant le langage (Nakano et al., 2010). Notre résultat n'a pas révélé cette tendance. Cela pourrait être dû à la courte durée de nos stimuli (10 secondes), mesurant un processus de perception plus automatique et empêchant l'analyse contextuelle liée au langage.

Nos résultats concernant le développement typique, montrant une augmentation avec l'âge du temps passé à regarder des indices sociaux, sont cohérents avec des études précédentes et suggèrent un processus d'expertise sociale typique. En effet, les enfants avec DT préfèrent regarder les visages des autres dès les premiers jours de la vie (Farroni et al., 2002).

Cependant, des processus sociaux plus complexes, tels que la reconnaissance de visages (McKone et al., 2012) et de l'expression émotionnelle (Herba et Phillips, 2004), apparaissent plus tard dans l'enfance (Pascalis et al., 2011, Cohen Kadosh et al., 2013). Nos résultats appuient ces rapports antérieurs et suggèrent que l'évolution de l'expertise sociale à travers le développement pourrait être guidée par un comportement plus fondamental consistant à regarder plus longuement les indices sociaux.

Curieusement, même si le développement social est sévèrement atteint dans les TSA (Jones et Klin, 2013, Klin et al., 2015), nos résultats démontrent une augmentation du temps passé à percevoir les indices sociaux avec l'âge. Ces résultats pourraient refléter une amélioration des déficits de perception sociale dans les TSA du fait que des interventions précoces sont plus fréquentes depuis une quinzaine d'années. Malheureusement, nos données ne comprenaient pas d'informations sur les interventions thérapeutiques chez les participants et ainsi cette hypothèse ne peut pas être vérifiée dans notre échantillon. Des études d'eye-tracking longitudinales, tenant compte des antécédents d'intervention thérapeutique des patients, sont nécessaires pour mieux comprendre ces tendances.

Cependant, une indication intéressante vient de l'analyse du temps de visualisation des visages par sous-groupes d'âge. En effet, même si une diminution significative du regard vers les visages a été observée à tous les âges, les différences entre les TSA et DT semblent devenir moins importantes avec l'âge: $p = 0,0001$ chez l'enfant, $p = 0,005$ en préadolescence et $p = 0,02$ chez les adolescents. En revanche, la différence entre les adultes avec TSA et DT ne suit pas cette tendance et est plus significatives que chez les adolescents ($p = 0,009$). Ces résultats renforcent l'hypothèse d'une atténuation des difficultés de TSA associés à l'utilisation plus

répandue d'interventions précoces au cours des dernières années. Les résultats des adultes soutiennent cette proposition, puisque les sujets de ce groupe ont été diagnostiqués à la fin des années 1980 et au début des années 1990, alors que les interventions précoces pour les TSA étaient encore rares.

La présente étude était basée sur une conception transversale. En conséquence, bien que les résultats suggèrent une association entre l'âge et les performances de perception sociale, les conclusions tirées concernant les tendances d'âge devront être étudiées plus profondément en utilisant une conception longitudinale et en contrôlant les effets des interventions thérapeutiques sur la perception sociale.

VII.3 ETUDE 3

Impact of cerebellum compression on social cognition in childhood: Evidence from a series of children with posterior fossa arachnoid cyst (PFAC)

Elza Rechtman¹, Stephanie Puget², Ana Saitovitch¹, Hervé Lemaitre^{1,3}, Jean-Marc Tacchella¹, Jennifer Boisgontier¹, Alice Vinçon-Leite¹, Marie-Laure Cuny^{2,4}, Nathalie Boddaert¹ and Monica Zilbovicius¹.

1. INSERM U1000, Department of Pediatric Radiology, Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, University René Descartes, Pres Sorbonne Paris Cité, Institut Imagine and UMR 1163.
2. Department of pediatric neurosurgery, Hôpital Necker Enfants Malades, AP-HP, University René Descartes, Pres Sorbonne Paris Cité
3. Faculté de Médecine, Université Paris-Sud
4. Laboratory of Memory and Cognition, Institute of Psychology, University Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité; CESP, University Paris-Sud, UVSQ, INSERM 1018, University Paris-Saclay

VII.3.1 Contexte scientifique

VII.3.1.1 Le cervelet : structure et anatomie

Des travaux récents suggèrent que le cervelet des primates a subi un élargissement important au cours de l'évolution afin d'augmenter leur capacité de calcul leur permettant de faire face à un environnement culturel et conceptuel de plus en plus complexe (Weaver, 2005). En effet, le cervelet représente 10 % du volume total du cerveau mais contient plus de neurones que le reste du cerveau, avec la densité cellulaire la plus élevée de toutes les zones du cerveau, environ quatre fois supérieure à celle du néocortex (Herculano-Houzel, 2010). Son arrangement géométrique unique, sa structure relativement simple et ses circuits sophistiqués ont fait l'objet d'études approfondies pendant plus de deux siècles.

Contrairement à celle du cortex cérébral, la cyto-architecture du cortex cérébelleux est remarquablement uniforme. Elle comporte trois couches cellulaires : (1) une couche granulaire intérieure qui contient des corps cellulaires très nombreux et de petite taille appelés cellules granulaires, (2) une couche qui contient uniquement les corps cellulaires des cellules de Purkinje et (3) une couche moléculaire externe qui contient l'arbre dendritique des cellules de Purkinje ainsi que des inter-neurones inhibiteurs (cellules de Golgi, cellules en panier et cellules étoilées). Les axones des cellules granulaires remontent dans la couche moléculaire et forment des longues branches appelées fibres parallèles (Altman and Bayer, 1978). Au-dessous de ces trois couches s'étend la substance blanche cérébelleuse. Elle contient les noyaux cérébelleux profonds ainsi que deux types de fibres afférentes excitatrices (moussues et grimpanes) et les fibres sortantes, exclusivement issues des axones des cellules

de Purkinje. Les axones des cellules de Purkinje projettent dans les noyaux cérébelleux profonds, qui projettent ensuite vers d'autres régions du cerveau.

Morphologiquement, le cervelet est subdivisé en vermis central situé entre deux hémisphères. Les hémisphères, ainsi que le vermis, sont subdivisés en 3 lobes et 10 lobules (I-X). Le lobule VII est subdivisé en Crus I, Crus II et VIIB, et le lobule VIII est divisé en VIIIA et VIIIB (Figure 43).

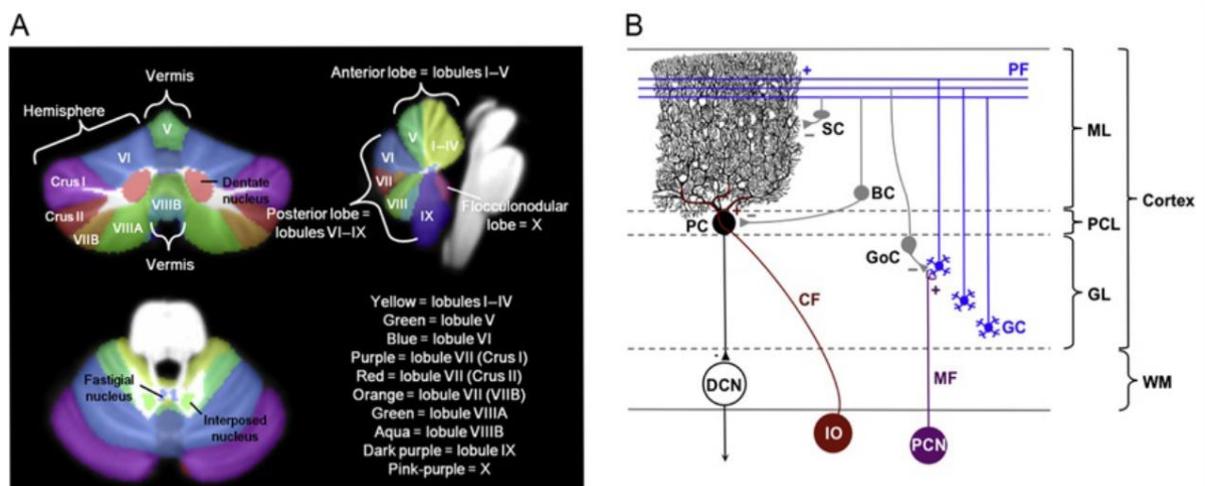


Figure 43. Anatomie du cervelet. (A) Illustration des lobes et des lobules du cervelet, (B) Représentation schématique des types de cellules cérébelleuses et des circuits (Becker et al., 2013).

VII.3.1.2 Circuits cérébro-cérébelleux

Le cervelet est largement connecté à la majorité du cortex cérébral, formant des circuits cérébello-thalamo-cortico-pontine-cérébelleux en boucle fermée. De nombreuses études ont montré que les voies afférentes formaient des connexions au niveau du pont et que les voies efférentes projetaient d'abord dans les noyaux cérébelleux profonds, puis dans le thalamus et enfin dans le cortex cérébral (Evarts and Thach, 1969; Kemp and Powell, 1971; Strick, 1985; Schmahmann and Pandya, 1997a). Ce circuit poly-synaptique a rendu l'étude des connexions du cervelet avec le cortex cérébral très complexe puisque dans les techniques classiques de

traçage antérograde et rétrograde, les traceurs ne traversent pas la synapse et ne peuvent donc être utilisées que dans l'étude d'une organisation mono-synaptique. L'émergence des techniques d'imagerie cérébrale dans les années 1980-1990 a fourni un outil essentiel pour l'étude des circuits cérébro-cérébelleux. En effet, différentes régions cérébelleuses ont pu être définies en fonction de leurs *patterns* de connectivité avec le cortex cérébral et la moelle épinière, donnant lieu à une topographie fonctionnelle du cervelet (Stoodley and Schmahmann, 2010).

Les premiers résultats évoquant l'hypothèse d'une organisation régionale des comportements moteurs, cognitifs et limbiques dans le cervelet proviennent des études lésionnelles. Premièrement, il a été montré que des troubles moteurs se produisaient lors de lésions au niveau du lobe antérieur et du lobule VI qui perturbaient la communication entre le cervelet et le cortex moteur (Stoodley *et al.*, 2016). De plus, des troubles cognitifs se produisent lors de lésions des lobules VI et VII (y compris Crus I, Crus II et lobule VIIB), perturbant la modulation cérébelleuse des boucles cognitives avec des cortex associatifs (Koziol *et al.*, 2014). Enfin, des troubles neuropsychiatriques se produisent lors de lésions du vermis qui éliminent le composant cérébelleux des boucles cérébro-cérébello- limbiques (Schmahmann, 2000). En effet, il a été suggéré que le vermis postérieur du cervelet était impliqué dans la modulation émotionnelle (Strata, 2015; Mothersill *et al.*, 2016). Des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle soutiennent l'hypothèse d'une organisation topographique de ces différents réseaux (Stoodley and Schmahmann, 2009; Stoodley, 2012). Cette organisation pourrait fournir un cadre théorique pour l'interprétation des résultats concernant le cervelet dans différents troubles neuro-développementaux, dont les TSA.

VII.3.1.3 Vision moderne du rôle du cervelet

Bien que le cervelet ait traditionnellement été associé à des fonctions motrices telles que la coordination et l'équilibre, un consensus scientifique a émergé au cours des deux dernières décennies concernant l'implication du cervelet dans des fonctions dites « supérieures » telles que la cognition, l'émotion et le langage (Mariën et al. 1996; Riva et Giorgi, 2000; Buckner, 2013; Dickson et al., 2016). En 1998, Schmahmann et Sherman ont publié une étude longitudinale portant sur vingt patients ayant des lésions du cervelet. Ils ont observé chez ces patients un profil spécifique de déficits neuropsychologiques qu'ils ont nommé « le syndrome cognitif affectif cérébelleux » (CCAS) (Schmahmann and Sherman, 1998). Ces déficits ont été caractérisés par une altération des fonctions exécutives (la planification, la fluence verbale, le raisonnement), des difficultés de cognition spatiale (l'organisation visuo-spatiale et la mémoire), des changements de personnalité, un comportement désinhibé et inapproprié et des troubles du langage. Chez trois de ces vingt patients, une mesure du débit sanguin cérébral a été réalisée (deux en SPECT et une en TEP) et les auteurs ont rapporté une hypoperfusion dans les régions pariétale, préfrontale et temporale suite à la lésion du cervelet. Ainsi, ils ont émis l'hypothèse que des « sous-systèmes » hautement spécifiques du circuit cérébro-cérébelleux seraient fortement impliqués dans le traitement de l'information dans différents domaines, qu'ils soient moteurs, sensoriels, cognitifs ou affectifs. Selon eux, l'influx d'informations arrivant et repartant du cervelet le rendrait capable d'intégrer des représentations internes et des *stimuli* externes. La modulation de ces différents sous-systèmes par le cervelet permettrait une meilleure production de comportements moteurs, cognitifs et affectifs. De ce fait, la perte de la composante cérébelleuse de ces circuits

neuronaux produirait une « dysmétrie de la pensée » qui entraînerait le syndrome affectif cognitif cérébelleux (Schmahmann and Pandya, 1991; Koziol *et al.*, 2014).

Des études plus récentes en imagerie fonctionnelle ont confirmé le rôle du cervelet dans les fonctions exécutives (Desmond *et al.*, 2005; Kirschen *et al.*, 2005; Hautzel *et al.*, 2009; Stoodley *et al.*, 2009; Stoodley, 2012), l'apprentissage (Bracha *et al.*, 1997; Molinari *et al.*, 1997; Quintero-Gallego *et al.*, 2006), la mémoire (Ravizza *et al.*, 2006; Ziemus *et al.*, 2007; Ben-Yehudah *et al.*, 2007), l'attention (Corbetta *et al.*, 2002; Golla *et al.*, 2005; Gottwald *et al.*, 2003) et le langage (Baillieux *et al.*, 2006; Silveri *et al.*, 1994).

VII.3.1.4 Cervelet et cognition sociale

Dans la dernière décennie, la grande majorité des études réalisées en neurosciences sur la cognition sociale se sont focalisées sur le cortex cérébral sans prendre en compte le cervelet (Van Overwalle, 2009; Van Overwalle and Baetens, 2009; Molenberghs *et al.*, 2012; Schurz *et al.*, 2014). Alors qu'une masse croissante de données indiquait une association entre des fonctions cognitives et des régions topographiquement distinctes du cervelet (Stoodley and Schmahmann, 2009, 2010), la contribution du cervelet aux processus spécifiquement sociaux a été très peu étudiée.

Comme décrit en détail dans le chapitre « Le cerveau social », les circuits neuronaux sous-jacents à la cognition sociale incluent l'amygdale, le cortex orbito-frontal (OFC), les régions inféro-temporales et le sillon temporal supérieur (STS) en tant que régions clés. Chez l'animal, il a été mis en évidence que le cervelet était incorporé dans ce réseau par des connexions *feed-forward* (projections cortico-ponto-cérébelleuses) et par des connexions *feedback*,

partant du cervelet à travers le thalamus et vers le cortex cérébral (projections cérébello-thalamo-cérébrales) (Schmahmann and Pandya, 1989, 1997b, 1997a; Schmahmann, 1996; Strick *et al.*, 2009). En effet, des résultats d'études neuroanatomiques chez le primate non-humain indiquent des projections directes du STS vers le pont (Brodal, 1978; Glickstein *et al.*, 1985, 1994, Schmahmann and Pandya, 1991, 1992) et du pont vers le cervelet (Brodal, 1979; Pavlova *et al.*, 2015).

Chez l'homme, des résultats récents suggèrent également que le cervelet présente des connexions avec le STS (Sokolov *et al.*, 2012). En effet, comme décrit dans le chapitre « Le cerveau social », les régions temporales supérieures – notamment le STS – sont le carrefour du réseau de perception et de traitement des mouvements biologiques (Bonda *et al.*, 1996; Oram and Perrett, 1996; Pavlova *et al.*, 2004; Pelphrey *et al.*, 2003; Saygin, 2007). Sokolov et ses collègues ont étudié la connectivité cérébro-cérébelleuse au cours d'une tâche de perception de mouvement biologique en combinant l'IRMf avec une analyse de connectivité fonctionnelle et de modélisation

causale dynamique (*Dynamic causal modelling*). Ils ont non seulement montré une activation du cervelet au cours de cette tâche mais également une connectivité fonctionnelle entre le cervelet et le STS postérieur droit. Les auteurs ont suggéré que grâce à la communication avec le

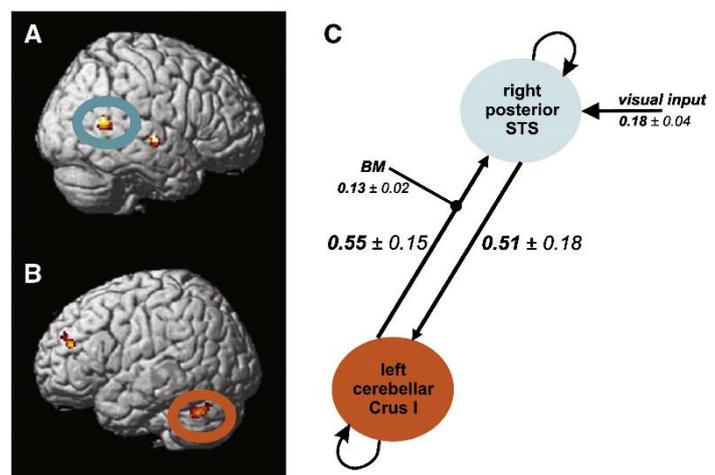


Figure 44. Connectivité cérébro-cérébelleuse pendant l'observation de mouvements biologiques. Une modélisation causale dynamique (*Dynamic causal modelling*) suggère une connectivité fonctionnelle entre le cervelet et le STS postérieur droit (Sokolov *et al.*, 2014)

STS, le cervelet pourrait être impliqué non seulement dans la perception des mouvements biologiques mais dans d'autres tâches comme l'interaction sociale et la théorie de l'esprit. Récemment, la même équipe a montré l'existence d'une boucle structurelle bidirectionnelle entre le cervelet et le STS droit de l'homme (Sokolov *et al.*, 2014) (Figure 44).

L'implication du cervelet dans le processus global de cognition sociale de l'homme a été rapportée dans une série de méta-analyses d'études en IRMf en activation et au repos (Van Overwalle and Baetens, 2009; Van Overwalle *et al.*, 2014, 2015; Van Overwalle and Mariën, 2016). Une activation du cervelet a été rapportée dans des tâches de fausse croyance (Grèzes *et al.*, 2004), de mentalisation (Jack and Pelphey, 2015) et d'imitation (Jack *et al.*, 2011). Des études supplémentaires sont nécessaires pour clarifier si et comment la communication entre le cervelet et le STS pourrait être sous-jacente à d'autres fonctions sociales.

Des études lésionnelles soutiennent également que le cervelet aurait un rôle dans la cognition sociale. Dans leur étude phare, Schmahmann et Sherman ont rapporté des déficits de compétences sociales chez certains patients présentant une lésion du cervelet (Schmahmann and Sherman, 1998). Des études récentes d'imagerie fonctionnelle réalisées sur des patients présentant des lésions cérébelleuses ont rapporté des déficits sociaux tels que l'apathie (Baillieux *et al.*, 2006), les traits obsessionnels compulsifs (Schmahmann *et al.*, 2007), la dysphorie (Paulus *et al.*, 2004) et le trouble panique (Phillips *et al.*, 2015).

Une autre référence de l'implication du cervelet dans la cognition sociale provient de l'étude de troubles neuropsychiatriques. En effet, le cervelet a été impliqué dans une série de maladies psychiatriques caractérisées par des déficits sociaux tels que la schizophrénie (Mothersill *et al.*, 2016), les TSA (Courchesne *et al.*, 1988; Wang *et al.*, 2014), le trouble du

déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH) (Silk *et al.*, 2009), la dépression (Konarski *et al.*, 2005) et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (Tobe *et al.*, 2010). L'altération de la cognition sociale (Blake *et al.*, 2003; Kim *et al.*, 2005; Pavlova, 2012) ainsi que des anomalies de la connectivité cérébro-cérébelleuse (Barnea-Goraly *et al.*, 2004; Kanaan *et al.*, 2009) représentent deux caractéristiques majeures de ces troubles. L'existence de boucles réciproques entre le cervelet et le STS pourrait expliquer la présence simultanée de ces deux types d'anomalies (Schmahmann *et al.*, 2007).

VII.3.1.5 Le cervelet au cours du développement

Bien que la recherche sur le cervelet ait principalement porté sur l'adulte, des résultats récents suggèrent que des atteintes au cervelet pendant une période sensible du développement pourraient perturber l'acquisition de compétences cognitives et sociales. Des données convergentes suggèrent que le cervelet pourrait jouer un rôle important dans le cerveau en développement et que le dysfonctionnement de régions cérébelleuses spécifiques pourrait entraîner des troubles du développement. En effet, les lésions cérébelleuses ont des effets plus dramatiques et durables lorsqu'elles surviennent en début de vie – pré- ou post-natale – qu'à l'âge adulte (Wang *et al.*, 2014, Moberget *et al.*, 2015, Stoodley et Limperopoulos, 2016). En outre, la nature du retard de développement semble dépendre de la région touchée. En effet, des lésions dans les hémisphères cérébelleux entraînent souvent un retard de langage et des déficits de raisonnement, tandis que des lésions du vermis entraînent des anomalies du comportement social (Wells *et al.*, 2008).

En ce qui concerne la période prénatale, un rôle crucial du cervelet dans le cortex cérébral en développement a été suggéré par des études récentes montrant des déficits importants des

compétences sociales chez les nourrissons prématurés souffrant de lésions cérébelleuses (Limperopoulos et al., 2007, Puget et al., 2009; Stoodley et Limperopoulos, 2016). En effet, les lésions cérébelleuses sont de plus en plus reconnues comme une complication de l'accouchement prématuré (Mercuri *et al.*, 1997; Messerschmidt *et al.*, 2005; Tam *et al.*, 2009). Sachant qu'au troisième trimestre de grossesse, le cervelet subit une croissance rapide, l'accouchement prématuré peut potentiellement perturber sa maturation. Il a effectivement été montré que l'accouchement prématuré était associé à une diminution de l'épaisseur de la couche de cellules de Purkinje et à une augmentation de sa densité. De plus, des lésions cérébelleuses dues à une naissance prématurée sont associées à une augmentation du risque de TSA d'environ 40 fois (Limperopoulos *et al.*, 2010). Une relation significative a été mise en évidence entre des lésions du vermis cérébelleux chez les nourrissons prématurés et un dépistage positif de TSA (Limperopoulos *et al.*, 2007; Limperopoulos, Bassan, *et al.*, 2008). Brossard-Racine et al. ont récemment proposé le terme de « CCAS développemental » pour décrire les troubles du développement associés à des lésions du cervelet chez les grands prématurés (Brossard-Racine et al., 2015). Enfin, certaines malformations congénitales au niveau du vermis cérébelleux ont été associées à des TSA alors que les malformations au niveau des hémisphères cérébelleuses ont plus souvent été associées à des déficits des fonctions exécutives, de langage et de cognition spatiale (Tavano, Fabbro, *et al.*, 2007; Bolduc *et al.*, 2011, 2012; Becker and Stoodley, 2013).

Il semble que les conséquences cognitives et sociales d'une lésion du cervelet évoluent avec l'âge de façon inverse aux conséquences motrices. Chez l'adulte, les lésions cérébelleuses entraînent souvent des dysfonctionnements moteurs (Timmann *et al.*, 2008). Chez l'enfant, les lésions du cervelet n'entraînent que rarement un retard de motricité, ou seulement

modéré (Tavano, Grasso, *et al.*, 2007). Chez les grands prématurés, aucune association n'a été observée entre les anomalies du cervelet et le développement ultérieur de fonctions motrices (Allin *et al.*, 2001). Ainsi, un phénomène de compensation des fonctions motrices du cervelet semble possible, alors qu'un phénomène de compensation des fonctions cognitives et sociales semble plus difficile (Wang *et al.*, 2014).

Ainsi, Wang et ses collègues suggèrent qu'en plus de son rôle dans le cerveau mature, le cervelet agit précocement, pendant les périodes sensibles du développement, comme un modulateur du fonctionnement d'autres régions du cerveau, en particulier celles qui sont liées à la cognition et à l'émotion. Ils proposent le terme de « diaschisis développementale » pour décrire l'influence qu'une région cérébrale peut avoir sur le développement et la maturation d'une autre région cérébrale. En effet, le diaschisis est un terme neurologique indiquant l'inhibition de l'activité d'une région éloignée d'un site de lésion mais à laquelle elle est anatomiquement connectée. Ainsi, le diaschisis développemental désigne la perturbation de l'organisation et de la fonction de régions corticales au cours du développement, qui résulte de la perturbation de l'activité d'une autre région. Un exemple classique de ce phénomène est le rôle de la rétine dans la maturation du cortex visuel. En effet, il a été montré sur le chat que la privation visuelle pendant une période sensible du développement, conduisait à des anomalies fonctionnelles des aires visuelles V1, qui ne se résorbent pas même lorsque la privation s'arrête (Hubel and Wiesel, 1963; Wiesel and Hubel, 1963). Le même phénomène a été observé sur les aires auditives de la souris (Barkat *et al.*, 2011; Yang *et al.*, 2012).

Sachant que le cerveau en développement passe par des périodes sensibles du développement dans différents domaines (Wiesel, 1982, p. 1; Knudsen, 2004), la

communication cérébello-thalamique-corticale pourrait contribuer à la maturation des circuits corticaux (Wang *et al.*, 2014). En effet, même si le cervelet subit une croissance prénatale importante, la maturation du cervelet n'est pas complète avant la fin de la première année postnatale. Il a ainsi été mis en évidence que lors d'une tâche de compréhension de langage, les enfants de 1 à 2 ans montraient une activation du cervelet plus importante que les enfants de 3 ans (Redcay *et al.*, 2008). De plus, l'activation cérébelleuse corrèle négativement avec les scores expressifs de langage, suggérant que la diminution de l'activation du cervelet pourrait refléter la maturation des compétences linguistiques (Redcay *et al.*, 2008). Ainsi, le cervelet pourrait favoriser le développement du langage par l'organisation des régions corticales impliquées dans le langage dans le cerveau mature.

De la même façon, il semble probable que le cervelet joue un rôle dans la maturation des régions du cerveau social, notamment le STS. Cela sous-tendrait les anomalies des fonctions sociales observées suite à une atteinte cérébelleuse au cours d'une période sensible du développement.

Bien que le cervelet puisse avoir un impact sur la cognition sociale pendant le développement, à ce jour, les résultats proviennent principalement d'observations cliniques de patients présentant des lésions du cervelet. Ces études fournissent un point de départ utile mais des outils plus puissants et des objectifs tels que la neuro-imagerie et l'*eye-tracking* sont nécessaires pour comprendre l'implication du cervelet dans le cortex en développement.

VII.3.2 Présentation de l'étude 3

Dans la présente étude, nous nous sommes intéressés à une population pédiatrique avec kystes arachnoïdiens de la fosse postérieure (KAFP) comprimant le vermis cérébelleux. Les KAFP sont des malformations congénitales qui peuvent s'élargir dans la petite enfance et créer une pression sur le cervelet. 60 à 90 % des kystes arachnoïdes sont diagnostiqués chez l'enfant (Pradilla and Jallo, 2007). Bien que les KAFP soient souvent asymptomatiques, ils peuvent produire des symptômes neurologiques tels que des maux de tête dans le cadre d'une hypertension intracrânienne, des vertiges, des acouphènes et une perte progressive de l'audition (Haberkamp et al., 1990). En plus des symptômes neurologiques, un certain nombre de symptômes comportementaux ont récemment été observés chez des enfants porteurs de KAFP, tels que des troubles du comportement, des difficultés dans les interactions sociales et des difficultés scolaires (Cuny et al., 2016) qui pourraient être considérés comme des comportements de type autistique. Cependant, à l'heure actuelle, aucune étude formelle n'existe sur les éventuels déficits sociaux de ces enfants.

Dans cette étude, nos objectifs étaient (1) de mieux caractériser les anomalies du comportement social chez des enfants porteurs de KAFP comprimant le vermis cérébelleux, en utilisant la méthode d'*eye-tracking* et (2) d'étudier l'impact possible du KAFP sur le fonctionnement cortical au repos en utilisant la méthode IRM-ASL.

Afin de caractériser les troubles du comportement social, nous avons utilisé la méthode d'*eye-tracking* pour recueillir des données objectives sur le comportement du regard des participants. Cette méthodologie permet d'analyser objectivement le *pattern* du regard lors de la visualisation de scènes sociales. Afin d'étudier l'impact éventuel du KAFP sur le

fonctionnement cérébral au niveau cortical, nous avons utilisé la méthode d'IRM-ASL pour mesurer le débit sanguin cérébral (DSC) au repos, index du fonctionnement cérébral au repos.

Quinze patients avec KAFP (âge = $9,4 \pm 4$, allant de 3,6 à 16,4 ans) et 43 enfants avec un développement typique (âge = $9,3 \pm 3,6$, allant de 2,6 à 17,9 ans) ont participé à cette étude. Les patients ont été admis au service de neurochirurgie de l'hôpital Necker après la détection d'un KAFP. L'étude d'*eye-tracking* a été réalisée avec des *stimuli* présentant des scènes sociales centrées sur deux personnages engagés dans une interaction sociale (extraites du film « Le Petit Nicolas »). Le temps de visualisation a été analysé avec des régions d'intérêt dynamique (Aoi) générées au niveau des visages des personnages et au niveau de l'arrière-plan non-social. Dans l'étude en neuro-imagerie, des images de perfusion mesurant le DSC au repos par la séquence ASL, ainsi qu'une séquence anatomique T1 ont été acquises pour tous les participants. Des analyses voxel par voxel sur le cerveau entier ont été réalisées au niveau du groupe et au niveau individuel en utilisant un modèle linéaire général.

VII.3.3 Impact of cerebellum compression on social cognition in childhood: Evidence from a series of children with posterior fossa arachnoid cyst (PFAC)"

VII.3.3.1 Introduction

Arachnoid cysts are cerebrospinal fluid-filled sacs situated between the brain and the arachnoid membrane. They are congenital developmental malformations resulting from the splitting of the arachnoid membrane (Di Trapani *et al.*, 1981). Arachnoid cysts can be located in the posterior cranial fossa (posterior fossa arachnoid cysts, PFAC), which contains parts of the hindbrain, namely the cerebellum, pons and medulla oblongata. PFAC may expand in early childhood compressing surrounding structures and disturbing important functions, which is why 60 to 90% of arachnoid cysts are diagnosed in childhood (Pradilla and Jallo, 2007). Even though PFAC remain often asymptomatic, they may produce neurological symptoms such as headache, ataxia, dizziness, tinnitus and progressive hearing loss (Haberkamp *et al.*, 1990).

In addition to these neurological symptoms, another set of symptoms have been recently described in some children with PFAC, such as behavioral and learning deficits, awkwardness, difficulties in social interaction and regression in academic acquisitions (Cuny *et al.*, 2016). Some of these symptoms, still poorly understood, could be considered as “autistic like” behaviors. However, these somewhat subtle social impairments have not yet been formally described, and the underlying brain mechanisms remain unknown.

In the last two decades, a scientific consensus has emerged on cerebellar involvement in “higher” functions such as cognition, emotion and language (Mariën *et al.*, 1996; Riva and

Giorgi, 2000; Buckner, 2013; Dickson *et al.*, 2016). Schmahmann and Sherman described a specific pattern of neuropsychological deficits in patients with cerebellar lesions, which they defined as the 'cerebellar cognitive affective syndrome' (Schmahmann, 1998). One of the main characteristics of CCAS is impairments in social skills, which impacts the individual's ability to understand, generate, and control social behavior (Bodranghien *et al.*, 2016; Hoche *et al.*, 2016). In addition, studies of brain functioning at rest using SPECT and PET described reduced cerebral blood flow (CBF) in the parietal, temporal and prefrontal cortices in patients with CCAS (Schmahmann, 1998). These results suggest that the cerebellum is implicated in the integration of multiple internal representations with external stimuli and generate adapted motor, cognitive and affective responses. Therefore, damages to the cerebellum produce not only motor impairments but also a 'dysmetria of thought' resulting in the CCAS (Schmahmann, 1996, 1998).

More recently, functional imaging studies have confirmed the role of the cerebellum in social deficits in patients with cerebellar lesions when describing symptoms such as apathy (Baillieux *et al.*, 2006), obsessive-compulsive traits (Schmahmann *et al.*, 2007), dysphoria (Paulus *et al.*, 2004) and panic disorder (Schmahmann *et al.*, 2007). Moreover, the involvement of the cerebellum in a range of psychiatric disorders characterized by social deficits such as autism and schizophrenia (Wang *et al.*, 2014; Mothersill *et al.*, 2016), is supported by neuroimaging studies.

Although cerebellar research has been conducted mainly with adults, recent evidences suggest that damage to the cerebellum during a sensitive period of development may disturb the acquisition of cognitive and social skills. Indeed, cerebellar damage have more long-

lasting, and extensive effects in pediatric population (Wang *et al.*, 2014; Moberget *et al.*, 2015; Stoodley and Limperopoulos, 2016). Recent studies have demonstrated important social skills deficits in preterm infants with cerebellar injury thus establishing a crucial role of the cerebellum in the developing cerebral cortex (Limperopoulos *et al.*, 2007, 2010; Puget *et al.*, 2009; Stoodley and Limperopoulos, 2016). Brossard-Racine *et al.* have recently proposed the term 'developmental CCAS' to describe infants with developmental cerebellar lesions associated with pervasive wide-ranging neurodevelopmental disabilities (Brossard-Racine *et al.*, 2015). It has been proposed that, beyond the role of the cerebellum in adults brains, it acts in early life to shape the function of other brain regions, especially those related to cognition and affect (Wang *et al.*, 2014).

In the present study, we focused on a pediatric population with PFAC compressing the cerebellar vermis. Our aims were (1) to better characterize abnormalities in social behavior in these children, using eye-tracking methodology and (2) to study a possible impact of PFAC on cortical function by measuring rest cerebral blood flow with arterial spin labelling MRI (ASL-MRI).

In order to better characterize social behavior impairments, we used eye-tracking to collect objective data on patients gaze behavior when watching social scenes. Indeed, in the last decade, eye-tracking methodology has contributed to a better description and a better understanding of social perception behavior in numerous domains. This methodology allows to objectively analyzing gaze pattern during visualization of naturalistic situations or during the performance of cognitive tasks (Klin *et al.*, 2002; Saitovitch *et al.*, 2016).

In addition, in order to investigate whether PFAC could have an impact on rest cortical functioning, we used ASL-MRI to measure rest CBF as an index of cortical functioning at rest. It has been shown that cerebellum damage may induce network dysfunction in other parts of the cortex. That dysfunction occurs by diaschisis phenomena (Chen *et al.*, 2014), meaning reduction in function of a part of the brain following the interruption at a remote site of an afferent pathway, which normally supplies background excitation to the neurons in that part (Feeney and Baron, 1986).

VII.3.3.2 Materials and methods

VII.3.3.2.1 Participants

Fifteen patients with posterior fossa arachnoid cyst (PFAC) (age = 9.4 ± 4 ; range = 3.6 to 16.4 y) and 43 typically developing (TD) children (age = 9.3 ± 3.6 ; range = 2.6 to 17.9 y) participated in this study. Patients were admitted to the Necker Hospital Department of Neurosurgery after suspicion of PAFC. Clinical assessment revealed behavioral and learning deficits, as well as language and academic difficulties in these patients (see Table 1). To confirm the existence of PFAC, all subjects had an MRI acquired with a 1.5T Signa GE analyzed by an expert pediatric neuroradiologist (N.B.). High-resolution sequences (3DT2 and/or 3D FIESTA) were used to delineate cyst wall and adjacent structures and helped distinguish PFAC from enlarged subarachnoid spaces. Radiological inclusion criteria were: PFAC sharply demarcated with translucent membrane and could displace the adjacent cortex (Fig. 1); PFAC did not communicate with ventricular system: isointensity to CSF on all standard sequences and completely nulls on FLAIR, hypointensity on diffusion (contains highly mobile CSF, no restriction on DWI). The mean volume of PFAC was 22.1 ± 14.4 cm³. Patients with brain

malformations, cerebral atrophy or gyral abnormalities were excluded from the study. All participants provided written informed consent in accordance with the Ethical Committee at the Necker Hospital, Paris, France.

VII.3.3.2.2 Experimental design

Two studies were performed: an eye-tracking study and a neuroimaging study. Ten PFAC patients (age = 8.0 ± 3.8 y; range = 4.4 to 15 y) and forty-three TD children (age = 9.4 ± 3.6 y; range = 2.9 to 17.9 y) participated in the eye-tracking study. Ten PFAC patients (age = 11.4 ± 3.5 y; range = 4.4 to 16.4 y) and 28 TD children (age = 10.6 ± 3.1 y; range = 6.6 to 17.4 y) participated in the neuroimaging study. Five PFAC patients participated in both studies.

VII.3.3.2.2.1 Eye-tracking study

The study was performed using the Tobii™ T120 eye tracker equipment. The eye-tracking system is completely noninvasive with little indication that eye movements were being tracked and with no artificial constraints of the head or body movements. The system tracked both eyes to a rated accuracy of 0.5° with a sampling rate of 60 Hz. The Tobii™ was connected to a HP Pavilion laptop computer. Participants were individually tested and were seated facing the eye-tracker monitor at approximately 60 cm; the experimenter sat next to the participant to control the computer without interfering with the viewing behavior. A calibration test consisting of 5 registration points was performed before each set of stimuli. The calibration test was repeated if the examiner considered one of the 5 points not valid according to the eye-tracker criteria (recorded gaze extrapolating the limits of the calibration-designed area or the absence of recording for one of the 5 points). All participants matched general recording

quality criteria, based on the amount of valid and missing data, as indicated by Tobii Studio™ software. Stimuli creation, calibration procedures, data acquisition and visualization were performed using the Tobii Studio™ software.

VII.3.3.2.2.1.1 Stimuli

Similar to a previous study conducted in our laboratory (Saitovitch *et al.*, 2016), a total of seven movie fragments, 10s each, were selected and assembled. Five fragments displayed social scenes with 2 characters engaged in peer to peer social interactions (Le Petit Nicolas®), and two fragments displayed a simple nonsocial scene with a red balloon flying against a blue sky (Le ballon rouge®), to control for non-biological movement perception (Fig. 2A).

VII.3.3.2.2.1.2 Statistical analysis

Gaze pattern was analyzed with dynamic area of interest (Aoi) allowing "frame by frame" measurements. For each movie fragment, the following dynamic Aois were selected for analysis: the faces of characters and the non-social background in the social movie fragments and the balloon in the nonsocial movie fragments. Viewing time was defined as the interval of time between the first fixation on the Aoi and the next fixation outside the Aoi (a fixation event was defined as such by the Tobii fixation filter based on 0.42 pixels/ms threshold.). Viewing time in each Aoi was recorded using the Tobii Studio™ software and was pooled together from all fragments, providing a total viewing time score in each Aoi per participant.

We first performed a two-way repeated measures ANOVA, with viewing time as the dependent variable and group (PFAC / TD) and Aoi (face / non-social background) as independent variables, controlling for age. An Aoi by group interaction was investigated. In

addition, we performed a comparison of viewing time to the balloon in the non-social movie fragments between groups. Finally, a receiver operating characteristic (ROC) curve was generated, in order to determine the specific percentage of viewing time to the face that would best discriminate PFAC patients from TD children. All statistics were performed with R statistical software (<http://cran.r-project.org>).

VII.3.3.2.2.2 Neuroimaging study

All participants underwent a 3D T1-weighted FSPGR sequence (TR/TE: 16.4/7.2 ms, flip angle 13°, matrix size: 512 x 512, field of view: 220 x 220 mm, with 228 axial slices at a slice thickness of 0.6 mm). In addition, cerebral blood flow (CBF) was measured at rest by pulsed continuous arterial spin labelling (ASL) with spiral filling of the K space (40 axial partitions of 4 mm thickness; field of view 240 x 240 mm; acquisition matrix with 8 spiral arms in each 3D partition, 512 points per arm; TE 10.5 ms; TR 4428 ms; Post Labeling Delay 1025 ms; flip angle 155°; acquisition time 4 min 17 s., (Dangouloff-Ros *et al.*, 2016)). All scans were acquired with a 1.5 Tesla Signa GE scanner.

VII.3.3.2.2.2.1 Statistical analysis

Images processing were performed using Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Structural images were segmented into gray and white matter and CSF using the VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>) and pediatric template created with "Template-O-Matic" toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/software/tom/>). ASL images were co-registered to their corresponding GM native images and spatially normalized to the MNI space using the deformation matrices from the

segmentation process. The resulting images were smoothed using an isotropic 10 mm Gaussian filter.

Analyses were constrained to gray matter tissue by thresholding the mask of analysis to 80% of the mean gray matter image of our sample. We applied a mask excluding the cerebellum (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>) as this region was next to the posterior fossa arachnoid cyst and excluding cortical regions close to the interhemispheric surface where the ASL signal was saturated by the dense vascular system present in this area.

A whole brain voxel-by-voxel analysis was performed at the group level, comparing ASL images of all PFAC patients to ASL images of the control group. Analysis was thresholded at an uncorrected p-value of 0.001 at the voxel level, with clusters level considered statistically significant at $p = 0.05$, corrected for multiple comparisons. In addition, in order to further investigate rest CBF in patients with PFAC, we performed individual whole brain voxel-by-voxel analyses, where ASL images of each PFAC patient were compared to the ASL images of the control group. Analyses were thresholded at an uncorrected p value of 0.001 at the voxel level.

VII.3.3.3 Results

VII.3.3.3.1 Eye-tracking

We found an interaction between group (PFAC / TD) and Aoi (face / non-social background) on the viewing time ($F_{2,51} = 8.31, p < 0.01$). Significant reduced viewing time to the face was observed in PFAC group compared to TD group ($t_{(51)} = 3.27, p = .0019$) (Fig 2B). The ROC curve analysis revealed an optimal cut-off viewing time to the face of 70.4%. Using this cutoff, 3 out

of 10 (30%) PFAC patients presented viewing time lower than cut-off values while none of the 43 TD did (Fig. 2C). No difference was observed between PFAC and TD group for the balloon in the non-social movie fragments ($t_{(51)} = 0.25$, $p = .80$).

VII.3.3.3.2 ASL-MRI

VII.3.3.3.2.1 Group analysis

Whole brain analysis revealed a significant decrease in rest CBF ($T=5.18$, $p<0.05$, Cluster-level corrected for multiple comparisons) in the PFAC group compared to TD group located bilaterally in the superior temporal gyrus (Fig. 3A-C, Table 2).

VII.3.3.3.2.2 Individual analysis

Significant temporal rest CBF decrease ($p<0.001$ unc) was individually detected in 5 out of 10 PFAC patients. The temporal rest CBF decrease was located on the left hemisphere in four patients and in the right hemisphere in the remaining patient. Fig. 3D shows sections with reduced rest CBF in the 5 PFAC patients detected.

VII.3.3.4 Discussion

In this study in children with PFAC compressing the cerebellar vermis, we report significant reduced viewing time to the face of characters when viewing social movies. Individual analysis revealed that 30% of PFAC patients presented viewing time to the face lower than cut-off, while all 43 typically developing children presented a viewing time higher than cutoff value. In addition, we report an impact of cerebellar vermis compression on the functioning of remote sites in the cerebral cortex. Indeed, using whole-brain approach, a significant decrease

in rest CBF was revealed in superior temporal regions. Individual analysis showed temporal decrease in rest CBF in 5 out of 10 PFAC patients (50% positive individual detection). To our knowledge, this is the first time that specific social perception impairments, objectively measured using eye-tracking, as well as cortical functional abnormalities are reported in children with cerebellar vermis compression.

The impairments in face perception in PFAC patients indicate the existence of mild social perception abnormalities in children with cerebellar compression. Importantly, these results cannot be attributed to ocular instability or deficits in slow eye movements and ocular misalignment, which were reported in cerebellar disorders (Bodranghien *et al.*, 2016), since no abnormalities in gaze pattern were observed in the control condition (following a moving object – balloon).

Our objective description of social perception deficits in cerebellar compression, particularly when affecting the vermis, is in line with earlier reports. Indeed, bedside mental state evaluation showed overfamiliarity behaviors, humorous but inappropriate comments and childlike behavior in patients with CCAS (Schmahmann, 1998). Furthermore recent studies, also using classical evaluation methods, have confirmed that patients with cerebellar damage to the vermis experience social difficulties such as emotion attribution deficits (D'Agata *et al.*, 2011; Adamaszek *et al.*, 2014; Hoche *et al.*, 2016), deficient social skills and autistic-like behaviors (Riva and Giorgi, 2000; Hoche *et al.*, 2016). However, deficits in social perception that may underlie most of these abnormal behaviors had so far not been objectively demonstrated.

In addition, our finding of significant decrease in rest CBF localized in superior temporal regions in children with PFAC is consistent with our description of social perception deficits. Indeed, in the last two decades, superior temporal regions have been largely implicated in social cognition. The neural circuitry underlying social cognition is thought to be confined to a specialized network called “the social brain” (Brothers, 1990). This network is composed of the amygdala, orbital frontal cortex and temporal cortex as its major components. Above all, the role of the superior temporal regions was emphasized in the more basic process of social cognition called social perception (Allison *et al.*, 2000). Indeed, during the last decade, several studies have confirmed the involvement of superior temporal regions in the processing social information (Adolphs, 2003; Kaiser *et al.*, 2010; Thompson and Parasuraman, 2012; Saitovitch *et al.*, 2016). Moreover, fMRI studies have revealed that superior temporal regions are the hub of the brain network implicated in social perception (Lahnakoski *et al.*, 2012; Deen *et al.*, 2015). Strikingly, our results show an impact of cerebellar vermis compression on the functioning of a remote site in the cerebral cortex; the superior temporal gyrus. The decrease in rest CBF in the temporal regions in patients with PFAC suggests that the compression of the cerebellar vermis induces a disruption in a functional pathway between the cerebellum and the temporal lobe (i.e. diaschisis phenomena) (Chen *et al.*, 2014). Indeed, it is today well acknowledged that most parts of the cerebellum are interconnected not only to the motor cortex but also to cerebral association network through inputs from the pons to the cerebellum (cortico-ponto-cerebellar projections) and outputs that projects through the thalamus to the cerebral cortex (cerebello-thalamo-cerebral projections) (Buckner, 2013). Using sensitive anterograde tracing methods in animals, anatomical and functional cortical-cerebellar loops have been described (Middleton and Strick, 1994, 2001; Kelly and Strick,

2003; Bostan *et al.*, 2013). However, regarding temporal regions, projections have been reported to the cerebellum but not from it (Schmahmann and Pandya, 1991). In humans, the existence of a structural loop between the STS and cerebellum (Sokolov *et al.*, 2014) as well as functional connectivity between the cerebellum and the temporal cortex, have been described (Krienen and Buckner, 2009; O'Reilly *et al.*, 2010). Our results showing decrease in rest CBF within temporal regions in patients with PFAC suggest that cerebellar compression induces functional abnormalities within these regions, strongly indicating the existence of projections from the cerebellum to cortical temporal regions in humans. Moreover, these induced abnormalities in temporal regions may explain the social perception impairments we describe in these patients.

Our results indicate that the presence of a PFAC, particularly during developmental sensitive periods, may disrupt the maturation of distant cortical regions, by developmental diaschisis and have an impact on the development of typical social information processing (Wang *et al.*, 2014). This disruption may underlie “autistic like” behavior observed in these patients. Nevertheless, the fact that social perception deficits are not present in all children with PFAC indicates that the merely presence of cerebellar compression does not implicate dysfunction; other factors might play a role.

In conclusion, our study describes for the first-time social perception deficits in children with PFAC compressing the cerebellum vermis, as well as a decrease in rest CBF within temporal regions. Therefore, damage to the cerebellum in childhood seems to have a significant impact on functional activity of the temporal lobe, which could generate social perception deficits, and as a result produce “autism like” behavior.

The exact nature of information modulation by the cerebellum is yet to be established and further studies in a larger sample of patients are needed. A better understanding of the impact of cerebellum compression during development on behavior could open up new therapeutic perspectives. Indeed, the question of surgical intervention in children with PFAC remains extremely controversial. The placement of a cystoperitoneal shunt might be considered if PFAC is associated with neurological and/or behavioral symptoms.

VII.3.3.5 Figures and tables

| Clinical findings | No. of cases |
|--|---------------------|
| Neurological symptoms | |
| Headache | 7 |
| Ataxia | 5 |
| Vasovagal episode | 2 |
| Gross motor skills impairment | 4 |
| Tinnitus | 1 |
| Vertigo, Dizziness | 1 |
| Other symptoms (reported by family) | |
| Behavioral and learning deficits | 10 |
| Language difficulties | 6 |
| Global academic difficulties | 5 |
| Affective impairments | 5 |
| Hyperactivity | 3 |

Table 1. Clinical findings in 15 PFAC children participating in this study.

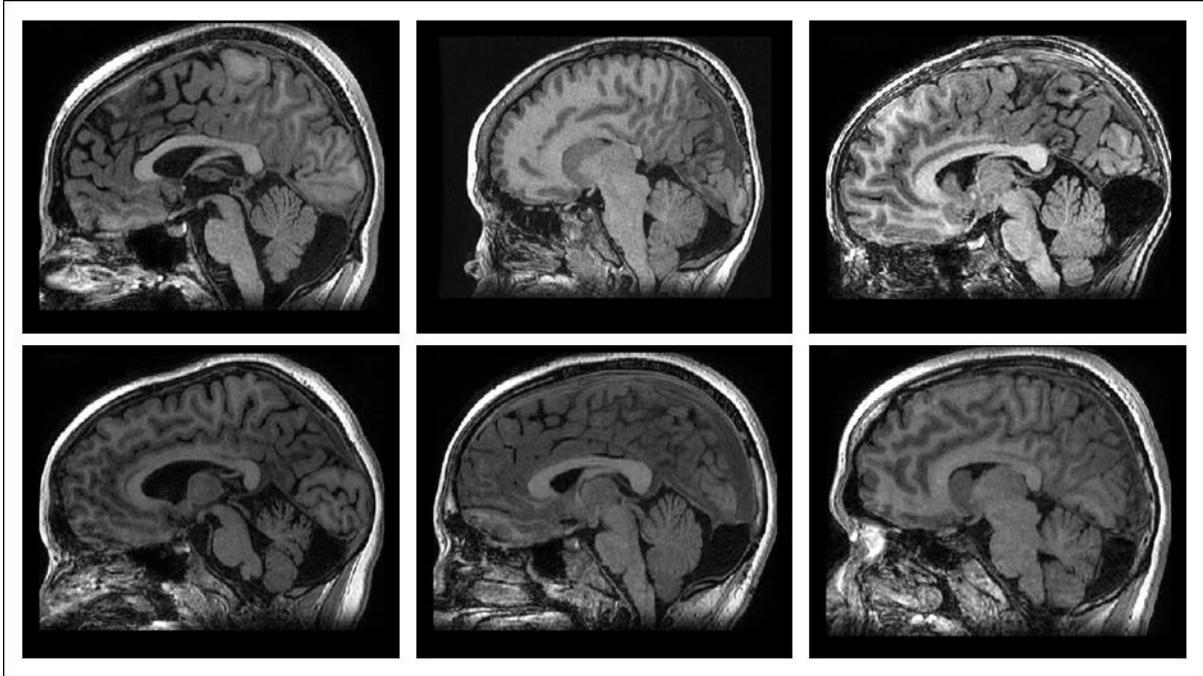


Figure 1. Examples of T1-weighted MRI. Sagittal view from 6 patients participating in this study showing posterior fossa arachnid cyst (PFAC) compressing the cerebellum vermis.

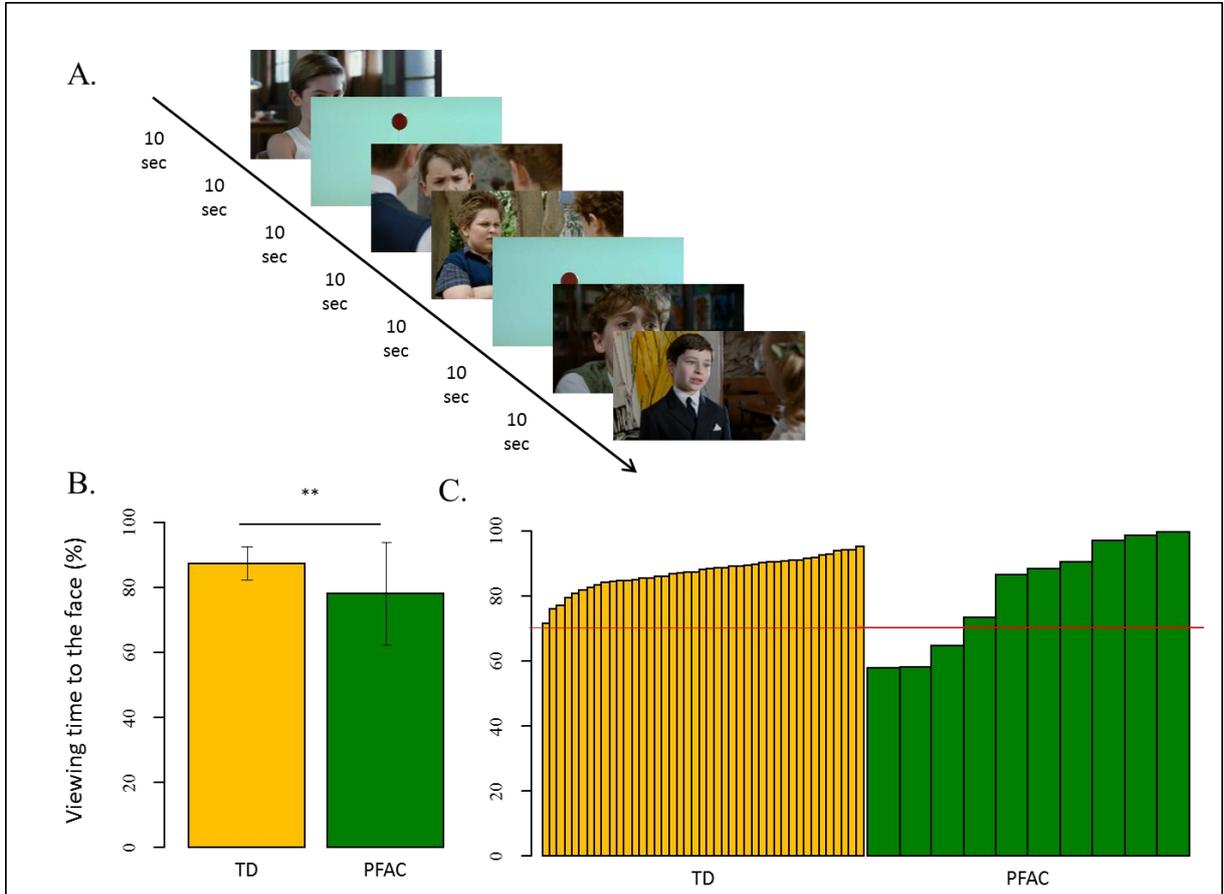


Figure 2. Eye-tracking study. (A) Seven movie fragments, 10s each, were selected and assembled: five displaying social scenes and two displaying non-biological movement. (B) Group analysis showed significant reduced viewing time to the face in PFAC (green) compared to TD (yellow) ($p < 0.01$). (C) ROC curve analysis revealed an optimal cut-off viewing time to the face of 70.4% (horizontal red line marks the cutoff value). Using this cutoff, 3 out of 10 (30%) PFAC patients presented a viewing time lower than cut-off value while none of the 43 TD did.

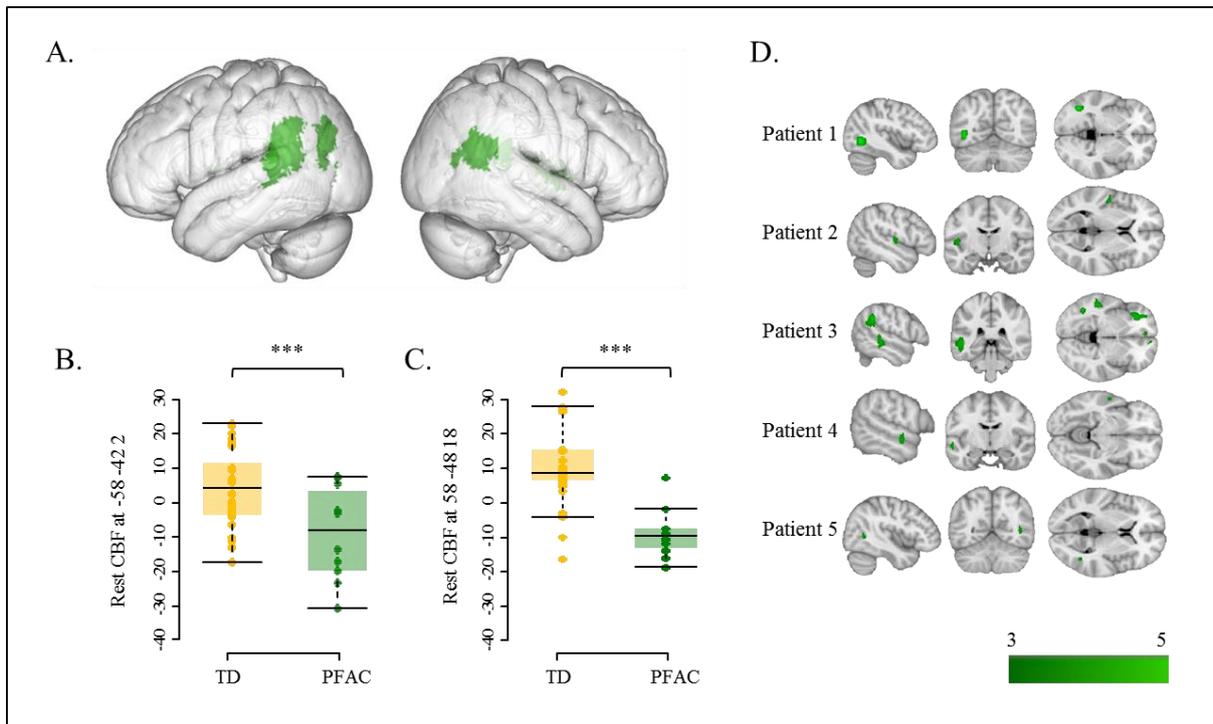


Figure 3. Neuroimaging study. Whole brain group analysis revealed a significant rest CBF decrease ($p < 0.05$, Cluster-level corrected for multiple comparisons) in the PFAC group compared to TD group bilaterally in the superior temporal gyri. (A) Regions with significant reduced CBF (green), are superimposed on a rendering of the MNI-152 template average brain. Box plot comparison of CBF signal between PFAC and TD groups within left (B) and right (C) superior temporal gyrus. (D) Whole brain individual analysis revealed a significant temporal rest CBF decrease ($p < 0.001$ unc) in 5 out of 10 PFAC patients (50% positive individual detection). All analyses were constrained to gray matter tissue only by thresholding the mask of analysis to 80% of the mean gray matter image of our sample. We applied a mask excluding the cerebellum (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>) as this region was next to the posterior fossa arachnoid cyst and excluding cortical regions close to the interhemispheric surface where the ASL signal was saturated by the dense vascular system present in this area.

| Cluster-level FWE p-value | Cluster size (K_e) | Cluster location | Z score | MNI coordinates (x, y, z) |
|---------------------------|------------------------|-------------------------------|---------|---------------------------|
| 1.314e-04 | 2994 | Left superior temporal gyrus | 4.38 | -58 -42 21 |
| 4.223e-04 | 2510 | Right superior temporal gyrus | 4.10 | 58 -48 18 |

Table 2. Regions of significant rest CBF decrease ($p < 0.05$, Cluster-level corrected for multiple comparisons) in the PFAC group compared to TD group

VII.3.3.6 References

Adamaszek M, D'Agata F, Kirkby KC, Trenner MU, Sehm B, Steele CJ, et al. Impairment of emotional facial expression and prosody discrimination due to ischemic cerebellar lesions. *Cerebellum Lond. Engl.* 2014; 13: 338–345.

Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nat. Rev. Neurosci.* 2003; 4: 165–178.

Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn. Sci.* 2000; 4: 267–278.

Baillieux H, De Smet HJ, Lesage G, Paquier P, De Deyn PP, Mariën P. Neurobehavioral alterations in an adolescent following posterior fossa tumor resection. *Cerebellum Lond. Engl.* 2006; 5: 289–295.

Bodranghien F, Bastian A, Casali C, Hallett M, Louis ED, Manto M, et al. Consensus Paper: Revisiting the Symptoms and Signs of Cerebellar Syndrome. *Cerebellum Lond. Engl.* 2016; 15: 369–391.

Bostan AC, Dum RP, Strick PL. Cerebellar networks with the cerebral cortex and basal ganglia. *Trends Cogn. Sci.* 2013; 17: 241–254.

Brossard-Racine M, du Plessis AJ, Limperopoulos C. Developmental cerebellar cognitive affective syndrome in ex-preterm survivors following cerebellar injury. *Cerebellum Lond. Engl.* 2015; 14: 151–164.

Brothers L. The social brain: a project for integrating primate behavior and neurophysiology in a new domain. *Concepts Neurosci* 1990: 27–51.

Buckner RL. The cerebellum and cognitive function: 25 years of insight from anatomy and neuroimaging. *Neuron* 2013; 80: 807–815.

Chen S, Guan M, Lian H-J, Ma L-J, Shang J-K, He S, et al. Crossed cerebellar diaschisis detected by arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging in subacute ischemic stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis. Off. J. Natl. Stroke Assoc.* 2014; 23: 2378–2383.

Cuny ML, Pallone M, Piana H, Boddaert N, Sainte-Rose C, Vaivre-Douret L, et al. Neuropsychological improvement after posterior fossa arachnoid cyst drainage. *Childs Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.* 2016

D'Agata F, Caroppo P, Baudino B, Caglio M, Croce M, Bergui M, et al. The recognition of facial emotions in spinocerebellar ataxia patients. *Cerebellum Lond. Engl.* 2011; 10: 600–610.

Dangouloff-Ros V, Deroulers C, Foissac F, Badoual M, Shotar E, Grévent D, et al. Arterial Spin Labeling to Predict Brain Tumor Grading in Children: Correlations between Histopathologic Vascular Density and Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2016; 281: 553–566.

Deen B, Koldewyn K, Kanwisher N, Saxe R. Functional Organization of Social Perception and Cognition in the Superior Temporal Sulcus. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2015; 25: 4596–4609.

Di Trapani G, Di Rocco C, Pocchiari M, Abbamondi AL. Arachnoid cysts in children: ultrastructural findings. *Acta Neuropathol. Suppl.* 1981; 7: 392–395.

Dickson PE, Cairns J, Goldowitz D, Mittleman G. Cerebellar contribution to higher and lower order rule learning and cognitive flexibility in mice. *Neuroscience* 2016

Feeney DM, Baron JC. Diaschisis. *Stroke* 1986; 17: 817–830.

Haberkamp TJ, Monsell EM, House WF, Levine SC, Piazza L. Diagnosis and treatment of arachnoid cysts of the posterior fossa. *Otolaryngol.--Head Neck Surg. Off. J. Am. Acad. Otolaryngol.-Head Neck Surg.* 1990; 103: 610–614.

Hoche F, Guell X, Sherman JC, Vangel MG, Schmähmann JD. Cerebellar Contribution to Social Cognition. *Cerebellum Lond. Engl.* 2016; 15: 732–743.

Kaiser MD, Hudac CM, Shultz S, Lee SM, Cheung C, Berken AM, et al. Neural signatures of autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107: 21223–21228.

Kelly RM, Strick PL. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2003; 23: 8432–8444.

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

Krienen FM, Buckner RL. Segregated fronto-cerebellar circuits revealed by intrinsic functional connectivity. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2009; 19: 2485–2497.

Lahnakoski JM, Glerean E, Salmi J, Jääskeläinen IP, Sams M, Hari R, et al. Naturalistic fMRI mapping reveals superior temporal sulcus as the hub for the distributed brain network for social perception. *Front. Hum. Neurosci.* 2012; 6: 233.

Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL, Sullivan NR, Benson CB, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2007; 120: 584–593.

Limperopoulos C, Chilingaryan G, Guizard N, Robertson RL, Du Plessis AJ. Cerebellar injury in the premature infant is associated with impaired growth of specific cerebral regions. *Pediatr. Res.* 2010; 68: 145–150.

Mariën P, Saerens J, Nanhoe R, Moens E, Nagels G, Pickut BA, et al. Cerebellar induced aphasia: case report of cerebellar induced prefrontal aphasic language phenomena supported by SPECT findings. *J. Neurol. Sci.* 1996; 144: 34–43.

Middleton FA, Strick PL. Anatomical evidence for cerebellar and basal ganglia involvement in higher cognitive function. *Science* 1994; 266: 458–461.

Middleton FA, Strick PL. Cerebellar projections to the prefrontal cortex of the primate. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2001; 21: 700–712.

Moberget T, Andersson S, Lundar T, Due-Tønnessen BJ, Heldal A, Endestad T, et al. Long-term supratentorial brain structure and cognitive function following cerebellar tumour resections in childhood. *Neuropsychologia* 2015; 69: 218–231.

Mothersill O, Tangney N, Morris DW, McCarthy H, Frodl T, Gill M, et al. Further evidence of alerted default network connectivity and association with theory of mind ability in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2016

O'Reilly JX, Beckmann CF, Tomassini V, Ramnani N, Johansen-Berg H. Distinct and overlapping functional zones in the cerebellum defined by resting state functional connectivity. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2010; 20: 953–965.

Paulus KS, Magnano I, Conti M, Galistu P, D'Onofrio M, Satta W, et al. Pure post-stroke cerebellar cognitive affective syndrome: a case report. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2004; 25: 220–224.

Pradilla G, Jallo G. Arachnoid cysts: case series and review of the literature. *Neurosurg. Focus* 2007; 22: E7.

Puget S, Boddaert N, Viguier D, Kieffer V, Bulteau C, Garnett M, et al. Injuries to inferior vermis and dentate nuclei predict poor neurological and neuropsychological outcome in children with malignant posterior fossa tumors. *Cancer* 2009; 115: 1338–1347.

Riva D, Giorgi C. The cerebellum contributes to higher functions during development: evidence from a series of children surgically treated for posterior fossa tumours. *Brain J. Neurol.* 2000; 123 (Pt 5): 1051–1061.

Saitovitch A, Popa T, Lemaitre H, Rechtman E, Lamy J-C, Grévent D, et al. Tuning Eye-Gaze Perception by Transitory STS Inhibition. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2016; 26: 2823–2831.

Schmahmann JD. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum. Brain Mapp.* 1996; 4: 174–198.

Schmahmann JD. Dysmetria of thought: clinical consequences of cerebellar dysfunction on cognition and affect. *Trends Cogn. Sci.* 1998; 2: 362–371.

Schmahmann JD, Pandya DN. Projections to the basis pontis from the superior temporal sulcus and superior temporal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1991; 308: 224–248.

Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum Lond. Engl.* 2007; 6: 254–267.

Sokolov AA, Erb M, Grodd W, Pavlova MA. Structural loop between the cerebellum and the superior temporal sulcus: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2014; 24: 626–632.

Stoodley CJ, Limperopoulos C. Structure-function relationships in the developing cerebellum: Evidence from early-life cerebellar injury and neurodevelopmental disorders. *Semin. Fetal. Neonatal Med.* 2016; 21: 356–364.

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

Wang SS-H, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron* 2014; 83: 518–532.

VII.3.4 Discussion

Dans cette étude, nous avons pour la première fois décrit des anomalies spécifiques de la perception sociale, à savoir une diminution significative du regard vers le visage des personnages lors de la visualisation de films sociaux. L'analyse individuelle a révélé une valeur seuil de temps de visualisation vers le visage, pour laquelle 30 % des patients avec KAFP présentaient des valeurs inférieures au seuil, tandis que les 43 enfants témoins présentaient des valeurs supérieures au seuil. De plus, nous rapportons un impact de la compression du vermis cérébelleux sur le fonctionnement de sites éloignés dans le cortex cérébral. En effet, en utilisant l'approche voxel à voxel sur le cerveau entier, nous avons révélé une diminution significative du DSC de repos dans les régions temporales supérieures des patients avec KAFP par rapport à celles des témoins. L'analyse individuelle a montré une diminution du DSC au niveau temporal chez 5 des 10 patients avec KAFP (50 % de détection individuelle positive).

Ces résultats suggèrent fortement qu'une compression du cervelet dans l'enfance pourrait avoir un impact significatif sur le fonctionnement cérébral au repos au niveau des lobes temporaux, ce qui pourrait générer des déficits de perception sociale et sous-tendre les comportements « *autistic-like* » observés chez ces patients.

Au cours des deux dernières décennies, les régions temporales supérieures ont été fortement impliquées dans la cognition sociale. Plus particulièrement, le rôle du STS a été souligné dans la perception sociale (Allison et al., 2000). Nos résultats montrent un impact de la compression du cervelet sur le fonctionnement des régions temporales supérieures, notamment le gyrus temporal supérieur. La diminution du DSC au repos dans les régions temporales chez les patients avec KAFP suggère que la compression du vermis cérébelleux induit une rupture dans

la connexion fonctionnelle entre le cervelet et le lobe temporal (phénomène de diaschisis) (Chen et al., 2014). Nous suggérons que la présence d'une KAFP, en particulier pendant les périodes sensibles du développement, peut, par le phénomène de diaschisis développementale, perturber la maturation des régions corticales éloignées et avoir un impact sur le développement typique du traitement de l'information sociale (Wang et al., 2014). Cette perturbation peut sous-tendre les comportements « *autistic-like* » observés chez ces patients.

En perspective, nous prévoyons d'évaluer l'efficacité d'une intervention chirurgicale dans les KAFP par les méthodes d'*eye-tracking* et d'IRM-ASL. En effet, la question de l'intervention chirurgicale dans les KAFP reste aujourd'hui extrêmement controversée. Actuellement, la craniotomie ou le placement d'un *shunt cystoperitoneal* pourrait être envisagé si des symptômes neurologiques existent. Or, les symptômes comportementaux sont très rarement évalués et comme aucune mesure objective n'existe, ils sont très peu utilisés comme indicateurs la chirurgie. Cette étape est actuellement en cours et pourrait permettre de décrire de façon objective une éventuelle amélioration de la perception sociale ainsi que du fonctionnement cérébral chez les enfants porteurs d'un KAFP.

VIII Discussion générale

Dans ce cadre de ce travail de thèse, trois études ont été réalisées : (1) une étude en imagerie cérébrale fonctionnelle au repos, par la méthode IRM-ASL, réalisée chez 40 enfants dont 12 enfants avec TSA et 28 enfants avec un DT ; (2) une étude en eye-tracking sur les trajectoires développementales de la perception sociale, réalisée chez 163 individus dont 61 avec TSA et 102 avec un DT ; (3) une étude sur l'impact d'une compression du cervelet sur la perception sociale, mesurée par l'eye-tracking et l'IRM-ASL, chez 58 enfants dont 15 avec KAFP et 43 avec un DT.

VIII.1 Anomalies fonctionnelles au repos du STS dans les TSA

Dans l'étude 1, nous avons montré une diminution significative du DSC au repos chez les enfants avec TSA par rapport aux enfants volontaires sains dans les régions temporales supérieures. Ces résultats ont été retrouvés à la fois en comparant le groupe d'enfants avec TSA au groupe d'enfants témoin et en comparant chaque enfant avec TSA au groupe d'enfants témoin. De plus, nous avons retrouvé une corrélation négative entre la sévérité du trouble et le DSC au repos dans cette même région temporelle supérieure. Ainsi, cette étude confirme les résultats précédents en TEP et en SPECT montrant des anomalies fonctionnelles au repos dans les régions temporales supérieures chez des enfants avec TSA à trois niveaux, dont l'analyse de groupe, l'analyse individuelle et l'analyse de corrélation. La confirmation de ces résultats montre la possibilité d'identifier des anomalies du fonctionnement cérébral au repos dans les TSA en utilisant une méthode IRM non invasive, l'IRM-ASL.

Par ailleurs, la concordance et la consistance des résultats obtenus par ces différentes mesures du DSC au repos (TEP, SPECT et IRM-ASL) renforcent l'intérêt de ce type de mesure dans l'étude des bases cérébrales des TSA (Figure 45). Comme rapporté dans le chapitre IV de cette thèse, au cours des 20 dernières années les études dans le domaine de l'imagerie cérébrale dans les TSA ont souvent témoigné d'une grande variabilité de résultats. Cette variabilité pourrait être attribuée à l'utilisation de méthodes d'acquisition et d'analyses différentes, à des biais de recrutement ou simplement à l'hétérogénéité inhérente de la manifestation clinique de ce trouble. Dans ce contexte, nos résultats sont tout à fait surprenants. En effet,

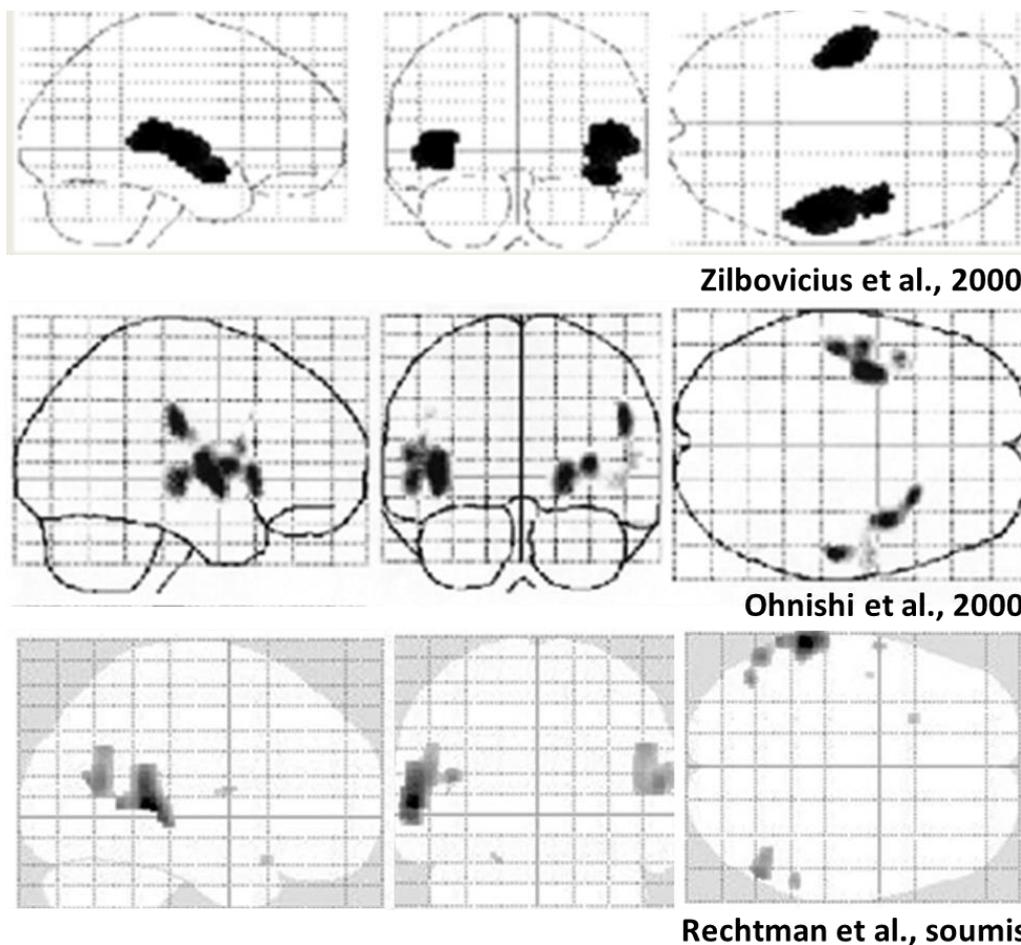


Figure 45. Hypoperfusion temporelle au repos chez des enfants avec TSA par la méthode TEP (Zilbovicius 2000), SPECT (Ohnishi, 2000) et IRM-ASL (Rechtman, soumis)

nous confirmons des anomalies du DSC au repos dans les TSA par l'IRM-ASL, à presque 20 ans d'intervalle des résultats originaux, issus des méthodes TEP et SPECT, à des seuils statistiques significatifs chez un groupe de seulement 12 enfants. Cela pourrait refléter la robustesse de l'indice mesuré. En effet, le DSC au repos pourrait être un indice plus révélateur du fonctionnement de base du cerveau (à la *baseline*) et plus fiable comparée à d'autres mesures d'imagerie.

VIII.2 Effet de l'âge sur la perception sociale

Dans l'étude 2, nous avons investigué les trajectoires développementales de la perception sociale, dans le développement typique et dans les TSA, mesurées par un paradigme en eye-tracking développé au sein de l'équipe et adapté à toute tranche d'âge. Nos résultats confirment les déficits de perception sociale dans les TSA, caractérisé par une diminution du regard vers les indices sociaux. Plus important, le design de cette étude a permis d'évaluer les trajectoires de développement de la perception sociale dans les TSA et dans le développement typique. Ainsi, trois *patterns* distincts ont été identifiés, un pour chaque région d'intérêt.

1. Les deux groupes, TSA et DT, passent plus de temps à regarder les visages avec l'âge mais l'âge a un effet plus important dans les TSA que dans le DT.
2. Les deux groupes, TSA et DT, passent plus de temps à regarder les yeux avec l'âge, mais ce dernier a le même effet dans les deux groupes.
3. Dans les deux groupes, TSA et DT, l'âge n'a pas d'effet sur le temps passé à regarder la bouche.

Nos résultats dans le développement typique sont cohérents avec des études précédentes et suggèrent un processus d'expertise sociale typique. Ainsi l'évolution de l'expertise sociale à travers le développement pourrait être guidée par le comportement plus fondamental de regard vers les indices sociaux.

Nos résultats dans les TSA sont plus surprenants car ils suggèrent une amélioration des déficits de perception sociale dans les TSA avec l'âge. Une des hypothèses qui expliqueraient cela serait le fait que des interventions précoces soient plus fréquentes depuis une quinzaine d'années. Malheureusement, nos données ne comprenaient pas d'informations sur les interventions thérapeutiques chez nos participants et ainsi cette hypothèse ne peut pas être vérifiée dans notre échantillon. Cependant, même si les différences entre les TSA et DT semblent s'atténuer avec l'âge (de l'enfance, à la préadolescence et jusqu'à l'adolescence), cette tendance ne se confirme pas chez les adultes. Cela serait peut-être dû au fait que, compte tenu de l'âge de ces patients, ils n'ont pas bénéficié d'interventions précoces à l'époque de leurs diagnostics.

VIII.3 Impact de la compression du cervelet sur le développement social

Dans l'étude 3, l'investigation de la perception sociale par l'eye-tracking nous a permis de mettre en évidence des anomalies chez des enfants ayant un kyste de la fosse postérieure (KAFP). En effet, l'expérience des cliniciens pointait vers des troubles « autistic-like » chez ces patients sans que cela soit assez bien défini. De plus, nous avons également montré un impact de la compression du vermis cérébelleux sur le fonctionnement de sites éloignés dans le cortex

cérébral. En effet, en utilisant l'approche voxel à voxel sur le cerveau entier, nous avons révélé une diminution significative du DSC de repos dans les régions temporales supérieures chez les patients avec KAFP par rapport aux témoins.

Ces résultats indiquent qu'une compression du cervelet dans l'enfance pourrait avoir un impact significatif sur le fonctionnement cérébral au repos au niveau des lobes temporaux. La diminution du DSC au repos dans les régions temporales chez les patients avec KAFP suggère que la compression du vermis cérébelleux induit une rupture dans la connexion fonctionnelle entre le cervelet et le lobe temporal (phénomène de *diaschisis*) (Chen et al., 2014). Nous suggérons que la présence d'une KAFP, en particulier pendant les périodes sensibles du développement, peut, par le phénomène de *diaschisis* développementale, perturber la maturation des régions corticales éloignées et avoir un impact sur le développement typique du traitement de l'information sociale. Cette perturbation peut sous-tendre les comportements « *autistic-like* » observés chez ces patients.

VIII.4 Développement et implémentation méthodologiques associées à ce travail de thèse

VIII.4.1 Arterial Spin Labeling (ASL)

Les toute premières études en imagerie cérébrale fonctionnelle dans le domaine de la psychiatrie ont vu le jour à la fin des années 1980. Ces études ont investigué des variations du DSC au repos par les méthodes TEP et SPECT. Au début des années 2000, l'utilisation de ces méthodologies a conduit à la mise en évidence des premières anomalies fonctionnelles

localisées dans les TSA. Ces anomalies du DSC au repos ont été localisées notamment au niveau du sillon temporal supérieur (STS) (Zilbovicius *et al.*, 2000).

Malgré les grandes avancées qu'elle a apporté à notre compréhension du fonctionnement cérébral, la méthode TEP présente des limites importantes, telles que décrites au cours de cette thèse, ce qui rend impossible les études chez l'enfant sain. En conséquence, les études fonctionnelles au repos ont été quasiment abandonnées depuis presque 20 ans.

Actuellement, la séquence IRM-ASL permet de réaliser des mesures du DSC au repos sans recourir aux injections de traceurs radioactifs. Du fait d'être une technique non invasive, l'IRM-ASL peut être utilisée pour mesurer le fonctionnement cérébral chez des enfants présentant un développement typique. Les résultats de l'étude 1 montrent que les anomalies cérébrales retrouvées initialement dans les TSA par la méthode TEP peuvent être observées également par la méthode IRM-ASL. Cela reflète non seulement la robustesse de l'indice mesuré mais aussi une preuve de concept qui pourrait permettre par la suite d'utiliser l'hypoperfusion du STS au repos comme un biomarqueur dans les TSA.

Ainsi, lors de la réalisation de cette thèse, nous avons pu confirmer tout l'intérêt de l'utilisation de l'IRM-ASL pour l'étude du fonctionnement cérébral au repos dans les TSA ainsi que chez des enfants avec un développement typique. Par ailleurs, le protocole en IRM-ASL mis en place pour cette étude est actuellement appliqué de façon standardisée dans le Service de Radiologie Pédiatrique de l'hôpital Necker, non seulement chez les enfants avec TSA mais aussi dans des pathologies neurologiques divers. Enfin, au cours de ce travail de thèse nous avons également mis en place un protocole de traitement des images ASL, qui est appliqué dans différentes études au sein du laboratoire.

VIII.4.2 Eye-tracking

Le protocole d'eye-tracking présenté dans les études 2 et 3 se situe dans la continuité des paradigmes développés dans notre laboratoire depuis quelques années. La question de savoir quel type de *stimuli* serait le plus adapté pour étudier la perception sociale chez les enfants avec TSA a fait l'objet d'une étude menée dans notre laboratoire (Saitovitch et al. 2013). Les résultats de cette étude montraient que le stimulus plus adapté pour détecter des différences de patterns de perception sociale entre des enfants avec TSA et des enfants avec DT serait des courts extraits de vidéos, montrant des personnages en interaction sociale. Dans ce design d'étude, la visualisation est complètement passive, c'est-à-dire que les participants n'ont pas de tâche à accomplir et ainsi leur niveau de développement n'est pas un facteur limitant. En se basant sur ces résultats, le protocole décrit dans les méthodes des études 2 et 3 a été développé. Ces stimuli sont très courts permettant ainsi de mesurer un comportement de regard spontané et automatique. Particulièrement, ce paradigme a été développé pour pouvoir être utilisé dans tous les groupes d'âge, allant des bébés jusqu'aux adultes, sains ou avec un trouble du développement. Grâce à cette particularité l'étude 2 a pu être réalisée.

VIII.4.3 Mise en évidence d'anomalies cérébrales et comportementales dans une autre pathologie neurologique : les KAFP

Au cours de cette thèse nous avons essayé de mieux caractériser des symptômes décrits de façon plutôt vague par les familles et les cliniciens de Necker chez des enfants avec un trouble neurologique, le KAFP. Ces derniers rapportaient un certain nombre de symptômes tels que des troubles du comportement, des difficultés dans les interactions sociales et des difficultés scolaires chez ces enfants. Cependant, aucune étude formelle ne décrivait ces déficits sociaux

par des outils ou des mesures objectives. Ainsi, une sorte de passerelle a dû être créée entre l'étude de la perception sociale dans les TSA, un trouble dont ces anomalies sont une caractéristique majeure et flagrante, vers un trouble neurologique dans lequel elles sont mal connues et, de ce fait, peu adressées ou prises en compte chez les patients. En effet, même si les anomalies de la perception sociale dans les KAFP ne sont pas au cœur de la description de ce trouble, elles représentent un véritable handicap pour les patients, notamment dans le cadre du développement de l'enfant. Nous avons donc utilisé le savoir-faire initialement développé au sein de l'équipe pour l'étude des TSA, dans l'étude des KAFP. Cela a supposé l'acquisition et le traitement de données issues de l'eye-tracking, mais aussi des données d'imagerie cérébrale, avec les challenges méthodologiques qui cela impliquait.

VIII.5 Limites

Les études menées dans le cadre de cette thèse présentent un certain nombre de limites. Premièrement, la petite taille des échantillons dans les études en imagerie cérébrale pose une limite importante. Dans le cadre du démarrage des études en IRM-ASL dans l'équipe et la mise en place d'un protocole d'acquisition et traitement de ces données, une grande quantité de données a dû être exclue car non-exploitable. Plusieurs artefacts spécifiques à la séquence ASL peuvent entraîner l'exclusion des images : un artefact de vascularisation (lié à la présence de protons marqués dans les vaisseaux), une perte de signal dans les coupes supérieures (liée à la relaxation des protons marqués avec le temps), des hyper- et hypo- perfusions physiologiques (liées au temps de transit et au signal vasculaire) et des artefacts de mouvement, très fréquents dans la population pédiatrique. Ces artefacts peuvent produire des bandes à la périphérie du cerveau et ainsi être la source de fausse hypo ou hyper

perfusion. Les méthodes de corrections sont d'efficacité limitée lorsque les mouvements sont soudains et il est ainsi nécessaire d'exclure de l'analyse toutes les images trop impactées par le mouvement.

Par ailleurs, il faut noter que les enfants avec TSA inclus dans le cadre de notre protocole de recherche sont de tout âge et de tout niveau de sévérité. De ce fait, une prémédication pour la réalisation de l'IRM est obligatoire dans un grand nombre de cas. Or, il est impossible de prémédiquer des enfants volontaires sains dans le cadre de la recherche. Pour avoir des conditions identiques dans les acquisitions de l'IRM-ASL entre les enfants témoins et les enfants avec TSA, nous avons conservé, pour cette première étude, seulement les enfants avec TSA non-prémédiqués pour l'examen et qui pouvaient donc être comparés aux enfants volontaires sain.

En ce qui concerne la petite taille de l'échantillon de patients avec KAFP inclus dans l'étude 3, cela est dû principalement au fait que cette pathologie est assez rare. En moyenne, seulement 5 patients par an présentent tous les critères nécessaires à l'inclusion dans cette étude (KAFP médian comprimant le vermis cérébelleux). Par ailleurs, l'absence de tests de corrélation entre les données d'IRM-ASL et les données d'eye-tracking est un point faible de cette étude. En effet, en raison de diverses difficultés liées à la l'élaboration d'une étude formelle dans un centre clinique, peu de concordance existe entre les participants qui ont fait l'eye-tracking et ceux qui ont eu des images IRM-ASL. Malheureusement, un certain nombre d'enfants est passé entre les mailles du filet et certaines ont été opérés du KAFP avant qu'on ait pu leur faire passer l'eye-tracking. De ce fait, les études de corrélation entre les données d'eye-tracking et les données d'IRM-ASL étaient impossibles.

Enfin, les résultats présentés dans l'étude 2 sont issus d'une étude transversale. Les principales limites de ce type d'étude est qu'elle ne permet pas d'investiguer les *patterns* individuels de développement et qu'elle peut être sujette à des effets de cohorte tels qu'un biais de sélection des sujets. Cette étude nous a permis de constater une association entre l'âge et la perception sociale mais cela ne nous permet pas d'établir la séquence temporelle des évènements et une causalité. Ainsi, nous restons prudents dans l'interprétation causale des associations observées et nous soulignons la nécessité d'enquêtes plus appropriées.

VIII.6 Perspectives

Les résultats des études réalisées dans le cadre de cette thèse ouvrent des nouvelles perspectives pour l'étude de la cognition sociale et le cerveau social dans les troubles du développement de l'enfant. Tout d'abord il est nécessaire de confirmer nos résultats d'imagerie fonctionnelle au repos avec l'IRM-ASL dans un plus large échantillon indépendant de sujets avec TSA. Si ces résultats se confirment, des analyses de classification multi-variées pourraient permettre d'utiliser l'hypoperfusion du STS au repos comme un biomarqueur dans les TSA. Un tel biomarqueur en IRM permettrait notamment l'évaluation objective de l'efficacité de différentes interventions thérapeutiques.

Pour cela, nous acquérons actuellement des nouvelles images d'enfants avec TSA sur une IRM 3T. En effet, il a été montré que l'utilisation d'une IRM à champ magnétique élevé améliore significativement la qualité des images ASL (acquisitions à 3 et 4 T par rapport à 1,5 T) (Wang *et al.*, 2002; Golay and Petersen, 2006). Nous nous attendons ainsi à un meilleur rapport signal sur bruit. Une autre perspective importante, et actuellement en cours de réalisation au sein de l'équipe, serait de corrélérer les données issues de l'imagerie et les données issues de l'eye-

tracking. Une telle corrélation pourrait permettre une meilleure interprétation du lien entre les anomalies du fonctionnement cérébral au repos et les anomalies comportementales objectives de perception sociale. Enfin, il serait important de développer une méthode d'analyse des images ASL qui pourrait prendre en compte la prémédication. Cela permettrait d'inclure dans les analyses des très jeunes enfants avec TSA ainsi que des enfants qui pour l'instant n'arrivent pas à passer l'examen réveillé pour diverses raisons (forte sensibilité au bruit, incapacité à ne pas bouger pendant l'acquisition etc.).

En vue de nos résultats de l'étude 2, nous nous apprêtons à réaliser un suivi longitudinal des enfants inclus dans cette étude. Dans cette conception d'étude, des données précises de la prise en charge de ces enfants seront recueillies dans le but d'étudier l'effet des interventions thérapeutiques sur la perception sociale des TSA. De plus, il serait intéressant d'investiguer si l'âge aurait un effet sur d'autres aspects de la perception sociale tel que la préférence visuelle. En effet, un autre paradigme en eye-tracking a été développé au sein de l'équipe, basé sur l'étude de Pierce et al. de 2011, permettant d'étudier la préférence visuelle entre des scènes présentant des mouvements biologiques (des enfants en mouvement) et des scènes présentant des mouvements géométriques (formes géométriques en mouvement) (Pierce *et al.*, 2011). Lors de l'étude de 2011 dans un groupe d'enfants à risque, il a été montré que les très jeunes enfants qui auraient plus tard un diagnostic de TSA passaient plus de temps à regarder les mouvements géométriques que les mouvements biologiques, ce qui n'était pas le cas pour les groupes contrôles. Un grand avantage de ce type de paradigme est la simplicité du traitement des données, qui consiste à créer une région d'intérêt dans chaque moitié de l'écran. Ainsi, ce paradigme est moins sensible aux difficultés liées à l'enregistrement, telles que les difficultés de calibration chez des enfants très agités. Par ailleurs, ce type de paradigme

pourrait faire appel à des processus plus globaux de la perception sociale, à savoir la préférence par les mouvements biologiques par rapport aux mouvements non-biologiques, par rapport à des aspects plus fins investigués par les paradigmes de visualisation de scènes plus complexes d'interaction sociale entre personnages. Ainsi, depuis deux ans, nous avons inclus ces stimuli dans notre protocole en eye-tracking. Des résultats préliminaires confirment que les enfants avec un développement typique passent plus de temps à regarder le mouvement biologique, alors que les enfants avec TSA n'ont pas cette préférence et regardent autant les mouvements biologiques que les mouvements géométriques.

Enfin, la suite de l'étude 3 sera d'évaluer l'efficacité d'une intervention chirurgicale dans les KAFP sur les anomalies de perception sociale, par la méthode d'eye-tracking, ainsi que sur la perfusion cérébrale, par l'IRM-ASL. En effet, la question de l'intervention chirurgicale dans les KAFP reste aujourd'hui extrêmement controversée. Actuellement, la craniotomie ou le placement d'un shunt cystopéritonéal sont envisagés lorsque le patient souffre de symptômes neurologiques. Or, les symptômes comportementaux ou de difficultés sociales sont très rarement évalués chez les patients avec un KAFP. Même si l'expérience de certains cliniciens indique une amélioration de ces symptômes à la suite de l'opération, puisqu'aucune mesure objective n'existe ils sont très peu pris en compte comme indicateurs de la chirurgie. Ainsi, une étude sur la perception sociale en eye-tracking et sur la perfusion cérébrale au repos en IRM-ASL en pré et en post opératoire est actuellement en cours. Les résultats pourraient permettre de décrire de façon objective une éventuelle amélioration de la perception sociale ainsi que du fonctionnement cérébral chez les enfants porteurs d'un KAFP.

IX Références bibliographiques

Abbeduto L, Brady N, Kover ST. Language development and fragile X syndrome: profiles, syndrome-specificity, and within-syndrome differences. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.* 2007; 13: 36–46.

Ablon J. Gender response to neurofibromatosis 1. *Soc. Sci. Med.* 1982 1996; 42: 99–109.

Abrams DA, Lynch CJ, Cheng KM, Phillips J, Supekar K, Ryali S, et al. Underconnectivity between voice-selective cortex and reward circuitry in children with autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2013; 110: 12060–12065.

Adolphs R. Social cognition and the human brain. *Trends Cogn. Sci.* 1999; 3: 469–479.

Adolphs R. The neurobiology of social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2001; 11: 231–239.

Adolphs R. The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annu. Rev. Psychol.* 2009; 60: 693–716.

Adolphs R. What does the amygdala contribute to social cognition? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2010; 1191: 42–61.

Adolphs R, Tranel D, Buchanan TW. Amygdala damage impairs emotional memory for gist but not details of complex stimuli. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 512–518.

Adolphs R, Tranel D, Damasio H, Damasio A. Impaired recognition of emotion in facial expressions following bilateral damage to the human amygdala. *Nature* 1994; 372: 669–672.

Alaerts K, Woolley DG, Steyaert J, Di Martino A, Swinnen SP, Wenderoth N. Underconnectivity of the superior temporal sulcus predicts emotion recognition deficits in autism. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2014; 9: 1589–1600.

Aldridge FJ, Gibbs VM, Schmidhofer K, Williams M. Investigating the clinical usefulness of the Social Responsiveness Scale (SRS) in a tertiary level, autism spectrum disorder specific assessment clinic. *J. Autism Dev. Disord.* 2012; 42: 294–300.

Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Boudos R, DuBray MB, Oakes TR, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *NeuroImage* 2007; 34: 61–73.

Allen G. The cerebellum in autism. *Clin. Neuropsychiatry* 2005: 321–337.

Allin M, Matsumoto H, Santhouse AM, Nosarti C, AlAsady MH, Stewart AL, et al. Cognitive and motor function and the size of the cerebellum in adolescents born very pre-term. *Brain J. Neurol.* 2001; 124: 60–66.

Allison T, Puce A, McCarthy G. Social perception from visual cues: role of the STS region. *Trends Cogn. Sci.* 2000; 4: 267–278.

Allman J. Evolution of the visual system in the early primates. *Prog. Psychobiol. Physiol. Psychol.* 1977: 1–53.

- Altman J, Bayer SA. Prenatal development of the cerebellar system in the rat. I. Cytogenesis and histogenesis of the deep nuclei and the cortex of the cerebellum. *J. Comp. Neurol.* 1978; 179: 23–48.
- Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex* 2015; 62: 158–181.
- Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, Tordjman S, Baulac M, Lechat P, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol. Psychiatry* 2008; 64: 577–582.
- Amir RE, Van den Veyver IB, Wan M, Tran CQ, Francke U, Zoghbi HY. Rett syndrome is caused by mutations in X-linked MECP2, encoding methyl-CpG-binding protein 2. *Nat. Genet.* 1999; 23: 185–188.
- Amodio DM, Frith CD. Meeting of minds: the medial frontal cortex and social cognition. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7: 268–277.
- Anderson DK, Maye MP, Lord C. Changes in maladaptive behaviors from midchildhood to young adulthood in autism spectrum disorder. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 2011; 116: 381–397.
- Anderson SW, Bechara A, Damasio H, Tranel D, Damasio AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nat. Neurosci.* 1999; 2: 1032–1037.
- Ando S. Luminance-induced shift in the apparent direction of gaze. *Perception* 2002; 31: 657–674.
- Andreasen NC, O’Leary DS, Cizadlo T, Arndt S, Rezai K, Watkins GL, et al. Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 1995; 152: 1576–1585.
- Annaz D, Campbell R, Coleman M, Milne E, Swettenham J. Young children with autism spectrum disorder do not preferentially attend to biological motion. *J. Autism Dev. Disord.* 2012; 42: 401–408.
- Anstis SM, Mayhew JW, Morley T. The perception of where a face or television ‘portrait’ is looking. *Am. J. Psychol.* 1969; 82: 474–489.
- Antshel KM, Zhang-James Y, Faraone SV. The comorbidity of ADHD and autism spectrum disorder. *Expert Rev. Neurother.* 2013; 13: 1117–1128.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog. Neurobiol.* 2004; 72: 195–221.
- Apperly IA. Beyond Simulation–Theory and Theory–Theory: Why social cognitive neuroscience should use its own concepts to study “theory of mind”. *Cognition* 2008; 107: 266–283.
- Armstrong E, Schleicher A, Omran H, Curtis M, Zilles K. The ontogeny of human gyrification. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 1995; 5: 56–63.
- Armstrong KL, Quinn RA, Dadds MR. The sleep patterns of normal children. *Med. J. Aust.* 1994; 161: 202–206.

- Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry--the methods. *NeuroImage* 2000; 11: 805–821.
- Ashwood P, Corbett BA, Kantor A, Schulman H, Van de Water J, Amaral DG. In search of cellular immunophenotypes in the blood of children with autism. *PLoS One* 2011; 6: e19299.
- Asperger H. Die „Autistischen Psychopathen“ im Kindesalter. *Arch. Für Psychiatr. Nervenkrankh.* 1944; 117: 76–136.
- Assaf M, Jagannathan K, Calhoun VD, Miller L, Stevens MC, Sahl R, et al. Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage* 2010; 53: 247–256.
- Autism Genome Project Consortium, Szatmari P, Paterson AD, Zwaigenbaum L, Roberts W, Brian J, et al. Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements. *Nat. Genet.* 2007; 39: 319–328.
- Aylward EH, Minshew NJ, Field K, Sparks BF, Singh N. Effects of age on brain volume and head circumference in autism. *Neurology* 2002; 59: 175–183.
- Aylward EH, Minshew NJ, Goldstein G, Honeycutt NA, Augustine AM, Yates KO, et al. MRI volumes of amygdala and hippocampus in non-mentally retarded autistic adolescents and adults. *Neurology* 1999; 53: 2145–2150.
- Badaruddin DH, Andrews GL, Bölte S, Schilmoeller KJ, Schilmoeller G, Paul LK, et al. Social and behavioral problems of children with agenesis of the corpus callosum. *Child Psychiatry Hum. Dev.* 2007; 38: 287–302.
- Baghdadli A, Assouline B, Sonié S, Pernon E, Darrou C, Michelon C, et al. Developmental trajectories of adaptive behaviors from early childhood to adolescence in a cohort of 152 children with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2012; 42: 1314–1325.
- Bailey A, Le Couteur A, Gottesman I, Bolton P, Simonoff E, Yuzda E, et al. Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol. Med.* 1995; 25: 63–77.
- Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain J. Neurol.* 1998a; 121 (Pt 5): 889–905.
- Bailey A, Luthert P, Dean A, Harding B, Janota I, Montgomery M, et al. A clinicopathological study of autism. *Brain J. Neurol.* 1998b; 121 (Pt 5): 889–905.
- Bailey DB, Hatton DD, Mesibov G, Ament N, Skinner M. Early development, temperament, and functional impairment in autism and fragile X syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 2000; 30: 49–59.
- Baillieux H, Smet HJD, Lesage G, Paquier P, Deyn PPD, Mariën P. Neurobehavioral alterations in an adolescent following posterior fossa tumor resection. *The Cerebellum* 2006; 5: 289–295.
- Bardi L, Regolin L, Simion F. Biological motion preference in humans at birth: role of dynamic and configural properties. *Dev. Sci.* 2011; 14: 353–359.

Barkat TR, Polley DB, Hensch TK. A critical period for auditory thalamocortical connectivity. *Nat. Neurosci.* 2011; 14: 1189–1194.

Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol. Psychiatry* 2004; 55: 323–326.

Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U. Does the autistic child have a ‘theory of mind’? *Cognition* 1985; 21: 37–46.

Baron-Cohen S, Wheelwright S, Jolliffe T. Is There a ‘Language of the Eyes’? Evidence from Normal Adults, and Adults with Autism or Asperger Syndrome. *Vis. Cogn.* 2010; September 1: 311–331.

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

Barrash J, Tranel D, Anderson SW. Acquired personality disturbances associated with bilateral damage to the ventromedial prefrontal region. *Dev. Neuropsychol.* 2000; 18: 355–381.

Barthélémy C, Lelord G. *Les échelles d’évaluation clinique en psychiatrie de l’enfant.* Paris: Expansion scientifique française; 1991.

Bartley AJ, Jones DW, Weinberger DR. Genetic variability of human brain size and cortical gyral patterns. *Brain J. Neurol.* 1997; 120 (Pt 2): 257–269.

Barton B, North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev. Med. Child Neurol.* 2004; 46: 553–563.

Bauman MD, Schumann CS. Advances in nonhuman primate models of autism: Integrating neuroscience and behavior [Internet]. *Exp. Neurol.* 2017[cited 2017 Oct 11] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014488617302042>

Bauman ML, Kemper TL. Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* 2005; 23: 183–187.

Baxter LR, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, et al. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psychiatry* 1988; 145: 1560–1563.

Baxter LR, Schwartz JM, Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Selin CE, et al. Reduction of prefrontal cortex glucose metabolism common to three types of depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 243–250.

Beauchamp MS, Lee KE, Argall BD, Martin A. Integration of auditory and visual information about objects in superior temporal sulcus. *Neuron* 2004; 41: 809–823.

Becker EBE, Stoodley CJ. Autism spectrum disorder and the cerebellum. *Int. Rev. Neurobiol.* 2013; 113: 1–34.

Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B. Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 2000; 403: 309–312.

Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, et al. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *NeuroImage* 2007; 37: 40–47.

Bench CJ, Friston KJ, Brown RG, Scott LC, Frackowiak RS, Dolan RJ. The anatomy of melancholia--focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychol. Med.* 1992; 22: 607–615.

Benjamin CM, Colley A, Donnai D, Kingston H, Harris R, Kerzin-Storarr L. Neurofibromatosis type 1 (NF1): knowledge, experience, and reproductive decisions of affected patients and families. *J. Med. Genet.* 1993; 30: 567–574.

Berlucchi G, Aglioti S. The body in the brain: neural bases of corporeal awareness. *Trends Neurosci.* 1997; 20: 560–564.

Betancur C. Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Res.* 2011; 1380: 42–77.

Bhakar AL, Dölen G, Bear MF. The pathophysiology of fragile X (and what it teaches us about synapses). *Annu. Rev. Neurosci.* 2012; 35: 417–443.

Biagi L, Abbruzzese A, Bianchi MC, Alsop DC, Del Guerra A, Tosetti M. Age dependence of cerebral perfusion assessed by magnetic resonance continuous arterial spin labeling. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 2007; 25: 696–702.

Bickart KC, Dickerson BC, Barrett LF. The amygdala as a hub in brain networks that support social life. *Neuropsychologia* 2014; 63: 235–248.

de Bildt A, Sytema S, Ketelaars C, Kraijer D, Mulder E, Volkmar F, et al. Interrelationship between Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G), Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R), and the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR) classification in children and adolescents with mental retardation. *J. Autism Dev. Disord.* 2004; 34: 129–137.

Binder JR, Frost JA, Hammeke TA, Cox RW, Rao SM, Prieto T. Human brain language areas identified by functional magnetic resonance imaging. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1997; 17: 353–362.

Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34: 537–541.

Blake R, Turner LM, Smoski MJ, Pozdol SL, Stone WL. Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism. *Psychol. Sci.* 2003; 14: 151–157.

Blakemore S-J, Frith U. How does the brain deal with the social world? *Neuroreport* 2004; 15: 119–128.

Blanke O, Ortigue S, Landis T, Seeck M. Stimulating illusory own-body perceptions. *Nature* 2002; 419: 269–270.

Blasi A, Lloyd-Fox S, Sethna V, Brammer MJ, Mercure E, Murray L, et al. Atypical processing of voice sounds in infants at risk for autism spectrum disorder. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 2015; 71: 122–133.

Blauwblomme T, Boddaert N, Chémaly N, Chiron C, Pages M, Varlet P, et al. Arterial Spin Labeling MRI: A step forward in non-invasive delineation of focal cortical dysplasia in children. *Epilepsy Res.* 2014; 108: 1932–1939.

Blauwblomme T, Lemaitre H, Naggara O, Calmon R, Kossorotoff M, Bourgeois M, et al. Cerebral Blood Flow Improvement after Indirect Revascularization for Pediatric Moyamoya Disease: A Statistical Analysis of Arterial Spin-Labeling MRI. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2016; 37: 706–712.

Blauwblomme T, Naggara O, Brunelle F, Grévent D, Puget S, Di Rocco F, et al. Arterial spin labeling magnetic resonance imaging: toward noninvasive diagnosis and follow-up of pediatric brain arteriovenous malformations. *J. Neurosurg. Pediatr.* 2015; 15: 451–458.

Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD. Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis. JAD* 2011; 26: 627–645.

Boat TF, Wu JT, Disorders C to E the SSIDP for C with M, Populations B on the H of S, Board on Children Y, Medicine I of, et al. Prevalence of Autism Spectrum Disorder [Internet]. National Academies Press (US); 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK332896/>

Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet M-H, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. *NeuroImage* 2004; 23: 364–369.

Bolduc M-E, Du Plessis AJ, Sullivan N, Khwaja OS, Zhang X, Barnes K, et al. Spectrum of neurodevelopmental disabilities in children with cerebellar malformations. *Dev. Med. Child Neurol.* 2011; 53: 409–416.

Bolduc M-E, Limperopoulos C. Neurodevelopmental outcomes in children with cerebellar malformations: a systematic review. *Dev. Med. Child Neurol.* 2009; 51: 256–267.

Bolduc M-E, du Plessis AJ, Sullivan N, Guizard N, Zhang X, Robertson RL, et al. Regional cerebellar volumes predict functional outcome in children with cerebellar malformations. *Cerebellum Lond. Engl.* 2012; 11: 531–542.

Bolton PF, Carcani-Rathwell I, Hutton J, Goode S, Howlin P, Rutter M. Epilepsy in autism: features and correlates. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2011; 198: 289–294.

Bolton PF, Griffiths PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet Lond. Engl.* 1997; 349: 392–395.

Bonda E, Petrides M, Ostry D, Evans A. Specific involvement of human parietal systems and the amygdala in the perception of biological motion. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1996; 16: 3737–3744.

- Bonilha L, Cendes F, Rorden C, Eckert M, Dalgalarondo P, Li LM, et al. Gray and white matter imbalance--typical structural abnormality underlying classic autism? *Brain Dev.* 2008; 30: 396–401.
- Boraston Z, Blakemore S-J. The application of eye-tracking technology in the study of autism. *J. Physiol.* 2007; 581: 893–898.
- Botbol M, Cabon P, Kermarrec S, Tordjman S. Biological and psychological rhythms: an integrative approach to rhythm disturbances in autistic disorder. *J. Physiol. Paris* 2013; 107: 298–309.
- Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children. *JAMA Pediatr.* 2016; 170: 117–124.
- Bourgeron T. From the genetic architecture to synaptic plasticity in autism spectrum disorder. *Nat. Rev. Neurosci.* 2015; 16: 551–563.
- Brass M, Schmitt RM, Spengler S, Gergely G. Investigating action understanding: inferential processes versus action simulation. *Curr. Biol. CB* 2007; 17: 2117–2121.
- Brodal P. The corticopontine projection in the rhesus monkey. Origin and principles of organization. *Brain J. Neurol.* 1978; 101: 251–283.
- Brodal P. The pontocerebellar projection in the rhesus monkey: an experimental study with retrograde axonal transport of horseradish peroxidase. *Neuroscience* 1979; 4: 193–208.
- Brooks R, Meltzoff AN. The importance of eyes: how infants interpret adult looking behavior. *Dev. Psychol.* 2002; 38: 958–966.
- Brown WS, Paul LK. Cognitive and psychosocial deficits in agenesis of the corpus callosum with normal intelligence. *Cognit. Neuropsychiatry* 2000; 5: 135–157.
- Brun CC, Nicolson R, Leporé N, Chou Y-Y, Vidal CN, DeVito TJ, et al. Mapping brain abnormalities in boys with autism. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30: 3887–3900.
- Buchsbaum MS, DeLisi LE, Holcomb HH, Cappelletti J, King AC, Johnson J, et al. Anteroposterior gradients in cerebral glucose use in schizophrenia and affective disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 1984; 41: 1159–1166.
- Buchsbaum MS, Ingvar DH, Kessler R, Waters RN, Cappelletti J, van Kammen DP, et al. Cerebral glucography with positron tomography. Use in normal subjects and in patients with schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 1982; 39: 251–259.
- Buckner RL, Carroll DC. Self-projection and the brain. *Trends Cogn. Sci.* 2007; 11: 49–57.
- Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10: 186–198.
- Butler MG, Dasouki MJ, Zhou X-P, Talebizadeh Z, Brown M, Takahashi TN, et al. Subset of individuals with autism spectrum disorders and extreme macrocephaly associated with germline PTEN tumour suppressor gene mutations. *J. Med. Genet.* 2005; 42: 318–321.

- Button KS, Ioannidis JPA, Mokrysz C, Nosek BA, Flint J, Robinson ESJ, et al. Power failure: why small sample size undermines the reliability of neuroscience. *Nat. Rev. Neurosci.* 2013; 14: 365–376.
- Buxton RB. Quantifying CBF with arterial spin labeling. *J. Magn. Reson. Imaging JMRI* 2005; 22: 723–726.
- Calmon R, Puget S, Varlet P, Beccaria K, Blauwblomme T, Grevent D, et al. Multimodal Magnetic Resonance Imaging of Treatment-Induced Changes to Diffuse Infiltrating Pontine Gliomas in Children and Correlation to Patient Progression-Free Survival. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2017; 99: 476–485.
- Calvert GA, Hansen PC, Iversen SD, Brammer MJ. Detection of audio-visual integration sites in humans by application of electrophysiological criteria to the BOLD effect. *NeuroImage* 2001; 14: 427–438.
- Canitano R. Epilepsy in autism spectrum disorders. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 2007; 16: 61–66.
- Cappa SF, Perani D, Bressi S, Paulesu E, Franceschi M, Fazio F. Crossed aphasia: a PET follow up study of two cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 665–671.
- Carper RA, Courchesne E. Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 126–133.
- Carper RA, Moses P, Tigue ZD, Courchesne E. Cerebral lobes in autism: early hyperplasia and abnormal age effects. *NeuroImage* 2002; 16: 1038–1051.
- Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain J. Neurol.* 2002a; 125: 1839–1849.
- Castelli F, Frith C, Happé F, Frith U. Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain* 2002b; 125: 1839–1849.
- Catani M, Dell’Acqua F, Budisavljevic S, Howells H, Thiebaut de Schotten M, Froudist-Walsh S, et al. Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain* 2016; 139: 616–630.
- Catarino A, Luke L, Waldman S, Andrade A, Fletcher PC, Ring H. An fMRI investigation of detection of semantic incongruities in autistic spectrum conditions. *Eur. J. Neurosci.* 2011; 33: 558–567.
- Cath DC, Ran N, Smit JH, van Balkom AJLM, Comijs HC. Symptom overlap between autism spectrum disorder, generalized social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in adults: a preliminary case-controlled study. *Psychopathology* 2008; 41: 101–110.
- Cerliani L, Mennes M, Thomas RM, Di Martino A, Thioux M, Keysers C. Increased Functional Connectivity Between Subcortical and Cortical Resting-State Networks in Autism Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 767–777.
- Chadman KK, Yang M, Crawley JN. Criteria for Validating Mouse Models of Psychiatric Diseases. *Am. J. Med. Genet. Part B-Neuropsychiatr. Genet.* 2009; 150B: 1–11.

Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron* 2007; 56: 422–437.

Chang*† SWC, Brent*† LJN, Adams*† GK, Klein‡ JT, Pearson*†§ JM, Watson*† KK, et al. *Neuroethology of Primate Social Behavior* [Internet]. National Academies Press (US); 2014. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK231635/>

Chappell MA, Okell TW, Jezzard P, Woolrich MW. A general framework for the analysis of vessel encoded arterial spin labeling for vascular territory mapping. *Magn. Reson. Med.* 2010; 64: 1529–1539.

Chappell MA, Okell TW, Payne SJ, Jezzard P, Woolrich MW. A fast analysis method for non-invasive imaging of blood flow in individual cerebral arteries using vessel-encoded arterial spin labelling angiography. *Med. Image Anal.* 2012; 16: 831–839.

Charman T. Variability in neurodevelopmental disorders: Evidence from autism. *Appl. Res. Key Issues Neurodev. Disord.* 2015: 117–140.

Charman T, Baird G, Simonoff E, Loucas T, Chandler S, Meldrum D, et al. Efficacy of three screening instruments in the identification of autistic-spectrum disorders. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 2007; 191: 554–559.

Chawarska K, Macari S, Shic F. Decreased Spontaneous Attention to Social Scenes in 6-Month-Old Infants Later Diagnosed with Autism Spectrum Disorders. *Biol. Psychiatry* 2013; 74: 195–203.

Chen H, Uddin LQ, Zhang Y, Duan X, Chen H. Atypical effective connectivity of thalamo-cortical circuits in autism spectrum disorder. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2016; 9: 1183–1190.

Cheng W, Rolls ET, Zhang J, Sheng W, Ma L, Wan L, et al. Functional connectivity decreases in autism in emotion, self, and face circuits identified by Knowledge-based Enrichment Analysis. *NeuroImage* 2017; 148: 169–178.

Cheon K-A, Kim Y-S, Oh S-H, Park S-Y, Yoon H-W, Herrington J, et al. Involvement of the anterior thalamic radiation in boys with high functioning autism spectrum disorders: a Diffusion Tensor Imaging study. *Brain Res.* 2011; 1417: 77–86.

Cherkassky VL, Kana RK, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport* 2006; 17: 1687–1690.

Chien H-Y, Lin H-Y, Lai M-C, Gau SS-F, Tseng W-YI. Hyperconnectivity of the Right Posterior Temporo-parietal Junction Predicts Social Difficulties in Boys with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2015; 8: 427–441.

Christensen DL. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012 [Internet]. *MMWR Surveill. Summ.* 2016; 65 Available from: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/65/ss/ss6503a1.htm>

Christensen DL, Baio J, Van Naarden Braun K, Bilder D, Charles J, Constantino JN, et al. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental

Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *Morb. Mortal. Wkly. Rep. Surveill. Summ.* Wash. DC 2002 2016; 65: 1–23.

Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA* 2013; 309: 1696–1703.

Ciaramidaro A, Adenzato M, Enrici I, Erk S, Pia L, Bara BG, et al. The intentional network: how the brain reads varieties of intentions. *Neuropsychologia* 2007; 45: 3105–3113.

Clark CP, Brown GG, Frank L, Thomas L, Sutherland AN, Gillin JC. Improved anatomic delineation of the antidepressant response to partial sleep deprivation in medial frontal cortex using perfusion-weighted functional MRI. *Psychiatry Res.* 2006; 146: 213–222.

Clarke DF, Roberts W, Daraksan M, Dupuis A, McCabe J, Wood H, et al. The Prevalence of Autistic Spectrum Disorder in Children Surveyed in a Tertiary Care Epilepsy Clinic. *Epilepsia* 2005; 46: 1970–1977.

Clifford S, Dissanayake C, Bui QM, Huggins R, Taylor AK, Loesch DZ. Autism spectrum phenotype in males and females with fragile X full mutation and premutation. *J. Autism Dev. Disord.* 2007; 37: 738–747.

Cline MG. The perception of where a person is looking. *Am. J. Psychol.* 1967; 80: 41–50.

Cohen RM, Semple WE, Gross M, Nordahl TE, King AC, Pickar D, et al. Evidence for common alterations in cerebral glucose metabolism in major affective disorders and schizophrenia. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 1989; 2: 241–254.

Colvert E, Tick B, McEwen F, Stewart C, Curran SR, Woodhouse E, et al. Heritability of Autism Spectrum Disorder in a UK Population-Based Twin Sample. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 415–423.

Constantino JN. The Quantitative Nature of Autistic Social Impairment. *Pediatr. Res.* 2011; 69: 55R–62R.

Constantino JN, Charman T. Diagnosis of autism spectrum disorder: reconciling the syndrome, its diverse origins, and variation in expression. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 279–291.

Constantino JN, Kennon-McGill S, Weichselbaum C, Marrus N, Haider A, Glowinski AL, et al. Infant viewing of social scenes is under genetic control and is atypical in autism. *Nature* 2017; 547: 340–344.

Constantino JN, Lavesser PD, Zhang Y, Abbacchi AM, Gray T, Todd RD. Rapid quantitative assessment of autistic social impairment by classroom teachers. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2007; 46: 1668–1676.

Constantino JN, Todd RD. Genetic structure of reciprocal social behavior. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 2043–2045.

Constantino JN, Todd RD. Autistic traits in the general population: a twin study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2003; 60: 524–530.

Constantino JN, Todd RD. Intergenerational transmission of subthreshold autistic traits in the general population. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 655–660.

Corbetta M, Miezin FM, Dobmeyer S, Shulman GL, Petersen SE. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, and speed: functional anatomy by positron emission tomography. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1991; 11: 2383–2402.

Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 2008; 58: 306–324.

Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 201–215.

Cordeiro L, Ballinger E, Hagerman R, Hessler D. Clinical assessment of DSM-IV anxiety disorders in fragile X syndrome: prevalence and characterization. *J. Neurodev. Disord.* 2011; 3: 57–67.

Cornish K, Scerif G, Karmiloff-Smith A. Tracing syndrome-specific trajectories of attention across the lifespan. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 2007; 43: 672–685.

Courchesne E. Abnormal early brain development in autism. *Mol. Psychiatry* 2002; 7 Suppl 2: S21-23.

Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: Age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res.* 2011a; 1380: 138–145.

Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res.* 2011b; 1380: 138–145.

Courchesne E, Karns CM, Davis HR, Ziccardi R, Carper RA, Tigue ZD, et al. Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology* 2001; 57: 245–254.

Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Press GA, Hesselink JR, Jernigan TL. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N. Engl. J. Med.* 1988; 318: 1349–1354.

Cowan WM, Harter DH, Kandel ER. The Emergence of Modern Neuroscience: Some Implications for Neurology and Psychiatry. *Annu. Rev. Neurosci.* 2000; 23: 343–391.

Cowell SF, Code C. Thinking Nuclear Medicine-PET Activation. *J. Nucl. Med. Technol.* 1998; 26: 17–22.

Craddock RC, Jbabdi S, Yan C-G, Vogelstein JT, Castellanos FX, Di Martino A, et al. Imaging human connectomes at the macroscale. *Nat. Methods* 2013; 10: 524–539.

Crawley JN. Mouse behavioral assays relevant to the symptoms of autism. *Brain Pathol. Zurich Switz.* 2007; 17: 448–459.

Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van Amelsvoort T, Robertson DM, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain J. Neurol.* 2000; 123 (Pt 11): 2203–2212.

Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Lee SH, Ripke S, Neale BM, Faraone SV, Purcell SM, et al. Genetic relationship between five psychiatric disorders estimated from genome-wide SNPs. *Nat. Genet.* 2013; 45: 984–994.

Cummings JL. The neuroanatomy of depression. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54 Suppl: 14–20.

Curatolo P, Bombardieri R, Jozwiak S. Tuberous sclerosis. *Lancet Lond. Engl.* 2008; 372: 657–668.

Curatolo P, Moavero R, de Vries PJ. Neurological and neuropsychiatric aspects of tuberous sclerosis complex. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 733–745.

Curatolo P, Napolioni V, Moavero R. Autism spectrum disorders in tuberous sclerosis: pathogenetic pathways and implications for treatment. *J. Child Neurol.* 2010; 25: 873–880.

Curatolo P, Porfirio MC, Manzi B, Seri S. Autism in tuberous sclerosis. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.* 2004; 8: 327–332.

Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al. Prevalence of Type 1 and Type 2 Diabetes Among Children and Adolescents From 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311: 1778–1786.

D’Agati E, Moavero R, Cerminara C, Curatolo P. Attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and tuberous sclerosis complex. *J. Child Neurol.* 2009; 24: 1282–1287.

Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 519–526.

Damasio H, Grabowski TJ, Tranel D, Hichwa RD, Damasio AR. A neural basis for lexical retrieval. *Nature* 1996; 380: 499–505.

Dangouloff-Ros V, Deroulers C, Foissac F, Badoual M, Shotar E, Grévent D, et al. Arterial Spin Labeling to Predict Brain Tumor Grading in Children: Correlations between Histopathologic Vascular Density and Perfusion MR Imaging. *Radiology* 2016; 281: 553–566.

Dangouloff-Ros V, Grevent D, Pagès M, Blauwblomme T, Calmon R, Elie C, et al. Choroid Plexus Neoplasms: Toward a Distinction between Carcinoma and Papilloma Using Arterial Spin-Labeling. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2015; 36: 1786–1790.

D’Argembeau A, Ruby P, Collette F, Degueldre C, Baetens E, Luxen A, et al. Distinct regions of the medial prefrontal cortex are associated with self-referential processing and perspective taking. *J. Cogn. Neurosci.* 2007; 19: 935–944.

Daston MM, Ratner N. Neurofibromin, a predominantly neuronal GTPase activating protein in the adult, is ubiquitously expressed during development. *Dev. Dyn. Off. Publ. Am. Assoc. Anat.* 1992; 195: 216–226.

Davidovitch M, Patterson B, Gartside P. Head circumference measurements in children with autism. *J. Child Neurol.* 1996; 11: 389–393.

- Dawson G, Meltzoff AN, Osterling J, Rinaldi J. Neuropsychological correlates of early symptoms of autism. *Child Dev.* 1998; 69: 1276–1285.
- Dawson G, Webb SJ, McPartland J. Understanding the nature of face processing impairment in autism: insights from behavioral and electrophysiological studies. *Dev. Neuropsychol.* 2005; 27: 403–424.
- De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature* 2014; 515: 209–215.
- De Volder A, Bol A, Michel C, Congneau M, Goffinet AM. Brain glucose metabolism in children with the autistic syndrome: positron tomography analysis. *Brain Dev.* 1987; 9: 581–587.
- Decety J, Lamm C. The role of the right temporoparietal junction in social interaction: how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 2007; 13: 580–593.
- Deen B, Koldewyn K, Kanwisher N, Saxe R. Functional Organization of Social Perception and Cognition in the Superior Temporal Sulcus. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 2015; 25: 4596–4609.
- Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial spin-labeling in routine clinical practice, part 1: technique and artifacts. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29: 1228–1234.
- Deibler AR, Pollock JM, Kraft RA, Tan H, Burdette JH, Maldjian JA. Arterial Spin-Labeling in Routine Clinical Practice, Part 3: Hyperperfusion Patterns. *Ajnr Am. J. Neuroradiol.* 2008; 29: 1428–1435.
- DeRamus TP, Kana RK. Anatomical likelihood estimation meta-analysis of grey and white matter anomalies in autism spectrum disorders. *NeuroImage Clin.* 2015; 7: 525–536.
- Detre JA, Rao H, Wang DJJ, Chen YF, Wang Z. Applications of arterial spin labeled MRI in the brain. *J. Magn. Reson. Imaging* 2012; 35: 1026–1037.
- Detre JA, Wang J, Wang Z, Rao H. Arterial spin-labeled perfusion MRI in basic and clinical neuroscience. *Curr. Opin. Neurol.* 2009; 22: 348–355.
- Di Martino A, Kelly C, Grzadzinski R, Zuo X-N, Mennes M, Mairena MA, et al. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol. Psychiatry* 2011; 69: 847–856.
- Di Martino A, O'Connor D, Chen B, Alaerts K, Anderson JS, Assaf M, et al. Enhancing studies of the connectome in autism using the autism brain imaging data exchange II [Internet]. *Sci. Data* 2017; 4[cited 2017 Nov 6] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5349246/>
- Di Martino A, Yan C-G, Li Q, Denio E, Castellanos FX, Alaerts K, et al. The autism brain imaging data exchange: towards a large-scale evaluation of the intrinsic brain architecture in autism. *Mol. Psychiatry* 2014; 19: 659–667.
- Dichter GS. Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012; 14: 319–351.

Doherty D, Tu S, Schilmoeller K, Schilmoeller G. Health-related issues in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Child Care Health Dev.* 2006; 32: 333–342.

Dolmetsch R, Geschwind DH. The human brain in a dish: the promise of iPSC-derived neurons. *Cell* 2011; 145: 831–834.

DSM-5. American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) fifth. Washington DC: American Psychiatric Association; 2013.

Duarte JV, Ribeiro MJ, Violante IR, Cunha G, Silva E, Castelo-Branco M. Multivariate pattern analysis reveals subtle brain anomalies relevant to the cognitive phenotype in neurofibromatosis type 1. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 89–106.

Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1118–1127.

Duchesnay E, Cachia A, Boddaert N, Chabane N, Mangin J-F, Martinot J-L, et al. Feature selection and classification of imbalanced datasets: application to PET images of children with autistic spectrum disorders. *NeuroImage* 2011a; 57: 1003–1014.

Duchesnay E, Cachia A, Boddaert N, Chabane N, Mangin J-F, Martinot J-L, et al. Feature selection and classification of imbalanced datasets: application to PET images of children with autistic spectrum disorders. *NeuroImage* 2011b; 57: 1003–1014.

Duhameau B, Ferré J-C, Jannin P, Gauvrit J-Y, Vérin M, Millet B, et al. Chronic and treatment-resistant depression: A study using arterial spin labeling perfusion MRI at 3 Tesla. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 2010; 182: 111–116.

Dupont P, Orban GA, De Bruyn B, Verbruggen A, Mortelmans L. Many areas in the human brain respond to visual motion. *J. Neurophysiol.* 1994; 72: 1420–1424.

Durkin MS, Maenner MJ, Newschaffer CJ, Lee L-C, Cunniff CM, Daniels JL, et al. Advanced parental age and the risk of autism spectrum disorder. *Am. J. Epidemiol.* 2008; 168: 1268–1276.

Eaves LC, Ho HH. Young adult outcome of autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 2008; 38: 739–747.

Ebisch SJH, Gallese V, Willems RM, Mantini D, Groen WB, Romani GL, et al. Altered intrinsic functional connectivity of anterior and posterior insula regions in high-functioning participants with autism spectrum disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2011; 32: 1013–1028.

Eden KE, de Vries PJ, Moss J, Richards C, Oliver C. Self-injury and aggression in tuberous sclerosis complex: cross syndrome comparison and associated risk markers. *J. Neurodev. Disord.* 2014; 6: 10.

Egaas B, Courchesne E, Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch. Neurol.* 1995; 52: 794–801.

Eliez S, Blasey CM, Freund LS, Hastie T, Reiss AL. Brain anatomy, gender and IQ in children and adolescents with fragile X syndrome. *Brain* 2001; 124: 1610–1618.

- Ellenberg JH, Hirtz DG, Nelson KB. Age at onset of seizures in young children. *Ann. Neurol.* 1984; 15: 127–134.
- Elsabbagh M, Mercure E, Hudry K, Chandler S, Pasco G, Charman T, et al. Infant Neural Sensitivity to Dynamic Eye Gaze Is Associated with Later Emerging Autism. *Curr. Biol.* 2012; 22: 338–342.
- Emery NJ. The eyes have it: the neuroethology, function and evolution of social gaze. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2000; 24: 581–604.
- Erickson LC, Rauschecker JP, Turkeltaub PE. Meta-analytic connectivity modeling of the human superior temporal sulcus. *Brain Struct. Funct.* 2017; 222: 267–285.
- Estes A, Shaw DWW, Sparks BF, Friedman S, Giedd JN, Dawson G, et al. Basal ganglia morphometry and repetitive behavior in young children with autism spectrum disorder. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2011; 4: 212–220.
- Evarts EV, Thach WT. Motor mechanisms of the CNS: cerebocerebellar interrelations. *Annu. Rev. Physiol.* 1969; 31: 451–498.
- Falck-Ytter T, Bölte S, Gredebäck G. Eye tracking in early autism research. *J. Neurodev. Disord.* 2013; 5: 28.
- Farroni T, Csibra G, Simion F, Johnson MH. Eye contact detection in humans from birth. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99: 9602–9605.
- Farroni T, Mansfield EM, Lai C, Johnson MH. Infants perceiving and acting on the eyes: tests of an evolutionary hypothesis. *J. Exp. Child Psychol.* 2003; 85: 199–212.
- Fatemi SH, Halt AR, Realmuto G, Earle J, Kist DA, Thuras P, et al. Purkinje cell size is reduced in cerebellum of patients with autism. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2002; 22: 171–175.
- Fedorenko E, Nieto-Castañón A, Kanwisher N. Lexical and syntactic representations in the brain: an fMRI investigation with multi-voxel pattern analyses. *Neuropsychologia* 2012; 50: 499–513.
- Feinstein C, Reiss AL. Autism: the point of view from fragile X studies. *J. Autism Dev. Disord.* 1998; 28: 393–405.
- Fennell EB, Gitten JC, Dede DE, Maria BL. Cognition, behavior, and development in Joubert syndrome. *J. Child Neurol.* 1999; 14: 592–596.
- Fernandez-Carvajal I, Walichiewicz P, Xiaosen X, Pan R, Hagerman PJ, Tassone F. Screening for expanded alleles of the FMR1 gene in blood spots from newborn males in a Spanish population. *J. Mol. Diagn. JMD* 2009; 11: 324–329.
- Ferré J-C, Bannier E, Raoult H, Mineur G, Carsin-Nicol B, Gauvrit J-Y. Perfusion par arterial spin labeling (ASL) : technique et mise en œuvre clinique [Internet]. /data/revues/22115706/v94i12/S2211570613002944/ 2013 Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/856832>

- Ferris SH, de Leon MJ, Wolf AP, Farkas T, Christman DR, Reisberg B, et al. Positron emission tomography in the study of aging and senile dementia. *Neurobiol. Aging* 1980; 1: 127–131.
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46: 470–472.
- Fletcher PC, Happé F, Frith U, Baker SC, Dolan RJ, Frackowiak RS, et al. Other minds in the brain: a functional imaging study of 'theory of mind' in story comprehension. *Cognition* 1995; 57: 109–128.
- Fletcher PT, Whitaker RT, Tao R, DuBray MB, Froehlich A, Ravichandran C, et al. Microstructural connectivity of the arcuate fasciculus in adolescents with high-functioning autism. *NeuroImage* 2010; 51: 1117–1125.
- Flores-Pajot M-C, Ofner M, Do MT, Lavigne E, Villeneuve PJ. Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. *Environ. Res.* 2016; 151: 763–776.
- Fogel BL, Wexler E, Wahnich A, Friedrich T, Vijayendran C, Gao F, et al. RBFOX1 regulates both splicing and transcriptional networks in human neuronal development. *Hum. Mol. Genet.* 2012; 21: 4171–4186.
- Folstein S, Rutter M. Genetic influences and infantile autism. *Nature* 1977; 265: 726–728.
- Foster NEV, Doyle-Thomas KAR, Tryfon A, Ouimet T, Anagnostou E, Evans AC, et al. Structural Gray Matter Differences During Childhood Development in Autism Spectrum Disorder: A Multimetric Approach. *Pediatr. Neurol.* 2015; 53: 350–359.
- Fountain C, Winter AS, Bearman PS. Six Developmental Trajectories Characterize Children With Autism. *Pediatrics* 2012: peds.2011-1601.
- Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, Vincent JL, Raichle ME. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103: 10046–10051.
- Fox R, McDaniel C. The perception of biological motion by human infants. *Science* 1982; 218: 486–487.
- Franklin TR, Wang Z, Wang J, Sciortino N, Harper D, Li Y, et al. Limbic Activation to Cigarette Smoking Cues Independent of Nicotine Withdrawal: A Perfusion fMRI Study. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32: 2301–2309.
- Frans EM, Sandin S, Reichenberg A, Långström N, Lichtenstein P, McGrath JJ, et al. Autism risk across generations: a population-based study of advancing grandpaternal and paternal age. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 516–521.
- Freitag CM, Konrad C, Häberlen M, Kleser C, von Gontard A, Reith W, et al. Perception of biological motion in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 2008; 46: 1480–1494.

Freitag CM, Luders E, Hulst HE, Narr KL, Thompson PM, Toga AW, et al. Total brain volume and corpus callosum size in medication-naïve adolescents and young adults with autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry* 2009; 66: 316–319.

Frith C, Frith U. Theory of mind. *Curr. Biol.* 2005; 15: R644–R645.

Frith CD. The social brain? *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2007; 362: 671–678.

Frith CD. Social cognition. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 2008; 363: 2033–2039.

Frith U, Frith CD. Development and neurophysiology of mentalizing. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2003; 358: 459–473.

Fryer AE, Chalmers A, Connor JM, Fraser I, Povey S, Yates AD, et al. Evidence that the gene for tuberous sclerosis is on chromosome 9. *Lancet Lond. Engl.* 1987; 1: 659–661.

Fujisawa TX, Tanaka S, Saito DN, Kosaka H, Tomoda A. Visual attention for social information and salivary oxytocin levels in preschool children with autism spectrum disorders: an eye-tracking study. *Front. Neurosci.* 2014; 8: 295.

Gagnon J, Henry A, Decoste F-P, Ouellette M, McDuff P, Daelman S. Response to hypothetical social scenarios in individuals with traumatic brain injury who present inappropriate social behavior: a preliminary report. *Behav. Sci. Basel Switz.* 2013; 3: 72–98.

Gallagher A, Hallahan B. Fragile X-associated disorders: a clinical overview. *J. Neurol.* 2012; 259: 401–413.

Gallagher HL, Happé F, Brunswick N, Fletcher PC, Frith U, Frith CD. Reading the mind in cartoons and stories: an fMRI study of ‘theory of mind’ in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia* 2000; 38: 11–21.

Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2013; 132: e1642-1648.

Garg S, Lehtonen A, Huson SM, Emsley R, Trump D, Evans DG, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013; 55: 139–145.

Gargaro BA, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Tonge BJ, Sheppard DM. Autism and ADHD: how far have we come in the comorbidity debate? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2011; 35: 1081–1088.

Gaugler T, Klei L, Sanders SJ, Bodea CA, Goldberg AP, Lee AB, et al. Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nat. Genet.* 2014; 46: 881–885.

van der Geest JN, Kemner C, Camfferman G, Verbaten MN, van Engeland H. Looking at images with human figures: comparison between autistic and normal children. *J. Autism Dev. Disord.* 2002; 32: 69–75.

van der Geest JN, Kemner C, Verbaten MN, van Engeland H. Gaze behavior of children with pervasive developmental disorder toward human faces: a fixation time study. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2002; 43: 669–678.

Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, et al. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann. Neurol.* 2005a; 58: 466–469.

Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, et al. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann. Neurol.* 2005b; 58: 466–469.

George MS, Ketter TA, Post RM. SPECT and PET imaging in mood disorders. *J. Clin. Psychiatry* 1993; 54 Suppl: 6–13.

Georgescu AL, Kuzmanovic B, Schilbach L, Tepest R, Kulbida R, Bente G, et al. Neural correlates of ‘social gaze’ processing in high-functioning autism under systematic variation of gaze duration. *NeuroImage Clin.* 2013; 3: 340–351.

Gervais H, Belin P, Boddaert N, Leboyer M, Coez A, Sfaello I, et al. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 801–802.

Geschwind DH, State MW. Gene hunting in autism spectrum disorder: on the path to precision medicine. *Lancet Neurol.* 2015; 14: 1109–1120.

Gibson JJ, Pick AD. Perception of another person’s looking behavior. *Am. J. Psychol.* 1963; 76: 386–394.

Gilbert SJ, Meuwese JDI, Towgood KJ, Frith CD, Burgess PW. Abnormal functional specialization within medial prefrontal cortex in high-functioning autism: a multi-voxel similarity analysis. *Brain J. Neurol.* 2009; 132: 869–878.

Gillberg C. Subgroups in autism: are there behavioural phenotypes typical of underlying medical conditions? *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR* 1992; 36 (Pt 3): 201–214.

Gillberg C. Double syndromes: autism associated with genetic, medical and metabolic disorders. In: *Cognitive and Behavioral Abnormalities of Pediatric Diseases*. Ruth Nass, MD, Yitzchak Frank, MD; 2010. p. 11–29.

Girgis RR, Minshew NJ, Melhem NM, Nutche JJ, Keshavan MS, Hardan AY. Volumetric alterations of the orbitofrontal cortex in autism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2007; 31: 41–45.

Glasson EJ, Bower C, Petterson B, de Klerk N, Chaney G, Hallmayer JF. Perinatal factors and the development of autism: a population study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2004; 61: 618–627.

Glerean E, Pan RK, Salmi J, Kujala R, Lahnakoski JM, Roine U, et al. Reorganization of functionally connected brain subnetworks in high-functioning autism. *Hum. Brain Mapp.* 2016; 37: 1066–1079.

Glessner JT, Wang K, Cai G, Korvatska O, Kim CE, Wood S, et al. Autism genome-wide copy number variation reveals ubiquitin and neuronal genes. *Nature* 2009; 459: 569–573.

- Glickman G. Circadian rhythms and sleep in children with autism. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2010; 34: 755–768.
- Glickstein M, Gerrits N, Kralj-Hans I, Mercier B, Stein J, Voogd J. Visual pontocerebellar projections in the macaque. *J. Comp. Neurol.* 1994; 349: 51–72.
- Glickstein M, May JG, Mercier BE. Corticopontine projection in the macaque: the distribution of labelled cortical cells after large injections of horseradish peroxidase in the pontine nuclei. *J. Comp. Neurol.* 1985; 235: 343–359.
- Glover GH. Overview of Functional Magnetic Resonance Imaging. *Neurosurg. Clin. N. Am.* 2011; 22: 133–139.
- Golay X, Petersen ET. Arterial Spin Labeling: Benefits and Pitfalls of High Magnetic Field. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2006; 16: 259–268.
- Goldman SE, Adkins KW, Calcutt MW, Carter MD, Goodpaster RL, Wang L, et al. Melatonin in children with autism spectrum disorders: endogenous and pharmacokinetic profiles in relation to sleep. *J. Autism Dev. Disord.* 2014; 44: 2525–2535.
- Gómez J-C. Species comparative studies and cognitive development. *Trends Cogn. Sci.* 2005; 9: 118–125.
- Gómez MR. History of the tuberous sclerosis complex. *Brain Dev.* 1995; 17 Suppl: 55–57.
- Gong T, Almqvist C, Bölte S, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Lind T, et al. Exposure to air pollution from traffic and neurodevelopmental disorders in Swedish twins. *Twin Res. Hum. Genet. Off. J. Int. Soc. Twin Stud.* 2014; 17: 553–562.
- Gorgolewski KJ, Margulies DS, Milham MP. Making data sharing count: a publication-based solution. *Front. Neurosci.* 2013; 7: 9.
- Gotham K, Pickles A, Lord C. Trajectories of autism severity in children using standardized ADOS scores. *Pediatrics* 2012; 130: e1278-1284.
- Gothelf D, Furfaro JA, Hoelt F, Eckert MA, Hall SS, O’Hara R, et al. Neuroanatomy of fragile X syndrome is associated with aberrant behavior and the fragile X mental retardation protein (FMRP). *Ann. Neurol.* 2008; 63: 40–51.
- Gotts SJ, Simmons WK, Milbury LA, Wallace GL, Cox RW, Martin A. Fractionation of social brain circuits in autism spectrum disorders. *Brain J. Neurol.* 2012; 135: 2711–2725.
- Graves RE. The Legacy of the Wernicke-Lichtheim Model. *J. Hist. Neurosci.* 1997; 6: 3–20.
- Greene DJ, Colich N, Iacoboni M, Zaidel E, Bookheimer SY, Dapretto M. Atypical neural networks for social orienting in autism spectrum disorders. *NeuroImage* 2011; 56: 354–362.

- Greenwood RS, Tupler LA, Whitt JK, Buu A, Dombeck CB, Harp AG, et al. Brain morphometry, T2-weighted hyperintensities, and IQ in children with neurofibromatosis type 1. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 1904–1908.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101: 4637–4642.
- Greimel E, Nehr Korn B, Schulte-Rüther M, Fink GR, Nickl-Jockschat T, Herpertz-Dahlmann B, et al. Changes in grey matter development in autism spectrum disorder. *Brain Struct. Funct.* 2013; 218: 929–942.
- Grèzes J, Frith CD, Passingham RE. Inferring false beliefs from the actions of oneself and others: an fMRI study. *NeuroImage* 2004; 21: 744–750.
- Groen WB, Tesink C, Petersson KM, van Berkum J, van der Gaag RJ, Hagoort P, et al. Semantic, factual, and social language comprehension in adolescents with autism: an FMRI study. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2010; 20: 1937–1945.
- Groen WB, Zwiers MP, van der Gaag R-J, Buitelaar JK. The phenotype and neural correlates of language in autism: an integrative review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2008; 32: 1416–1425.
- Grossman E, Donnelly M, Price R, Pickens D, Morgan V, Neighbor G, et al. Brain areas involved in perception of biological motion. *J. Cogn. Neurosci.* 2000; 12: 711–720.
- Grossman ED, Blake R. Brain Areas Active during Visual Perception of Biological Motion. *Neuron* 2002; 35: 1167–1175.
- Grüner JM, Paamand R, Højgaard L, Law I. Brain perfusion CT compared with 15O-H₂O-PET in healthy subjects. *EJNMMI Res.* 2011; 1: 28.
- Gupta S, Aggarwal S, Rashanravan B, Lee T. Th1- and Th2-like cytokines in CD4+ and CD8+ T cells in autism. *J. Neuroimmunol.* 1998; 85: 106–109.
- Gur RE, Resnick SM, Alavi A, Gur RC, Caroff S, Dann R, et al. Regional brain function in schizophrenia. I. A positron emission tomography study. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 119–125.
- Gur RE, Resnick SM, Gur RC, Alavi A, Caroff S, Kushner M, et al. Regional brain function in schizophrenia. II. Repeated evaluation with positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry* 1987; 44: 126–129.
- Gusnard DA, Raichle ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 685–694.
- Guxens M, Ghassabian A, Gong T, Garcia-Esteban R, Porta D, Giorgis-Allemand L, et al. Air Pollution Exposure during Pregnancy and Childhood Autistic Traits in Four European Population-Based Cohort Studies: The ESCAPE Project. *Environ. Health Perspect.* 2016; 124: 133–140.
- Haar S, Berman S, Behrmann M, Dinstein I. Anatomical Abnormalities in Autism? *Cereb. Cortex* 2016; 26: 1440–1452.

Hadjikhani N, Åsberg Johnels J, Zürcher NR, Lassalle A, Guillon Q, Hippolyte L, et al. Look me in the eyes: constraining gaze in the eye-region provokes abnormally high subcortical activation in autism [Internet]. *Sci. Rep.* 2017; 7[cited 2017 Oct 19] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5466661/>

Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Chabris CF, Clark J, Steele S, et al. Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *NeuroImage* 2004; 22: 1141–1150.

Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2006; 16: 1276–1282.

Hagberg B, Aicardi J, Dias K, Ramos O. A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann. Neurol.* 1983; 14: 471–479.

von dem Hagen EAH, Stoyanova RS, Rowe JB, Baron-Cohen S, Calder AJ. Direct gaze elicits atypical activation of the theory-of-mind network in autism spectrum conditions. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2014; 24: 1485–1492.

Hagerman RJ, Hagerman PJ. The fragile X premutation: into the phenotypic fold. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2002; 12: 278–283.

Hagerman RJ, Jackson AW, Levitas A, Rimland B, Braden M. An analysis of autism in fifty males with the fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1986; 23: 359–374.

Hallahan B, Daly EM, McAlonan G, Loth E, Toal F, O'Brien F, et al. Brain morphometry volume in autistic spectrum disorder: a magnetic resonance imaging study of adults. *Psychol. Med.* 2009; 39: 337–346.

Hallahan BP, Craig MC, Toal F, Daly EM, Moore CJ, Ambikapathy A, et al. In vivo brain anatomy of adult males with Fragile X syndrome: An MRI study. *NeuroImage* 2011; 54: 16–24.

Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68: 1095–1102.

Hampson M, Peterson BS, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Detection of functional connectivity using temporal correlations in MR images. *Hum. Brain Mapp.* 2002; 15: 247–262.

Happé F, Ehlers S, Fletcher P, Frith U, Johansson M, Gillberg C, et al. 'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport* 1996; 8: 197–201.

Hardan AY, Pabalan M, Gupta N, Bansal R, Melhem NM, Fedorov S, et al. Corpus callosum volume in children with autism. *Psychiatry Res.* 2009; 174: 57–61.

Hari R, Henriksson L, Malinen S, Parkkonen L. Centrality of Social Interaction in Human Brain Function. *Neuron* 2015; 88: 181–193.

Harris GJ, Chabris CF, Clark J, Urban T, Aharon I, Steele S, et al. Brain activation during semantic processing in autism spectrum disorders via functional magnetic resonance imaging. *Brain Cogn.* 2006; 61: 54–68.

- Harris SW, Hessler D, Goodlin-Jones B, Ferranti J, Bacalman S, Barbato I, et al. Autism profiles of males with fragile X syndrome. *Am. J. Ment. Retard. AJMR* 2008; 113: 427–438.
- Hashimoto T, Tayama M, Murakawa K, Yoshimoto T, Miyazaki M, Harada M, et al. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J. Autism Dev. Disord.* 1995; 25: 1–18.
- Hauser WA. The prevalence and incidence of convulsive disorders in children. *Epilepsia* 1994; 35 Suppl 2: S1-6.
- Haxby null, Hoffman null, Gobbini null. The distributed human neural system for face perception. *Trends Cogn. Sci.* 2000; 4: 223–233.
- Hazen EP, Stornelli JL, O'Rourke JA, Koesterer K, McDougale CJ. Sensory symptoms in autism spectrum disorders. *Harv. Rev. Psychiatry* 2014; 22: 112–124.
- Hazlett HC, Gu H, Munsell BC, Kim SH, Styner M, Wolff JJ, et al. Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature* 2017; 542: 348–351.
- Hazlett HC, Poe M, Gerig G, Smith RG, Provenzale J, Ross A, et al. Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 2005; 62: 1366–1376.
- Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Smith RG, Piven J. Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism. *Biol. Psychiatry* 2006; 59: 1–6.
- Hazlett HC, Poe MD, Gerig G, Styner M, Chappell C, Smith RG, et al. Early brain overgrowth in autism associated with an increase in cortical surface area before age 2 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68: 467–476.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Hazlett EA, LiCalzi EM, Cartwright C, Hollander E. Volumetric analysis and three-dimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders. *Am. J. Psychiatry* 2006; 163: 1252–1263.
- Haznedar MM, Buchsbaum MS, Wei TC, Hof PR, Cartwright C, Bienstock CA, et al. Limbic circuitry in patients with autism spectrum disorders studied with positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1994–2001.
- van Heijst BFC, Geurts HM. Quality of life in autism across the lifespan: a meta-analysis. *Autism Int. J. Res. Pract.* 2015; 19: 158–167.
- Hein G, Knight RT. Superior temporal sulcus--It's my area: or is it? *J. Cogn. Neurosci.* 2008; 20: 2125–2136.
- Herba C, Phillips M. Annotation: Development of facial expression recognition from childhood to adolescence: behavioural and neurological perspectives. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2004; 45: 1185–1198.

Herbert MR, Ziegler DA, Makris N, Filipek PA, Kemper TL, Normandin JJ, et al. Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 530–540.

Herculano-Houzel S. Coordinated scaling of cortical and cerebellar numbers of neurons. *Front. Neuroanat.* 2010; 4: 12.

Herold S, Frackowiak RS, Le Couteur A, Rutter M, Howlin P. Cerebral blood flow and metabolism of oxygen and glucose in young autistic adults. *Psychol. Med.* 1988; 18: 823–831.

Herrington JD, Nymberg C, Schultz RT. Biological motion task performance predicts superior temporal sulcus activity. *Brain Cogn.* 2011; 77: 372–381.

Hessl D, Nguyen DV, Green C, Chavez A, Tassone F, Hagerman RJ, et al. A solution to limitations of cognitive testing in children with intellectual disabilities: the case of fragile X syndrome. *J. Neurodev. Disord.* 2009; 1: 33–45.

Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, et al. Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 50: 380–383.

Hoefl F, Lightbody AA, Hazlett HC, Patnaik S, Piven J, Reiss AL. Morphometric spatial patterns differentiating boys with fragile X syndrome, typically developing boys, and developmentally delayed boys aged 1 to 3 years. *Arch. Gen. Psychiatry* 2008; 65: 1087–1097.

Hofvander B, Delorme R, Chaste P, Nydén A, Wentz E, Ståhlberg O, et al. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 35.

Holt RJ, Chura LR, Lai M-C, Suckling J, von dem Hagen E, Calder AJ, et al. 'Reading the Mind in the Eyes': an fMRI study of adolescents with autism and their siblings. *Psychol. Med.* 2014; 44: 3215–3227.

Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, Sporns O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2007; 104: 10240–10245.

Hooker CI, Paller KA, Gitelman DR, Parrish TB, Mesulam M-M, Reber PJ. Brain networks for analyzing eye gaze. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 2003; 17: 406–418.

Hooker CI, Verosky SC, Germine LT, Knight RT, D'Esposito M. Neural activity during social signal perception correlates with self-reported empathy. *Brain Res.* 2010; 1308: 100–113.

Houdé O, Mazoyer B, Tzourio-Mazoyer N. Cerveau et psychologie: introduction à l'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle. Presses universitaires de France; 2002.

Howard RJ, Brammer M, Wright I, Woodruff PW, Bullmore ET, Zeki S. A direct demonstration of functional specialization within motion-related visual and auditory cortex of the human brain. *Curr. Biol.* 1996; 6: 1015–1019.

Howlin P. Outcome in Adult Life for more Able Individuals with Autism or Asperger Syndrome. *Autism* 2000; 4: 63–83.

Howlin P, Moss P. Adults with autism spectrum disorders. *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 2012; 57: 275–283.

Howlin P, Moss P, Savage S, Rutter M. Social outcomes in mid- to later adulthood among individuals diagnosed with autism and average nonverbal IQ as children. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2013; 52: 572–581.e1.

Howlin P, Savage S, Moss P, Tempier A, Rutter M. Cognitive and language skills in adults with autism: a 40-year follow-up. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2014; 55: 49–58.

Hubel DH, Wiesel TN. RECEPTIVE FIELDS OF CELLS IN STRIATE CORTEX OF VERY YOUNG, VISUALLY INEXPERIENCED KITTENS. *J. Neurophysiol.* 1963; 26: 994–1002.

Hubl D, Bölte S, Feineis-Matthews S, Lanfermann H, Federspiel A, Strik W, et al. Functional imbalance of visual pathways indicates alternative face processing strategies in autism. *Neurology* 2003; 61: 1232–1237.

Huguet G, Ey E, Bourgeron T. The Genetic Landscapes of Autism Spectrum Disorders [Internet]. [Httpdxdoiorg101146annurev-Genom-091212-153431](http://dx.doi.org/10.1146/annurev-Genom-091212-153431) 2013 Available from: <http://www.annualreviews.org/gate2.inist.fr/doi/10.1146/annurev-genom-091212-153431>

Huijbregts S, Jahja R, De Sonnevile L, de Breij S, Swaab-Barneveld H. Social information processing in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Dev. Med. Child Neurol.* 2010; 52: 620–625.

Huijbregts SC, Loitfelder M, Rombouts SA, Swaab H, Verbist BM, Arkink EB, et al. Cerebral volumetric abnormalities in Neurofibromatosis type 1: associations with parent ratings of social and attention problems, executive dysfunction, and autistic mannerisms [Internet]. *J. Neurodev. Disord.* 2015; 7[cited 2017 Oct 11] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4607002/>

Huijbregts SCJ, de Sonnevile LMJ. Does cognitive impairment explain behavioral and social problems of children with neurofibromatosis type 1? *Behav. Genet.* 2011; 41: 430–436.

Hully M, Grevent D, Breuillard D, Brunelle F, Chemaly N, Calmon R, et al. Arterial spin labeling shows pre-epileptic tuber hyperperfusion in tuberous sclerosis complex. *Neurology* 2016; 86: 1744–1745.

Hultman CM, Sandin S, Levine SZ, Lichtenstein P, Reichenberg A. Advancing paternal age and risk of autism: new evidence from a population-based study and a meta-analysis of epidemiological studies. *Mol. Psychiatry* 2011; 16: 1203–1212.

Humphreys K, Hasson U, Avidan G, Minshew N, Behrmann M. Cortical patterns of category-selective activation for faces, places and objects in adults with autism. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2008; 1: 52–63.

Hunt A, Dennis J. Psychiatric disorder among children with tuberous sclerosis. *Dev. Med. Child Neurol.* 1987; 29: 190–198.

Hyde KL, Samson F, Evans AC, Mottron L. Neuroanatomical differences in brain areas implicated in perceptual and other core features of autism revealed by cortical thickness analysis and voxel-based morphometry. *Hum. Brain Mapp.* 2010; 31: 556–566.

Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005; 65: 1037–1044.

Igelström KM, Webb TW, Graziano MSA. Functional Connectivity Between the Temporoparietal Cortex and Cerebellum in Autism Spectrum Disorder. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2017; 27: 2617–2627.

Iossifov I, O’Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. *Nature* 2014; 515: 216–221.

Jack A, Englander ZA, Morris JP. Subcortical contributions to effective connectivity in brain networks supporting imitation. *Neuropsychologia* 2011; 49: 3689–3698.

Jack A, Pelphrey KA. Neural Correlates of Animacy Attribution Include Neocerebellum in Healthy Adults. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2015; 25: 4240–4247.

Jeste SS. The Neurology of Autism Spectrum Disorders. *Curr. Opin. Neurol.* 2011; 24: 132–139.

Johnson KP, Malow BA. Assessment and pharmacologic treatment of sleep disturbance in autism. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 2008; 17: 773–785, viii.

Johnson NS, Saal HM, Lovell AM, Schorry EK. Social and emotional problems in children with neurofibromatosis type 1: evidence and proposed interventions. *J. Pediatr.* 1999; 134: 767–772.

Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpää M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J. Autism Dev. Disord.* 2014; 44: 2547–2557.

Joliot M, Papathanassiou D, Mellet E, Quinton O, Mazoyer N, Courtheoux P, et al. fMRI and PET of self-paced finger movement: comparison of intersubject stereotaxic averaged data. *NeuroImage* 1999; 10: 430–447.

Jones RM, Lord C. Diagnosing autism in neurobiological research studies. *Behav. Brain Res.* 2013; 251: 113–124.

Jones TB, Bandettini PA, Kenworthy L, Case LK, Milleville SC, Martin A, et al. Sources of group differences in functional connectivity: an investigation applied to autism spectrum disorder. *NeuroImage* 2010; 49: 401–414.

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

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

Jones W, Klin A. Attention to Eyes is Present But in Decline in 2–6 Month-Olds Later Diagnosed with Autism. *Nature* 2013b; 504: 427–431.

Jones W, Klin A. Attention to Eyes is Present But in Decline in 2–6 Month-Olds Later Diagnosed with Autism. *Nature* 2013c; 504: 427–431.

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

de Jong BM, Shipp S, Skidmore B, Frackowiak RS, Zeki S. The cerebral activity related to the visual perception of forward motion in depth. *Brain J. Neurol.* 1994; 117 (Pt 5): 1039–1054.

Joshi G, Petty C, Wozniak J, Henin A, Fried R, Galdo M, et al. The Heavy Burden of Psychiatric Comorbidity in Youth with Autism Spectrum Disorders: A Large Comparative Study of a Psychiatrically Referred Population. *J. Autism Dev. Disord.* 2010; 40: 1361–1370.

Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 1607–1613.

Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Kana RK, Minshew NJ. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2007; 17: 951–961.

Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain J. Neurol.* 2004; 127: 1811–1821.

Kaas JH. The evolution of neocortex in primates. *Prog. Brain Res.* 2012; 195: 91–102.

Kaiser MD, Hudac CM, Shultz S, Lee SM, Cheung C, Berken AM, et al. Neural signatures of autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2010; 107: 21223–21228.

Kampe KK, Frith CD, Dolan RJ, Frith U. Reward value of attractiveness and gaze. *Nature* 2001; 413: 589.

Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain J. Neurol.* 2006; 129: 2484–2493.

Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, Minshew NJ, Just MA. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc. Neurosci.* 2009; 4: 135–152.

Kanaan RAA, Borgwardt S, McGuire PK, Craig MC, Murphy DGM, Picchioni M, et al. Microstructural organization of cerebellar tracts in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 2009; 66: 1067–1069.

Kandt RS, Haines JL, Smith M, Northrup H, Gardner RJ, Short MP, et al. Linkage of an important gene locus for tuberous sclerosis to a chromosome 16 marker for polycystic kidney disease. *Nat. Genet.* 1992; 2: 37–41.

Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv. Child* 1943: 217–250.

Kanno I, Iida H, Miura S, Murakami M, Takahashi K, Sasaki H, et al. A System for Cerebral Blood Flow Measurement Using an H215O Autoradiographic Method and Positron Emission Tomography. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1987; 7: 143–153.

Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod. Toxicol. Elmsford N* 2016; 66: 31–43.

Kapur S, Phillips AG, Insel TR. Why has it taken so long for biological psychiatry to develop clinical tests and what to do about it? *Mol. Psychiatry* 2012; 17: 1174–1179.

Kates WR, Ikuta I, Burnette CP. Gyrification patterns in monozygotic twin pairs varying in discordance for autism. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2009; 2: 267–278.

Kaufmann WE, Cooper KL, Mostofsky SH, Capone GT, Kates WR, Newschaffer CJ, et al. Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J. Child Neurol.* 2003; 18: 463–470.

Kaufmann WE, Kidd SA, Andrews HF, Budimirovic DB, Esler A, Haas-Givler B, et al. Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment. *Pediatrics* 2017; 139: S194–S206.

Kaufmann WE, Reiss AL. Molecular and cellular genetics of fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 88: 11–24.

Keary CJ, Minshew NJ, Bansal R, Goradia D, Fedorov S, Keshavan MS, et al. Corpus callosum volume and neurocognition in autism. *J. Autism Dev. Disord.* 2009; 39: 834–841.

Kelly C, Biswal BB, Craddock RC, Castellanos FX, Milham MP. Characterizing variation in the functional connectome: promise and pitfalls. *Trends Cogn. Sci.* 2012; 16: 181–188.

Kemp JM, Powell TP. The connexions of the striatum and globus pallidus: synthesis and speculation. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1971; 262: 441–457.

Kemper TL, Bauman ML. The contribution of neuropathologic studies to the understanding of autism. *Neurol. Clin.* 1993; 11: 175–187.

Kennedy DP, Courchesne E. The intrinsic functional organization of the brain is altered in autism. *NeuroImage* 2008; 39: 1877–1885.

Kennedy DP, Redcay E, Courchesne E. Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103: 8275–8280.

Kevles B. *Naked To The Bone: Medical Imaging In The Twentieth Century.* Paperback. 1998.

Kim DI, Sui J, Rachakonda S, White T, Manoach DS, Clark VP, et al. Identification of imaging biomarkers in schizophrenia: a coefficient-constrained independent component analysis of the mind multi-site schizophrenia study. *Neuroinformatics* 2010; 8: 213–229.

Kim J, Doop ML, Blake R, Park S. Impaired visual recognition of biological motion in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 2005; 77: 299–307.

Kim SH, Thurm A, Shumway S, Lord C. Multisite study of new autism diagnostic interview-revised (ADI-R) algorithms for toddlers and young preschoolers. *J. Autism Dev. Disord.* 2013; 43: 1527–1538.

King MD, Fountain C, Dakhallah D, Bearman PS. Estimated autism risk and older reproductive age. *Am. J. Public Health* 2009; 99: 1673–1679.

Klei L, Sanders SJ, Murtha MT, Hus V, Lowe JK, Willsey AJ, et al. Common genetic variants, acting additively, are a major source of risk for autism. *Mol. Autism* 2012; 3: 9.

Kleinhans NM, Johnson LC, Richards T, Mahurin R, Greenson J, Dawson G, et al. Reduced neural habituation in the amygdala and social impairments in autism spectrum disorders. *Am. J. Psychiatry* 2009; 166: 467–475.

Kleinhans NM, Müller R-A, Cohen DN, Courchesne E. Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2008; 1221: 115–125.

Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LC, et al. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain J. Neurol.* 2008; 131: 1000–1012.

Klin A. Young autistic children’s listening preferences in regard to speech: a possible characterization of the symptom of social withdrawal. *J. Autism Dev. Disord.* 1991; 21: 29–42.

Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Defining and quantifying the social phenotype in autism. *Am. J. Psychiatry* 2002a; 159: 895–908.

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

Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to nonsocial contingencies rather than biological motion. *Nature* 2009a; 459: 257–261.

Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature* 2009b; 459: 257–261.

Klin A, Shultz S, Jones W. Social visual engagement in infants and toddlers with autism: Early developmental transitions and a model of pathogenesis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015; 0: 189–203.

Klintwall L, Holm A, Eriksson M, Carlsson LH, Olsson MB, Hedvall A, et al. Sensory abnormalities in autism. A brief report. *Res. Dev. Disabil.* 2011; 32: 795–800.

Knaus TA, Silver AM, Kennedy M, Lindgren KA, Dominick KC, Siegel J, et al. Language laterality in autism spectrum disorder and typical controls: a functional, volumetric, and diffusion tensor MRI study. *Brain Lang.* 2010; 112: 113–120.

Knudsen EI. Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *J. Cogn. Neurosci.* 2004; 16: 1412–1425.

Ko C, Kim N, Kim E, Song DH, Cheon K-A. The effect of epilepsy on autistic symptom severity assessed by the social responsiveness scale in children with autism spectrum disorder [Internet]. *Behav. Brain Funct.* BBF 2016; 12[cited 2017 Oct 8] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4924297/>

Kobayashi H, Kohshima S. Unique morphology of the human eye. *Nature* 1997; 387: 767–768.

Kobayashi H, Kohshima S. Unique morphology of the human eye and its adaptive meaning: comparative studies on external morphology of the primate eye. *J. Hum. Evol.* 2001; 40: 419–435.

Konarski JZ, McIntyre RS, Grupp LA, Kennedy SH. Is the cerebellum relevant in the circuitry of neuropsychiatric disorders? *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 2005; 30: 178–186.

Koshino H, Carpenter PA, Minshew NJ, Cherkassky VL, Keller TA, Just MA. Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage* 2005; 24: 810–821.

Koziol LF, Budding D, Andreasen N, D'Arrigo S, Bulgheroni S, Imamizu H, et al. Consensus paper: the cerebellum's role in movement and cognition. *Cerebellum Lond. Engl.* 2014; 13: 151–177.

Krall SC, Rottschy C, Oberwelland E, Bzdok D, Fox PT, Eickhoff SB, et al. The role of the right temporoparietal junction in attention and social interaction as revealed by ALE meta-analysis. *Brain Struct. Funct.* 2015; 220: 587–604.

Krumm N, Turner TN, Baker C, Vives L, Mohajeri K, Witherspoon K, et al. Excess of rare, inherited truncating mutations in autism. *Nat. Genet.* 2015; 47: 582–588.

Kudo K, Terae S, Katoh C, Oka M, Shiga T, Tamaki N, et al. Quantitative cerebral blood flow measurement with dynamic perfusion CT using the vascular-pixel elimination method: comparison with H₂(15)O positron emission tomography. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2003; 24: 419–426.

Kwon JS, Kim J-J, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim M-S, et al. Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2003; 122: 37–47.

Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP, et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1992; 89: 5675–5679.

Lai M-C, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *The Lancet* 2014; 383: 896–910.

Lance EI, York JM, Lee L-C, Zimmerman AW. Association between regression and self injury among children with autism. *Res. Dev. Disabil.* 2014; 35: 408–413.

Landa RJ, Stuart EA, Gross AL, Faherty A. Developmental Trajectories in Children With and Without Autism Spectrum Disorders: The First 3 Years. *Child Dev.* 2013; 84: 429–442.

- Landrigan PJ. What causes autism? Exploring the environmental contribution. *Curr. Opin. Pediatr.* 2010; 22: 219–225.
- Langen M, Schnack HG, Nederveen H, Bos D, Lahuis BE, de Jonge MV, et al. Changes in the developmental trajectories of striatum in autism. *Biol. Psychiatry* 2009; 66: 327–333.
- Langton null, Watt null, Bruce null. Do the eyes have it? Cues to the direction of social attention. *Trends Cogn. Sci.* 2000; 4: 50–59.
- Lau YC, Hinkley LBN, Bukshpun P, Strominger ZA, Wakahiro MLJ, Baron-Cohen S, et al. Autism traits in individuals with agenesis of the corpus callosum. *J. Autism Dev. Disord.* 2013; 43: 1106–1118.
- Laureys S, Antoine S, Boly M, Elinx S, Faymonville M-E, Berré J, et al. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol. Belg.* 2002; 102: 177–185.
- Laureys S, Goldman S, Phillips C, Van Bogaert P, Aerts J, Luxen A, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *NeuroImage* 1999; 9: 377–382.
- LeClerc S, Easley D. Pharmacological Therapies for Autism Spectrum Disorder: A Review. *Pharm. Ther.* 2015; 40: 389–397.
- Leclezio L, Jansen A, Whittemore VH, de Vries PJ. Pilot Validation of the Tuberous Sclerosis-Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) Checklist. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52: 16–24.
- Leclezio L, de Vries PJ. Advances in the treatment of tuberous sclerosis complex. *Curr. Opin. Psychiatry* 2015; 28: 113–120.
- Lee PS, Yerys BE, Della Rosa A, Foss-Feig J, Barnes KA, James JD, et al. Functional connectivity of the inferior frontal cortex changes with age in children with autism spectrum disorders: a fMRI study of response inhibition. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2009; 19: 1787–1794.
- Lehtonen A, Howie E, Trump D, Huson SM. Behaviour in children with neurofibromatosis type 1: cognition, executive function, attention, emotion, and social competence. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013; 55: 111–125.
- Levitas null. Neuropsychiatric Aspects of Fragile X Syndrome. *Semin. Clin. Neuropsychiatry* 1996; 1: 154–167.
- Levitt JG, Blanton RE, Smalley S, Thompson PM, Guthrie D, McCracken JT, et al. Cortical sulcal maps in autism. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2003; 13: 728–735.
- Levy D, Ronemus M, Yamrom B, Lee Y, Leotta A, Kendall J, et al. Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron* 2011; 70: 886–897.
- Levy SE, Giarelli E, Lee L-C, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J. Dev. Behav. Pediatr. JDBP* 2010; 31: 267–275.

Lichtenstein P, Carlström E, Råstam M, Gillberg C, Anckarsäter H. The genetics of autism spectrum disorders and related neuropsychiatric disorders in childhood. *Am. J. Psychiatry* 2010; 167: 1357–1363.

Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes. *Annu. Rev. Psychol.* 2007; 58: 259–289.

Lim ET, Raychaudhuri S, Sanders SJ, Stevens C, Sabo A, MacArthur DG, et al. Rare complete knockouts in humans: population distribution and significant role in autism spectrum disorders. *Neuron* 2013; 77: 235–242.

Limperopoulos C, Bassan H, Gauvreau K, Robertson RL, Sullivan NR, Benson CB, et al. Does cerebellar injury in premature infants contribute to the high prevalence of long-term cognitive, learning, and behavioral disability in survivors? *Pediatrics* 2007; 120: 584–593.

Limperopoulos C, Bassan H, Sullivan NR, Soul JS, Robertson RL, Moore M, et al. Positive screening for autism in ex-preterm infants: prevalence and risk factors. *Pediatrics* 2008; 121: 758–765.

Limperopoulos C, Chilingaryan G, Guizard N, Robertson RL, Du Plessis AJ. Cerebellar injury in the premature infant is associated with impaired growth of specific cerebral regions. *Pediatr. Res.* 2010; 68: 145–150.

Limperopoulos C, du Plessis AJ. Disorders of cerebellar growth and development. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006; 18: 621–627.

Limperopoulos C, Robertson RL, Estroff JA, Barnewolt C, Levine D, Bassan H, et al. Diagnosis of inferior vermian hypoplasia by fetal magnetic resonance imaging: potential pitfalls and neurodevelopmental outcome. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2006; 194: 1070–1076.

Limperopoulos C, Robertson RL, Khwaja OS, Robson CD, Estroff JA, Barnewolt C, et al. How accurately does current fetal imaging identify posterior fossa anomalies? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 190: 1637–1643.

Lindquist MA, Mejia A. Zen and the Art of Multiple Comparisons. *Psychosom. Med.* 2015; 77: 114–125.

Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science* 1988; 240: 740–749.

Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001; 412: 150–157.

Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, Sadek SA, Pasco G, Wheelwright SJ, et al. Atypical neural self-representation in autism. *Brain J. Neurol.* 2010; 133: 611–624.

Lombardo MV, Chakrabarti B, Bullmore ET, Wheelwright SJ, Sadek SA, Suckling J, et al. Shared neural circuits for mentalizing about the self and others. *J. Cogn. Neurosci.* 2010; 22: 1623–1635.

Long Z, Duan X, Mantini D, Chen H. Alteration of functional connectivity in autism spectrum disorder: effect of age and anatomical distance. *Sci. Rep.* 2016; 6: 26527.

Lord C, Petkova E, Hus V, Gan W, Lu F, Martin DM, et al. A multisite study of the clinical diagnosis of different autism spectrum disorders. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012; 69: 306–313.

Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC, et al. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J. Autism Dev. Disord.* 2000; 30: 205–223.

Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 1994; 24: 659–685.

Lowe JK, Werling DM, Constantino JN, Cantor RM, Geschwind DH. Social responsiveness, an autism endophenotype: genomewide significant linkage to two regions on chromosome 8. *Am. J. Psychiatry* 2015; 172: 266–275.

Lowe MJ. The emergence of doing “nothing” as a viable paradigm design. *NeuroImage* 2012; 62: 1146–1151.

Lowe MJ, Dziedzic M, Lurito JT, Mathews VP, Phillips MD. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico-cortical connections. *NeuroImage* 2000; 12: 582–587.

Lugnegård T, Hallerbäck MU, Gillberg C. Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 2011; 32: 1910–1917.

Lugnegård T, Hallerbäck MU, Gillberg C. Personality disorders and autism spectrum disorders: what are the connections? *Compr. Psychiatry* 2012; 53: 333–340.

Lui S, Parkes LM, Huang X, Zou K, Chan RCK, Yang H, et al. Depressive Disorders: Focally Altered Cerebral Perfusion Measured with Arterial Spin-labeling MR Imaging. *Radiology* 2009; 251: 476–484.

Lyall K, Constantino JN, Weisskopf MG, Roberts AL, Ascherio A, Santangelo SL. Parental social responsiveness and risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry* 2014; 71: 936–942.

MacGregor AJ, Snieper H, Schork NJ, Spector TD. Twins. Novel uses to study complex traits and genetic diseases. *Trends Genet. TIG* 2000; 16: 131–134.

Machado CJ, Bliss-Moreau E, Platt ML, Amaral DG. Social and nonsocial content differentially modulates visual attention and autonomic arousal in Rhesus macaques. *PloS One* 2011; 6: e26598.

Mak-Fan KM, Taylor MJ, Roberts W, Lerch JP. Measures of cortical grey matter structure and development in children with autism spectrum disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 2012; 42: 419–427.

Malow BA, Byars K, Johnson K, Weiss S, Bernal P, Goldman SE, et al. A practice pathway for the identification, evaluation, and management of insomnia in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Pediatrics* 2012; 130 Suppl 2: S106-124.

Manes F, Piven J, Vrancic D, Nanclares V, Plebst C, Starkstein SE. An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 1999; 11: 470–474.

Manzini MC, Xiong L, Shaheen R, Tambunan DE, Di Costanzo S, Mitalis V, et al. CC2D1A regulates human intellectual and social function as well as NF- κ B signaling homeostasis. *Cell Rep.* 2014; 8: 647–655.

Marchetto MCN, Carromeu C, Acab A, Yu D, Yeo GW, Mu Y, et al. A model for neural development and treatment of Rett syndrome using human induced pluripotent stem cells. *Cell* 2010; 143: 527–539.

Marcus C, Mena E, Subramaniam RM. Brain PET in the Diagnosis of Alzheimer’s Disease. *Clin. Nucl. Med.* 2014; 39: e413–e426.

Mars RB, Sallet J, Schüffelgen U, Jbabdi S, Toni I, Rushworth MFS. Connectivity-based subdivisions of the human right ‘temporoparietal junction area’: evidence for different areas participating in different cortical networks. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2012; 22: 1894–1903.

Marsh AA, Stoycos SA, Brethel-Haurwitz KM, Robinson P, VanMeter JW, Cardinale EM. Neural and cognitive characteristics of extraordinary altruists. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2014; 111: 15036–15041.

Martinot JL, Hardy P, Feline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, et al. Left prefrontal glucose hypometabolism in the depressed state: a confirmation. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147: 1313–1317.

Mason RA, Williams DL, Kana RK, Minshew N, Just MA. Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia* 2008; 46: 269–280.

Mata M, Fink DJ, Gainer H, Smith CB, Davidsen L, Savaki H, et al. Activity-dependent energy metabolism in rat posterior pituitary primarily reflects sodium pump activity. *J. Neurochem.* 1980; 34: 213–215.

Mattila M-L, Hurtig T, Haapsamo H, Jussila K, Kuusikko-Gauffin S, Kielinen M, et al. Comorbid psychiatric disorders associated with Asperger syndrome/high-functioning autism: a community- and clinic-based study. *J. Autism Dev. Disord.* 2010; 40: 1080–1093.

McAlonan GM, Cheung V, Cheung C, Suckling J, Lam GY, Tai KS, et al. Mapping the brain in autism. A voxel-based MRI study of volumetric differences and intercorrelations in autism. *Brain J. Neurol.* 2005; 128: 268–276.

McDougle CJ, Stigler KA, Posey DJ. Treatment of aggression in children and adolescents with autism and conduct disorder. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64 Suppl 4: 16–25.

McDuffie A, Abbeduto L, Lewis P, Kover S, Kim J-S, Weber A, et al. Autism spectrum disorder in children and adolescents with fragile X syndrome: within-syndrome differences and age-related changes. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 2010; 115: 307–326.

McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer’s disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer’s Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer’s disease. *Alzheimers Dement. J. Alzheimers Assoc.* 2011; 7: 263–269.

McKone E, Crookes K, Jeffery L, Dilks DD. A critical review of the development of face recognition: experience is less important than previously believed. *Cogn. Neuropsychol.* 2012; 29: 174–212.

Mealey A, Abbott G, Byrne LK, McGillivray J. Overlap between autistic and schizotypal personality traits is not accounted for by anxiety and depression. *Psychiatry Res.* 2014; 219: 380–385.

Mercuri E, He J, Curati WL, Dubowitz LM, Cowan FM, Bydder GM. Cerebellar infarction and atrophy in infants and children with a history of premature birth. *Pediatr. Radiol.* 1997; 27: 139–143.

Merenstein SA, Sobesky WE, Taylor AK, Riddle JE, Tran HX, Hagerman RJ. Molecular-clinical correlations in males with an expanded FMR1 mutation. *Am. J. Med. Genet.* 1996; 64: 388–394.

Messerschmidt A, Brugger PC, Boltshauser E, Zoder G, Sterniste W, Birnbacher R, et al. Disruption of cerebellar development: potential complication of extreme prematurity. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2005; 26: 1659–1667.

Miano S, Ferri R. Epidemiology and management of insomnia in children with autistic spectrum disorders. *Paediatr. Drugs* 2010; 12: 75–84.

Miles JH. Autism spectrum disorders--a genetics review. *Genet. Med. Off. J. Am. Coll. Med. Genet.* 2011; 13: 278–294.

Milham MP. Open neuroscience solutions for the connectome-wide association era. *Neuron* 2012; 73: 214–218.

Miller CT, Freiwald WA, Leopold DA, Mitchell JF, Silva AC, Wang X. Marmosets: A Neuroscientific Model of Human Social Behavior. *Neuron* 2016; 90: 219–233.

Miller JN, Ozonoff S. Did Asperger's cases have Asperger disorder? A research note. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1997; 38: 247–251.

Miller JN, Ozonoff S. The external validity of Asperger disorder: lack of evidence from the domain of neuropsychology. *J. Abnorm. Psychol.* 2000; 109: 227–238.

Misaki M, Wallace GL, Dankner N, Martin A, Bandettini PA. Characteristic cortical thickness patterns in adolescents with autism spectrum disorders: interactions with age and intellectual ability revealed by canonical correlation analysis. *NeuroImage* 2012; 60: 1890–1901.

Mitchell JP, Banaji MR, Macrae CN. General and specific contributions of the medial prefrontal cortex to knowledge about mental states. *NeuroImage* 2005; 28: 757–762.

Mitchell JP, Heatherton TF, Macrae CN. Distinct neural systems subserve person and object knowledge. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2002; 99: 15238–15243.

Mito H, Matsuura N, Mukai K, Yanagisawa Y, Nakajima A, Motoyama M, et al. The impacts of elevated autism spectrum disorder traits on clinical and psychosocial features and long-term treatment outcome in adult patients with obsessive-compulsive disorder. *Compr. Psychiatry* 2014; 55: 1526–1533.

Miyata T, Kawaguchi A, Saito K, Kawano M, Muto T, Ogawa M. Asymmetric production of surface-dividing and non-surface-dividing cortical progenitor cells. *Dev. Camb. Engl.* 2004; 131: 3133–3145.

Mizuno A, Villalobos ME, Davies MM, Dahl BC, Müller R-A. Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res.* 2006; 1104: 160–174.

Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence-based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol. Autism* 2017; 8: 13.

Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB. Brain regions with mirror properties: A meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36: 341–349.

Molenberghs P, Johnson H, Henry JD, Mattingley JB. Understanding the minds of others: A neuroimaging meta-analysis. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016; 65: 276–291.

Molosh AI, Johnson PL, Spence JP, Arendt D, Federici LM, Bernabe C, et al. Social learning and amygdala disruptions in Nf1 mice are rescued by blocking p21-activated kinase. *Nat. Neurosci.* 2014; 17: 1583–1590.

Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, Weng S-J, Carrasco M, Risi S, et al. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage* 2009; 47: 764–772.

Moore BD, Slopis JM, Jackson EF, De Winter AE, Leeds NE. Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status. *Neurology* 2000; 54: 914–920.

Morales-Suárez-Varela M, Peraita-Costa I, Llopis-González A. Systematic review of the association between particulate matter exposure and autism spectrum disorders. *Environ. Res.* 2017; 153: 150–160.

Morgan JT, Chana G, Pardo CA, Achim C, Semendeferi K, Buckwalter J, et al. Microglial activation and increased microglial density observed in the dorsolateral prefrontal cortex in autism. *Biol. Psychiatry* 2010; 68: 368–376.

Morrow EM, Yoo S-Y, Flavell SW, Kim T-K, Lin Y, Hill RS, et al. Identifying autism loci and genes by tracing recent shared ancestry. *Science* 2008; 321: 218–223.

Mosconi MW, Cody-Hazlett H, Poe MD, Gerig G, Gimpel-Smith R, Piven J. Longitudinal study of amygdala volume and joint attention in 2- to 4-year-old children with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 509–516.

Mostofsky SH, Mazzocco MM, Aakalu G, Warsofsky IS, Denckla MB, Reiss AL. Decreased cerebellar posterior vermis size in fragile X syndrome: correlation with neurocognitive performance. *Neurology* 1998; 50: 121–130.

Mothersill O, Knee-Zaska C, Donohoe G. Emotion and Theory of Mind in Schizophrenia-Investigating the Role of the Cerebellum. *Cerebellum Lond. Engl.* 2016; 15: 357–368.

Mulligan KA, Cheyette BNR. Neurodevelopmental Perspectives on Wnt Signaling in Psychiatry. *Mol. Neuropsychiatry* 2017; 2: 219–246.

Mundy P, Sigman M, Ungerer J, Sherman T. Defining the social deficits of autism: the contribution of non-verbal communication measures. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1986; 27: 657–669.

- Munir F, Cornish KM, Wilding J. A neuropsychological profile of attention deficits in young males with fragile X syndrome. *Neuropsychologia* 2000; 38: 1261–1270.
- Nacewicz BM, Dalton KM, Johnstone T, Long MT, McAuliff EM, Oakes TR, et al. Amygdala volume and nonverbal social impairment in adolescent and adult males with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 2006; 63: 1417–1428.
- Nakano T, Tanaka K, Endo Y, Yamane Y, Yamamoto T, Nakano Y, et al. Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behaviour. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 2010; 277: 2935–2943.
- Neale BM, Kou Y, Liu L, Ma'ayan A, Samocha KE, Sabo A, et al. Patterns and rates of exonic de novo mutations in autism spectrum disorders. *Nature* 2012; 485: 242–245.
- Nebel MB, Joel SE, Muschelli J, Barber AD, Caffo BS, Pekar JJ, et al. Disruption of functional organization within the primary motor cortex in children with autism. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 567–580.
- Nestler EJ, Hyman SE. Animal models of neuropsychiatric disorders. *Nat. Neurosci.* 2010; 13: 1161–1169.
- Nestor MW, Phillips AW, Artimovich E, Nestor JE, Hussman JP, Blatt GJ. Human Inducible Pluripotent Stem Cells and Autism Spectrum Disorder: Emerging Technologies. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2016; 9: 513–535.
- Neul JL. The relationship of Rett syndrome and MECP2 disorders to autism. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2012; 14: 253–262.
- Nickl-Jockschat T, Habel U, Michel TM, Manning J, Laird AR, Fox PT, et al. Brain Structure Anomalies in Autism Spectrum Disorder—A Meta-Analysis of VBM Studies Using Anatomic Likelihood Estimation. *Hum. Brain Mapp.* 2012; 33: 1470–1489.
- NIH GHR. fragile X syndrome [Internet]. Genet. Home Ref. Available from: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/fragile-x-syndrome>
- Nir Y, Hasson U, Levy I, Yeshurun Y, Malach R. Widespread functional connectivity and fMRI fluctuations in human visual cortex in the absence of visual stimulation. *NeuroImage* 2006; 30: 1313–1324.
- Noctor SC, Martínez-Cerdeño V, Ivic L, Kriegstein AR. Cortical neurons arise in symmetric and asymmetric division zones and migrate through specific phases. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 136–144.
- Noll RB, Reiter-Purtill J, Moore BD, Schorry EK, Lovell AM, Vannatta K, et al. Social, emotional, and behavioral functioning of children with NF1. *Am. J. Med. Genet. A.* 2007; 143A: 2261–2273.
- Noonan SK, Haist F, Müller R-A. Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Res.* 2009; 1262: 48–63.

- Nordahl CW, Scholz R, Yang X, Buonocore MH, Simon T, Rogers S, et al. Increased rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. *Arch. Gen. Psychiatry* 2012; 69: 53–61.
- Nordahl TE, Benkelfat C, Semple WE, Gross M, King AC, Cohen RM. Cerebral glucose metabolic rates in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* 1989; 2: 23–28.
- Nordin V, Gillberg C. The long-term course of autistic disorders: update on follow-up studies. *Acta Psychiatr. Scand.* 1998; 97: 99–108.
- Noton D, Stark L. Eye movements and visual perception. *Sci. Am.* 1971; 224: 35–43.
- Novarino G, El-Fishawy P, Kayserili H, Meguid NA, Scott EM, Schroth J, et al. Mutations in BCKD-kinase lead to a potentially treatable form of autism with epilepsy. *Science* 2012; 338: 394–397.
- Ochsner KN, Lieberman MD. The emergence of social cognitive neuroscience. *Am. Psychol.* 2001; 56: 717–734.
- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1990; 87: 9868–9872.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellermann JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1992; 89: 5951–5955.
- Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain J. Neurol.* 2000; 123 (Pt 9): 1838–1844.
- Olsson I, Steffenburg S, Gillberg C. Epilepsy in autism and autisticlike conditions. A population-based study. *Arch. Neurol.* 1988; 45: 666–668.
- Oram MW, Perrett DI. Integration of form and motion in the anterior superior temporal polysensory area (STPa) of the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 1996; 76: 109–129.
- O’Roak BJ, Deriziotis P, Lee C, Vives L, Schwartz JJ, Girirajan S, et al. Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nat. Genet.* 2011; 43: 585–589.
- Ota M, Ishikawa M, Sato N, Okazaki M, Maikusa N, Hori H, et al. Pseudo-continuous arterial spin labeling MRI study of schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 2014; 154: 113–118.
- Ota M, Noda T, Sato N, Hattori K, Teraishi T, Hori H, et al. Characteristic distributions of regional cerebral blood flow changes in major depressive disorder patients: a pseudo-continuous arterial spin labeling (pCASL) study. *J. Affect. Disord.* 2014; 165: 59–63.
- Otte A, Leenders KL, de Vries EFJ. *PET and SPECT in Neurology.* Springer. 2014.
- Ozonoff S. Cognitive impairment in neurofibromatosis type 1. *Am. J. Med. Genet.* 1999; 89: 45–52.

Ozonoff S, Heung K, Byrd R, Hansen R, Hertz-Picciotto I. The onset of autism: patterns of symptom emergence in the first years of life. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2008; 1: 320–328.

Ozonoff S, Iosif A-M, Baguio F, Cook IC, Hill MM, Hutman T, et al. A Prospective Study of the Emergence of Early Behavioral Signs of Autism. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2010; 49: 256–266.e2.

Ozonoff S, Young GS, Belding A, Hill M, Hill A, Hutman T, et al. The broader autism phenotype in infancy: when does it emerge? *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2014; 53: 398–407.e2.

Ozonoff S, Young GS, Carter A, Messinger D, Yirmiya N, Zwaigenbaum L, et al. Recurrence Risk for Autism Spectrum Disorders: A Baby Siblings Research Consortium Study. *Pediatrics* 2011: peds.2010-2825.

Paakki J-J, Rahko J, Long X, Moilanen I, Tervonen O, Nikkinen J, et al. Alterations in regional homogeneity of resting-state brain activity in autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2010; 1321: 169–179.

Palmen SJMC, Durston S, Nederveen H, Van Engeland H. No evidence for preferential involvement of medial temporal lobe structures in high-functioning autism. *Psychol. Med.* 2006; 36: 827–834.

Palmen SJMC, van Engeland H, Hof PR, Schmitz C. Neuropathological findings in autism. *Brain J. Neurol.* 2004; 127: 2572–2583.

Palmen SJMC, Hulshoff Pol HE, Kemner C, Schnack HG, Durston S, Lahuis BE, et al. Increased gray-matter volume in medication-naive high-functioning children with autism spectrum disorder. *Psychol. Med.* 2005; 35: 561–570.

Panizzon MS, Fennema-Notestine C, Eyer LT, Jernigan TL, Prom-Wormley E, Neale M, et al. Distinct Genetic Influences on Cortical Surface Area and Cortical Thickness. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 2009; 19: 2728–2735.

Pardini DA, Raine A, Erickson K, Loeber R. Lower amygdala volume in men is associated with childhood aggression, early psychopathic traits, and future violence. *Biol. Psychiatry* 2014; 75: 73–80.

Parkinson C, Wheatley T. The repurposed social brain. *Trends Cogn. Sci.* 2015; 19: 133–141.

Paşca SP, Portmann T, Voineagu I, Yazawa M, Shcheglovitov A, Paşca AM, et al. Using iPSC-derived neurons to uncover cellular phenotypes associated with Timothy syndrome. *Nat. Med.* 2011; 17: 1657–1662.

Paul LK, Schieffer B, Brown WS. Social processing deficits in agenesis of the corpus callosum: narratives from the Thematic Appreciation Test. *Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol.* 2004; 19: 215–225.

Paul LK, Van Lancker-Sidtis D, Schieffer B, Dietrich R, Brown WS. Communicative deficits in agenesis of the corpus callosum: nonliteral language and affective prosody. *Brain Lang.* 2003; 85: 313–324.

Paulus KS, Magnano I, Conti M, Galistu P, D'Onofrio M, Satta W, et al. Pure post-stroke cerebellar cognitive affective syndrome: a case report. *Neurol. Sci. Off. J. Ital. Neurol. Soc. Ital. Soc. Clin. Neurophysiol.* 2004; 25: 220–224.

Pavlova M, Lutzenberger W, Sokolov A, Birbaumer N. Dissociable cortical processing of recognizable and non-recognizable biological movement: analysing gamma MEG activity. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2004; 14: 181–188.

Pavlova MA. Biological motion processing as a hallmark of social cognition. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2012; 22: 981–995.

Pavlova MA, Sokolov AN, Bidet-Ildei C. Sex Differences in the Neuromagnetic Cortical Response to Biological Motion. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2015; 25: 3468–3474.

Payne JM, Moharir MD, Webster R, North KN. Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future directions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2010; 81: 304–309.

Peça J, Feliciano C, Ting JT, Wang W, Wells MF, Venkatraman TN, et al. Shank3 mutant mice display autistic-like behaviours and striatal dysfunction. *Nature* 2011; 472: 437–442.

Pelphrey KA, Carter EJ. Brain mechanisms for social perception: lessons from autism and typical development. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2008; 1145: 283–299.

Pelphrey KA, Mitchell TV, McKeown MJ, Goldstein J, Allison T, McCarthy G. Brain activity evoked by the perception of human walking: controlling for meaningful coherent motion. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2003; 23: 6819–6825.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. Grasping the intentions of others: the perceived intentionality of an action influences activity in the superior temporal sulcus during social perception. *J. Cogn. Neurosci.* 2004; 16: 1706–1716.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G. Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain* 2005; 128: 1038–1048.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G, Labar KS. Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2007; 2: 140–149.

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

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

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

Peñagarikano O, Abrahams BS, Herman EI, Winden KD, Gdalyahu A, Dong H, et al. Absence of CNTNAP2 leads to epilepsy, neuronal migration abnormalities, and core autism-related deficits. *Cell* 2011; 147: 235–246.

- Percy AK. Rett Syndrome: Exploring the Autism Link. *Arch. Neurol.* 2011; 68: 985–989.
- Pernet CR, McAleer P, Latinus M, Gorgolewski KJ, Charest I, Bestelmeyer PEG, et al. The human voice areas: Spatial organization and inter-individual variability in temporal and extra-temporal cortices. *NeuroImage* 2015; 119: 164–174.
- Perrett DI, Hietanen JK, Oram MW, Benson PJ. Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1992; 335: 23–30.
- Perrett DI, Smith PA, Potter DD, Mistlin AJ, Head AS, Milner AD, et al. Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 1985; 223: 293–317.
- Petersen ET, Mouridsen K, Golay X. The QUASAR reproducibility study, Part II: Results from a multi-center Arterial Spin Labeling test–retest study. *NeuroImage* 2010; 49: 104–113.
- Petersen ET, Zimine I, Ho Y-CL, Golay X. Non-invasive measurement of perfusion: a critical review of arterial spin labelling techniques. *Br. J. Radiol.* 2006; 79: 688–701.
- Petersen SE, Fox PT, Posner MI, Mintun M, Raichle ME. Positron emission tomographic studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature* 1988; 331: 585–589.
- Phelps EA, LeDoux JE. Contributions of the amygdala to emotion processing: from animal models to human behavior. *Neuron* 2005; 48: 175–187.
- Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36: 901–942.
- Phillips JR, Hewedi DH, Eissa AM, Moustafa AA. The Cerebellum and Psychiatric Disorders [Internet]. *Front. Public Health* 2015; 3[cited 2017 Nov 14] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4419550/>
- Pierce K, Conant D, Hazin R, Stoner R, Desmond J. Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 2011; 68: 101–109.
- Pierce K, Marinero S, Hazin R, McKenna B, Barnes CC, Malige A. Eye Tracking Reveals Abnormal Visual Preference for Geometric Images as an Early Biomarker of an Autism Spectrum Disorder Subtype Associated With Increased Symptom Severity. *Biol. Psychiatry* 2016; 79: 657–666.
- Pierce K, Müller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform ‘face area’ in autism: evidence from functional MRI. *Brain J. Neurol.* 2001; 124: 2059–2073.
- Pierce K, Redcay E. Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of ‘who’. *Biol. Psychiatry* 2008; 64: 552–560.
- Piggot J, Kwon H, Mobbs D, Blasey C, Lotspeich L, Menon V, et al. Emotional attribution in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a functional imaging study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2004; 43: 473–480.

- Pinto D, Pagnamenta AT, Klei L, Anney R, Merico D, Regan R, et al. Functional impact of global rare copy number variation in autism spectrum disorders. *Nature* 2010; 466: 368–372.
- Pisula E, Ziegart-Sadowska K. Broader Autism Phenotype in Siblings of Children with ASD--A Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2015; 16: 13217–13258.
- Pitcher D, Dilks DD, Saxe RR, Triantafyllou C, Kanwisher N. Differential selectivity for dynamic versus static information in face-selective cortical regions. *NeuroImage* 2011; 56: 2356–2363.
- Pitskel NB, Bolling DZ, Hudac CM, Lantz SD, Minshew NJ, Vander Wyk BC, et al. Brain Mechanisms for Processing Direct and Averted Gaze in Individuals with Autism. *J. Autism Dev. Disord.* 2011; 41: 1686–1693.
- Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am. J. Psychiatry* 1997; 154: 1051–1056.
- Piven J, Bailey J, Ranson BJ, Arndt S. No difference in hippocampus volume detected on magnetic resonance imaging in autistic individuals. *J. Autism Dev. Disord.* 1998; 28: 105–110.
- Piven J, Berthier ML, Starkstein SE, Nehme E, Pearlson G, Folstein S. Magnetic resonance imaging evidence for a defect of cerebral cortical development in autism. *Am. J. Psychiatry* 1990; 147: 734–739.
- Pontious A, Kowalczyk T, Englund C, Hevner RF. Role of intermediate progenitor cells in cerebral cortex development. *Dev. Neurosci.* 2008; 30: 24–32.
- Pride NA, Korgaonkar MS, Barton B, Payne JM, Vucic S, North KN. The genetic and neuroanatomical basis of social dysfunction: lessons from neurofibromatosis type 1. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 2372–2382.
- Proisy M, Bruneau B, Rozel C, Tréguier C, Chouklati K, Riffaud L, et al. Arterial spin labeling in clinical pediatric imaging. *Diagn. Interv. Imaging* 2016; 97: 151–158.
- Puce A, Allison T, Asgari M, Gore JC, McCarthy G. Differential sensitivity of human visual cortex to faces, letterstrings, and textures: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1996; 16: 5205–5215.
- Radua J, Via E, Catani M, Mataix-Cols D. Voxel-based meta-analysis of regional white-matter volume differences in autism spectrum disorder versus healthy controls. *Psychol. Med.* 2011; 41: 1539–1550.
- Rai D, Lee BK, Dalman C, Newschaffer C, Lewis G, Magnusson C. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ* 2017; 358: j2811.
- Raichle ME. 2 - A Brief History of Human Functional Brain Mapping [Internet]. In: Toga AW, Mazziotta JC, editor(s). *Brain Mapping: The Systems*. San Diego: Academic Press; 2000. p. 33–75.[cited 2017 Sep 15] Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780126925456500040>
- Raichle ME. A brief history of human brain mapping. *Trends Neurosci.* 2009; 32: 118–126.

Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2001; 98: 676–682.

Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29: 449–476.

Rakic P. Radial versus tangential migration of neuronal clones in the developing cerebral cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1995; 92: 11323–11327.

Rattaz C, Michelon C, Baghdadli A. Symptom severity as a risk factor for self-injurious behaviours in adolescents with autism spectrum disorders. *J. Intellect. Disabil. Res. JIDR* 2015; 59: 730–740.

Ray J, Majumder AG, Das D, Mukhopadhyay D, Mondol S. Joubert syndrome: a major brain malformation. *J. Indian Med. Assoc.* 2007; 105: 392–394.

Ray-Subramanian CE, Huai N, Ellis Weismer S. Brief report: adaptive behavior and cognitive skills for toddlers on the autism spectrum. *J. Autism Dev. Disord.* 2011; 41: 679–684.

Raz R, Roberts AL, Lyall K, Hart JE, Just AC, Laden F, et al. Autism spectrum disorder and particulate matter air pollution before, during, and after pregnancy: a nested case-control analysis within the Nurses' Health Study II Cohort. *Environ. Health Perspect.* 2015; 123: 264–270.

Raznahan A, Toro R, Daly E, Robertson D, Murphy C, Deeley Q, et al. Cortical anatomy in autism spectrum disorder: an in vivo MRI study on the effect of age. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2010; 20: 1332–1340.

Redcay E, Haist F, Courchesne E. Functional neuroimaging of speech perception during a pivotal period in language acquisition. *Dev. Sci.* 2008; 11: 237–252.

Reiss AL, Abrams MT, Greenlaw R, Freund L, Denckla MB. Neurodevelopmental effects of the FMR-1 full mutation in humans. *Nat. Med.* 1995; 1: 159–167.

Reiss AL, Aylward E, Freund LS, Joshi PK, Bryan RN. Neuroanatomy of fragile X syndrome: the posterior fossa. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 26–32.

Richard AE, Scheffer IE, Wilson SJ. Features of the broader autism phenotype in people with epilepsy support shared mechanisms between epilepsy and autism spectrum disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017; 75: 203–233.

Richards TL, Berninger VW. Abnormal fMRI Connectivity in Children with Dyslexia During a Phoneme Task: Before But Not After Treatment. *J. Neurolinguistics* 2008; 21: 294–304.

Riikonen R, Amnell G. Psychiatric disorders in children with earlier infantile spasms. *Dev. Med. Child Neurol.* 1981; 23: 747–760.

Roberts J, Martin GE, Moskowitz L, Harris AA, Foreman J, Nelson L. Discourse skills of boys with fragile X syndrome in comparison to boys with Down syndrome. *J. Speech Lang. Hear. Res. JSLHR* 2007; 50: 475–492.

- Rogers JC, De Brito SA. Cortical and Subcortical Gray Matter Volume in Youths With Conduct Problems: A Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 64–72.
- Rogers SJ, Vismara LA. Evidence-based comprehensive treatments for early autism. *J. Clin. Child Adolesc. Psychol. Off. J. Soc. Clin. Child Adolesc. Psychol. Am. Psychol. Assoc. Div. 53* 2008; 37: 8–38.
- Ronemus M, Iossifov I, Levy D, Wigler M. The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat. Rev. Genet.* 2014; 15: 133–141.
- Rossignol DA, Frye RE. Melatonin in autism spectrum disorders. *Curr. Clin. Pharmacol.* 2014; 9: 326–334.
- Ruby P, Decety J. What you believe versus what you think they believe: a neuroimaging study of conceptual perspective-taking. *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17: 2475–2480.
- Rumsey JM, Duara R, Grady C, Rapoport JL, Margolin RA, Rapoport SI, et al. Brain metabolism in autism. Resting cerebral glucose utilization rates as measured with positron emission tomography. *Arch. Gen. Psychiatry* 1985; 42: 448–455.
- Rutter M. Incidence of autism spectrum disorders: changes over time and their meaning. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 2005; 94: 2–15.
- Ryland HK, Hysing M, Posserud M-B, Gillberg C, Lundervold AJ. Autism spectrum symptoms in children with neurological disorders. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health* 2012; 6: 34.
- Sadato N, Ibañez V, Campbell G, Deiber MP, Le Bihan D, Hallett M. Frequency-dependent changes of regional cerebral blood flow during finger movements: functional MRI compared to PET. *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab.* 1997; 17: 670–679.
- Saitovitch A, Bargiacchi A, Chabane N, Phillippe A, Brunelle F, Boddart N, et al. Studying gaze abnormalities in autism: Which type of stimulus to use? [Internet]. 2013; 2013 Available from: <http://www.scirp.org/journal/PaperInformation.aspx?PaperID=29770>
- Saitovitch A, Popa T, Lemaitre H, Rechtman E, Lamy J-C, Grévent D, et al. Tuning Eye-Gaze Perception by Transitory STS Inhibition. *Cereb. Cortex N. Y. NY* 2016; 26: 2823–2831.
- Salmon E, Van der Linden M, Collette F, Delfiore G, Maquet P, Degueldre C, et al. Regional brain activity during working memory tasks. *Brain J. Neurol.* 1996; 119 (Pt 5): 1617–1625.
- Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Hultman C, Larsson H, Reichenberg A. The Heritability of Autism Spectrum Disorder. *JAMA* 2017; 318: 1182–1184.
- Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, Reichenberg A. The familial risk of autism. *JAMA* 2014; 311: 1770–1777.
- Sandin S, Schendel D, Magnusson P, Hultman C, Surén P, Susser E, et al. Autism risk associated with parental age and with increasing difference in age between the parents. *Mol. Psychiatry* 2016; 21: 693–700.

- Saxe R. Uniquely human social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2006; 16: 235–239.
- Saxe R, Kanwisher N. People thinking about thinking people. The role of the temporo-parietal junction in ‘theory of mind’. *NeuroImage* 2003; 19: 1835–1842.
- Saxe R, Powell LJ. It’s the thought that counts: specific brain regions for one component of theory of mind. *Psychol. Sci.* 2006; 17: 692–699.
- Saxe R, Wexler A. Making sense of another mind: the role of the right temporo-parietal junction. *Neuropsychologia* 2005; 43: 1391–1399.
- Saygin AP. Superior temporal and premotor brain areas necessary for biological motion perception. *Brain J. Neurol.* 2007; 130: 2452–2461.
- Schaaf CP, Sabo A, Sakai Y, Crosby J, Muzny D, Hawes A, et al. Oligogenic heterozygosity in individuals with high-functioning autism spectrum disorders. *Hum. Mol. Genet.* 2011; 20: 3366–3375.
- Scheel C, Rotarska-Jagiela A, Schilbach L, Lehnhardt FG, Krug B, Vogeley K, et al. Imaging derived cortical thickness reduction in high-functioning autism: key regions and temporal slope. *NeuroImage* 2011; 58: 391–400.
- Schell-Apacik CC, Wagner K, Bihler M, Ertl-Wagner B, Heinrich U, Klopocki E, et al. Agenesis and Dysgenesis of the Corpus Callosum: Clinical, Genetic and Neuroimaging Findings in a Series of 41 Patients. *Am. J. Med. Genet. A.* 2008; 146A: 2501–2511.
- Schendel D, Bhasin TK. Birth weight and gestational age characteristics of children with autism, including a comparison with other developmental disabilities. *Pediatrics* 2008; 121: 1155–1164.
- Schmahmann JD. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Hum. Brain Mapp.* 1996; 4: 174–198.
- Schmahmann JD. The role of the cerebellum in affect and psychosis. *J. Neurolinguistics* 2000; 13: 189–214.
- Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomical investigation of projections to the basis pontis from posterior parietal association cortices in rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1989; 289: 53–73.
- Schmahmann JD, Pandya DN. Projections to the basis pontis from the superior temporal sulcus and superior temporal region in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1991; 308: 224–248.
- Schmahmann JD, Pandya DN. Course of the fiber pathways to pons from parasensory association areas in the rhesus monkey. *J. Comp. Neurol.* 1992; 326: 159–179.
- Schmahmann JD, Pandya DN. The cerebrocerebellar system. *Int. Rev. Neurobiol.* 1997a; 41: 31–60.
- Schmahmann JD, Pandya DN. Anatomic organization of the basilar pontine projections from prefrontal cortices in rhesus monkey. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1997b; 17: 438–458.

Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J. Neurol.* 1998; 121 (Pt 4): 561–579.

Schmahmann JD, Weilburg JB, Sherman JC. The neuropsychiatry of the cerebellum - insights from the clinic. *Cerebellum Lond. Engl.* 2007; 6: 254–267.

Schmeisser MJ, Ey E, Wegener S, Bockmann J, Stempel AV, Kuebler A, et al. Autistic-like behaviours and hyperactivity in mice lacking ProSAP1/Shank2. *Nature* 2012; 486: 256–260.

Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry* 2000; 57: 331–340.

Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala Enlargement in Toddlers with Autism Related to Severity of Social and Communication Impairments. *Biol. Psychiatry* 2009; 66: 942–949.

Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2010a; 30: 4419–4427.

Schumann CM, Bloss CS, Barnes CC, Wideman GM, Carper RA, Akshoomoff N, et al. Longitudinal magnetic resonance imaging study of cortical development through early childhood in autism. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2010b; 30: 4419–4427.

Schumann CM, Hamstra J, Goodlin-Jones BL, Lotspeich LJ, Kwon H, Buonocore MH, et al. The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2004; 24: 6392–6401.

Schurz M, Radua J, Aichhorn M, Richlan F, Perner J. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 42: 9–34.

Schuerk T, Schurz M, Müller F, Rupprecht R, Sommer M. The rTPJ's overarching cognitive function in networks for attention and theory of mind. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2017; 12: 157–168.

Scott JA, Schumann CM, Goodlin-Jones BL, Amaral DG. A comprehensive volumetric analysis of the cerebellum in children and adolescents with autism spectrum disorder. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 2009; 2: 246–257.

Sebat J, Lakshmi B, Malhotra D, Troge J, Lese-Martin C, Walsh T, et al. Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science* 2007; 316: 445–449.

Shen MD, Nordahl CW, Young GS, Wootton-Gorges SL, Lee A, Liston SE, et al. Early brain enlargement and elevated extra-axial fluid in infants who develop autism spectrum disorder. *Brain J. Neurol.* 2013; 136: 2825–2835.

Shi L, Zhou Y, Ou J, Gong J, Wang S, Cui X, et al. Different visual preference patterns in response to simple and complex dynamic social stimuli in preschool-aged children with autism spectrum disorders. *PLoS One* 2015; 10: e0122280.

Shih P, Keehn B, Oram JK, Leyden KM, Keown CL, Müller R-A. Functional differentiation of posterior superior temporal sulcus in autism: a functional connectivity magnetic resonance imaging study. *Biol. Psychiatry* 2011; 70: 270–277.

Shih P, Shen M, Ottl B, Keehn B, Gaffrey MS, Müller R-A. Atypical network connectivity for imitation in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia* 2010; 48: 2931–2939.

Shukla DK, Keehn B, Müller R-A. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2011; 52: 286–295.

Shultz S, Vouloumanos A, Pelphrey K. The superior temporal sulcus differentiates communicative and noncommunicative auditory signals. *J. Cogn. Neurosci.* 2012; 24: 1224–1232.

Silk TJ, Vance A, Rinehart N, Bradshaw JL, Cunnington R. White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30: 2757–2765.

Simion F, Regolin L, Bulf H. A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008a; 105: 809–813.

Simion F, Regolin L, Bulf H. A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2008b; 105: 809–813.

Simonoff E, Pickles A, Charman T, Chandler S, Loucas T, Baird G. Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2008; 47: 921–929.

Smith KRM, Matson JL. Social skills: differences among adults with intellectual disabilities, co-morbid autism spectrum disorders and epilepsy. *Res. Dev. Disabil.* 2010; 31: 1366–1372.

Smith SEP, Zhou Y-D, Zhang G, Jin Z, Stoppel DC, Anderson MP. Increased gene dosage of Ube3a results in autism traits and decreased glutamate synaptic transmission in mice. *Sci. Transl. Med.* 2011; 3: 103ra97.

Soke GN, Rosenberg SA, Hamman RF, Fingerlin T, Robinson C, Carpenter L, et al. Brief Report: Prevalence of Self-injurious Behaviors among Children with Autism Spectrum Disorder-A Population-Based Study. *J. Autism Dev. Disord.* 2016; 46: 3607–3614.

Sokolov AA, Erb M, Gharabaghi A, Grodd W, Tatagiba MS, Pavlova MA. Biological motion processing: the left cerebellum communicates with the right superior temporal sulcus. *NeuroImage* 2012; 59: 2824–2830.

Sokolov AA, Erb M, Grodd W, Pavlova MA. Structural loop between the cerebellum and the superior temporal sulcus: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 2014; 24: 626–632.

Solomon M, Ozonoff SJ, Ursu S, Ravizza S, Cummings N, Ly S, et al. The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia* 2009; 47: 2515–2526.

- Sowell ER, Thompson PM, Leonard CM, Welcome SE, Kan E, Toga AW. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2004; 24: 8223–8231.
- Soyka M, Koch W, Möller HJ, Rüter T, Tatsch K. Hypermetabolic pattern in frontal cortex and other brain regions in unmedicated schizophrenia patients. Results from a FDG-PET study. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005; 255: 308–312.
- Sparrow SS, Balla DA, Cicchetti DV. *Vineland adaptive behavior scales.* American Guidance Service; Circle Pines, MN: 1984.
- Speer LL, Cook AE, McMahon WM, Clark E. Face processing in children with autism: effects of stimulus contents and type. *Autism Int. J. Res. Pract.* 2007; 11: 265–277.
- Spek AA, Wouters SGM. Autism and schizophrenia in high functioning adults: Behavioral differences and overlap. *Res. Autism Spectr. Disord.* 2010; 4: 709–717.
- Srinivasan R, Golomb JD, Martinez AM. A Neural Basis of Facial Action Recognition in Humans. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 2016; 36: 4434–4442.
- Stefanatos GA. Regression in Autistic Spectrum Disorders. *Neuropsychol. Rev.* 2008; 18: 305–319.
- Stevens MC, Fein DA, Dunn M, Allen D, Waterhouse LH, Feinstein C, et al. Subgroups of children with autism by cluster analysis: a longitudinal examination. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 2000; 39: 346–352.
- Stoodley CJ. The cerebellum and cognition: evidence from functional imaging studies. *Cerebellum Lond. Engl.* 2012; 11: 352–365.
- Stoodley CJ, MacMore JP, Makris N, Sherman JC, Schmahmann JD. Location of lesion determines motor vs. cognitive consequences in patients with cerebellar stroke. *NeuroImage Clin.* 2016; 12: 765–775.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies. *NeuroImage* 2009; 44: 489–501.
- Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex* 2010; 46: 831–844.
- Strata P. The emotional cerebellum. *Cerebellum Lond. Engl.* 2015; 14: 570–577.
- Strauss KA, Puffenberger EG, Huentelman MJ, Gottlieb S, Dobrin SE, Parod JM, et al. Recessive symptomatic focal epilepsy and mutant contactin-associated protein-like 2. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 1370–1377.
- Strick PL. How do the basal ganglia and cerebellum gain access to the cortical motor areas? *Behav. Brain Res.* 1985; 18: 107–123.
- Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function. *Annu. Rev. Neurosci.* 2009; 32: 413–434.

Sugathan A, Biagioli M, Golzio C, Erdin S, Blumenthal I, Manavalan P, et al. CHD8 regulates neurodevelopmental pathways associated with autism spectrum disorder in neural progenitors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2014; 111: E4468-4477.

Sumi S, Tani H, Miyachi T, Tanemura M. Sibling risk of pervasive developmental disorder estimated by means of an epidemiologic survey in Nagoya, Japan. *J. Hum. Genet.* 2006; 51: 518–522.

Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 2008; 18: 2659–2665.

Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, et al. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 1989; 46: 518–523.

Symington SH, Paul LK, Symington MF, Ono M, Brown WS. Social cognition in individuals with agenesis of the corpus callosum. *Soc. Neurosci.* 2010; 5: 296–308.

Symons FJ, Clark RD, Hatton DD, Skinner M, Bailey DB. Self-injurious behavior in young boys with fragile X syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.* 2003; 118A: 115–121.

Szatmari P, Bryson SE, Boyle MH, Streiner DL, Duku E. Predictors of outcome among high functioning children with autism and Asperger syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2003; 44: 520–528.

Szatmari P, Georgiades S, Duku E, Bennett TA, Bryson S, Fombonne E, et al. Developmental trajectories of symptom severity and adaptive functioning in an inception cohort of preschool children with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry* 2015; 72: 276–283.

Sztainberg Y, Zoghbi HY. Lessons learned from studying syndromic autism spectrum disorders. *Nat. Neurosci.* 2016; 19: 1408–1417.

Talairach J, Tournoux P. *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain.* 1988

Tam EWY, Ferriero DM, Xu D, Berman JI, Vigneron DB, Barkovich AJ, et al. Cerebellar development in the preterm neonate: effect of supratentorial brain injury. *Pediatr. Res.* 2009; 66: 102–106.

Tavano A, Fabbro F, Borgatti R. Language and social communication in children with cerebellar dysgenesis. *Folia Phoniatr. Logop. Off. Organ Int. Assoc. Logop. Phoniatr. IALP* 2007; 59: 201–209.

Tavano A, Grasso R, Gagliardi C, Triulzi F, Bresolin N, Fabbro F, et al. Disorders of cognitive and affective development in cerebellar malformations. *Brain J. Neurol.* 2007; 130: 2646–2660.

Taylor KI, Moss HE, Stamatakis EA, Tyler LK. Binding crossmodal object features in perirhinal cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2006; 103: 8239–8244.

Tesink CMJY, Buitelaar JK, Petersson KM, van der Gaag RJ, Kan CC, Tendolkar I, et al. Neural correlates of pragmatic language comprehension in autism spectrum disorders. *Brain J. Neurol.* 2009; 132: 1941–1952.

- Tian Y, Voineagu I, Paşca SP, Won H, Chandran V, Horvath S, et al. Alteration in basal and depolarization induced transcriptional network in iPSC derived neurons from Timothy syndrome. *Genome Med.* 2014; 6: 75.
- Tick B, Bolton P, Happé F, Rutter M, Rijdsdijk F. Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *J. Child Psychol. Psychiatry* 2016; 57: 585–595.
- Timmann D, Brandauer B, Hermsdörfer J, Ilg W, Konczak J, Gerwig M, et al. Lesion-symptom mapping of the human cerebellum. *Cerebellum Lond. Engl.* 2008; 7: 602–606.
- Tobe RH, Bansal R, Xu D, Hao X, Liu J, Sanchez J, et al. Cerebellar morphology in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Ann. Neurol.* 2010; 67: 479–487.
- Toga AW. Introduction to acquisition méthodes obtaining quantitative information from MRI. In: *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference.* 2015.
- Torres MC, Buceta MJ, Cajide MC. Development of a child with Joubert syndrome. *Span. J. Psychol.* 2001; 4: 72–78.
- de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat. Med.* 2016; 22: 345–361.
- Tremblay S, Sharika KM, Platt ML. Social Decision-Making and the Brain: A Comparative Perspective. *Trends Cogn. Sci.* 2017; 21: 265–276.
- Tuchman R, Cuccaro M. Epilepsy and autism: neurodevelopmental perspective. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2011; 11: 428–434.
- Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *Lancet Neurol.* 2002; 1: 352–358.
- Turk J. Fragile X Syndrome and Attentional Deficits. *J. Appl. Res. Intellect. Disabil.* 1998; 11: 175–191.
- Turk J, Bax M, Williams C, Amin P, Eriksson M, Gillberg C. Autism spectrum disorder in children with and without epilepsy: impact on social functioning and communication. *Acta Paediatr. Oslo Nor.* 1992 2009; 98: 675–681.
- Turner KC, Frost L, Linsenhardt D, McIlroy JR, Müller R-A. Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism. *Behav. Brain Funct. BBF* 2006; 2: 34.
- Vallortigara G, Regolin L, Marconato F. Visually Inexperienced Chicks Exhibit Spontaneous Preference for Biological Motion Patterns [Internet]. *PLoS Biol.* 2005; 3[cited 2017 Nov 23] Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1150290/>
- Van Esch H, Bauters M, Ignatius J, Jansen M, Raynaud M, Hollanders K, et al. Duplication of the MECP2 region is a frequent cause of severe mental retardation and progressive neurological symptoms in males. *Am. J. Hum. Genet.* 2005; 77: 442–453.
- Van Overwalle F. Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 2009; 30: 829–858.

- Van Overwalle F, Baetens K. Understanding others' actions and goals by mirror and mentalizing systems: a meta-analysis. *NeuroImage* 2009; 48: 564–584.
- Van Overwalle F, Baetens K, Mariën P, Vandekerckhove M. Social cognition and the cerebellum: a meta-analysis of over 350 fMRI studies. *NeuroImage* 2014; 86: 554–572.
- Van Overwalle F, Baetens K, Mariën P, Vandekerckhove M. Cerebellar areas dedicated to social cognition? A comparison of meta-analytic and connectivity results. *Soc. Neurosci.* 2015; 10: 337–344.
- Van Overwalle F, Mariën P. Functional connectivity between the cerebrum and cerebellum in social cognition: A multi-study analysis. *NeuroImage* 2016; 124: 248–255.
- Varga E, Nemes C, Bock I, Táncos Z, Berzsenyi S, Lévy G, et al. Establishment of an induced pluripotent stem cell (iPSC) line from a 9-year old male with autism spectrum disorder (ASD). *Stem Cell Res.* 2017; 21: 19–22.
- Vargas DL, Nascimbene C, Krishnan C, Zimmerman AW, Pardo CA. Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann. Neurol.* 2005; 57: 67–81.
- Ventura P, Presicci A, Perniola T, Campa MG, Margari L. Mental retardation and epilepsy in patients with isolated cerebellar hypoplasia. *J. Child Neurol.* 2006; 21: 776–781.
- Verkerk AJ, Pieretti M, Sutcliffe JS, Fu YH, Kuhl DP, Pizzuti A, et al. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. *Cell* 1991; 65: 905–914.
- Vidal CN, Nicolson R, DeVito TJ, Hayashi KM, Geaga JA, Drost DJ, et al. Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity. *Biol. Psychiatry* 2006; 60: 218–225.
- Videbech P. PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatr. Scand.* 2000; 101: 11–20.
- Vieira JB, Ferreira-Santos F, Almeida PR, Barbosa F, Marques-Teixeira J, Marsh AA. Psychopathic traits are associated with cortical and subcortical volume alterations in healthy individuals. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 2015; 10: 1693–1704.
- Vigneau M, Beaucois V, Hervé PY, Duffau H, Crivello F, Houdé O, et al. Meta-analyzing left hemisphere language areas: phonology, semantics, and sentence processing. *NeuroImage* 2006; 30: 1414–1432.
- Villalobos ME, Mizuno A, Dahl BC, Kemmotsu N, Müller R-A. Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism. *NeuroImage* 2005; 25: 916–925.
- Virkud YV, Todd RD, Abbacchi AM, Zhang Y, Constantino JN. Familial aggregation of quantitative autistic traits in multiplex versus simplex autism. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 2009; 150B: 328–334.

Viscidi EW, Johnson AL, Spence SJ, Buka SL, Morrow EM, Triche EW. The association between epilepsy and autism symptoms and maladaptive behaviors in children with autism spectrum disorder. *Autism Int. J. Res. Pract.* 2014; 18: 996–1006.

Viscidi EW, Triche EW, Pescosolido MF, McLean RL, Joseph RM, Spence SJ, et al. Clinical characteristics of children with autism spectrum disorder and co-occurring epilepsy. *PLoS One* 2013; 8: e67797.

Volk HE, Lurmann F, Penfold B, Hertz-Picciotto I, McConnell R. Traffic-related air pollution, particulate matter, and autism. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 71–77.

Volkmar FR, Nelson DS. Seizure disorders in autism. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1990; 29: 127–129.

Volkmar FR, Sparrow SS, Goudreau D, Cicchetti DV, Paul R, Cohen DJ. Social deficits in autism: an operational approach using the Vineland Adaptive Behavior Scales. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 1987; 26: 156–161.

Votaw JR, Faber TL, Popp CA, Henry TR, Trudeau JD, Woodard JL, et al. A confrontational naming task produces congruent increases and decreases in PET and fMRI. *NeuroImage* 1999; 10: 347–356.

de Vries PJ, Whittemore VH, Leclezio L, Byars AW, Dunn D, Ess KC, et al. Tuberous Sclerosis Associated Neuropsychiatric Disorders (TAND) and the TAND Checklist. *Pediatr. Neurol.* 2015; 52: 25–35.

Waiter GD, Williams JHG, Murray AD, Gilchrist A, Perrett DI, Whiten A. Structural white matter deficits in high-functioning individuals with autistic spectrum disorder: a voxel-based investigation. *NeuroImage* 2005; 24: 455–461.

Wallace GL, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A. Age-related temporal and parietal cortical thinning in autism spectrum disorders. *Brain J. Neurol.* 2010; 133: 3745–3754.

Wallace GL, Robustelli B, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A. Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain J. Neurol.* 2013; 136: 1956–1967.

Walsh KS, Vélez JI, Kardel PG, Imas DM, Muenke M, Packer RJ, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013; 55: 131–138.

Walsh KS, Vélez JI, Kardel PG, Imas DM, Muenke M, Packer RJ, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev. Med. Child Neurol.* 2013; 55: 131–138.

Wang J, Alsop DC, Li L, Listerud J, Gonzalez-At JB, Schnall MD, et al. Comparison of quantitative perfusion imaging using arterial spin labeling at 1.5 and 4.0 Tesla. *Magn. Reson. Med.* 2002; 48: 242–254.

Wang J, Licht DJ. Pediatric Perfusion MR Imaging Using Arterial Spin Labeling. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 2006; 16: 149–167.

- Wang SS-H, Kloth AD, Badura A. The cerebellum, sensitive periods, and autism. *Neuron* 2014; 83: 518–532.
- Wang Y, Saykin AJ, Pfeuffer J, Lin C, Mosier KM, Shen L, et al. Regional reproducibility of pulsed arterial spin labeling perfusion imaging at 3T. *NeuroImage* 2011; 54: 1188–1195.
- Wassmer E, Davies P, Whitehouse WP, Green SH. Clinical spectrum associated with cerebellar hypoplasia. *Pediatr. Neurol.* 2003; 28: 347–351.
- Waterhouse L, Wing L, Spitzer R, Siegel B. Pervasive developmental disorders: From DSM-III to DSM-III-R. *J. Autism Dev. Disord.* 1992; 22: 525–549.
- Watson JD, Myers R, Frackowiak RS, Hajnal JV, Woods RP, Mazziotta JC, et al. Area V5 of the human brain: evidence from a combined study using positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Cereb. Cortex N. Y. N* 1991 1993; 3: 79–94.
- Watson KK, Ghodasra JH, Platt ML. Serotonin transporter genotype modulates social reward and punishment in rhesus macaques. *PLoS One* 2009; 4: e4156.
- Watson KK, Platt ML. Of mice and monkeys: using non-human primate models to bridge mouse- and human-based investigations of autism spectrum disorders. *J. Neurodev. Disord.* 2012; 4: 21.
- Weaver AH. Reciprocal evolution of the cerebellum and neocortex in fossil humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2005; 102: 3576–3580.
- Webb SJ, Sparks B-F, Friedman SD, Shaw DWW, Giedd J, Dawson G, et al. Cerebellar vermal volumes and behavioral correlates in children with autism spectrum disorder. *Psychiatry Res.* 2009; 172: 61–67.
- Weeks SJ, Hobson RP. The salience of facial expression for autistic children. *J. Child Psychol. Psychiatry* 1987; 28: 137–151.
- Wegiel J, Kuchna I, Nowicki K, Imaki H, Wegiel J, Marchi E, et al. The neuropathology of autism: defects of neurogenesis and neuronal migration, and dysplastic changes. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2010; 119: 755–770.
- Weinstein M, Ben-Sira L, Levy Y, Zachor DA, Ben Itzhak E, Artzi M, et al. Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Hum. Brain Mapp.* 2011; 32: 534–543.
- Weinstein TAR, Bales KL, Maninger N, Hostetler CM, Capitanio JP. Early involvement in friendships predicts later plasma concentrations of oxytocin and vasopressin in juvenile rhesus macaques (*Macaca mulatta*). *Front. Behav. Neurosci.* 2014; 8: 295.
- Weinstein TAR, Capitanio JP. Longitudinal stability of friendships in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*): individual- and relationship-level effects. *J. Comp. Psychol. Wash. DC* 1983 2012; 126: 97–108.
- Weisskopf MG, Kioumourtoglou M-A, Roberts AL. Air Pollution and Autism Spectrum Disorders: Causal or Confounded? *Curr. Environ. Health Rep.* 2015; 2: 430–439.

Welchew DE, Ashwin C, Berkouk K, Salvador R, Suckling J, Baron-Cohen S, et al. Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol. Psychiatry* 2005; 57: 991–998.

Wells EM, Walsh KS, Khademian ZP, Keating RF, Packer RJ. The cerebellar mutism syndrome and its relation to cerebellar cognitive function and the cerebellar cognitive affective disorder. *Dev. Disabil. Res. Rev.* 2008; 14: 221–228.

Weng S-J, Wiggins JL, Peltier SJ, Carrasco M, Risi S, Lord C, et al. Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res.* 2010; 1313: 202–214.

Westwood H, Eisler I, Mandy W, Leppanen J, Treasure J, Tchanturia K. Using the Autism-Spectrum Quotient to Measure Autistic Traits in Anorexia Nervosa: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Autism Dev. Disord.* 2016; 46: 964–977.

Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E. Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and auto-noetic consciousness. *Psychol. Bull.* 1997; 121: 331–354.

Whitney ER, Kemper TL, Bauman ML, Rosene DL, Blatt GJ. Cerebellar Purkinje cells are reduced in a subpopulation of autistic brains: a stereological experiment using calbindin-D28k. *Cerebellum Lond. Engl.* 2008; 7: 406–416.

Wiesel TN. Postnatal development of the visual cortex and the influence of environment. *Nature* 1982; 299: 583–591.

Wiesel TN, Hubel DH. EFFECTS OF VISUAL DEPRIVATION ON MORPHOLOGY AND PHYSIOLOGY OF CELLS IN THE CATS LATERAL GENICULATE BODY. *J. Neurophysiol.* 1963; 26: 978–993.

Wiggs CL, Weisberg J, Martin A. Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia* 1999; 37: 103–118.

Williams DS, Detre JA, Leigh JS, Koretsky AP. Magnetic resonance imaging of perfusion using spin inversion of arterial water. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1992; 89: 212–216.

Wise RG, Preston C. What is the value of human FMRI in CNS drug development? *Drug Discov. Today* 2010; 15: 973–980.

Wolf RL, Detre JA. Clinical neuroimaging using arterial spin-labeled perfusion magnetic resonance imaging. *Neurother. J. Am. Soc. Exp. Neurother.* 2007; 4: 346–359.

Wolff JJ, Gerig G, Lewis JD, Soda T, Styner MA, Vachet C, et al. Altered corpus callosum morphology associated with autism over the first 2 years of life. *Brain J. Neurol.* 2015; 138: 2046–2058.

Wolff JJ, Gu H, Gerig G, Elison JT, Styner M, Gouttard S, et al. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am. J. Psychiatry* 2012; 169: 589–600.

- Wouters SGM, Spek AA. The use of the Autism-spectrum Quotient in differentiating high-functioning adults with autism, adults with schizophrenia and a neurotypical adult control group. *Res. Autism Spectr. Disord.* 2011; 5: 1169–1175.
- Wyk BCV, Hudac CM, Carter EJ, Sobel DM, Pelphrey KA. Action understanding in the superior temporal sulcus region. *Psychol. Sci.* 2009; 20: 771–777.
- Yang D, Pelphrey KA, Sukhodolsky DG, Crowley MJ, Dayan E, Dvornek NC, et al. Brain responses to biological motion predict treatment outcome in young children with autism. *Transl. Psychiatry* 2016; 6: e948.
- Yang DY-J, Beam D, Pelphrey KA, Abdullahi S, Jou RJ. Cortical morphological markers in children with autism: a structural magnetic resonance imaging study of thickness, area, volume, and gyrification. *Mol. Autism* 2016; 7: 11.
- Yang E-J, Lin EW, Hensch TK. Critical period for acoustic preference in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2012; 109 Suppl 2: 17213–17220.
- Yang Y, Raine A, Narr KL, Colletti P, Toga AW. Localization of deformations within the amygdala in individuals with psychopathy. *Arch. Gen. Psychiatry* 2009; 66: 986–994.
- Yasuda Y, Hashimoto R, Nakae A, Kang H, Ohi K, Yamamori H, et al. Sensory cognitive abnormalities of pain in autism spectrum disorder: a case-control study. *Ann. Gen. Psychiatry* 2016; 15: 8.
- Young L, Dodell-Feder D, Saxe R. What gets the attention of the temporo-parietal junction? An fMRI investigation of attention and theory of mind. *Neuropsychologia* 2010; 48: 2658–2664.
- Yu TW, Chahrour MH, Coulter ME, Jiralerspong S, Okamura-Ikeda K, Ataman B, et al. Using whole-exome sequencing to identify inherited causes of autism. *Neuron* 2013; 77: 259–273.
- Zafeiriou DI, Ververi A, Dafoulis V, Kalyva E, Vargiami E. Autism spectrum disorders: the quest for genetic syndromes. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 2013; 162B: 327–366.
- Zakzanis KK, Poulin P, Hansen KT, Jolic D. Searching the schizophrenic brain for temporal lobe deficits: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* 2000; 30: 491–504.
- Zeki S, Watson JD, Lueck CJ, Friston KJ, Kennard C, Frackowiak RS. A direct demonstration of functional specialization in human visual cortex. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 1991; 11: 641–649.
- Zhao X, Leotta A, Kustanovich V, Lajonchere C, Geschwind DH, Law K, et al. A unified genetic theory for sporadic and inherited autism. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2007; 104: 12831–12836.
- Zhu Y, Harada T, Liu L, Lush ME, Guignard F, Harada C, et al. Inactivation of NF1 in CNS causes increased glial progenitor proliferation and optic glioma formation. *Dev. Camb. Engl.* 2005; 132: 5577–5588.
- Zielinski BA, Prigge MBD, Nielsen JA, Froehlich AL, Abildskov TJ, Anderson JS, et al. Longitudinal changes in cortical thickness in autism and typical development. *Brain J. Neurol.* 2014; 137: 1799–1812.

Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Positron emission tomography. Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1988–1993.

Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline J-B, Remy P, Mangin J-F, et al. Temporal Lobe Dysfunction in Childhood Autism: A PET Study. *Am. J. Psychiatry* 2000; 157: 1988–1993.

Zilbovicius M, Garreau B, Tzourio N, Mazoyer B, Bruck B, Martinot JL, et al. Regional cerebral blood flow in childhood autism: a SPECT study. *Am. J. Psychiatry* 1992; 149: 924–930.

Zoghbi HY. Postnatal neurodevelopmental disorders: meeting at the synapse? *Science* 2003; 302: 826–830.

X Table des illustrations

| | |
|---|----|
| Figure 1. Prévalence des TSA depuis le début des années 2000 à partir des données du centre pour le contrôle et la prévention des maladies (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) américain | 29 |
| Figure 2. Prévalence des TSA dans des syndromes d'étiologie génétique connue (de la Torre-Ubieta et al. 2016)..... | 37 |
| Figure 3. Architecture génétique des troubles du spectre autistique (de la Torre-Ubieta et al. 2016). (A) Différents pattern d'héritage des gènes identifiés comme étant associés aux TSA. (B) Exemples de variation génétique associés au TSA ainsi que des exemples de gènes associés aux TSA. (C) Le pourcentage de personnes avec TSA chez qui des mutations connues ont été identifiés | 46 |
| Figure 4. Protéines associées avec les TSA (de la Torre-Ubieta et al. 2016) | 51 |
| Figure 5. Trajectoires développementales de la sévérité des symptômes mesurée par l'ADOS (Szatmari et al., 2015) | 55 |
| Figure 6. Les nouveau-nés passent plus de temps à regarder un visage avec un regard direct par rapport à un visage avec un regard détourné (Farroni et al., 2002)..... | 58 |
| Figure 7. La technique d'eye-tracking (https://www.tobiipro.com/)..... | 60 |
| Figure 8. L'influence génétique sur les patterns de regard. (Constantino et al. 2017) | 62 |
| Figure 9. Exemples de patterns de regard de deux participants avec un développement typique et deux participants avec TSA (Pelphrey et al., 2002). | 63 |
| Figure 10. Anomalies de la perception sociale chez des adultes avec TSA (Klin et al. 2002). Une diminution du regard vers les yeux, ainsi qu'une augmentation du regard vers la bouche et les détails physiques d'arrière-plan, ont été montrés chez le groupe avec TSA (en vert) par rapport au groupe contrôle (en jaune). | 64 |
| Figure 11. Anomalies de la perception sociale chez des enfants avec TSA en fonction du type de stimuli (Saitovitch et al., 2013). | 64 |
| Figure 12. Manque de préférence pour le mouvement biologique chez les enfants avec TSA (Klin et al., 2009)..... | 66 |
| Figure 13. Manque de préférence pour le mouvement biologique chez des enfants qui auront plus tard un diagnostic de TSA (Pierce et al., 2011, 2016) | 67 |
| Figure 14. Diminution du regard vers les yeux chez les nouveau-nés diagnostiqués plus tard avec TSA (Jones and Klin, 2013) | 68 |
| Figure 15. Tomographie par émission de positons (TEP). (A) Représentation schématique de l'acquisition des images TEP dans les années 1990. (B) Exemple d'une image TEP-FDG récente obtenue chez un patient avec Alzheimer qui révèle une faible absorption du 18F-FDG, reflétant des | |

| | |
|---|-----|
| déficits dans le métabolisme du glucose, dans les cortex pariéto- temporaux (en particulier dans l'hémisphère droit). | 70 |
| Figure 16. Exemple d'images TEP-FDG chez un individu avec un vieillissement normal et chez un patient atteint de la maladie d'Alzheimer, montrant une réduction du métabolisme du glucose dans les régions temporales et pariétales..... | 72 |
| Figure 17. (A) Exemple d'images TEP-FDG chez un patient présentant une dépression majeure (B) Image TEP-FDG du même patient six semaines plus tard, après un traitement efficace par un antidépresseur (Baxter et al., 1989) | 74 |
| Figure 18. Découverte des bases fonctionnelles des connaissances sémantiques réalisée par TEP-H215O. Un pattern différent d'activation pour chaque catégorie sémantique: les personnes, les animaux et les outils (Damasio et al. 1996) | 77 |
| Figure 19. Principe de l'acquisition en IRM- l'arterial spin labeling (IRM-ASL). (A) Acquisition d'une image marquée et d'une image de contrôle (B) La différence entre l'image de contrôle et l'image marquée produit une image qui est proportionnelle au débit sanguin cérébral..... | 83 |
| Figure 20. Exemple de l'ASL dans la maladie de Moyamoya. (A) Image ASL préopératoire (B) Image ASL post-opératoire à 12 mois (Blauwblomme et al., 2016)..... | 85 |
| Figure 21. Processus de prétraitement d'image IRM, comprenant la normalisation spatiale et le lissage..... | 87 |
| Figure 22. Analyses statistiques voxel-à-voxel classiques sur le cerveau entier. Des covariants comme l'âge, le sexe, la durée de la maladie, etc. peuvent être inclus dans les modèles pour prendre en compte la variabilité confondante des données | 88 |
| Figure 23. Nombre de publication par année répertoriées sur PubMed avec mots-clés « Autism + Brain » | 90 |
| Figure 24. Courbes de croissance du volume cérébral chez des enfants avec TSA et des enfants avec un développement typique. (Courchesne et al 2001) | 92 |
| Figure 25. Volume cérébral total moyen d'enfants à haut ou bas risque de développer des TSA. Les différences de volume du cerveau peuvent être observées avant le diagnostic de TSA (Shen et al., 2013) | 93 |
| Figure 26. Images IRM de 5 patients avec TSA et 5 témoins montrant une hypoplasie des lobules VI et VII chez les patients avec TSA mais pas d'anomalie des lobules I à V (Courchesne et al., 1988)..... | 95 |
| Figure 27. Anomalies de la matière grise chez les enfants avec TSA. Une diminution bilatérale de la concentration de matière grise est observée chez les enfants avec TSA dans le STS (Boddaert et al., 2004) | 100 |
| Figure 28. Analyse d'interactions entre l'âge et le groupe (témoins ou TSA) sur l'épaisseur corticale. (Raznahan et al., 2010) | 103 |
| Figure 29. Une augmentation de la gyrification chez les enfants avec TSA par rapport à des enfants avec DT (Yang et al., 2016) | 104 |

| | |
|---|-----|
| Figure 30. Hypoperfusion temporaire bilatérale au repos retrouvée TEP dans un groupe de 32 enfants avec TSA comparés à dix enfants contrôles (avec déficience intellectuelle) (Zilbovicius et al., 2000) | 106 |
| Figure 31. Cartes statistiques montrant une diminution significative du DSC au repos dans des régions temporales par la méthode SPECT chez des enfants avec TSA comparés à un groupe contrôles avec déficience intellectuelle (Ohnishi et al., 2000) | 107 |
| Figure 32. Corrélation négative entre le débit sanguin cérébral (DSC) et la sévérité des TSA évaluée par l'ADI-R. (Gendry Meresse et al., 2005) | 107 |
| Figure 33. Un algorithme de classification multi-variée a été appliqué aux images TEP de 45 enfants avec TSA et de 13 enfants contrôles. L'hypoperfusion au niveau du STS permettent un taux de bonne classification de 88% (Duchesnay et al., 2011) | 108 |
| Figure 34. Résultats d'analyse IRMf lors de la visualisation de visages émotionnels. Un manque de modulation de l'activation de l'amygdale, du STS et du gyrus fusiforme par des expressions dynamiques a été observé dans le groupe TSA par rapport au groupe DT (Pelphrey et al., 2007) | 112 |
| Figure 35. Différence d'activation entre un groupe TSA et un groupe DT lors de la visualisation de direction indiquée par le regard par rapport à une flèche (Greene et al., 2011) | 114 |
| Figure 36. Zones montrant une interaction significative groupe par condition lors de la visualisation du regard direct ou détourné chez des adultes avec TSA des témoins (von dem Hagen et al., 2014) | 116 |
| Figure 37. Manque d'activation chez des adultes avec TSA en réponse à la voix humaine (Gervais et al., 2004) | 117 |
| Figure 38. Régions clés du cerveau social : le sillon temporal supérieur (STS), la jonction temporo-pariétale (JTP), l'amygdale, et le cortex préfrontal (CPF) | 132 |
| Figure 39. Neurones dans le cerveau du macaque qui sont sélectives à la perception des visages (Perrett et al., 1992) | 133 |
| Figure 40. Activation cérébrale au niveau du STS lors de la perception de mouvements biologiques par rapport à des mouvement non-biologique (Herrington et al., 2011) | 134 |
| Figure 41. Activation cérébrale significativement plus importante lors de la perception de la voix que des sons non vocaux le long du STS / STG (Pernet et al., 2015) | 135 |
| Figure 42. Organisation fonctionnelle de la perception sociale et de la cognition sociale dans le STS (Deen et al., 2015) | 135 |
| Figure 43. Anatomie du cervelet. (A) Illustration des lobes et des lobules du cervelet,(B) Représentation schématique des types de cellules cérébelleuses et des circuits (Becker et al., 2013) | 193 |
| Figure 44. Connectivité cérébro-cérébelleuse pendant l'observation de mouvements biologiques. Une modélisation causale dynamique (Dynamic causal modelling) suggère une connectivité fonctionnelle entre le cervelet et le STS postérieur droit (Sokolov et al., 2014) | 197 |

Figure 45. Hypoperfusion temporale au repos chez des enfants avec TSA par la méthode TEP (Zilbovicius 2000), SPECT (Ohnishi, 2000) et IRM-ASL (Rechtman, soumis)230