



**HAL**  
open science

# Traitement des signaux de communication dans le syndrome de Prader-Willi : aspects descriptifs, analytiques et évolutifs

Jimmy Debladis

► **To cite this version:**

Jimmy Debladis. Traitement des signaux de communication dans le syndrome de Prader-Willi : aspects descriptifs, analytiques et évolutifs. Neurosciences. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2019. Français. NNT : 2019TOU30036 . tel-02896490

**HAL Id: tel-02896490**

**<https://theses.hal.science/tel-02896490>**

Submitted on 10 Jul 2020

**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  
de Toulouse

# THÈSE

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par : *l'Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)*

---

---

Présentée et soutenue le *Date de défense (15/04/2019)* par :

**JIMMY DEBLADIS**

**Traitement des signaux de communication dans le  
Syndrome de Prader-Willi : aspects descriptifs, analytiques  
et évolutifs**

---

---

### JURY

NATHALIE GEORGE  
OLIVIER PASCALIS  
MAGALI BATTY  
CHRISTINE POITOU

Directeur de recherche  
Directeur de recherche  
Professeur d'Université  
Professeur Hospitalier

Membre du Jury  
Membre du Jury  
Membre du Jury  
Membre du Jury

---

**École doctorale et spécialité :**

*CLESCO : Neurosciences, comportement et cognition*

**Unité de Recherche :**

*Centre de Recherche Cerveau et Cognition CerCo (UMR5549)*

**Directeur(s) de Thèse :**

*Pascal BARONE et Maïthé TAUBER*

**Rapporteurs :**

*Nathalie GEORGE et Olivier PASCALIS*



# Remerciements

Je pense sincèrement que cette partie est la plus compliquée à écrire. On le sait, tout le monde va lire les remerciements pour savoir s'ils y sont ou pas. Du coup, cela peut créer des conflits : entre ceux qui n'estiment pas être assez mis en valeur pour leur aide précieuse, ceux qui ne comprennent pas pourquoi ils n'apparaissent pas plus tôt dans la hiérarchie voire certains qui n'y figurent pas. Bref, me voici devant un casse-tête. Je vais donc essayer de, premièrement, n'oublier personne, et deuxièmement, de satisfaire tout le monde.

À tout seigneur, tout honneur ! Mes premières pensées se tournent donc vers tous les patients que j'ai rencontré durant cette thèse. Il va sans dire que sans eux, ce manuscrit n'aurait jamais vu le jour. Donc, à tous les patients, un grand merci. J'espère qu'ils garderont un bon souvenir de moi, et que je ne les ai pas trop martyrisés avec mes expériences bizarres.

Un grand merci à Kuzma, mon collègue (de dos) de bureau. Quand je suis arrivé au CerCo, mes compétences dans le domaine de la programmation et des statistiques frôlaient le néant. Sans lui, je serai encore en train de me demander comment faire une analyse statistique sous Matlab ou encore en train d'écumer les pages de Google à la recherche d'une solution pour afficher des images sous Python. Donc Kuzma, merci avec un grand M. Une bonne part de cette thèse n'aurait probablement pas été réalisée sans toi.

Je tiens également à remercier Virginie Laurier de l'Hôpital d'Hendaye. Elle a été incontournable dans le recrutement des patients et dans le fait que je puisse venir passer plusieurs semaines à Hendaye (pas pour les vacances, pour tester les patients, je tiens à le préciser). Merci d'avoir rendu ces visites agréables, de m'avoir accueilli et de m'avoir présenté à l'équipe pour que je me sente plus à l'aise.

Merci à toute l'équipe C3P & Co pour leurs nombreux retours enrichissants lors des présentations d'équipe. L'œil de chercheurs chevronnés permet au thésard de se poser des questions qu'il n'avait pas envisagées. Ces échanges m'ont permis d'avoir un regard plus précis sur mes travaux de thèse.

Merci à toutes les filles du centre de référence, Julie, Marion, Sandy et Cathy. Je sais

que je ne vous ai pas épargné en travail supplémentaire durant 3 ans. Alors merci à vous de vous être pliées en quatre pour le recrutement des patients, pour l'écrire des études ancillaires et pour toujours avoir été disponibles quand j'avais besoin d'informations.

Je tiens à remercier Mathilde de m'avoir initié à l'expérimentation des enfants. Je n'en aurais fait que très peu, mais ces deux semaines m'ont beaucoup apporté (notamment une bonne grosse allergie...). Merci de ta gentillesse, des échanges qu'on a pu avoir, et des petits coins de Barcelone que tu m'as fait découvrir.

Les stagiaires : Gwendoline, Baptiste, Felipe, Maxime, Shally, Yannick. Pour certains, merci d'avoir travaillé sur nos projets. Pour d'autres, merci des bons moments qu'on a pu partager durant votre passage au labo.

Je tenais également à remercier Clément de m'avoir ôté une épine du pied en analysant toutes les vidéos des enfants. Je sais que ça n'a pas été le travail le plus passionnant du monde, mais il a été ô combien important.

Je voudrais également faire une petite dédicace à la fondatrice du site (non officiel) de sci-hub. Grâce à elle, tous les articles sont devenus gratuits et en libre service. Plutôt pratique quand vous êtes amenés à éplucher quelques articles scientifiques.

Un petit big up à Pauline qui, alors qu'elle commençait son stage de M2, a su trouver du temps pour corriger ma prose bancale et mon nombre incalculable de fautes d'orthographe (merci LaTeX de ne pas corriger les fautes).

Bon et que dire des énergumènes du second étage... Parce que quand on passe pratiquement 4 ans dans un même lieu, on finit par tisser des liens d'amitiés avec nos partenaires de galère, qu'on fasse partie ou non de la même équipe. Elodie, on aura commencé ensemble, on aura fini ensemble. Emmanuel va encore se demander s'il n'y a pas quelque chose entre nous. Danaé, ou plutôt tata Danaé, jamais avare d'histoires croustillantes (parfois bizarres). Ludo, promis je ferai des élastiques après mon départ, ou pas. Martin, partenaire de squash, je l'aurai un jour, je l'aurai! Mariam, je n'aurais qu'une chose à te demander : ça va? Quoi de neuf? Linda et son art créatif sur clémentine. Nico d'avoir relu quelques longues pages du manuscrit. Chadlia et son don pour toujours être au courant de ce qu'il se passe en dernier. Mention spéciale pour Anne, alias, la briseuse de tibia. On a bien dû souler Kuzma lorsque tu étais dans le bureau à parler et à chanter. Puis, avec ton seuil de bien-être thermique plus élevé que la moyenne, le calvaire était encore pire. En revanche, tu te rattrapes par ta gentillesse et ta générosité. Mais fais moi plaisir : apprend à dire non.

Je tenais également à remercier mes directeurs de thèse Pascal et Maïthé. Je sais que parfois lorsqu'il y a plusieurs chefs, ce n'est pas évident d'avoir des réunions régulières durant lesquelles tout le monde est présent. Or ce ne fut pas le cas. Je les remercie donc

du temps qu'il m'ont consacré, des nombreux échanges qu'on a pu avoir, des nombreuses corrections qu'ils ont apporté à mes productions orales et écrites. J'aurais énormément appris durant ces presque 4 ans.

Mes remerciements à la Fondation Prader-Willi France et la Fondation for Prader-Willi Research pour avoir supporté et financé ce projet de thèse.

Enfin, je voudrai terminer ces remerciements par celle qui a subi cette thèse durant 3 longues années, ma chérie, Alice. Je pense que supporter quelqu'un qui fait une thèse demande plus de courage que de la faire. Entre les monologues les soirs à table sur les protocoles et les notions théoriques, les explications des résultats aux tests durant la vaisselle, les pages à relire et les figures à refaire ou mes périodes d'agacement (et dieu sait que je suis quelqu'un de pondéré), il faut être armé. Sans parlé du nombre de fois où tu as dû faire le cobaye, te prêtant même au jeu de l'enregistrement de comptine. Donc ma chérie, je ne te le dirai jamais assez mais, merci de m'avoir soutenu, de parfois avoir fait semblant de m'écouter et d'avoir toujours cru en moi.



# Table des matières

<b>Remerciements</b>	<b>iii</b>
<b>Introduction Générale</b>	<b>xxiii</b>
<b>Introduction Théorique</b>	<b>1</b>
<b>1 Syndrome de Prader-Willi</b>	<b>3</b>
1.1 Description Clinique . . . . .	3
1.2 Phases de développement : . . . . .	5
1.3 Déficit de synthèse hormonale . . . . .	7
1.4 Troubles alimentaires : . . . . .	8
1.4.1 Atteintes au niveau central . . . . .	9
1.4.2 Au niveau périphérique . . . . .	11
1.5 Génétique et modèles animaux . . . . .	13
1.5.1 Aspects génétiques . . . . .	13
1.5.2 Modèles Animaux . . . . .	16
1.6 Tableau neuropsychologique . . . . .	24
1.7 Vers une distinction entre délétion et disomie . . . . .	30
1.7.1 Aspects morphologiques et comportementaux . . . . .	30
1.7.2 Aspects cognitifs . . . . .	33
1.8 La prise en charge de patients avec un SPW . . . . .	38
1.9 Avancées thérapeutiques . . . . .	42
<b>2 Signaux de communication sociale : visages et voix</b>	<b>49</b>
2.1 Introduction générale . . . . .	49
2.1.1 Définition d'un signal de communication . . . . .	49
2.1.2 Notion de "social brain" : l'évolution vers un monde social . . . . .	50
2.2 Théorie de l'esprit et neurones miroir . . . . .	53
2.2.1 Au niveau cérébral . . . . .	55
2.3 Les visages : de la théorie à la perception . . . . .	59
2.3.1 Introduction générale . . . . .	59
2.3.2 Les visages au niveau cérébral . . . . .	60
2.3.3 Les principaux modèles théoriques . . . . .	67
2.3.4 Perception et traitement holistique . . . . .	69

2.3.5	Les composantes de perception . . . . .	76
2.4	Exploration visuelle des visages et des scènes sociales . . . . .	85
2.4.1	Études princeps et exploration visuelle . . . . .	85
2.4.2	La technique des "Bubbles" . . . . .	89
2.4.3	Attirance pour les visages dès la naissance? . . . . .	91
2.5	Interactions Voix-Visages : les voix ou "an auditory face" . . . . .	95
2.5.1	Informations véhiculées par les voix . . . . .	95
2.5.2	Traitement de la voix au niveau cérébral . . . . .	98
2.5.3	Interactions entre voix et visages . . . . .	102
2.6	Intégration des informations multisensorielles . . . . .	105
2.6.1	Principes de base . . . . .	105
2.6.2	La parole : un exemple parfait de l'intégration multisensorielle . . . . .	106
2.6.3	Intégration et facilitation . . . . .	108
2.6.4	Une base neuronale . . . . .	109
<b>3</b>	<b>Cognition sociale dans le Syndrome de Prader-Willi</b>	<b>113</b>
3.1	Cognition sociale et SPW . . . . .	113
3.1.1	Compétences sociales et émotions . . . . .	113
3.1.2	Traitement des voix et des visages . . . . .	116
3.2	Syndrome de Prader-Willi et liens avec l'autisme . . . . .	120
3.2.1	Génétique . . . . .	120
3.2.2	Comportement et traitement social . . . . .	121
3.3	Troubles du spectre de l'autisme (TSA) . . . . .	124
3.3.1	Déficit de traitement des visages . . . . .	125
3.3.2	Déficit de traitement des voix . . . . .	128
3.3.3	Un déficit plus global? . . . . .	130
3.3.4	Exploration visuelle faciale dans l'autisme : une base pour étudier le SPW . . . . .	134
<b>4</b>	<b>L'ocytocine : une hormone sociale</b>	<b>143</b>
4.1	Synthèse et structure . . . . .	143
4.2	Effets périphériques . . . . .	148
4.3	Effets centraux et comportementaux . . . . .	150
4.3.1	Sur le contrôle alimentaire . . . . .	150
4.3.2	Sur les comportements d'attachement . . . . .	152
4.3.3	Sur les processus mnésiques et l'axe du stress . . . . .	154
4.4	Ocytocine et cognition sociale . . . . .	157
4.4.1	Données comportementales . . . . .	157
4.4.2	L'amygdale : une cible majeure . . . . .	163
4.4.3	Données d'imagerie fonctionnelle . . . . .	164
4.5	Ocytocine : la panacée pour les troubles sociaux? . . . . .	166

<b>5</b>	<b>Population et Méthodologie générale</b>	<b>173</b>
5.1	Description générale de la population . . . . .	173
5.2	Principes expérimentaux et description méthodologique . . . . .	175
5.3	Aspects thérapeutiques . . . . .	178
	<b>Résultats de la section fondamentale</b>	<b>179</b>
<b>6</b>	<b>Intégration Multisensorielle</b>	<b>181</b>
6.1	Hypothèse et problématique . . . . .	181
6.2	Méthodologie . . . . .	182
6.2.1	Populations testées . . . . .	182
6.2.2	Description de la tâche . . . . .	183
6.2.3	Méthode d'analyse . . . . .	184
6.3	Résultats . . . . .	185
6.3.1	Temps de réaction . . . . .	185
6.3.2	Gains . . . . .	187
6.3.3	Race Model . . . . .	189
6.3.4	Effet de précedence . . . . .	189
6.4	Discussion intermédiaire . . . . .	191
<b>7</b>	<b>Études du traitement de la voix humaine et interactions voix-visages</b>	<b>195</b>
7.1	Discrimination Voix/Non Voix . . . . .	196
7.1.1	Hypothèses et problématique . . . . .	196
7.1.2	Méthodologie . . . . .	196
7.1.3	Résultats . . . . .	199
7.1.4	Discussion intermédiaire . . . . .	202
7.2	Catégorisation Auditive . . . . .	203
7.2.1	Hypothèses et problématique . . . . .	203
7.2.2	Méthodologie . . . . .	204
7.2.3	Résultats . . . . .	207
7.2.4	Discussion intermédiaire . . . . .	212
7.3	Interactions Voix/Visages . . . . .	214
7.3.1	Hypothèses et problématique . . . . .	214
7.3.2	Méthodologie . . . . .	215
7.3.3	Résultats . . . . .	218
7.3.4	Discussion intermédiaire . . . . .	224
<b>8</b>	<b>Études du traitement des visages dans le Syndrome de Prader-Willi :</b>	<b>227</b>
8.1	Reconnaissance des visages et des émotions . . . . .	228
8.1.1	Hypothèses et Problématiques . . . . .	228
8.1.2	Méthodologie . . . . .	229
8.2	Exploration visuelle . . . . .	234
8.2.1	Discussion Intermédiaire . . . . .	242

8.3	Traitement holistique . . . . .	244
8.3.1	Hypothèses et Problématiques . . . . .	244
8.3.2	Méthodologie . . . . .	245
8.3.3	Résultats . . . . .	249
8.3.4	Discussion intermédiaire . . . . .	259
8.4	Catégorisation sociale . . . . .	261
8.4.1	Hypothèses et Problématiques . . . . .	261
8.4.2	Méthodologie . . . . .	262
8.4.3	Résultats . . . . .	264
8.5	Discussion intermédiaire . . . . .	268
<b>Approches thérapeutiques : traitement par ocytocine</b>		<b>273</b>
<b>9</b>	<b>Étude de l'effet de l'OT chez l'adulte avec un SPW : protocole Pradotim</b>	<b>275</b>
9.1	Hypothèses et objectifs . . . . .	275
9.2	Schéma de l'étude . . . . .	276
9.2.1	Population recrutée . . . . .	278
9.2.2	Protocoles personnels . . . . .	278
9.2.3	Analyse statistique . . . . .	279
9.3	Résultats . . . . .	280
9.3.1	Population Analysée . . . . .	280
9.3.2	Détection de stimuli, intégration multisensorielle . . . . .	281
9.3.3	Discrimination de la voix . . . . .	284
9.3.4	Reconnaissance des visages et des émotions . . . . .	286
9.3.5	Exploration visuelle . . . . .	290
9.4	Discussion . . . . .	291
<b>10</b>	<b>Effets à long terme : protocole OT2suite</b>	<b>297</b>
10.1	Hypothèses et objectifs . . . . .	297
10.2	Design de l'étude . . . . .	299
10.2.1	Protocoles expérimentaux . . . . .	300
10.2.2	Déroulé des passations . . . . .	301
10.2.3	Enregistrement et analyse des déplacements oculaires . . . . .	302
10.2.4	Analyses des données . . . . .	303
10.3	Résultats . . . . .	304
10.3.1	Temps de fixation . . . . .	305
10.3.2	Première saccade et temps de désengagement . . . . .	306
10.3.3	Préférences visuelles . . . . .	308
10.4	Discussion . . . . .	309
10.4.1	Orientation visuelle . . . . .	309
10.4.2	Préférence de regard . . . . .	310
10.4.3	Effet de l'OT . . . . .	312

<b>11 Discussion Générale</b>	<b>315</b>
11.1 Lenteur perceptive et motrice . . . . .	316
11.2 Déficit de traitement des signaux sociaux? . . . . .	319
11.2.1 Perception de la voix . . . . .	320
11.2.2 Traitement des visages . . . . .	322
11.2.3 Trouble de l'analyse contextuelle . . . . .	325
11.3 Distinction entre patients avec une délétion et ceux avec une disomie . . . . .	328
11.3.1 Sont-ils différents? . . . . .	329
11.3.2 Lien avec l'autisme . . . . .	330
11.4 Perspectives et limites . . . . .	332
11.5 Effet de l'ocytocine . . . . .	333
<b>Annexes</b>	<b>337</b>
<b>A Description clinique des patients avec un SPW</b>	<b>339</b>
<b>B</b>	<b>345</b>
B.1 Exploration Visuelle . . . . .	345
B.1.1 Différences entre reconnaissance des visages et des émotions . . . . .	345
B.1.2 Tables des résultats sur l'exploration visuelle des séquences dynamiques . . . . .	346
<b>C Protocole PRADOTIM</b>	<b>349</b>
C.1 Résumé de l'étude . . . . .	349
C.2 Description approfondie des populations . . . . .	350
C.2.1 Scores détaillés au DBC_A . . . . .	350
C.3 Détection des stimuli . . . . .	351
C.3.1 Comparaison inter-groupe à J1 . . . . .	351
C.3.2 Évolution de temps de réaction . . . . .	352
C.4 Discrimination de la voix . . . . .	353
C.4.1 Comparaison inter-groupe à J1 . . . . .	353
C.4.2 Évolution de temps de réaction . . . . .	354
C.5 Reconnaissance des visages et des émotions . . . . .	354
C.5.1 Comparaison inter-groupe à J1 . . . . .	354
<b>D Olfaction et réponse émotionnelle</b>	<b>357</b>
D.1 Hypothèses et problématique . . . . .	357
D.2 Design de l'étude . . . . .	358
D.2.1 Population . . . . .	358
D.2.2 Protocole expérimental et envoi des odeurs . . . . .	358
D.2.3 Acquisition en imagerie et traitement des images . . . . .	360
D.2.4 Définition des régions d'intérêt . . . . .	361
D.2.5 Analyse statistique . . . . .	361
D.3 Résultats préliminaires . . . . .	362

D.3.1	Données comportementales . . . . .	362
D.3.2	Imagerie . . . . .	362
D.4	Discussion . . . . .	365
<b>Bibliographie</b>		<b>367</b>

# Table des figures

1.1	Phases développementales dans le SPW . . . . .	5
1.2	Photographies typiques de patients avec un SPW . . . . .	6
1.3	Évolutions des scores d'IMC et masse graisseuse . . . . .	9
1.4	Image IRMf de zones cérébrales sur-activées en réponse à des images de nourriture . . . . .	11
1.5	Taux circulants de ghréline d'individus avec un SPW comparés à une population saine . . . . .	12
1.6	Schéma explicatif de la région critique PW sur le chromosome 15 paternel	14
1.7	Algorithme utilisé pour le diagnostic lors d'une suspicion de cas de SPW	15
1.8	Régions cérébrales impactées par la délétion du gène Magel2 chez la souris mutante . . . . .	20
1.9	Synthèse de l'implication des gènes de la région du SPW dans la survenue des phénotypes des patients . . . . .	23
1.10	Distribution des scores de QI dans une population SPW typique . . . .	25
1.11	Composantes électrophysiologiques lors d'une tâche de Go/NoGo de participants sains et de patients SPW (les deux sous-types séparés) . . . .	29
1.12	Figure des résultats lors d'une tâche d'intégration multisensorielle et lors d'une tâche de discrimination sonore . . . . .	36
1.13	Images obtenues par IRM des altérations de la micro-structure de la substance blanche de patients SPW . . . . .	37
1.14	Effet de l'administration d'OT sur comportements de succion de nourrissons avec un SPW . . . . .	45
2.1	Illustration de l'évolution du volume cérébrale de certaines espèces animales en fonction de la richesse des contacts sociaux . . . . .	51
2.2	Modèle de la cognition sociale proposé par Adolphs . . . . .	52
2.3	Régions cérébrales impliquées dans les processus de théorie de l'esprit et de mentalisation . . . . .	55
2.4	Représentation schématique des aires cérébrales impliquées dans le traitement des visages . . . . .	61
2.5	Image IRMf de l'activation de la Fusiform Face Area (FFA), de l'Occipital Face Area (OFA) et du Sillon Temporal Supérieur postérieur (pSTS) en réponse à une présentation visuelle de visages . . . . .	63
2.6	Topographie des activités attribuées au STS . . . . .	65

2.7	Modèle du traitement des visages proposé par Haxby en 2000 . . . . .	69
2.8	Illustration de l'effet Thatcher décrit initialement par Thompson en 1980	71
2.9	Exemple d'images qui mettent en évidence le principe de traitement holistique des visages . . . . .	73
2.10	Illusion des visages composites, en condition alignée et non alignée . . .	75
2.11	Tracé EEG des différentes composantes liées aux visages, la P1, la N170 et la VPP . . . . .	77
2.12	Exemples de stimuli qui entraînent une réponse cérébrale marquée par une N170 à faible amplitude et une N170 à forte ou large amplitude . .	79
2.13	Tracés moyens qui montrent la P1 et la N170 en réponse à des présentations de visages ou de voitures . . . . .	80
2.14	Composantes tardives du traitement des visages, N400, P600 et LPC .	82
2.15	Evolution des deux principales composantes électrophysiologiques du traitement des visages au cours du développement . . . . .	84
2.16	Photographies utilisées dans la première étude d'exploration faciale de Yarbus dans les années 60 . . . . .	86
2.17	Principaux résultats mis en évidence par la technique dite des "Bubbles" développée par l'équipe de Schyns . . . . .	89
2.18	Deuxième partie des résultats issus de l'utilisation de la technique des "Bubbles", appliquée lors de la reconnaissance des émotions . . . . .	90
2.19	Stimuli utilisés lors de différents travaux menés chez le nourrisson afin d'étudier les préférences de regard et les attirances visuelles vers certaines configurations spatiales . . . . .	92
2.20	Stimuli visuels utilisés dans le but de démontrer une asymétrie haut-bas dans les préférences visuelles des nourrissons . . . . .	94
2.21	Principe du "norm-based coding" pour la perception des visages et des voix	97
2.22	Figure qui montre les zones cérébrales préférentiellement activées lorsque l'on présente des sons de la voix humaine . . . . .	99
2.23	Composantes électrophysiologiques du traitement cortical des voix . . .	100
2.24	Modèle d'interaction voix/visages développé par Belin . . . . .	102
2.25	Illustration de l'effet Mc Gurk . . . . .	107
2.26	Graphique qui illustre le gain multisensoriel (AV-A) des performances de reconnaissance vocale en fonction du niveau de SNR . . . . .	108
2.27	Exemple de résultats illustrant la facilitation audiovisuelle sur les temps de réaction . . . . .	110
3.1	Images obtenus sur 9 patients avec un SPW en PET . . . . .	115
3.2	Graphiques des performances de discrimination de la voix humaine exprimées en valeurs de dprime . . . . .	117
3.3	Réponses occipito-temporales N170 suite à la présentation de visages canoniques, inversés et d'objets . . . . .	118
3.4	Schémas explicatifs des différences de fraction d'anisotropie rapportées entre les patients SPW et les sujets sains . . . . .	124

3.5	Taille d'effet moyen sur les performances de reconnaissance des 6 émotions de base de sujets avec autisme et leurs intervalles de confiance à 95%	126
3.6	Images obtenues par IRMf lors de tâche de présentation passive de sons vocaux ou non vocaux	129
3.7	Graphiques représentatifs des différences d'activité cérébrale dans l'hémisphère droit	133
3.8	Premiers résultats démontrant une orientation de l'attention visuelle sur la zone de la bouche d'adolescents Asperger	135
3.9	Exploration visuelle d'enfants sains et d'enfants avec des TSA lors de présentation de séquences dynamiques visuelles	137
3.10	Méta-analyse des études qui ont traité de l'exploration des visages.	139
3.11	Évolution des profils d'exploration sur la zone des yeux, de la bouche, du corps et des objets de 2 à 24 mois d'enfants sains et d'enfants avec autisme	140
4.1	Structure du gène de l'ocytocine localisé sur le chromosome 20	144
4.2	Synthèse non exhaustive des aires cérébrales sensibles à la signalisation par l'OT	146
4.3	Effet d'une administration périphérique répétée durant 7 jours sur le poids et la consommation d'aliments de souris qui ont une obésité induite	151
4.4	Schéma récapitulatif de l'ensemble des structures et des actions de l'OT dans la régulation de l'équilibre énergétique et de la prise alimentaire	152
4.5	Méta-analyse des études sur l'efficacité de l'ocytocine sur les performances de reconnaissance des émotions.	158
4.6	Exemple de présentations lors de la tâche en recherche visuelle	160
4.7	Images IRMf obtenues sur 13 participants sains, qui ont reçu 30 minutes avant les scans, soit le placebo soit une administration intranasale d'OT	163
4.8	Schéma qui reprend les actions potentielles de l'OT sur le fonctionnement social ainsi que les aires cérébrales associées au mécanisme ciblé	166
4.9	Illustration du principe du "Social Ball Tossing Game" et l'implication de l'administration de l'OT lors de la réalisation de ce jeu	168
4.10	Pourcentages de patients avec un SPW n'ayant pas (barres blanches) ou ayant (barres grises) réussi à aller au bout du test de Sally et Ann	169
5.1	Histogramme de la distribution de l'âge des patients au moment de la passation des tests	174
5.2	Histogrammes des distributions des scores de QIt, des scores totaux au DBC_A puis des scores au QIp et au QIv des patients	175
6.1	Temps de réaction globaux à la tâche de détection de stimuli	186
6.2	Graphiques des temps de réaction globaux en millisecondes par catégorie d'images	187
6.3	Graphiques illustrant des gains multisensoriels médians exprimés en pourcentages	188

6.4	Courbes du Race Model représenté par l'inégalité de Miller . . . . .	189
6.5	Temps de réaction normalisés en fonction de la modalité de l'essai précédent exprimés en pourcentages . . . . .	190
7.1	Performances globales à la tâche de discrimination des sons (voix/non voix) . . . . .	199
7.2	Schéma explicatif qui synthétise l'ensemble des résultats issus de l'analyse par estimation Bayésienne . . . . .	202
7.3	Temps d'exécution, nombre de catégories et nombre d'écoutes lors de la tâche de catégorisation des sons . . . . .	208
7.4	Arbres de catégorisation des sons qui ont été obtenus par l'analyse par HCPC . . . . .	209
7.5	Factor Map qui organise les différents sons en fonction des dimensions définies par les résultats à la catégorisation . . . . .	209
7.6	Subject Map qui organise les participants en fonction des dimensions considérées . . . . .	211
7.7	Corrélation entre les valeurs de Hit Rate et les valeurs de catégorisation de la dimension 1 pour les patients avec un SPW . . . . .	212
7.8	Nuages de mots qui représente la fréquence des mots utilisés pour la description des catégories . . . . .	213
7.9	Graphiques des temps de réponse pour chaque test et pour chaque population à la tâche d'interactions voix/visages . . . . .	218
7.10	Courbes des performances de reconnaissance en modalité auditive seulement . . . . .	219
7.11	Ces courbes représentent les performances de reconnaissance en fonction du niveau de continuum, en condition auditive (courbe verte) et les deux conditions audiovisuelles (courbes en bleu et rouge) . . . . .	221
7.12	Graphique des gains en pourcentage, illustrés par la médiane et les différents quartiles . . . . .	223
8.1	Schéma des protocoles expérimentaux de l'étude sur la reconnaissance des visages et des émotions ainsi que des exemples des stimuli utilisés . . . . .	231
8.2	Performances obtenues (temps de réponse et performances) lors des tests de reconnaissance des visages et des émotions . . . . .	232
8.3	Résultats obtenus pour les 4 paramètres accessibles par l'utilisation de l'estimation bayésienne du modèle de diffusion des patients DEL et des patients UPD . . . . .	233
8.4	Schéma explicatif des aires d'intérêt qui ont été définies pour l'analyse des stratégies oculaires . . . . .	235
8.5	Graphique de la répartition du regard des participants sur chaque visage à l'écran exprimée en pourcentages de fixation moyens . . . . .	237
8.6	Graphique représentant les pourcentages moyens de "saccades" entre deux différents visages ainsi que les intervalles de confiance à 95% . . . . .	238

8.7	Carte d'exploration des visages ainsi que les graphiques correspondants	239
8.8	Corrélation entre les scores individuels au DBC_A et les pourcentages de fixation sur la bouche . . . . .	240
8.9	Pourcentages de fixation moyens sur les AOIs que nous avons définies ainsi que les intervalles de confiances à 95% lors de la présentation de séquence dynamiques . . . . .	241
8.10	Exemples des présentations des puzzles : images de visage, de maisons paréidoliques et des images abstraites . . . . .	248
8.11	Images représentatives des erreurs qui ont pu être commises par les patients	249
8.12	Performances globales obtenues lors de la réalisation des puzzles visages, maisons et abstrait . . . . .	250
8.13	Temps de reconstruction moyens exprimés en secondes sur la tâche de reconstruction des puzzles . . . . .	251
8.14	Cartes d'isodéplacement obtenues par interpolation des rangs moyens de chaque pièce de puzzle . . . . .	252
8.15	Temps de réalisation moyens et nombre de déplacements lors de la tâche de reconstruction des émotions . . . . .	255
8.16	Pourcentages de reconnaissance moyens pour chaque émotion présentée	256
8.17	Graphiques des performances de reconnaissance des émotions par moitié faciale, qui sont exprimés en pourcentage . . . . .	258
8.18	Images de visages présentées lors de la tâche de catégorisation libre . .	264
8.19	Dendrogrammes des catégorisation des images par les patients avec un SPW et les sujets contrôles . . . . .	265
8.20	Factor Map de la catégorisation sociale des visages des patients et des participants sains . . . . .	266
8.21	Subject Map qui groupe les participants en fonction de leur catégorisation suivant la dimension 1 et la dimension 2 . . . . .	267
8.22	Nuages de mots reflétant les descriptions données par les patients et les sujets sains aux catégories qu'ils ont crée . . . . .	268
9.1	Schéma général du déroulement du protocole Pradotim . . . . .	277
9.2	Schéma des protocoles que j'ai proposés aux patients dans le cadre du protocole Pradotim . . . . .	280
9.3	Graphiques des temps de réaction moyens entre la population SPW et la population contrôle . . . . .	282
9.4	Graphiques des variations normalisées des temps de réaction pour chaque population de patients entre le premier et le dernier jour de test . . . .	284
9.5	Graphiques des performances de discrimination de la voix, exprimées en hit rate et des temps de décision entre les patients avec un SPW et les sujets contrôles . . . . .	285
9.6	Graphiques des variations normalisées des performances pour chaque population de patients entre le premier et le dernier jour de test . . . . .	286

9.7	Graphiques des performances de reconnaissance moyennes ainsi que les temps de décision . . . . .	287
9.8	[Évolution des performances de reconnaissance et temps de décision moyens à la tâche de reconnaissance des visages et des émotions aux trois jours de passation . . . . .	289
9.9	Variations normalisées entre J1 et J2 et entre J1 et J30 des performances de reconnaissance des visages et de émotions . . . . .	290
9.10	Évolution des pourcentages de fixation au niveau de la zone des yeux entre J1 et J30 . . . . .	291
10.1	Schéma de l'étude OT2suite . . . . .	299
10.2	Design des trois protocoles expérimentaux utilisés dans l'étude OT2suite	300
10.3	Évolution au cours du temps des proportions de préférence du regard de l'ensemble des enfants SPW . . . . .	306
10.4	Différences des proportions de première saccade et des temps de désengagement du groupe traité et du groupe non traité . . . . .	307
10.5	Différences des temps de désengagement et des temps de fixation du groupe traité et du groupe non traité . . . . .	308
11.1	Graphique qui illustre les différences des temps de réaction/décision des patients SPW par rapport à ceux des sujets sains. . . . .	316
11.2	Graphique représentant l'ensemble des performances de reconnaissance des expériences de cette thèse. . . . .	319
11.3	Graphique qui illustre les écarts entre les performances des sujets DEL et des sujets UPD. . . . .	328
B.1	<i>Résultats obtenus sur l'ensemble des séquences vidéos.</i> . . . .	347
C.1	Temps de réaction et gains multisensoriels avant traitement lors de la tâche de détection de stimuli . . . . .	352
C.2	Évolution des temps de réaction auditifs et visuels moyens aux trois jours de passation . . . . .	353
C.3	Performances de discrimination de la voix et temps de réaction moyens avant traitement . . . . .	354
C.4	Performances de discrimination de la voix et temps de réaction moyens aux trois jours de passation . . . . .	355
C.5	Performances de reconnaissance et temps de décision moyens à la tâche de reconnaissance des visages et des émotions avant traitement . . . . .	355
D.1	Principe du matériel utilisé pour l'envoi des odeurs aux participants . .	360
D.2	Activation moyenne en réponse aux stimulation de caramel et de tulipe	363
D.3	Activation des amygdales en réponse à une stimulation par l'odeur de caramel . . . . .	364

D.4	Corrélation entre les scores HQ-CT et les moyennes d'activité des amy- gdales des patients avec un SPW . . . . .	365
-----	---	-----



# Liste des tableaux

1.1	Table des principaux critères de diagnostic d'un SPW . . . . .	4
1.2	Table récapitulative des différences observées entre les sous-types génétiques (délétions courte et longue et dsionmie . . . . .	32
6.1	Table descriptive de la population de test à la tâche de détection de stimuli	182
7.1	Table récapitulative des populations testées à la tâche de discrimination de la voix humaine . . . . .	197
7.2	Table des valeurs obtenues pour chaque paramètre calculé par le modèle de diffusion . . . . .	201
7.3	Table descriptive des populations expérimentales lors du test de catégorisation libre sonore . . . . .	205
7.4	Table descriptive des pourcentages de variance explicative des données .	210
7.5	Table descriptive des populations expérimentales lors des expériences voix/visages de reconnaissance du genre et des émotions . . . . .	215
7.6	Table qui présente les proportions en pourcentage de participants en fonction de leur profil, auditif ou visuel . . . . .	222
8.1	Table récapitulative des populations testées lors de la tâche de reconnaissance des visages et des émotions . . . . .	229
8.2	Table descriptive des populations de testées pour le protocole des puzzles	245
8.3	Table récapitulative des différences statistiques entre les rangs des pièces pour chaque condition (visage, maison, abstrait) . . . . .	254
8.4	Table descriptive des deux populations de test lors de la catégorisation sociale . . . . .	262
8.5	Table récapitulative des pourcentages de variance expliquée pour chaque dimension retenue (les 5 premières) . . . . .	266
9.1	Description de la population étudiée au cours du protocole Pradotim .	279
9.2	Table récapitulative des populations analysées pour chaque expériences du protocole Pradotim . . . . .	281
10.1	Table récapitulative des enfants testés dans le cadre du protocole OT2suite	305

B.1	<i>Table récapitulative des différences de pourcentages de fixation sur les aires d'intérêt définies pour l'analyse de l'exploration visuelle.</i> . . . . .	345
C.1	Première partie de la table descriptive des scores au DBC des trois groupe de patients (placébo, OT bi-hebdomadaire OT quotidienne) . . . . .	350
C.2	Deuxième partie de la table descriptive des scores au DBC des trois groupe de patients (placébo, OT bi-hebdomadaire OT quotidienne) . . . . .	351
D.1	Table descriptive des patients avec un SPW et des participants sains inclus dans le protocole olfaction . . . . .	359

# Introduction Générale

Le syndrome de Prader-Willi est un syndrome génétique rare qui affecte une naissance sur 20 000 en France [17]. Il est défini par des troubles de l'axe hypothalamo-hypophysaire qui conduit à des déficits de synthèse hormonale comme l'hormone de croissance et les hormones sexuelles [330]. Le SPW est caractérisé par plusieurs anomalies génétiques. La première est la micro-délétion de la région 15q11q12 du chromosome 15 paternel (patients DEL). La seconde est la disomie maternelle (présence des deux chromosomes 15 maternels, patients UPD). Enfin, d'autres altérations génétiques plus rares (moins de 5%) sont présentes comme la translocation, le défaut de méthylation ou le défaut d'empreinte [61]. Ce syndrome est détecté très tôt, dès la naissance. Les nourrissons avec un SPW présentent une hypotonie ainsi que des troubles de l'alimentation. Puis au cours du développement, vont apparaître les troubles de la satiété et l'hyperphagie, marqueur principal du syndrome [62]. À l'âge adulte, les patients avec un SPW présentent des troubles psychiatriques et comportementaux [342]. Des comportements stéréotypés, des crises de colère et une labilité émotionnelle sont notamment retrouvés [342]. Sur le plan social, ces patients sont comparés à des patients souffrant de trouble du spectre de l'autisme (TSA) [111]. L'établissement de relations sociales est souvent complexe et les interactions sociales sont atypiques.

Dans le SPW, peu d'études mentionnent l'origine des troubles des interactions sociales. Nous savons que ces patients présentent des relations sociales atypiques comme celles présentes dans les TSA [111]. La comparaison entre les patients avec un SPW et les patients souffrant de TSA, sur les aspects comportementaux et sociaux, est fréquemment retrouvée [14,111]. Par conséquent, pour le développement de nos protocoles, nous nous sommes basés sur des données issues de la littérature sur les TSA. Dans cette population, les nombreuses études ont détaillé les processus altérés, impliqués dans le traitement des visages et des voix [265]. Par exemple, l'exploration d'un visage serait atypique dans les TSA, avec une attention accrue sur la zone de la bouche, là où des sujets sains préfèreraient la zone des yeux [204]. De plus, les aires spécifiques aux visages ne seraient pas plus activées en réponse aux visages, signifiant une altération fonctionnelle de ces aires dans les TSA [253]. Dans le SPW, ces données sont manquantes et pas encore explorées. De par l'abondance et la richesse de la littérature dans l'autisme et des liens comportementaux avec le SPW, nous avons une base solide au développement de protocoles dans le SPW.

Il est détaillé dans la littérature sur les patients avec un SPW, des altérations structurales et fonctionnelles dans des aires cérébrales faisant partie du cerveau social [227]. Une étude en TEP a révélé des anomalies de perfusion au repos sur des adolescents avec un SPW au sein de régions temporales [232]. Des études en EEG ont mis en évidence des réponses cérébrales aux visages atypiques [196]. Ces études permettent de démontrer que les patients avec un SPW ont des déficiences fonctionnelles au sein de régions importantes dans les processus de la cognition sociale. Ces déficiences pourraient entraîner des troubles de traitement des voix, des visages et des émotions. Toutefois, le fonctionnement des mécanismes qui sous-tendent le traitement des visages et des voix n'a pas été exploré. Il apparaît donc comme intéressant de développer des approches comportementales pour améliorer nos connaissances sur ce sujet.

Le but de cette thèse est double. Elle va permettre, dans un premier temps, de documenter les processus de traitement des signaux sociaux dans le SPW. Nous avons développé une approche multiple basée sur l'étude de plusieurs processus, allant de la reconnaissance au traitement perceptif des visages. Notre première étude s'est intéressée aux performances de reconnaissance des visages et des émotions dans une tâche simple d'appariement. Durant cette tâche, nous avons enregistré les déplacements oculaires des patients à l'aide d'un Eye tracker. En parallèle, nous nous sommes intéressés aux facultés d'intégration multisensorielle lors d'une tâche de détection de stimuli et d'interaction voix-visages. En effet, les voix et les visages partagent un nombre important de caractéristiques et le traitement de ces deux signaux nécessite une connexion entre plusieurs aires cérébrales [31]. De plus, dans le cadre d'interactions sociales quotidiennes, les visages sont associés à des voix, ce qui entraîne que les informations provenant de ces signaux doivent être intégrées et analysées de façon simultanée. Pour finir avec le traitement des visages, nous avons développé une expérience ludique de reconstruction faciale et d'émotion afin de tester les capacités de traitement holistique de patients avec un SPW. Concernant la voix, deux protocoles ont été développés : le premier, était une tâche de discrimination des voix et le second, une tâche de catégorisation auditive. Les résultats de l'ensemble des protocoles seront détaillés dans la section expérimentale. Pour conclure, sur l'ensemble des processus étudiés, nous avons séparé les deux sous-types génétiques de patients (patients DEL et patients UPD) afin de les comparer, lorsque cela était possible. En effet, les dernières études tendent à montrer que les patients DEL et les patients UPD se différencient de par leurs capacités sociales, les patients UPD étant davantage affectés [217]. Par ailleurs, la symptomatologie autistique est plus élevée chez les patients UPD [111], ce qui pourrait conduire à l'obtention de résultats différents entre les deux principaux sous-types génétique de patients avec SPW.

La seconde partie de cette thèse abordera l'efficacité d'un traitement par ocytocine (OT) sur des enfants et des adultes avec un SPW. L'OT est une neuro-hormone synthétisée par deux noyaux hypothalamiques (le noyau paraventriculaire et le noyau supra-optique). Elle agit sur de nombreux processus périphériques (contraction du muscle utérin) et centraux (prise alimentaire, réduction du stress et comportement pro-sociaux).

L'OT joue un rôle dans la reconnaissance des émotions, qu'elle améliore. De plus, elle induit des comportements pro-sociaux en augmentant la confiance portée à autrui et la recherche d'échange social. Au cours des dernières années, elle a bénéficié d'un intérêt particulier comme piste thérapeutique. En effet, de part ces actions pro-sociales et anxiolytiques, l'OT serait une piste thérapeutique idoine pour les pathologies souffrant de troubles sociaux comme l'autisme ou le SPW.

Des travaux précédents de l'équipe de Tauber et al, ont démontré que l'OT agissait sur le comportement alimentaire des nourrissons et sur l'état clinique général. Le but de cette thèse est d'étudier les effets à long terme de l'administration précoce d'OT (avant 6 mois) sur des enfants avec un SPW âgés entre 3 et 4 ans (protocole OT2suite). Des protocoles en regard préférentiel ont été utilisés afin de tester les capacités sociales de ces enfants. En parallèle de cette étude, un protocole chez les adultes a également été développé. Cet essai thérapeutique avait pour but d'étudier l'administration intranasale répétée d'OT sur les comportements alimentaires et sociaux d'adultes avec un SPW (protocole PRADOTIM). Ces deux essais cliniques seront décrits dans la section thérapeutique, en deuxième partie de cette thèse.

Ces travaux n'auraient pas été possibles sans le concours du centre de référence du syndrome de Prader-Willi du CHU de Purpan à Toulouse. Il aura travaillé au recrutement des patients dans toute la France. De plus, de nombreux protocoles auront été testés à l'Hôpital marin d'Hendaye qui est une structure d'accueil et de réhabilitation des patients avec un SPW. C'est de concert que nous avons pu tester 96 patients dans le cadre de ces travaux de thèse.

Cette thèse va permettre d'apporter de nouvelles données concernant les processus de traitement des signaux sociaux dans le SPW. Elle permet de mieux cibler les déficits afin d'établir, par la suite, des programmes de réhabilitation centrés sur les aspects déficitaires des patients avec un SPW.



# INTRODUCTION THÉORIQUE

---



# Syndrome de Prader-Willi

## 1.1 Description Clinique

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est un syndrome génétique rare qui fut décrit la première fois par 3 endocrinologues suisses prénommés Prader, Labhart et Willi en 1956. Il s'agit également du premier syndrome à avoir permis la découverte de la notion empreinte parentale qui veut que l'expression de nos gènes soient dictée par la "marque" de nos parents. En d'autres termes, si le un gène est soumis à empreinte, alors il sera exprimé ou réprimé suivant s'il est marqué paternel ou maternel.

Depuis cette première description, nos connaissances ont drastiquement augmenté sur la compréhension des mécanismes qui sous-tendent ce syndrome. Nous savons aujourd'hui que le SPW est causé par plusieurs anomalies génétiques, situées sur le chromosome 15 paternel. La plus fréquente est la microdélétion paternelle dans la région 15q11q12 (60% des cas de SPW), puis la disomie maternelle (les 2 chromosomes 15 sont d'origine maternelle, dans environ 35%) et la forme la plus rare affecte le centre d'empreinte parental (< de 5% des cas) [61]. Ces chiffres sur la survenue d'un type génétique évoluent depuis. En effet, avec l'accroissement de l'âge maternel, la proportion de patients avec une disomie tend à augmenter [104], et dorénavant, les proportions s'équilibrent (50% avec une délétion et 50% avec une disomie maternelle). Une des hypothèses à ce fait est que l'augmentation de l'âge des parents peut provoquer l'augmentation d'erreurs de disjonctions méiotiques (notamment chez le père). Afin de compenser le patrimoine génétique paternel absent, celui de la mère est dupliqué conduisant à l'apparition de la disomie maternelle [217].

Les grands critères diagnostiques du Syndrome de Prader-Willi (SPW) sont : une hypotonie sévère à la naissance, associée à des difficultés de succion et de déglutition qui provoque une faible prise de poids. Par la suite, et il sera détailler dans les chapitres suivants que ces enfants vont progressivement basculer vers une obésité avec hyperpha-

gie et une réelle obsession pour la nourriture. A l'âge adulte ces patients présentent une acromicrie, une petite taille et un faciès particulier. Au niveau cérébral, un retard mental est fréquemment décrit ainsi que de nombreux troubles cognitifs associés à la présence de troubles du spectre de l'autisme. Ces critères majeurs feront l'objet de plus amples détails dans les sections ultérieures.

Par ailleurs le SPW est un syndrome marqué par une insuffisance de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Par conséquent, ces patients vont présenter des troubles de la production hormonale. Parmi ces hormones sécrétées en plus faible quantité, on retrouve l'ocytocine, les hormones sexuelles ou l'hormone de croissance (GH). Ainsi, de nombreux signes cliniques évocateurs du SPW vont avoir, en partie, une origine hormonale. Par exemple, la petite taille de ces personnes est imputable à la diminution de synthèse de GH. Ces troubles hormonaux seront abordés et approfondis dans une section ultérieure.

Il faut noter que les taux de mortalité chez ces patients restent élevés comparativement à une population avec des niveaux cognitifs et une déficience intellectuelle semblables. Les causes sont principalement liées à l'âge adulte, à l'obésité et à ces complications, avec des troubles cardiovasculaires et gastriques ainsi que des apnées du sommeil. Durant l'enfance, les causes de mortalité sont liées aux problèmes respiratoires ou à une relative fragilité des enfants [62].

<b>Critères Majeurs</b>	<b>Critères Mineurs</b>	<b>Critères Favorables</b>
✓ Atteintes génétiques au niveau de la région 15q11-12 du chromosome paternel	✓ Diminution des mouvements fœtaux et léthargie infantile	✓ Seuil de sensibilité à la douleur plus élevé
✓ Hypotonie néonatale	✓ Troubles comportementaux : - colères - stéréotypies - obstination - TSA	✓ Difficultés à contrôler la température corporelle
✓ Difficultés de prise alimentaire et faible prise de poids chez le nourrisson	✓ Apnées du sommeil et hypersomnolence diurne	✓ Scolioses fréquentes
✓ Prise de poids excessive entre 2 et 6 ans	✓ Petite taille et acromicrie	✓ Compétences élevées pour les puzzles
✓ Hyperphagie et troubles de la satiété	✓ Troubles ophtalmologiques (myopies)	✓ Ostéoporose
✓ Dysmorphie faciale	✓ Grattages cutanés	
✓ Hypogonadisme	✓ Troubles de production du langage (articulation)	
✓ Retard développemental et troubles des apprentissages		

TABLE 1.1 – Table récapitulative des critères principaux, secondaires et pouvant être informatifs d'un syndrome de Prader-Willi. Pour faire cette table, les critères diagnostiques décrits de Burman et al [51] ont été utilisés.

## 1.2 Phases de développement :

Ce syndrome qui affecte environ 1 naissance sur 20 000 [17] est caractérisé par un ensemble de signes cliniques parmi lesquels on retrouve l'hypotonie néonatale, l'hyperphagie ainsi que des troubles psychologiques et comportementaux [60]. Le SPW évolue en plusieurs phases successives au cours du développement. À la naissance, les nourrissons présentent une hypotonie ainsi que des difficultés de succion/déglutition qui nécessitent le plus régulièrement une alimentation par sonde nasogastrique [61].

Vers l'âge de 2-3 ans, un brusque changement comportemental s'opère et apparaissent les troubles de la prise alimentaire conduisant à l'hyperphagie typique de ce syndrome. Cette hyperphagie s'accompagne d'une forte prise de poids chez ces enfants et provoque dans les cas extrêmes une obésité morbide. C'est pour cela que ce trouble alimentaire nécessite l'intervention d'équipes multidisciplinaires afin de réduire les atteintes secondaires liées à l'obésité, comme par exemple, le diabète, les troubles cardio-vasculaires, apnées du sommeil etc.

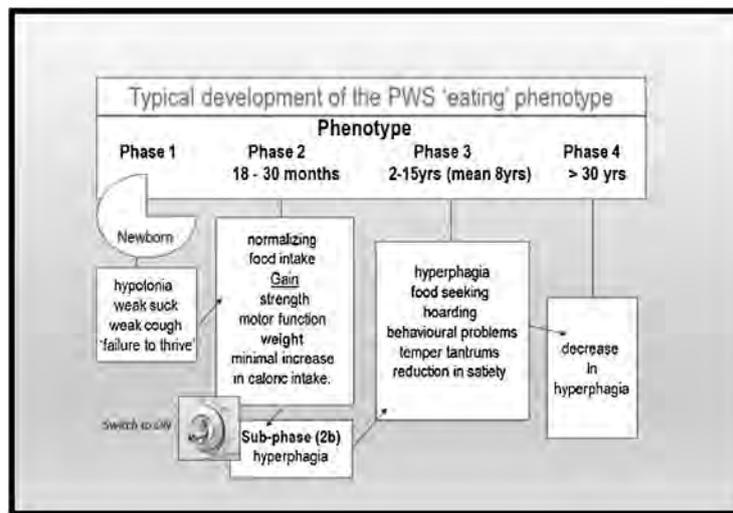


FIGURE 1.1 – Schéma récapitulatif du développement suivant plusieurs phases du SPW, de la naissance à l'âge adulte [153]

Ensuite au cours de l'enfance et de l'adolescence vont apparaître les troubles cognitifs et mentaux, avec un retard global dans l'acquisition de certaines compétences (motrices, communication, cognitives), des troubles du spectre autistique (TSA). Ce sont des personnes qui, dans la plupart des cas, ont un retard mental modéré avec un QI moyen aux alentours de 65 [243]. Parmi les principaux troubles du comportement, nous retrouvons des crises de colère, de l'impulsivité, une labilité émotionnelle, des comportements répétitifs et obsessionnels [48, 76].



FIGURE 1.2 – Photographies typiques de personnes avec un SPW [61]

Enfin à l'âge adulte, ces patients sont de petite taille, présentent une acromicrie qui est associée à une dysmorphie faciale, avec des yeux en amande, une lèvre supérieure fine et une bouche en forme de chapeau de gendarme [60]. En outre, une hypopigmentation de la peau ainsi qu'un hypogonadisme causé par une sécrétion déficitaire des hormones sexuelles (testostérone et estrogènes) sont existants.

Des troubles dysautonomiques (c'est-à-dire lié au système nerveux autonome) sont également décrits comme une difficulté à contrôler sa température corporelle, un seuil de détection de la douleur plus élevé que la norme ou encore des problèmes posturaux (ref). On note également un déficit moteur et musculaire qui résulte de l'hypotonie présente dès la naissance chez le nourrisson et qui s'associe à une force musculaire plus faible. Dans le cadre du SPW, on parle alors de sarcopénie qui reflète un trouble de la composition corporelle puisque le déficit en masse musculaire s'associe à une augmentation de la masse grasse [73].

Les patients avec un SPW ont une démarche particulière, anormale et leurs scores à l'ensemble des tests couramment utilisés sont en deça de la norme [74]. Si nous comparons des patients avec un SPW à des sujets obèses et normotypiques, leurs démarches sont plus lentes avec des foulées plus courtes et la cadence des pas est ralentie [356]. L'étude de Chiu *et al* en 2017, a révélé que des adultes PW ont une force de préhension plus basse, des scores plus lents aux tests sit-to-stand (séquences où les patients se lèvent et se rassoient) et au test TUG (séquence de mouvements que doit réaliser le

sujet : se lever de sa chaise, effectuer 3m et revenir s'asseoir) que des sujets sains [73].

Cette faiblesse musculaire ne se retrouve pas uniquement sur les membres, mais affecte également les muscles respiratoires ce qui explique, en partie, les troubles respiratoires dans ce syndrome [274], l'autre partie étant expliquée par une anomalie centrale de la régulation respiratoire. De plus, des données morphométriques montrent que les enfants avec un SPW (âgés de 8 à 34 mois), présentent des fibres musculaires immatures [274] ainsi qu'une atrophie de fibres musculaires spécifiques (Type 2 et type 2B).

En complément de ces études anatomiques, il semblerait également qu'il y ait une atteinte centrale corticale puisque ces patients ont une hypoexcitabilité des aires corticales motrices [75]. En effet, en utilisant un paradigme utilisant l'excitation via TMS (Transcranial Magnetic Stimulation) de l'hémisphère gauche et en réponse en recueillant les potentiels évoqués moteurs (MEP), ils ont démontré que les adultes avec un SPW présentaient une hypo-activité corticospinale conduisant à des difficultés dans la réalisation de séquences motrices [75].

Pour conclure, il est également possible de suspecter la présence d'un SPW en anténatal, devant un hydramnios, une réduction des mouvements fœtaux, une croissance fœtale retardée ou une position atypique qui sont autant de signes qui doivent faire évoquer un SPW [104].

### 1.3 Déficit de synthèse hormonale

Le SPW est un trouble du développement de l'hypothalamus avec des déficits endocriniens particuliers et multiples [330]. Parmi les plus importantes, on retrouve un déficit en hormone de croissance (GH), en gonadotrophines, en ocytocine ou encore par exemple en thyrotrope et corticotrope. L'ocytocine fait l'objet d'un vif intérêt thérapeutique afin d'améliorer le comportement global de ces patients, tant sur le plan alimentaire que psychologique. De plus, il a été montré que le nombre de neurones ocytocinergiques était plus faible dans les noyaux paraventriculaires (ou PVN, lieu de synthèse de l'hormone) de l'hypothalamus des patients avec un SPW [330]. Une étude chez la souris dont le gène *Necdin* a été inactivé, [249] a montré que les souris mutantes avaient une diminution de quasiment 30% du nombre de neurones hypothalamiques exprimants l'ocytocine et plus spécifiquement dans le PVN. L'implication de l'ocytocine dans le contrôle de la satiété ayant été montré [221], la diminution de sa synthèse (ou des neurones responsable de sa synthèse) pourrait être une des causes des troubles de la prise alimentaire qui surviennent précocement dans le SPW. Toujours en lien avec les troubles alimentaires, de nombreux travaux ont rapporté que la tolérance au glucose était anormale chez les patients atteints du SPW. En effet, la concentration plasmatique en insuline à jeun ainsi que la réponse insulínique au glucose sont souvent plus

élevées dans le SPW [217]. Cette élévation plasmatique est associée à une résistance moindre à l'insuline comparativement aux patients de même IMC [339]. De ce fait, la forte présence de diabète de type II dans le SPW (environ 25% lorsque les patients sont obèses) pourrait, en plus d'une prise alimentaire importante, trouver aussi son origine dans cette résistance à l'insuline [51].

Le déficit de synthèse d'hormone de croissance explique pour une grande partie la petite taille de ces patients ainsi que l'acromicrie [61]. Ce déficit de production de GH est la cause majeure des problèmes staturaux rencontrés dans ce syndrome. Par ailleurs, il existe un hypogonadisme (à la fois d'origine central et périphérique) qui est à l'origine des faibles taux de testostérone et d'estrogènes (de LH et de FSH également). Chez les hommes il est régulièrement retrouvé un micro pénis et de la cryptorchidie dans 80 à 90% des cas, et chez les femmes des retards pubertaires [12]. En effet, la puberté est rarement complète ce qui justifie d'une supplémentation hormonale pour l'induction et le maintien des caractères sexuels secondaires [339].

## 1.4 Troubles alimentaires :

Comme décrit précédemment, le développement des troubles alimentaires est divisé en plusieurs phases successives : la première phase est présente à la naissance et correspond à la période durant laquelle les enfants avec un SPW ont des difficultés à s'alimenter. La seconde qui apparaît vers l'âge de 2 ans, conduit à l'hyperphagie et à l'obésité (pour de plus amples détails je vous renvoie à l'étude de Miller *et al 2011*, étude dans laquelle on retrouve un tableau très détaillé des phases alimentaires dans le SPW). La Figure 1.3 nous montre qu'à la naissance, les nourrissons PW ont un Indice de Masse Corporelle (IMC) normal voire en deçà de la norme associé à un excès de masse grasse (comparé à des enfants de même IMC). Ce n'est qu'à la phase 2a (vers 3 ans), que ces enfants évoluent vers le surpoids avec une augmentation progressive de l'IMC corrélée à une augmentation du pourcentage de masse grasse (Figure 1.3, section de droite). Les troubles alimentaires se développent avec des pensées prégnantes pour la nourriture chez ces patients qui peuvent mettre en place des stratégies extrêmement élaborées dans le but de trouver de la nourriture malgré des fonctions exécutives faibles [339].

La raison de ce « switch » comportemental nécessite encore des éclaircissements puisque les mécanismes qui le sous-tendent ne sont, à l'heure actuelle, pas encore parfaitement connus. Il est considéré que le SPW est un modèle de l'anorexie, boulimie [336].  
lire l'article

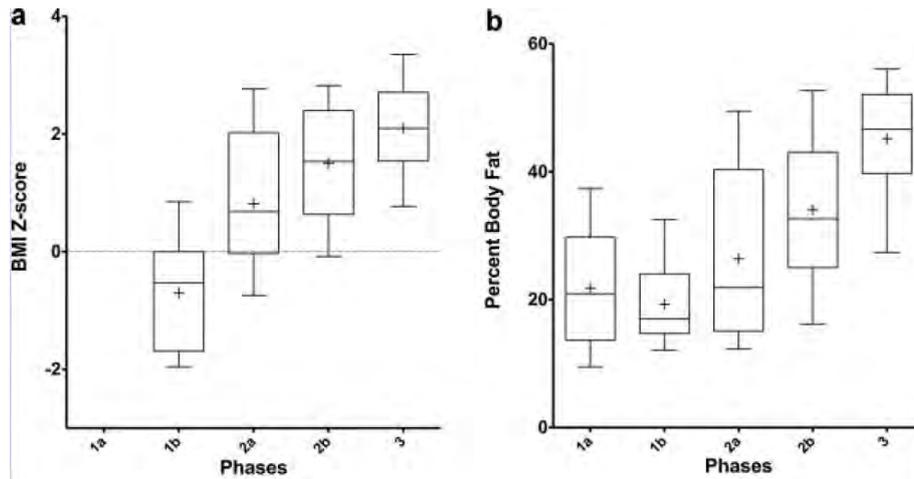


FIGURE 1.3 – A : Evolution des Indices de Masse Corporel (BMI en anglais) au cours des différentes phases nutritionnelles décrites dans le SPW. B : Evolution des scores de pourcentages de masse grasse au cours du développement du SPW [241]. Ces 2 scores augmentent sensiblement avec l'âge et résultent de l'hyperphagie de ce syndrome. De plus, nous pouvons voir que 2 périodes alimentaires sont présentes : la première à la naissance avec des scores en BMI normaux à faibles, puis une brusque élévation à partir de la phase 2a.

### 1.4.1 Atteintes au niveau central

#### Études comportementales

Les premières études qui se sont intéressées à caractériser les troubles alimentaires dans le SPW, se sont basées sur des observations comportementales. Une étude de Dykens *et al* (2000) [108] a notamment révélé que les patients avec un SPW pouvaient ingérer des aliments congelés, voir avariés (et dans les cas extrêmes non comestibles). Cette même équipe quelques années plus tard a ajouté que ces patients recherchaient de la nourriture dans les poubelles, pouvant aller jusqu'à manger les déchets et qu'ils avaient tendance à vouloir finir les restes des autres personnes [112]. Ils peuvent également se contenter avec des aliments pour animaux.

De plus, les aliments sucrés [174] sont privilégiés par rapport aux aliments salés, acides ou neutres et il est retrouvé une préférence pour les aliments avec une forte teneur calorique par rapport aux aliments à faible valeur calorique [99]. Une étude comportementale américaine s'est intéressée à la consommation calorique d'adultes avec un SPW par rapport à celle d'une population saine. Les auteurs proposaient aux 2 populations une quantité illimitée de sandwich club pendant une heure. À la fin de cette heure, le nombre de carrées de sandwich ingérées était comptabilisé ainsi que le temps de la prise alimentaire. Ils ont ainsi démontré que les patients avec un SPW consommaient 3 fois plus de sandwich et donc de calories qu'une population saine [177].

Il faut également noter que la consommation excessive d'aliments (et par conséquent un seuil élevé en calories) est corrélée, dans le cas du SPW, à une dépense énergétique moindre. Ce couplage explique la survenue rapide d'une obésité extrêmement sévère dans ce syndrome.

Enfin, la sévérité des scores hyperphagiques tend à diminuer avec le vieillissement des patients avec un SPW. Ils présentent toujours des comportements compulsifs vis-à-vis de la nourriture (89% sont obèses) mais semblent avoir moins de troubles relatifs à la nourriture que les plus jeunes [112].

## Études en neuroimagerie

De nombreuses études ont été menées afin comprendre au mieux comment les patients atteints d'un SPW traitaient, au niveau cérébral, les informations en lien avec la nourriture et le contrôle de la satiété. On retrouve un vaste réseau à la fois sous-cortical (l'hypothalamus, l'amygdale, l'insula) et cortical (cortex préfrontal, cortex orbitofrontal), qui englobe le contrôle de la faim, de la satiété, mais également plus largement les processus de récompense et de motivation.

Ainsi ces études en neuroimagerie ont permis d'analyser le fonctionnement des mécanismes liés au contrôle de la prise alimentaire et de la satiété. Des travaux en IRMf, suite à la présentation de stimuli visuels en rapport avec de la nourriture, ont démontré une activation plus forte, après la consommation d'un repas, dans des aires spécifiques comme l'amygdale, le cortex préfrontal (PFC) ou encore le cortex orbitofrontal (OFC) lorsque l'on compare des individus avec un SPW à des individus contrôles [334]. Une autre étude a révélé que le cortex orbitofrontal de patients avec un SPW présentait une plus faible activation [255]. Sachant que l'OFC est connu pour gérer les informations relatives à la nourriture, les informations viscérales et les boucles de renforcement et qu'en réponse il module les représentations de nourriture et les envies, il pourrait être également impliqué dans la physiopathologie de l'hyperphagie dans le SPW.

De plus le cortex préfrontal latéral (DLPFC), qui gère le contrôle de l'inhibition, montre une activité atypique dans le groupe SPW en postprandial, ce qui pourrait expliquer pourquoi ces patients, surtout dans des situations impliquant fortement de la nourriture [190], rencontrent des difficultés à réfréner leurs envies de manger. Dans cette revue de la littérature, les auteurs mentionnent que les patients avec une délétion ont davantage de difficultés à se contrôler que les patients avec une disomie.

De plus, une autre étude a révélé une hyperactivité de centres spécifiques au sein de l'hypothalamus qui est connu comme un carrefour des informations liées à la prise alimentaire et au contrôle de la satiété [99]. Dans cette étude IRMf, les auteurs ont montré

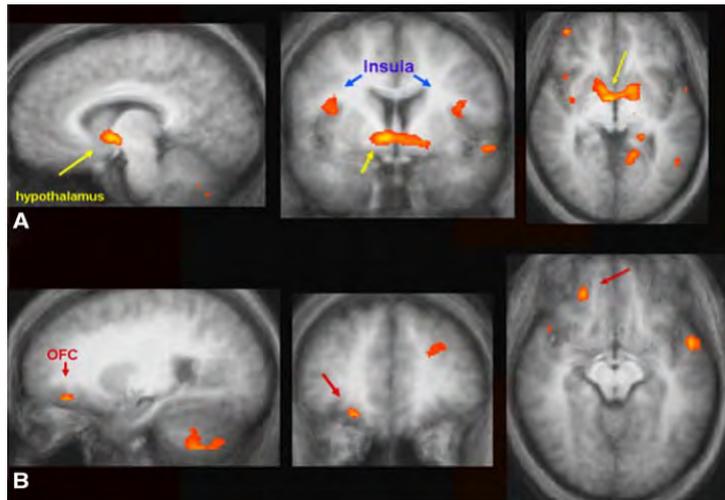


FIGURE 1.4 – Images IRMf obtenues sur une population adulte de patients avec un SPW. En rouge, nous retrouvons les aires cérébrales fortement activées en réponse à des images de nourriture. Il faut noter également que l'amygdale absente ici, s'active davantage à la présentation d'image en lien avec la nourriture qu'à la présentation d'images neutres. OFC : Orbitofrontal Cortex. Issu des travaux de Dimitropoulos et al [99]

des images de nourriture (à haute ou faible valeur calorique) et des images neutres à des patients avec un SPW et à des individus contrôles qui ont été appariés par rapport à l'IMC. Ils ont montré que certaines régions comme l'hypothalamus, l'OFC (voir figure 1.4) présentaient une hyperactivité en réponse à des images d'aliments à forte valeur calorique. Ces augmentations de l'activité de ces régions induisent une réponse anormale des processus de motivation et de récompense, qui *in fine*, peut expliquer l'hyperphagie dans le SPW [179].

### 1.4.2 Au niveau périphérique

Outre ces nombreuses études en neuroimagerie révélant une origine cérébrale aux troubles alimentaires, les troubles de la satiété dans le SPW pourraient être liés au système de la ghréline. En effet, cette hormone entérique orexigène stimule la prise de nourriture ainsi que la sécrétion de GH (Growth Hormone, hormone de croissance) [206]. La ghréline est également impliquée dans la régulation du métabolisme du glucose, de la motilité intestinale, et au niveau central sur les comportements de récompense et dans la modulation du stress et de l'anxiété [247].

La ghréline existe sous 2 formes moléculaires : une forme acylée qui stimule l'appétit dite orexigène et une forme non-acylée anorexigène qui, à l'inverse, réfrène la prise alimentaire [53]. La forme sérique la plus fréquente est l'UAG (forme inactive de la

ghréline) qui représente approximativement 90% de la ghréline totale détectée dans le sérum et aurait un effet sur l'inhibition de la prise alimentaire [27].

Dans le SPW, il a été décrit que ces patients présentaient des taux circulants de ghréline anormalement élevés comparés à des taux issus d'une population saine ou obèse [86, 150]. Ces taux plasmatiques peuvent être 3 à 4 fois supérieurs dans la population adultes avec un SPW que dans une population appariée par l'IMC [95, 334]. L'élévation de la concentration plasmatique de ghréline pourrait ainsi conduire à une augmentation de la sensation de faim et par conséquent augmenter la fréquence et le volume de la prise alimentaire. De plus, les taux diminuent très peu après la consommation de nourriture et reste élevés que ce soit chez les enfants ou chez les adultes avec un SPW [149].

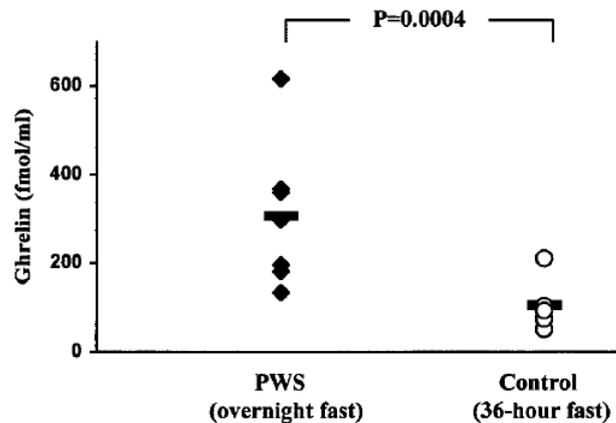


FIGURE 1.5 – Taux circulants de ghréline dans la population SPW (losanges noirs) comparés aux taux de la population contrôle (ronds blancs), après 36h de jeûne. Image tirée des travaux de Delparigi et al [95].

Ces taux circulants de ghréline ont particulièrement été étudiés dans l'enfance lors du passage de la phase d'anorexie à la phase d'augmentation de la prise alimentaire. Ainsi, il a été rapporté dans plusieurs études que des taux élevés de ghréline acylée (AG) étaient détectés chez l'enfant et l'adulte avec un SPW alors que les taux de ghréline non-acylée (UAG) restaient stables au cours du développement de 1 à 48 mois [27]. De ce fait, un faible ratio AG/UAG pourrait conduire à une anorexie dans les premiers mois de vie. Les taux d'AG allant en augmentant, le ratio AG/UAG augmentera proportionnellement et un ratio élevé pourrait expliquer l'hyperphagie et la pensée prégnante pour la nourriture.

Enfin Haqq et collaborateurs [168], n'ont pas retrouvé systématiquement des taux de ghréline élevés dans leurs travaux. En effet, ils rapportent que seulement 1 jeune

enfant avec un SPW sur 3 (soit 33%) présentent des taux anormaux de ghréline circulante [168]. Cependant la disparité des résultats pourrait provenir du fait qu'ils n'aient pas considéré les deux formes de ghréline séparément. De plus, dans cette étude, les auteurs ne mentionnent pas de différence des taux de ghréline entre les 2 sous-types génétiques (DEL et UPD).

Il faut noter toutefois que les études en neuroimagerie et sur les taux circulants de ghréline ne sont pas exclusives les unes envers les autres puisque la ghréline induit des réponses au niveau central via le Neuropeptide Y [53]. Les troubles alimentaires dans le SPW proviennent probablement de déficits centraux et périphériques. D'autre part, la régulation de l'appétit fait intervenir une signalisation complexe de plusieurs facteurs comme l'insuline, le peptide YY ou encore le polypeptide pancréatique (PP) qui peuvent jouer un rôle dans l'hyperphagie.

## 1.5 Génétique et modèles animaux

### 1.5.1 Aspects génétiques

Comme évoqué en préambule de ce chapitre, le SPW est un syndrome d'origine génétique. Le SPW est causé par des altérations au niveau d'une région bien précise, en position 15q11-12 et située sur le chromosome 15 paternel. Dans cette région longue d'environ 5Mpb [219], une vingtaine de gènes sont identifiés et nous ferons des descriptions détaillées de certains d'entre eux dans la suite de cette section. Par ailleurs, le SPW se développe uniquement si l'allèle paternel est manquant, défectueux ou silencieux [148]. Il existe un versant maternel qui conduit à l'apparition du Syndrome d'Angelman.

L'anomalie génétique conduisant au SPW peut provenir de plusieurs mécanismes. Le plus fréquent est la microdélétion paternelle qui survient dans environ 65% des cas de SPW. Cette microdélétion est divisée en 2 catégories en fonction du point de cassure sur le chromosome. On retrouve au sein de cette région 3 points de cassure : de la plus centromérique à la plus excentrée, BP1, BP2 et BP3 (voir Figure 1.6). Lorsque la cassure s'effectue entre BP1 et BP3, on parle de délétion de type I ou longue, et lorsque la rupture s'effectue entre BP2 et BP3 on parle alors de délétion de type II ou délétion courte [153] (voir Figure 1.6 [68]). Les points de cassure seraient causés par la présence de séquences particulières appelées les LCR (qui sont des régions répétées en tandem flanquées de part et d'autre des points de cassure), qui lors de la méiose peuvent conduire à des recombinaisons aberrantes de la région 15q11-q13 [68].

Le deuxième sous-type génétique est la disomie maternelle. Cette fois-ci la région n'est pas manquante, mais est considérée par la machinerie génétique comme telle

puisque les deux chromosomes 15 sont maternels. En effet, dans cette région, les gènes "marqués" comme provenant de la mère, via une modification épigénétique (une méthylation par exemple), ne sont pas transcrits en protéine, donc sont silencieux. Si nous sommes en présence de 2 chromosomes maternels, alors, les gènes à expression paternelle ne sont pas exprimés et sont donc manquants [68]. Cette origine génétique est toutefois moins fréquente que la délétion paternelle puisqu'elle survient dans environ 30% des cas de SPW. Cette fréquence reste toutefois dépendante de l'âge maternel, est évoluée de façon proportionnelle avec celui-ci (on arrive maintenant à des fréquences aux alentours des 50%).

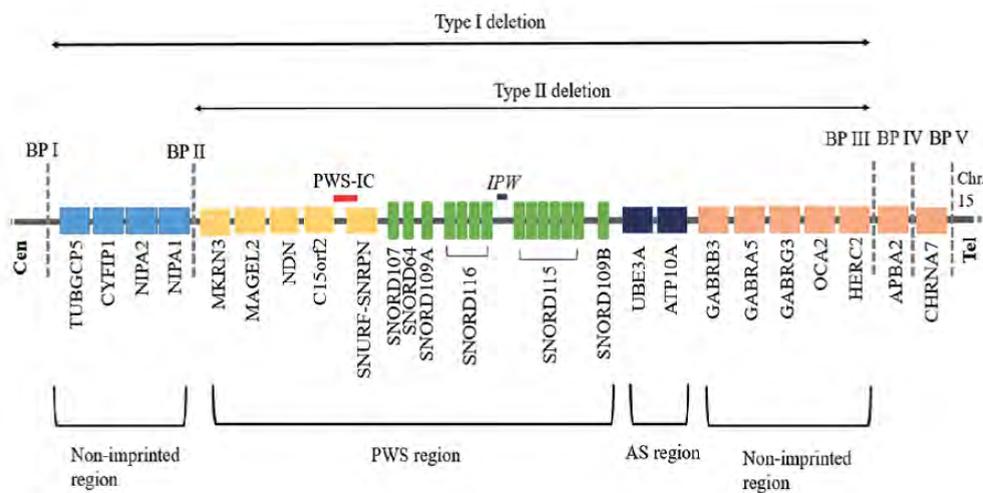


FIGURE 1.6 – Schéma explicatif de la région critique PW sur le chromosome 15 paternel. Cette figure montre également la complexité génétique de la région, chaque rectangle de couleurs saiant référence à un gène ou une famille génétique. L'acronyme PWS-IC signifie Prader-Willi Syndrome Imprinting Center; BPI-II-III pour BreakPoint I-II-III; Cen pour Centromère; Tel pour Télomère. Issu de l'étude de Cheon et al [68].

La dernière origine est la plus rare (<5%) et affecte le centre d'empreinte parentale. Il s'agit de problèmes épigénétiques qui entraînent une méthylation de type maternel, bien que les chromosomes 15 paternel et maternel soient présents. Il peut être également retrouvé des translocations anormales dans des cas extrêmement rares ainsi que des mutations génétiques ponctuelles [68].

Le diagnostic génétique du SPW est suspecté, se fait en plusieurs étapes. Le test le plus couramment utilisé porte sur la méthylation de l'ADN ciblé sur l'ilôt CpG du locus *SNURF/SRNP* (locus situé au sein de la région PW [68]). Bien que cette technique soit particulièrement efficace pour diagnostiquer un PW, elle ne permet pas la différenciation entre les sous-types génétiques. Si la méthylation est anormale alors la

technique d'hybridation *in situ* (ou FISH) ou la technique CMA (ou Chromosomal MicroArray Analysis, qui permet de détecter de très petites anomalies génomiques) sera utilisée (Figure 1.7) afin de confirmer la présence d'une délétion, ainsi que son type (I ou II). Néanmoins, ces techniques ne distinguent pas les cas de SPW provenant d'une disomie maternelle et les cas provenant d'un défaut du centre d'empreinte. La dernière étape consiste donc à séparer les 2 sous types génétiques en utilisant une technique permettant de savoir s'il y a un polymorphisme d'une région particulière (Figure 1.7). Lorsqu'il s'agira d'une disomie maternelle, seule la copie maternelle de la région sera retrouvée. Dans le cas contraire, par défaut, alors le diagnostic du centre d'empreinte sera posé (Figure 1.7). Le cheminement complet pour le diagnostic est résumé dans la Figure 1.7.

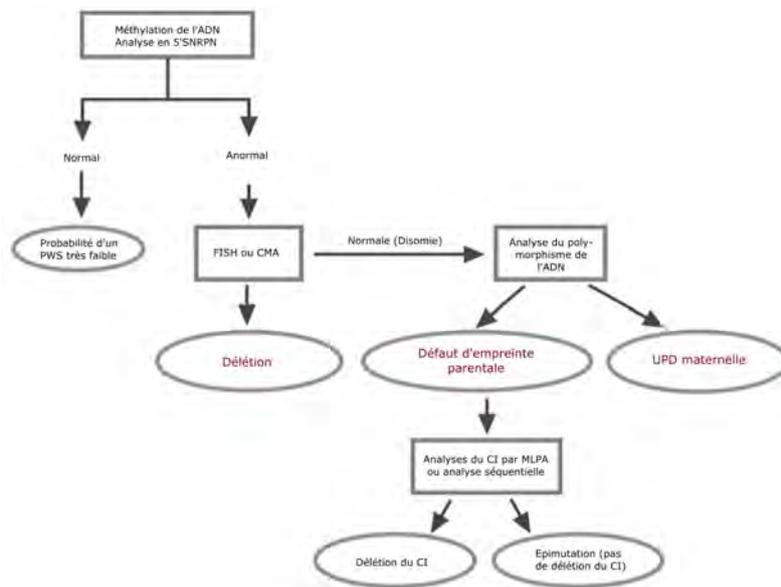


FIGURE 1.7 – *Algorithme utilisé dans le cadre d'un diagnostic lorsque l'on suspecte un cas de SPW. FISH : Fluorescence In situ Hybridization ; CMA : Chromosomal MicroArray. Issu de la publication de Cassidy et al [62].*

Intéressons-nous maintenant aux différents gènes situés dans cette région. Nous pouvons constater que l'on peut classer ces gènes en 4 clusters différents [12] :

- gènes à expression biparentale
- gènes à expression paternelle
- gènes à expression maternelle
- gènes qui ont une expression plus forte par l'allèle paternel que maternel

Les gènes à expression biparentale sont principalement situés entre les points de cassures BP1 et BP2 et certains sont entre BP2 et BP3 [12]. Ce sont ces gènes qui dans le cas d'une DEL (Deletion sub-type), peuvent être compensés par l'autre chromosome. Le deuxième groupe de gènes dits "imprimés (ou imprinted en anglais) représente le groupe le plus important et comprend les gènes *Necdin*, *Magel2* et *SNURF-SNRPN* notamment. Ces gènes ont fait l'objet de plusieurs études chez la souris.

Le troisième groupe est le groupe des gènes à expression maternelle. Ces gènes ne seront pas développés ici, car ils ne rentrent pas en considération dans le SPW. Nous pouvons toutefois citer le gène *UBE3* dont la délétion ou la mutation est à l'origine du Syndrome d'Angelman.

Enfin, la dernière catégorie est assez particulière. En effet, en fonction de l'allèle (maternel ou paternel), l'expression du gène va varier. Par exemple, le gène *GABRB3*, intervenant dans l'expression de certaines sous-unités du récepteur au GABA, n'est pas exprimé de façon identique en fonction de l'allèle, et sera plus fortement exprimé par l'allèle paternel [45].

Les gènes paternels dans cette région sont particulièrement importants dans le développement de l'hypothalamus [148] ce qui explique le déficit de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans le SPW. De manière générale, les gènes "imprimés" voient leurs expressions actives chez le fœtus et dans le placenta ce qui est en lien avec le fait que le phénotype PW est visible dès la naissance [370].

## 1.5.2 Modèles Animaux

Afin de connaître plus précisément le rôle de chaque acteur génétique du SPW, l'utilisation de modèles animaux est obligatoire. Le modèle murin est particulièrement adapté puisque l'on retrouve dans la région 7C de la souris une synténie<sup>1</sup> conservée avec la région chromosomique humaine 15q11-q13. Il s'agit tout de même du modèle le plus courant, malgré l'étude de Spikol et collaborateurs [325] qui ont utilisé le modèle du zebrafish (ou poisson zèbre en français). Nous résumerons dans cette section les rôles connus de chaque gènes importants dans le développement des troubles du SPW.

La première étude qui s'est intéressée à l'effet d'une délétion génétique sur les comportements observés dans le SPW est celle de Tsai et collaborateurs en 1999 [343]. Dans cette étude, ils ont délété une grande partie de la région PW sur le chromosome 7 de la souris, en incluant plusieurs gènes. Ils ont montré une mortalité post-natale élevée associée à une faible ingestion de nourriture, une détresse respiratoire, une hypotonie et un retard de croissance [343] chez les souris mutantes. Ces observations ont également été faites sur une lignée de souris dont le gène *Necdin* a été inactivé [143] ainsi que dans l'étude de Relkovic *et al* (2012) qui enregistrait des taux de mortalité de 90% des

---

1. la synténie est utilisée pour décrire la conservation de l'ordre des gènes entre deux espèces

souriceaux à la naissance [271]. Dans ce dernier article, il a également été utilisé un modèle murin avec des gènes inactivés du centre d’empreinte de la région PW (PWS-IC) [271] comme dans l’étude de Tsai [343] mais en se focalisant sur l’enregistrement des comportements et sur les mécanismes attentionnels. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que les souris délétées avaient des difficultés attentionnelles à la tâche 5-CSRTT<sup>2</sup>. Ceci est un test classique pour étudier les capacités d’attention visuospatiale, du contrôle de l’inhibition et des fonctions exécutives chez la souris. Ces données sont en lien avec des observations cliniques démontrant une diminution spécifique des habiletés d’organisation attentionnelle et visuospatiale chez des patients atteints du SPW [183] qui seront détaillées dans la section sur les troubles neuropsychologiques développés par ces patients.

Ainsi, dans les sections suivantes, l’implication des gènes susceptibles d’être responsables du phénotype PW sera détaillée. Parmi ces gènes nous retrouvons le gène *Necdine*, le gène *Magel2* ainsi que *SNORD116*. Tous ces gènes sont localisés au sein de la région critique PW dans la zone 15q11-12 du chromosome 15 humain. De plus, ces gènes sont soumis à l’empreinte parentale. Cette empreinte fait d’eux des candidats potentiels à l’origine des troubles du SPW.

### Le gène *Necdine*

Les études citées précédemment, englobaient un cluster de plusieurs acteurs génétiques, cependant le rôle exact de chaque gène ne peut être compris via cette approche. Ainsi, l’équipe de Muscatelli en 2000 s’est spécifiquement concentrée sur un gène : le gène *Ndn* [249] en fabriquant un modèle murin mutant. Ce gène situé au sein de la région critique du PW entre BP2 et BP3, est un gène à expression paternelle. Ce gène code pour une protéine la *Necdine*, qui est un facteur limitant de la croissance cellulaire en se fixant à des facteurs qui incitent la cellule à sortir du cycle de cellulaire (liaison avec des acteurs comme p53<sup>3</sup>). Ce gène agit principalement sur la différenciation terminale des neurones [11].

Les mutants *Necdin* ont une mortalité post-natale précoce élevée, qui avait également été décrite dans une autre étude [143]. Gérard *et al* avaient lié cette mortalité précoce à la détresse respiratoire des souriceaux dans les 30 premières heures de vie. En termes de localisation de synthèse, l’expression de *Necdine* n’était, d’une part, pas ubiquitaire au niveau cérébral, mais localisée dans des zones précises comme le locus coeruleus ou encore l’hypothalamus. Dans ce dernier l’expression de *Necdine* y est particulièrement importante mais est focalisée dans certaines zones et l’expression n’est pas présente dans tous les neurones post-mitotiques. D’autre part, les souris mutantes ne montrent pas d’altérations structurelles de leurs cerveaux [249]. Par ailleurs, ils ont montré que les

---

2. Pour plus d’informations sur ce test voir [89]

3. Ce facteur de transcription est important dans le contrôle du cycle cellulaire, l’apoptose ou encore l’autophagie

souris mutantes avaient une diminution du nombre de neurones hypothalamiques exprimant l'ocytocine (30% de moins) et de neurones exprimant la LHRH<sup>4</sup>(25% de moins).

Des effets de la *Necdine* sur la mort cellulaire et sur les réseaux sensoriels ont été décrits [11]. Ainsi, l'absence d'expression de *Necdine* conduit à une déficience dans le développement des neurones sensoriels ceci entraînant à la naissance des souris *ko* une perte du nombre de neurones sensoriels qui se repercute jusqu'à l'âge adulte [11]. C'est durant cet intervalle de temps au cours de l'embryogénèse, que ces auteurs décrivent une augmentation (de 40%) de la proportion de cellules qui entrent en apoptose.

Enfin, un autre aspect important du rôle de *Necdine* porte sur le comportement. En utilisant plusieurs tests classiques de l'étude comportementale chez la souris comme le test de la piscine de Morris ou le test du labyrinthe surélevé, il est retrouvé des réponses comportementales d'exploration/locomotion et d'anxiété normales aussi bien chez les souris sauvages que mutantes. Néanmoins l'activité de grattage cutané est bien plus élevée chez les souris mutantes. Il semblerait donc que l'implication de *Necdine* ne soit pas présente au niveau comportemental. Les effets d'une délétion de ce gène n'entraîne pas de réponses comportementales anormales, et ne semble pas impliqué dans les troubles des comportements décrits dans le SPW humain.

L'action de *Necdine* semble porter davantage sur le développement des neurones au sein essentiellement de l'hypothalamus que sur les comportements. L'absence de *Necdine* paraît préjudiciable sur la survie des souriceaux et au niveau cérébral, sur la survie neuronale. De part cette implication dans la croissance et la survie cellulaire, l'absence de *Necdine* pourrait, chez l'Homme, en partie expliquer le nombre restreints de neurones exprimant certaines hormones comme l'ocytocine au sein de l'hypothalamus de patients atteints d'un SPW et de mise en place de la régulation des centres respiratoires.

## **Le gène *Magel2***

Parmi les gènes impliqués dans la survenue des troubles présents dans le SPW, nous retrouvons *Magel2*. A l'instar de *Necdine*, *Magel2* est situé dans la région délétée du SPW (voir Figure 1.6). Son expression est prépondérante durant le développement de l'hypothalamus et est soumise à empreinte maternelle. L'expression de *Magel2* est restreinte au niveau cérébral, alors que *Necdine* est également exprimée en périphérie. *Magel2* est un membre de la famille des protéines *MAGE*<sup>5</sup> qui sont impliquées dans l'organisation du cytosquelette [153], dans la survie cellulaire et la signalisation des neurotrophines [42] ou encore dans la transcription et la dégradation des protéines [236].

---

4. Luteinizing Hormone-Releasing Hormone, impliquée dans la stimulation de la synthèse et de la libération des gonadotrophines

5. MAGE : Melanoma AntiGEn

La première action décrite de *Magel2* porte sur le cycle circadien. En effet, il a été montré que son expression était particulièrement élevée au sein du Noyau Suprachiasmatique (SCN) de l'hypothalamus impliqué dans la régulation du cycle circadien [237]. Ainsi, les souris Ko du gène *Magel2*, ont des rythmes circadiens et métaboliques atypiques entraînant une diminution de l'activité des souris. De plus, une plus faible prise de poids avant le sevrage et une forte augmentation du tissu adipeux après le sevrage sont également retrouvées [237]. Cette distinction d'action avant et après le sevrage mime les différentes phases alimentaires du SPW, à savoir des nourrissons avec des difficultés à s'alimenter puis des enfants qui développent une hyperphagie et des troubles de la satiété. On retrouve également chez les souris mutées, une dépolarisation des réponses neuronales à la leptine au sein du noyau arqué [236], un noyau hypothalamique qui est impliqué également dans la régulation de l'appétit. De part son action sur la prise de poids après le sevrage des souriceaux, *Magel2* semble avoir un rôle lors de la phase 2 du SPW chez l'humain [153].

Bien que la dérégulation du cycle circadien ne soit pas un critère diagnostique majeur, on le retrouve parmi les critères mineurs du SPW [51]. De plus, des somnolences diurnes sont fréquentes chez les patients [355]. L'implication de l'orexine<sup>6</sup>, qui est diminuée chez les souris *Magel2* déficientes, pourrait contribuer à l'explication de ces somnolences et être à l'origine des troubles du sommeil dans le SPW [42].

L'action de *Magel2* sur la neuroanatomie n'est pas toujours rapportée dans les études citées ici. Cependant, une étude complète de Mercer et al en 2009 [235], a utilisé des techniques en neuroimagerie (IRM) afin de quantifier les effets d'une absence de *Magel2* sur l'anatomie cérébrale. L'analyse par IRM a révélé que les souris mutantes avaient un volume cérébral diminué de 3.4% comparé à des souris saines. De manière plus précise, il existe des altérations structurelles au niveau des lobes pariéto-temporaux, de l'amygdale, du gyrus denté ou encore du noyau accumbens (la différence de volume est de l'ordre de 5%, illustrée par la Figure 1.8) [235]. Malgré sa présence dans l'hypothalamus, les auteurs ne rapportent pas d'anomalies structurelles anatomiques dans cette région lorsque *Magel2* est délété.

Au niveau moléculaire, *Magel2* semble avoir des effets sur le système dopaminergique et sérotoninergique. En effet, la concentration en sérotonine est abaissée de près de 80% dans le cortex préfrontal et l'hypothalamus, à l'instar de la concentration de dopamine qui chute de 60% dans l'hypothalamus. Cette diminution des concentrations en sérotonine et en dopamine ne sont pas liées à une réduction du nombre de neurones exprimant ces molécules, puisque leurs nombres sont identiques à une population saine [235].

En ce qui concerne le comportement moteur, chez la souris *Magel2 ko*, on ne retrouve

---

6. Neurotransmetteur excitateur impliqué dans le contrôle de l'appétit et de l'état d'éveil

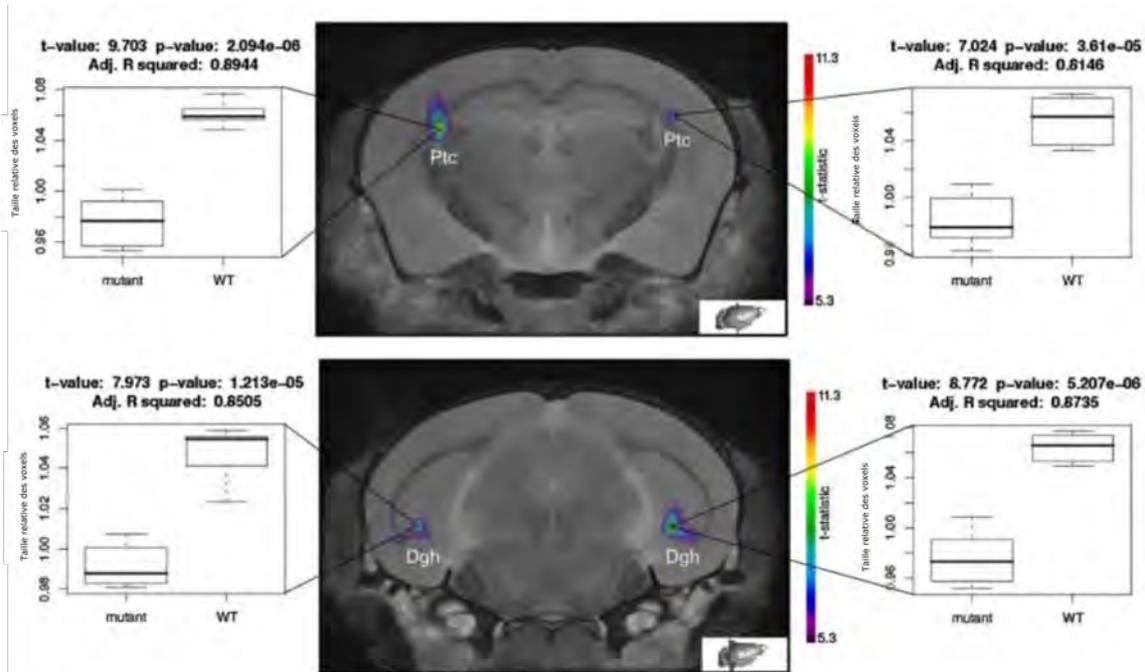


FIGURE 1.8 – Images de tranches de cerveaux de souris obtenues par IRM. Les tâches colorées représentent les régions significativement différentes entre les souris mutantes et les souris saines. De part et d'autres des images anatomiques figurent les boxplots respectifs. On remarque que 2 régions sont touchées par la délétion de *Magel2* : le lobe temporal et le gyrus denté. *Ptc* pour Parieto-temporal lobe ; *Dgh* pour Dentate Gyrus of Hippocampus. Issu des travaux de Mercer et al [235].

pas de troubles des acquisitions motrices au cours du développement (développement physique général, comportement locomoteur) ce qui suggère un tonus musculaire adéquate. Néanmoins, à l'âge adulte, les souris ont une plus forte proportion de masse grasseuse, parfois des désordres posturaux et de la marche [235].

Par ailleurs, des altérations dans le comportement social sont décrites ainsi qu'une faiblesse dans les habiletés mnésiques des souris mutantes [239]. Dans cette étude, il est intéressant de noter que les troubles du comportement ne sont observés que sur les souris mâles, alors que les femelles ne semblent pas affectées par la délétion génique de *Magel2*.

Dans l'étude de Méziane et al en 2015 [239], les souris mutantes ne montraient pas de signe d'anxiété lors du test de "l'open field paradigm"<sup>7</sup>, durant lequel l'anxiété se traduit par des comportements de "freezing", la souris restant totalement pétrifiée. Des résultats contraires sont retrouvés dans l'étude de Mercer et collaborateurs. En plaçant des souris dans une nouvelle cage, ils ont mesuré la quantité de nourriture consommée

7. Boîte souvent cubique contenant plusieurs compartiments et permettant de tester les comportements moteurs ainsi que les réponses aux nouveautés, relatives à l'anxiété

dans la journée par des souris mutantes (qui est diminuée de 88% dans l'étude [42]) et par des souris saines. Ces auteurs ont ainsi démontré que les souris mutantes ne consommaient que 44% de la quantité de nourriture d'une souris saine au premier jour et 66% au second jour. Ils ont considéré cette diminution comme une forme d'anxiété vis à vis d'un nouveau type de nourriture et en lien avec la découverte d'un nouvel environnement [235]. Cependant, lorsqu'ils testent les souris en utilisant un autre paradigme, ils retrouvent une augmentation des comportements d'anxiété uniquement chez les mâles mutants. Ces résultats sont plus proches de ceux obtenus par Meziane et collaborateurs.

Malgré une anxiété accrue, aucune différence dans les actions de "grooming" sont rapportées, qui peuvent être considérées comme pouvant refléter des comportements stéréotypés et compulsifs quand elles sont effectuées en trop grand nombre [235, 239]. Enfin, il semblerait qu'il y ait également des altérations au niveau mnésique qui peuvent être mises en lien avec les anomalies structurelles au sein de l'hippocampe (Figure 1.8). Les performances au test de la Piscine de Morris révèlent une faiblesse dans l'apprentissage qui se traduit par une latence et des distances accrues pour rejoindre la zone dans laquelle se situe la plateforme. Néanmoins, la mémoire de travail ne semble pas affectée au regard des performances des souris mutantes dans le test du labyrinthe en Y. Il faut préciser que les déficits mnésiques ne sont observés que chez les mâles mutants [239].

Les souris mutées ont un déclin de la reproduction et sont infertiles à 24 semaines. Du côté des souris femelles *Magel2 ko*, on retrouve un délai dans l'apparition de la puberté. Du côté des souris mâles, les taux de testostérone sont plus réduits. Ces observations conduisent à la conclusion que *Magel2* joue un rôle important sur le développement sexuel, la puberté et la fertilité des souris [237].

En conclusion, l'action du gène *Magel2* porte sur la régulation de l'appétit, du métabolisme et sur les hormones sexuelles. Son action sur plusieurs acteurs comme la leptine, l'ocytocine ou l'orexine ainsi que son rôle dans la régulation du cycle circadien, explique en partie les troubles alimentaires et métaboliques du SPW mais ne peut à lui seul expliquer l'ensemble de la symptomatologie comportementale de ce syndrome. Par ailleurs, son action sur le comportement reste encore à éclaircir au vu des résultats parfois contradictoires.

Pour terminer il faut savoir que chez l'Homme, une microdélétion spécifique de *Magel2* existe, et conduit à l'apparition d'un syndrome "PW-like", le Syndrome de Schaaf-Yang (SYS). Le SYS partage plusieurs caractéristiques cliniques avec le SPW, comme l'hypotonie, les difficultés d'alimentation durant l'enfance, un retard développemental global, en particulier la phase postnatale et le déficit les habiletés sociales et des apnées du sommeil. Au niveau comportemental, la prévalence des traits autistiques est plus élevée dans le SYS que dans le SPW.

## Le locus *SNORD116*

Les derniers gènes importants qui seront abordés ici appartiennent à la famille des gènes qui codent pour de petites ARN nucléolaires (snoRNA) qui participent à la maturation des ARNr<sup>8</sup>. Parmi les gènes de cette famille on retrouve *SNORD115* et *SNORD116*. Ces gènes ont parfois été regroupés sous le terme générique *SNURF-SNRPN*, qui englobe l'ensemble des snoRNAs de cette région [64].

*SNORD116* anciennement dénommé sous le nom de *HBII-85* est un cluster de gènes qui code pour des acides ribonucléiques non codant et qui joue un rôle dans la modification des snoRNA localisés dans le noyau des cellules eukaryotes [381]. Son expression chez la souris est exclusivement restreinte au cerveau [197] et chez l'humain plus spécifiquement dans l'hypothalamus et dans les structures contrôlant la prise alimentaire (noyau arqué et noyau paraventriculaire) et la balance énergétique [131].

Une délétion ciblée sur *SNORD116*, entraîne une léthalité néoatale importante des souriceaux avec un retard de croissance dans les 3 premières semaines de vie. Avant le sevrage, le poids des souriceaux mutants (mâles et femelles) est plus faible que celui des souriceaux sains (40% plus bas). Après le sevrage la prise de poids est semblable à celle d'une population saine. En complément de ce faible poids, la taille des mutants est également réduite [100]. À l'âge adulte ces souris ont une force musculaire normale mais démontrent un apprentissage moteur atypique.

Par ailleurs, les souris mutantes ont un volume de l'hypophyse normal, et n'ont pas de diminution du nombre de cellules exprimant la GH. La fertilité des souris semble conservée, mais un retard de maturation des organes sexuels est retrouvé [100, 197]. Dans cette dernière étude, les auteurs rapportent que le retard sexuel n'est présent uniquement que chez les femelles, et qu'il est associé à des comportements hyperphagiques [197]. En complément de l'hyperphagie, les souris adultes délétées ont des taux de ghréline plasmatique élevés et un métabolisme altéré, mais qui n'est pas corrélé à une régulation de l'homéostasie énergétique déficiente [100]. Malgré la présence d'hyperphagie, ces études ne montrent pas d'obésité chez les souris mutantes, voire elles deviennent résistantes à l'obésité induite par un régime riche en graisse. Ce résultat surprenant pourrait refléter, selon les auteurs, une spécificité de la régulation de la balance énergétique chez la souris et/ou une organisation génétique différente [64].

La délétion spécifique de *SNORD116* dans les neurones exprimant le Neuropeptide Y au niveau du noyau arqué entraîne des troubles de la prise alimentaire identiques à ceux décrits chez les souris déficientes en *SNORD116* total. Ce résultat nous indique que *SNORD116* a une activité majeure au sein de l'hypothalamus, en intégrant les signaux de la prise alimentaire et de la balance énergétique [64] contribuant probablement à l'hyperphagie.

---

8. pour ribosomiques constituants des ribosomes

Du point de vue du comportement, les études révèlent une augmentation de l'anxiété chez les souris délétées en *SNORD116* [64, 100]. Dans le test de l'Open Field, les souris délétées ont une plus forte proportion à entrer dans le bras fermé (77% pour les WT vs 89% pour les DEL) et à rester plus longtemps dans ce même bras [100]. Pour les auteurs ce comportement reflète une augmentation de l'anxiété et de la peur des souris qui préfèrent alors rester dans un endroit fermé. En utilisant le test du Labyrinthe Y, il est possible d'étudier les capacités mnésiques des souris. En testant des souris mutantes, de 3 puis de 5 mois, les chercheurs n'ont pas rapporté d'altérations de la mémoire de travail ni de la mémoire spatiale [100]. Il semblerait donc que *SNORD116* n'agisse pas sur les capacités mnésiques.

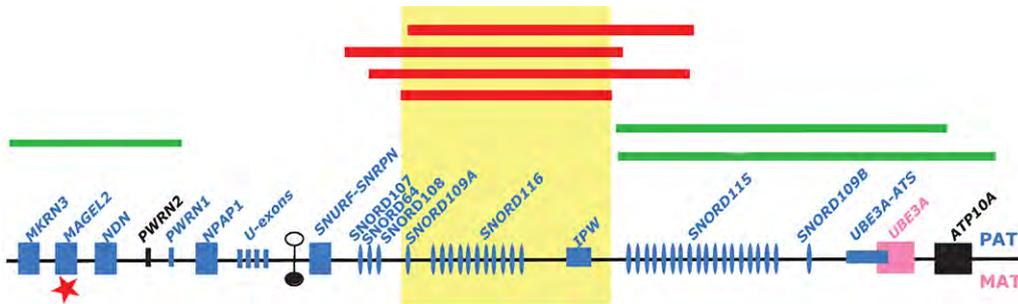


FIGURE 1.9 – Synthèse de l'implication des régions du SPW dans le phénotype des patients. Les barres rouges indiquent des microdélétions génétiques causant un SPW, chaque barre faisant référence à une étude. En vert sont représentées les délétions qui n'ont pas causé l'apparition du phénotype SPW. La région minimale qui serait suspectée comme étant critique dans le SPW est représentée par l'encadré en jaune. Cette synthèse est faite sur des observations chez l'humain. Figure adaptée de l'étude de Cavallé et al [64].

En supplément de ce cluster d'autres snoRNA C/D box sont présentes comme *SNORD115* (*HBII-52*) située en aval de la séquence de *SNORD116*. L'implication de *SNORD115* dans le phénotype du SPW n'est pas vérifiée et il semblerait que la seule délétion de ce cluster de snoRNAs n'entraînent pas d'apparition de symptômes visibles chez la souris [100]. Il a été démontré le rôle de *SNORD115* sur l'épissage et de l'édition des ARNm du gène qui code pour le récepteur 5-HT<sub>2C</sub> (récepteur sérotoninergique) [153].

Dans une revue de Cavallé et al en 2017 [64], il est évoqué qu'il y aurait une région génique plus importante dans la survenue des troubles du SPW. En effet, si l'on se réfère à la Figure 1.9, les études chez l'humain, avec des délétions spécifiques de certaines régions, rapportent que le phénotype malade est observé uniquement lorsque l'atteinte génétique est sur la région *SNURF-SNRPN*.

Dans cette section, nous avons vu que la région SPW est une région chromosomique complexe dans laquelle un grand nombre de gènes sont présents. L'implication précise de chaque gène reste encore à approfondir, et les interactions possibles entre leurs actions sont souvent ignorées. S'ajoute à cela l'aspect environnemental qui accroît la complication dans la compréhension précise de l'implication de chaque gène dans le phénotype SPW. L'utilisation des modèles animaux s'avèrent nécessaire mais l'analogie, surtout au niveau des comportements, entre la souris et l'Homme est parfois complexe, 'autant que le profil d'expression de certains gène est différent.

## 1.6 Tableau neuropsychologique

Nous avons détaillé dans la première partie, la description clinique des patients atteints du SPW. Nous allons maintenant nous concentrer sur l'aspect psychologique et neuropsychologique de ces patients. Il a été dit à de nombreuses reprises que les individus avec un SPW souffraient de troubles psychiatriques parmi lesquels nous retrouvons des crises de colère, de l'entêtement, des grattages cutanés, de l'impulsivité, une labilité émotionnelle et des comportements sociaux inadaptés [62, 342].

Dans le domaine social, ces patients rencontrent également un déficit des interactions sociales. En comparaison avec des individus de niveaux intellectuels comparables, les patients avec un SPW manifestent une faiblesse dans la socialisation, comme des difficultés à établir des relations harmonieuses avec leurs pairs et des comportements quotidiens anormaux. Selon Jauregi et collaborateurs, le manque d'interactions sociales proviendrait d'une désinhibition, d'un manque d'empathie et d'un isolement social [183]. Ces caractéristiques comportementales rappellent celles présentes dans les Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) qui sont diagnostiquées dans un peu plus de 25% des individus présentant un SPW [61].

Une revue récente a recensé les principaux traits cognitifs décrits dans le SPW qui sont :

- Déficience intellectuelle légère à modérée
- Rigidité d'esprit, difficultés à s'adapter aux changements
- Faible compréhension des métaphores et des phrases à double sens
- Problèmes de traitement du temps et de l'espace
- Déficit dans la pragmatique, difficultés à prendre des décisions et faire des choix [342]

En complément des ces principaux points révélés ici, cette revue recense également un grand nombre de troubles psychotiques et comportementaux dans le SPW comme le manque de culpabilité quand les normes sociales et des lois ne sont pas respectées, un sentiment augmenté d'injustice et une hypersensibilité aux jugements des autres [342].

Intéressons-nous aux compétences scolaires des enfants atteints d'un SPW. Comparativement à d'autres populations souffrant d'un déficit intellectuel, les patients avec un SPW manifestent une faiblesse académique si l'on considère leur niveau de QI [70]. Une étude a révélé que ces enfants avaient des compétences en mathématiques bien en deçà des enfants sains du même âge et qu'ils n'avaient aucun domaine spécifique (toujours en mathématiques) dans lequel ils obtenaient des scores dans la norme. Les auteurs ont également décrit les faibles capacités en mémoire à court-terme chez les enfants avec un SPW [38]. En complément de cette étude, Gross-Tsur *et al*, sur 18 enfants atteints d'un SPW, ont démontré un déficit profond des compétences d'apprentissage en arithmétique (en lien avec l'étude précédente) et en écriture, la majorité de ces enfants étant dyslexiques [156]. À titre indicatif, les premiers mots apparaissent aux alentours de 18 à 24 mois et les premières phrases vers 3 ans voir plus tardivement. Les difficultés langagières sont un trouble fréquent dans le SPW, qui englobe des atteintes plus générales comme un développement retardé de la parole, des capacités d'expression réduites ainsi qu'un répertoire en vocabulaire sensiblement diminué [175]. En outre, il est habituel de constater des problèmes profonds en grammaire, en expression orale et en pragmatique. À l'âge adulte et chez les enfants, ces patients souffrent de retard intellectuel souvent modéré. Les proportions sont les suivantes :

- 7% : Normal ou Borderline (QIt  $\leq 70$ )
- 54% : Léger (QIt entre 50 et 69)
- 39% : Modéré (QIt compris entre 35 et 49) [82]

La même distribution des QIt dans le SPW a été obtenue dans une autre étude, que vous pouvez voir en Figure 1.10.

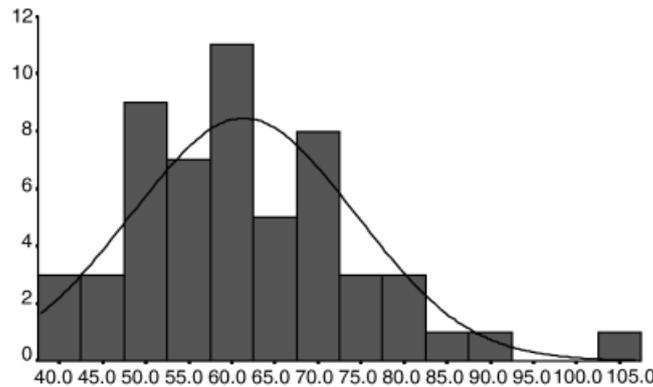


FIGURE 1.10 – Histogramme de la distribution du nombre de patients en fonction du QIt, obtenu sur une population de 55 patients avec un SPW (tous types confondus). Figure adaptée des travaux de Whittington *et al* [368].

En termes de comportements compulsifs retrouvés dans le SPW, il a été détaillé :

- des attitudes ritualisées comme faire des provisions, ordonner et arranger les objets de la même façon
- la persistance dans les routines quotidiennes
- des répétitions de langage (par exemple, une question répétée plusieurs fois)

Tous ces comportements s'apparentent à ceux décrits dans les désordres de type troubles obsessionnels compulsifs (TOC) [175]. Il est fréquent, en plus des compulsions, de retrouver des épisodes psychotiques et plus rarement des épisodes dépressifs. Si l'on considère l'ensemble de ces troubles psychotiques, ils est justifié de proposer une prise en charge précoce et adaptée afin de réduire la survenue et la fréquence de ces troubles. Des études ont montré que la prévalence des troubles psychotiques oscillaient entre 6 et 28% sur une population de 13 à 26 ans [175]. Une autre étude situe la prévalence des psychopathologies aux alentours de 64% pour les patients ayant une disomie contre seulement 17% pour les patients avec une délétion [317]. La différence observée entre les 2 dernières études citées sur la prévalence, pourrait provenir de l'âge plus important des patients dans la dernière étude (37 ans en moyenne) puisque la prévalence aura tendance à augmenter avec l'âge du patient.

Les épisodes psychotiques sont souvent causés par des stresseurs psychosociaux parmi lesquels nous retrouvons :

- des changements des habitudes de vie
- le changement de classe à l'école
- le départ du foyer d'un frère ou d'une sœur, le décès ou la perte d'un proche
- un régime strict pour le contrôle du poids [317,372]

Le contrôle du poids et de la prise alimentaire liés à un contrôle strict de l'accès à la nourriture, engendre un sentiment de stress important pour les patients avec un SPW. En effet, Dykens et collaborateurs ont mis en évidence que les patients avec les plus faibles IMC étaient ceux qui présentaient une augmentation de l'impulsivité, de la détresse, de l'anxiété, de l'agitation, de la collection d'objets et des problèmes de pensées, prévalant d'épisodes psychotiques [113].

Les troubles intellectuels décrits précédemment nous amènent à considérer les fonctions exécutives des patients. Les fonctions exécutives sont des processus cognitifs complexes qui nous permettent de réguler et d'adapter notre comportement lorsque nous sommes confrontés à de nouvelles situations [164]. Elles regroupent un ensemble de processus mentaux permettant de prendre en considération les informations extérieures et de les traiter, afin d'adapter notre comportement en fonction de la situation. Nous retrouvons dans les fonctions exécutives des notions importantes comme la flexibilité mentale (ou switching), la planification ou encore l'inhibition.

De nombreuses études ont rapporté des altérations multiples dans les tâches impliquant les fonctions exécutives. Chevalère et collaborateurs ont utilisé le test écologique

du BADS<sup>9</sup>, afin d'évaluer précisément les fonctions exécutives des adultes avec un SPW. Cette batterie de tests mesure des concepts tels que la planification, l'organisation, la flexibilité mentale, l'estimation cognitive, la surveillance et l'inhibition [69]. Dans ce travail, les auteurs ont avancé que les performances liées aux fonctions exécutives étaient corrélées avec les scores de QI, principalement le QIt (le QIv et le QIp n'étant pas systématiquement en lien avec les scores de certaines tâches du BADS). Il semble donc, dans le cas d'une population avec un SPW, que la réussite dans les tâches de fonction exécutives soient dépendantes du niveau intellectuel. Nous détaillerons ci-dessous, les altérations et les difficultés de ces patients dans l'exécution des tâches nécessitant l'emploi des fonctions exécutives.

Dans le cas d'une tâche de switching (flexibilité mentale), les patients avec un SPW ont des difficultés à passer d'une tâche à une autre et il est possible de rattacher ce résultat aux répétitions de questions et aux stéréotypies de ce syndrome [370]. D'autres auteurs ont divisé le processus de flexibilité mentale en 2 sous-processus distincts : les phénomènes bottom-up dans une tâche de contrôle explicite (cueing task) et les phénomènes top-down implicites et volontaires. En comparant une population d'individus avec un SPW à une population saine, les coûts de switching (un indicateur de la flexibilité mentale) ne sont pas plus élevés dans la tâche explicite en comparaison avec les contrôles. Néanmoins des coûts plus élevés sont observés dans la tâche volontaire. Les auteurs ont alors émis comme hypothèse que le déficit de flexibilité mentale dans la population SPW est présent à chaque fois que l'initiation du contrôle exécutif est requis [70]. Ce déficit spécifique dans l'orientation (switch) de l'attention dans la population avec un SPW serait en lien avec la plus grande préférence de ces patients pour la routine et la prédictibilité. Il serait causé par des altérations neuro-fonctionnelles spécifiques au niveau des aires fronto-pariétales [372].

La capacité à basculer d'une tâche à une autre permet de répondre efficacement aux demandes de l'environnement. Si cette capacité est déficitaire, la réponse liée aux changements sera d'autant plus difficile, ce qui peut être en lien avec les comportements répétitifs et les colères dans le SPW. Haig et collaborateurs ont ainsi remarqué une augmentation de la résistance aux changements sur des patients qui, durant leur enfance, ont été exposés à une forte rigidité des routines journalières, que ce soit à la maison ou à l'école [164]. Ceci suggérerait que la rigidité d'esprit et l'intolérance aux changements peuvent varier en fonction de l'éducation dispensée par les parents et par l'école.

En utilisant le test de la figure complexe de Rey (*Rey-Osterrieth Complex Figure ROCF*), qui est une figure géométrique à recopier de mémoire, les auteurs ont démontré que les patients atteints d'un SPW avaient des difficultés dans les tâches nécessitant les fonctions exécutives. Ces auteurs ont également avancé que ce déficit est lié à la capacité individuelle à organiser spatialement les informations. En effet, ces patients,

---

9. Behavioral assessment of dysexecutive syndrome, pour plus de détails sur ce test voir [69]

lorsqu'ils recopient la figure de Rey, ne paraissent pas prendre en compte la structure globale. Ils commencent par les détails périphériques et ne semblent pas faire référence à l'image totale. Cette façon de procéder, fait référence à leur manière d'effectuer un puzzle, se focalisant sur les détails des pièces et leurs formes et non sur l'image globale [183]. Il faut sans doute prendre en considération que ces patients sont fascinés par les puzzles et ont une plus grande expérience à les reconstruire. Une exposition aux puzzles plus soutenue pourrait entraîner des performances à les reconstituer au-delà de la norme [354]. Il semblerait alors que, de part cette expertise, les stratégies deviennent différentes.

Le déficit chez les personnes qui ont un SPW apparait comme potentiellement causé par des altérations neurofonctionnelles spécifiques au niveau des aires fronto-pariétales [372]. Cette observation est confortée par le fait que les patients avec un SPW partagent des caractéristiques communes avec des patients atteints d'une démence fronto-pariétale (FTD). Parmi ces caractéristiques, il est retrouvé des altérations au niveau comportemental et cognitif comme les anomalies du comportement alimentaire, de la rigidité mentale, de l'impulsivité, une labilité des humeurs ou encore des comportements compulsifs [255].

Les symptômes compulsifs peuvent aussi être causés par un déficit dans le contrôle de l'inhibition. Pour étudier ce contrôle de l'inhibition, la tâche fréquemment utilisée est la tâche de *Go/NoGo* durant laquelle le participant a pour consigne de répondre à une catégorie de stimuli et de réprimer la réponse pour une autre catégorie. Cette tâche nécessite donc de réfréner la réponse motrice à un type de stimuli et donc, d'inhiber sa réponse. L'utilisation de cette tâche peut être corrélée avec des enregistrements en EEG. Les réponses ERP (event related potentials) diffèrent en fonction de la présentation d'un stimulus *Go* ou de la présentation d'un stimulus *NoGo*. À 200-300ms après la présentation du stimulus, une amplitude négative est observable et est appelée la N200 ; et un pic positif est détecté entre 300 et 500 ms, appelé la P300. Ces deux composantes électrophysiologiques sont augmentées dans le cas d'un stimulus *NoGo* (si l'on compare avec la condition *Go*). À ces enregistrements corticaux, les évaluations comportementales renseignent également sur la réussite de la tâche, avec le nombre de hits (réponse *Go* quand le stimulus est *Go*) et de False alarm (réponse *Go* alors que le stimulus est *NoGo*). Dans le cas du SPW, il semblerait que le contrôle de l'inhibition soit déficitaire. Il est traduit par une augmentation des temps de réaction, des False Alarm et une diminution de Hits. Au niveau cortical, la modulation de la N200 est atypique. En ce qui concerne la P300, les résultats sont différents en fonction du génotype, puisque les patients avec une délétion ont une modulation de la P300 comme les sujets sains à l'inverse des patients avec une disomie. Ces principaux résultats sont illustrés par la Figure 1.11. Comme la composante N200 apparait atypique, les processus de contrôle de l'inhibition précoce semblent principalement affectés, les processus plus tardifs (comportementaux) étant touchés uniquement dans la population UPD [326].

Enfin, la différence de modulation de P300 est décrite dans une population à TOC,

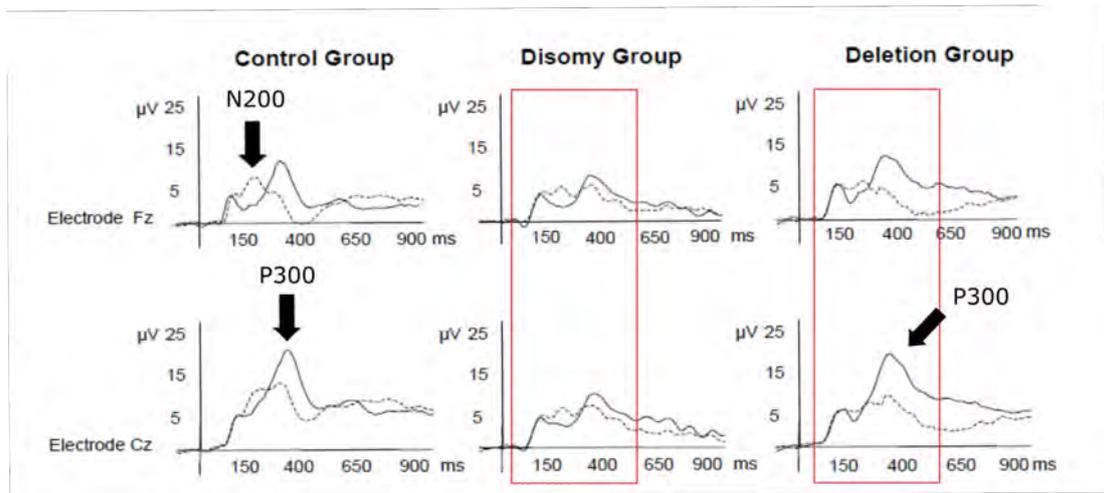


FIGURE 1.11 – Tracé EEG lors d'une tâche de Go/NoGo. Nous retrouvons les 2 principales composantes dans le groupe contrôle (N200 et P300). Dans l'intervalle de temps, représenté par le rectangle rouge, aucune de ces composantes n'est enregistrées dans le groupe UPD et seulement la P300 est présente dans le groupe DEL. Les processus d'inhibition précoce semblent davantage affectés dans le SPW que les processus plus tardifs et liés au comportement. Figure adaptée de l'étude de Stauder et al [326].

en lien avec les troubles décrits dans le SPW.

Il a été montré que les compétences attentionnelles sont altérées chez les personnes qui ont un SPW. Les patients démontrent une réelle faiblesse à la fois dans l'attention globale et dans l'attention sélective. En utilisant un test classique pour étudier l'attention (CalCAP<sup>10</sup>), les chercheurs ont rapporté que la population de patients effectuait une plus large proportion d'erreurs qui est selon eux, un signe de déficit attentionnel [183]. Ce trouble de l'attention permet de considérer ces patients comme souffrant de Troubles De l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDAH) [156].

Enfin des troubles mnésiques sont rapportés. Les patients avec un SPW souffrent d'un important déficit en mémoire de travail. Cependant, les déficits observés sont dépendants des demandes cognitives et du type de processus de la tâche effectuée par le patient. Quand la tâche nécessite des traitements visuels séquentiels (par exemple la tâche des blocs de Corsi), tous les sujets SPW obtiennent des résultats bien en-dessous des scores de la population saine. Cependant, quand des processus de traitement simultanés sont mis en jeu, le groupe SPW ne diffère pas de la norme [183].

Par ailleurs, les patients atteints du SPW, bénéficient aussi de relatives forces dans certaines capacités. La mémoire à long terme est particulièrement efficace, tout comme la perception visuelle (soucis du détails), la lecture (contradictoire quand on le ramène

10. California Computerized Assessment Package

aux difficultés langagières) et surtout dans les puzzles. À noter que ces capacités ne semblent pas liées au niveau intellectuel de ces patients puisqu'aucune relation n'est retrouvée avec le QIt, le QIv, le QIp, ni avec le genre, l'âge ou le l'IMC [82].

En lien avec les compétences visuo-motrices élevées des patients, il est intéressant de faire une partie sur les puzzles et le SPW. Souvent, il est décrit que ces patients ont une certaine inclination pour les puzzles, et les parents rapportent régulièrement que leurs enfants sont toujours heureux quand ils font des puzzles. Cet attrait pour les puzzles est tel, que certains auteurs l'ont inclus comme un critère diagnostique secondaire du SPW.

Ces patients sont particulièrement performants dans les tâches nécessitant de l'assemblage d'objets (puzzles) et surclassent d'autres populations avec un retard mental [109]. À titre indicatif, les sujets SPW sont 15 fois meilleurs à reconstruire un puzzle que des sujets à retard mental identique. De plus, leurs stratégies employées semblent différentes. Là où un sujet sain sera dans l'impasse sans la photo du puzzle à reconstruire, les patients le font sans image pour s'aider et sont plus aptes à commencer par les bords. De plus, alors que des sujets témoins essaieront tous les coins de la pièce en la tournant dans tous les sens pour voir si celle-ci est la bonne ; ces patients n'adoptent pas cette manière de procéder. Ils semblent privilégier une stratégie basée sur la forme de la pièce et non sur ce que représente celle-ci [354]. Cela semble en lien avec leurs fortes aptitudes à reconnaître les pièces semblables ainsi que les suites.

L'apparition et la sévérité de l'ensemble de ces troubles s'expriment différemment en fonction de l'étiologique génétique. Ces distinctions génétiques seront largement détaillées dans la section suivante dédiée aux différences entre les patients avec une délétion et les patients avec une disomie maternelle.

## 1.7 Vers une distinction entre délétion et disomie

Nous avons considéré tout au long des paragraphes précédents les patients atteints du SPW comme un groupe homogène de patients. Or, dans ce syndrome, plusieurs origines génétiques sont retrouvées comme la délétion paternelle et la disomie maternelle qui sont les deux formes les plus fréquentes. L'atteinte génétique se répercute sur l'expression des gènes. Dans le cas d'une délétion, nous avons l'absence d'expression des gènes paternels présents dans la région manquante du chromosome 15 alors que les gènes à expression maternelle peuvent être compensés par le chromosome 15 d'origine maternelle. Dans le cas de la disomie, les gènes d'origine maternelle sont présents sur les 2 chromosomes 15, car ceux-ci proviennent tous deux de la mère. Ceci conduit alors à une sur-expression des gènes maternels, alors que les gènes paternels restent silencieux. La manifestation des troubles physiques, comportementaux ou cognitifs varient d'un sous type génétique à l'autre. Dans cette section, il est question d'aborder les différences observées et décrites entre les patients avec une délétion paternelle (parfois les deux formes sont considérées indépendamment) et les patients avec une disomie maternelle.

### 1.7.1 Aspects morphologiques et comportementaux

Dès la naissance, des divergences minimales dans les phénotypes entre les patients avec une délétion (simplifiés en patients DEL) et ceux avec une disomie (patients UPD) peuvent être visibles. Ainsi, les parents ayant un enfant avec une disomie sont en moyenne plus âgés que des parents ayant eu un enfant avec une délétion [348]. Il semblerait qu'il y ait un lien étroit entre l'âge maternel/paternel et les atteintes génétiques. De plus les nourrissons UPD sont en moyenne, de plus petite taille que les nourrissons DEL à la naissance (respectivement 44.8cm contre 47.7cm). Par ailleurs, des observations cliniques non publiées de l'équipe attestent que les nourrissons UPD têtent mieux et sont moins hypotoniques.

Les disparités de comportement et même physiques ne sont observables qu'au cours du développement, que ce soit durant l'enfance/adolescence ou encore à l'âge adulte. Alors qu'à la naissance il est difficile de différencier un type génétique, à l'âge adulte, les patients avec une délétion paternelle ont été associés à des traits faciaux plus caractéristiques. Ils présentent donc plus souvent un faciès "Prader-Willi" caractérisé par des yeux en amande, une levre supérieure fine et en forme de chapeau de gendarme que des patients avec une disomie. Ils ont également une petite taille et une masse maigre plus faible. De plus les patients DEL ont une hypopigmentation plus marquée que les patients UPD. En effet, les patients DEL sont décrits comme "plus blonds" que le reste de la famille, probablement parce qu'ils ne possèdent qu'une seule copie du gène de la pigmentation *OCA2* ce qui entraîne une expression moindre de ce gène [369] et par conséquent une couleur de cheveux plus claire.

Dans l'ensemble, nous pouvons considérer que les patients UPD ont un phénotype plus modéré que les patients DEL. Par exemple, les patients UPD ont une incidence plus faible et plus tardive de l'apparition de crises et de la puissance des troubles ataxiques (troubles de la coordination des mouvements). Par ailleurs ils vont acquérir la marche plus précocément (vers l'âge de 2 ans en moyenne), utiliser davantage une communication non-verbale, et comme indiqué précédemment, peuvent avoir des caractéristiques faciales moins prononcées [353].

Par ailleurs, des divergences au niveau comportemental et psychiatriques ont également été décrites entre les patients DEL et UPD, et entre les deux types de délétions. Prenons l'exemple des grattages cutanés. Ce critère évocateur dans le SPW est davantage marqué dans la population PW avec une délétion que dans celle avec une disomie. En effet, une étude de Dykens *et al* a révélé que lorsque les patients avaient été comparés en fonction de leur niveau intellectuel (en fonction du QI), le groupe des patients DEL obtenait des scores de comportements inadaptés plus élevés et avaient une proportion plus importante de grattages cutanés, ou équivalent se ronger les ongles, mordre les autres, et également manger en grande quantité et bouder [110] que des patients UPD. Une autre étude a également montré une plus grande fréquence chez les patients DEL de comportements compulsifs/obsessifs et des comportements ritualistiques [82] comme

ordonner ses affaires, répéter sans cesse la même question.

A l'âge adulte, et parfois au cours de l'adolescence, des troubles psychiatriques sévères peuvent se développer. Ils se manifestent majoritairement par des tendances dépressives et des psychoses affectives chez les patients UPD [369]. De nombreuses études ont montré une plus forte proportion à développer des troubles psychiatriques dans la population UPD que ce soit des troubles affectifs, des épisodes psychotiques ou des altérations de la perception visuelle [243]. Ainsi, 62% des individus UPD ont eu au moins un épisode psychotique au cours de l'adolescence, pourcentage qui augmente jusqu'à 100% lorsque les patients sont âgés de plus de 28 ans. Ces taux sont nettement plus bas dans la population DEL. Seulement 8% des adolescents DEL ont eu un épisode psychotique et ce chiffre atteint 11% à l'âge adulte, ce qui reste un pourcentage à peine plus élevé dans une population avec un retard mental [6].

La fait que les patients UPD manifestent davantage de troubles psychiques argumente en faveur d'une prédisposition accrue à la symptomatologie autistique au sein de cette population [243]. De nombreux travaux ont traité des liens entre le SPW et l'autisme et sont parvenus à estimer les taux de comorbidités avec les troubles du spectre de l'autisme (TSA) entre 19 et 36.5% dans la population UPD alors que ce taux est plus faible dans la population DEL [176]. Par ailleurs, il ne semble pas avoir d'effet du niveau intellectuel sur la présence des troubles autistiques, puisque la fréquence de ces troubles est identique pour des sujets avec des QI supérieurs ou inférieurs à 70 [176]. Ces résultats suggèrent une implication de certains gènes présents dans la région PW du chromosome 15, qui accentue la prédisposition des patients UPD à développer des troubles du spectre de l'autisme.

Enfin, d'autres critères peuvent permettre de différencier ces patients. Certains auteurs ont mis en exergue qu'un haut seuil de détection de la douleur et des troubles du sommeil étaient plus fréquents dans la population UPD. À l'inverse, les patients DEL ont une dérégulation du contrôle de la température corporelle [348] que n'ont jamais les patients UPD.

De plus, les individus UPD sont plus souvent diagnostiqués avec une pneumonie (surtout à l'âge adulte) avec une détresse respiratoire, des endormissements diurnes plus fréquents, une anémie (due principalement aux grattages cutanés au niveau rectal), des troubles de l'audition et de l'incontinence. Les patients DEL ont davantage d'ostéoporose, de problèmes aux genoux (qui se répercute sur leur façon de marcher) et d'œdèmes des membres inférieurs [318].

Néanmoins, les études qui se sont intéressés aux différences observées entre les deux types de délétions sont beaucoup plus rares. Bien souvent, il est rapporté que les différences sont minimes. Toutefois, une récente étude a suggéré que les individus DEL de type I (longue) ont plus de comportements compulsifs, de moins bons comportements adaptatifs et des capacités intellectuelles moindres (qui impacte sur la réussite scolaire)

<b>DELETION (GLOBAL)</b>	Apparence faciale et physique plus typique (dysmorphie faciale, forte corpulence, petite taille) Hypopigmentation Grattages cutanés Taux plus élevés de comportements compulsifs/ritualistiques Seuil de détection de la douleur plus élevé Compétences dans la réalisation des puzzles (meilleures capacités visuo-spatiales)
<b>DELETION TYPE I</b>	Par rapport aux type II et UPD : augmentation des comportements compulsifs et inadaptés Niveau académique plus faible (plus de difficultés dans l'apprentissage à l'école)
<b>DELETION TYPE II</b>	Comparés aux type I et UPD : Meilleurs comportements adaptatifs Meilleures compétences sociales
<b>DISOMIE MATERNELLE</b>	Age parental plus élevé Taille à la naissance plus petite Troubles psychiatriques plus marqués (psychoses, dépression) Taux de comorbidités avec ASD plus élevés QI verbaux et mémoire visuelle meilleurs

TABLE 1.2 – Table qui récapitule les différences entre les différents sous-types génétiques. Cette liste est non exhaustive mais reprend les points importants qui sont fréquemment retrouvés dans les articles. Les critères donnés pour la population DEL global sont issus de comparaison avec les patients UPD, et inversement. Table qui a été inspirée des travaux de Bittel et al [43].

que ceux avec une délétion de type II (courte) [61]. En lien avec les observations précédentes, une autre étude a décrit que les patients DEL de type II ont tendance à répéter, relire ou réécrire des phrases, évocateurs de troubles compulsifs, mais ici liés à des aspects académiques. Les patients DEL-I, quant eux, présentent également des comportements répétitifs, stéréotypés qui les enferment bien souvent socialement et qui sont davantage partagés par d'autres patients souffrant de troubles obsessionnels compulsifs [379]. Enfin, bien qu'il ne semble pas émerger de corrélation comportementale entre les patients DEL-II et les patients UPD, dans le groupe de patients DEL-I, un âge avancé est associé à une diminution des troubles comportementaux qui n'est pas retrouvé dans les deux autres types génétiques [317].

Le fait que l'expression phénotypique entre les deux type de délétions ne soit pas excessivement différentes pourrait s'expliquer par l'expression bi-parentale des gènes situés entre BP1 et BP2. De ce fait, il est fort probable que les gènes portés par le chromosome 15 maternel puissent compenser ceux qui sont absents sur le chromosome 15 paternel et rendre les expressions phénotypiques proches entre les patients DEL de type I et de type II.

## 1.7.2 Aspects cognitifs

Au-delà des simples aspects physiques et comportementaux, les différences entre les patients DEL et UPD sont également rapportés d'un point de vue cognitif. Tout d'abord, sur les compétences intellectuelles, il est rapporté que les patients DEL et UPD diffèrent dans les scores du QI. Roof et collaborateurs ont estimé que les patients UPD ont 32 fois plus de chance d'avoir un QI verbal plus élevé que celui des patients DEL qui eux, ont souvent de meilleurs scores au QI de performance. Les patients UPD sont meilleurs que les patients DEL dans le calcul, dans l'attention, dans le langage (compréhension et production) et dans le raisonnement social [286]

Il est fréquemment rapporté que les patients DEL ont des habiletés visuo-spatiales supérieures que les patients UPD. Les patients délétés obtiennent régulièrement des scores moyens plus élevés que les patients avec une disomie pour des tests des compétences visuo-spatiales ou visuo-perceptives comme par exemple les tests block design ou encore dans l'assemblage d'objets [370]. Cette relative force dans les tâches visuo-spatiales pourrait être à la base de l'attrait des patients PW pour les puzzles et surtout de leur façon très singulière de les reconstruire (en ne regardant pratiquement jamais le dessin) [348]. À l'inverse, les patients UPD sont relativement meilleurs dans des tâches impliquant la reconnaissance visuelle et la mémoire que les patients DEL.

De plus, toujours en rapport avec les compétences visuelles, la discrimination de la forme et du mouvement est particulièrement affectée dans la population UPD comparativement aux patients DEL et aux sujets sains [133]. En utilisant la tâche de Simon <sup>11</sup>, Woodcock *et al* en 2009 ont également rapporté que les patients UPD étaient davantage déficitaires sur l'identification de la forme mais pas sur la l'identification de la localisation. Seulement, ce déficit était d'autant plus marqué sur les essais incongruents (par exemple appuyé sur le bouton de droite quand le stimulus qui apparaît est à gauche). Cette étude nous indique d'une part que les processus de traitement visuel, séparés en voie ventrale (forme) et en voie dorsale (localisation) ne sont pas affectés de la même façon entre les patients UPD et les patients DEL, puisque la voie ventrale semble plus touchée dans la disomie alors que c'est la voie dorsale dans le cas d'une délétion. D'autre part, les principales erreurs sont commises lors de la condition incongruente, ce qui signifie que les processus de contrôle exécutif ne sont pas pleinement fonctionnels dans la population SPW [373]. Ces résultats peuvent être mis en lien avec les déficits rapportés dans le SPW sur les phénomènes de task switching et de flexibilité mentale qui sous-tendent la rigidité d'esprit de ces patients.

En utilisant un tâche de Go-NoGo, qui évalue les fonctions exécutives et plus particulièrement les processus de contrôle de l'inhibition, il a été enregistré simultanément les potentiels évoqués des patients SPW. Stauder et collaborateurs ont pu mettre en avant que les processus de contrôle de l'inhibition étaient déficitaires que ce soit chez

---

11. qui permet de tester certains aspects des fonctions exécutives, comme la flexibilité mentale

les patients DEL qu'UPD [326]. Néanmoins, les individus DEL ne semblent être affectés que dans les processus de contrôle précoce (N200) alors que la réponse tardive (N300) est normale. Les individus UPD eux montrent une altération des réponses EEG sur les deux composantes précoces et tardives (Figure 1.11). Ces résultats suggèrent que les patients DEL ont une activation altérée pour une modalité spécifique lors des processus d'inhibition précoces (seulement la N200 est affectée) alors que les patients UPD ont un déficit plus général qui touche aussi bien les processus précoces que tardifs (de par l'absence d'augmentation du pic de la N300).

Les déficits sont aussi retrouvés dans des tâches impliquant un traitement des signaux sociaux et dans des aspects importants de la cognition sociale comme l'intégration multimodale. En utilisant une simple tâche de détection de stimuli divisés en trois catégories, à savoir, visuels, auditifs et audiovisuels, Salles et collaborateurs, au sein de notre laboratoire, ont pu mettre en évidence que les patients avec un SPW rencontraient des difficultés à intégrer des informations provenant de deux modalités différentes. De plus les gains multisensoriels, qui reflètent le pourcentage d'amélioration des temps de réaction en condition multimodale sont plus faibles chez les patients SPW (Figure 1.12.A encadré bleu). Dans leurs analyses, ils ont également comparés les patients DEL et UPD, démontrant une plus faible intégration des informations dans le groupe UPD, qui se manifeste par une moyenne des gains multisensoriels autour de 0 (Figure 1.12.B encadré bleu).

En parallèle de cette expérience, ils ont demandé aux participants, dans une tâche à choix forcé, de discriminer la voix humaine de sons de l'environnement. Grâce à ce paradigme, ils ont pu révéler que les patients avec un SPW rencontraient des difficultés à reconnaître la voix, et que le déficit était d'autant plus marqué dans la population UPD (Figure 1.12 encadré rouge) [298]. Ces résultats nous indiquent que ces patients ont une réelle faiblesse dans les processus importants dans la bonne compréhension des interactions sociales et que ce déficit est plus forte chez les patients UPD.

En complément du traitement de la voix, il semblerait qu'il y ait des différences dans les processus de traitement des visages et des émotions, les patients UPD démontrant une faiblesse plus prononcée que les patients DEL. Dans une étude récente de Key *et al* menée sur des enfants avec un SPW, ils ont étudié, par EEG, la mémoire incidente (donc implicite) des visages tout en comparant les deux sous-types génétiques. Ainsi ils ont montré que les deux populations ne réagissaient pas de façon identique à la répétition des mêmes visages. Dans la population UPD, une diminution des amplitudes des ERP (entre 250 et 500ms) en réponse aux visages répétés est observable. À l'inverse, les patients DEL présente une modulation des ERP similaire à ces sujets contrôles [195]. Ces résultats nous indiquent qu'en dehors du traitement purement perceptif, les visages ne représentent pas, pour les patients UPD, une catégorie de stimuli visuels assez marquant pour entraîner un traitement plus approfondi des visages (traitement des informations sociales de haut rang). Pour les sujets DEL et normotypiques, les images de visages reçoivent suffisamment de poids pour le traitement cognitif et pour ainsi créer

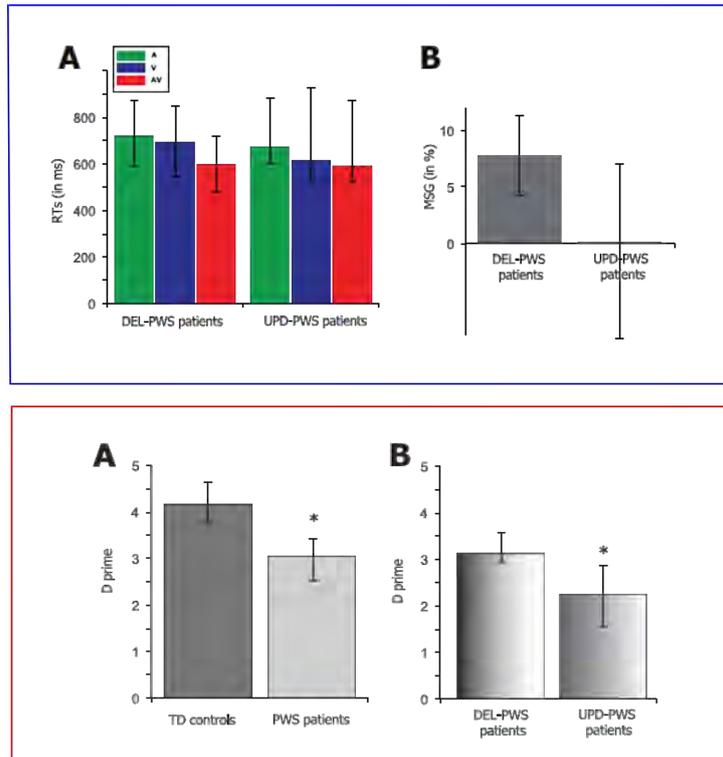


FIGURE 1.12 – Dans l’encadré bleu ; résultats lors de la tâche de détection de stimuli. A : Temps de réaction globaux de la population DEL et UPD. Aucune différence n’est à soulevée entre ces temps de réaction. B : gains multisensoriels calculés par rapport à la modalité la plus rapide. On observe ici que les patients DEL ont des gains significativement différents de 0, ce qui n’est pas le cas des patients UPD. Dans l’encadré rouge, il s’agit des résultats à la tâche de discrimination de la voix humaine. A : résultats globaux exprimée en Dprime, comparés entre population contrôle (TD) et PW. B : Valeurs de D prime entre les sous populations de SPW. Les patients UPD obtiennent des scores de D prime plus faibles que les patients DEL, signifiant une difficulté accrue dans la reconnaissance de la voix. Résultats issus des travaux de Salles et al [298].

une trace mnésique. Par ailleurs ces résultats ont été aussi retrouvés sur des enfants ayant des TSA, ce qui va dans le sens d’une plus forte prévalence des troubles autistiques dans la population UPD.

D’autres études ont également rapporté des différences entre les deux principales populations de patients SPW, et notamment sur la mesure du regard au Benton Face Memory Test. Les performances obtenues sont différentes entre patients DEL et UPD, ces derniers démontrant des résultats proches de ceux décrits dans l’autisme [130]. Nous ne développerons pas davantage le traitement des visages dans cette section puisqu’il sera approfondi dans la section sur la cognition sociale dans le SPW.

Pour conclure cette section, des études en imagerie médicale ont révélé des différences

structurelles anatomiques et fonctionnelles entre les deux types génétiques de SPW. La première étude [227] s'est intéressée à la micro-structure de la matière blanche de certains tractus cérébraux qui ont été rattachés comme étant potentiellement impliquée dans l'apparition de psychoses. Ces régions sont le corps calleux, le cortex cingulaire, la corona radiata et le fascicule occipitofrontal. Effectuée sur une cohorte de 28 enfants SPW, cette étude a révélé des altérations de la micro-structure de la substance blanche<sup>12</sup>. De plus, les patients UPD ont des altérations plus globales au niveau cérébral, avec tout de même des altérations semblables à celles présentes dans les pathologies à haut risque de psychoses comme par exemple la schizophrénie. Les patients DEL montrent également des signes d'un développement aberrant de la substance blanche qui pourrait contribuer à leur déficit cognitif et aux risques accrus de pathologies psychotiques [227].

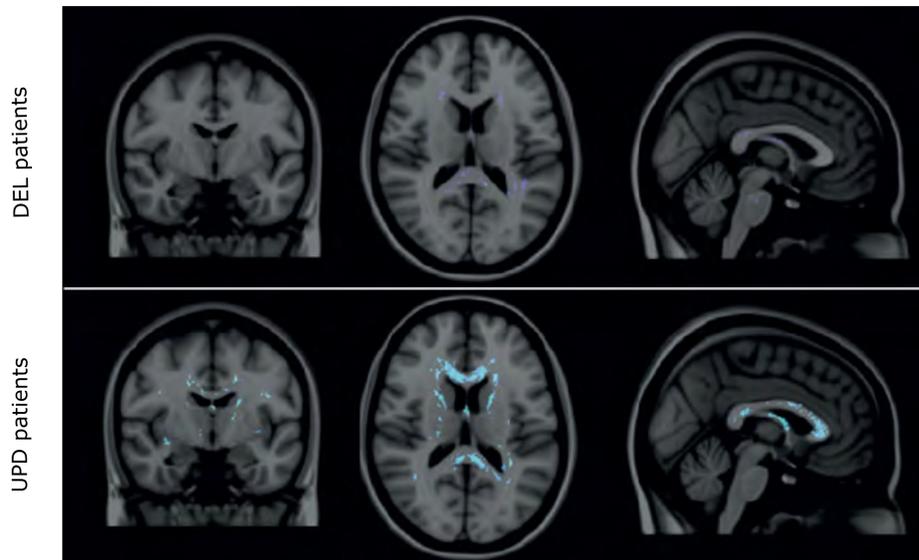


FIGURE 1.13 – Altérations de la substance blanche retrouvées au niveau du corps calleux des patients DEL, en haut, et des patients UPD, en bas. Les points bleus représentent ce que les auteurs ont appelés les potholes (*imperfections*), qui sont considérablement plus nombreux dans la population UPD. Résultats issus des travaux de Lukoshe et al [227].

En considérant d'autres critères, le volume total intracranial et l'épaisseur corticale, la même équipe de Lukoshe *et al* a apporté de plus amples connaissances sur les anomalies cérébrales qui peuvent survenir dans le SPW.

En ce qui concerne le volume intracrânien total (VIT), alors qu'aucune différence n'est retrouvée entre les patients UPD et les sujets contrôle, les patients DEL ont des VIT plus petits, synonyme d'une taille moindre de leur cerveau.

12. décrit sous le terme de potholes, que l'on peut associer à des imperfections dans la substance blanche

Par ailleurs, globalement, les volumes en substance blanche ainsi que ceux en substance grise des enfants UPD ne sont pas significativement éloignées de ceux obtenus sur des enfants sains. Une analyse plus fine par aire d'intérêt a tout de même révélé quelques disparités. En effet, les enfants UPD ont des volumes en matière blanche diminués par rapport à des enfants sains dans des structures impliquées dans le Default Mode Network et les processus de prise de décision parmi lesquelles nous retrouvons le cortex cingulaire postérieur, le gyrus frontal supérieur gauche, ou encore le précunéus bilatéral [228]. En ce qui concerne les volumes de matière grise, les résultats sont opposés. Il s'agit des patients DEL qui ont des volumes en matière grise significativement différents (que ce soit cortical ou sous-cortical) des enfants normotypiques et des enfants UPD.

Si l'on considère maintenant l'épaisseur corticale. Elle est située dans la norme dans la population DEL suggérant que les mécanismes génétiques de la migration neuronale ne sont pas altérés chez les patients DEL. A contrario, chez les patients UPD n'ont pas une augmentation de l'épaisseur corticale, qui pourrait provenir d'un défaut d'élimination des synapses inutiles (pruning), cette hypothèse restant à vérifier. L'augmentation de l'épaisseur corticale a été décrite dans les TSA, ce qui corrobore la plus forte disposition des patients UPD à développer des troubles apparentés.

Enfin, il est retrouvé des ventricules cérébraux plus gros chez les enfants UPD corrélé à la présence accrue de liquide céphalo-rachidien. La distension des ventricules cérébraux est décrite dans le schizophrénie ce qui pourrait indiquer que la prédisposition accrue au développement des crises psychotiques chez les patients UPD proviendrait d'un volume ventriculaire augmenté.

Ces études nous renseignent sur la complexité des différences au niveau cérébrale des patients DEL et UPD. Les différences ne sont pas spécifiques d'un type particulier de patients que ce soit sur des valeurs en matière blanche, grise, ou encore sur les volumes ventriculaires voire sur l'épaisseur corticale. La grande complexité génique de la région PW sur le chromosome 15 ainsi que le grand nombre d'acteurs moléculaires expliquent probablement ces résultats discordants et complexes à intégrer dans leur globalité.

## 1.8 La prise en charge de patients avec un SPW

Le SPW est une pathologie qui affecte de nombreux domaines tant sur le plan physiologique que comportemental. Il en résulte que les patients souffrants d'un SPW ont besoin d'une prise en charge globale et ce dès la confirmation du diagnostic. De ce fait, ces patients bénéficient d'un suivi spécifique avec des professionnels de santé adaptés, faisant intervenir une équipe pluridisciplinaire tout au long de la vie du patient. Cette prise en charge est lourde mais justifiée. Les troubles sont nombreux à prendre en considération, ce qui fait que la gestion de ce syndrome est complexe. Ces patients sont suivis sur le plan endocrinien, comportemental, développemental et surtout sur le plan diététique et psychologique afin d'atténuer et prévenir les troubles de la prise alimentaire

et l'hyperphagie. On peut comprendre également que les parents de patients avec un SPW doivent être formés au management de leurs enfants. La naissance d'un enfant en situation de handicap bouleverse la vie de nombreuses familles. Il est donc primordial de les informer et de leur donner de bons conseils afin de gérer au mieux les relations quotidiennes qu'ils auront avec leur enfant et leurs proches. Nous verrons donc dans cette section quels sont les dispositifs mis en place pour la prise en charge de patients souffrants d'un SPW et de l'incidence que cela peut avoir sur l'enfant et les parents.

Dès la naissance, il est nécessaire d'adapter la prise en charge des nourrissons SPW. Ces bébés ont d'énormes difficultés à téter et donc, à s'alimenter, ainsi qu'une hypotonie sévère. Le contrôle de la séquence succion-déglutition-respiration est compliqué ce qui entraîne des tétées longues, fastidieuses et à risque de fausses routes. Il en résulte que ces nourrissons (80 % actuellement) sont alimentés par sonde naso-gastrique lors des premières semaines de vie (30 à 40 jours en moyenne). Ce dispositif alimentaire est quasiment obligatoire jusqu'à ce que l'enfant puisse avoir une maturité suffisante lui permettant de téter. Puis, par la suite, tout sera mis en œuvre afin que l'enfant puisse s'alimenter sans sonde (biberon avec des tétines spéciales, un lait plus épais qui permet d'éviter les reflux).

Au cours du développement, la prise alimentaire doit rester un élément majeur du suivi thérapeutique de ces patients. Les enfants atteints d'un SPW évoluent rapidement vers l'hyperphagie, qui si elle n'est pas contrôlée entraîne une obésité morbidesévère-dégradation toute particulière de la part du personnel soignant mais également de la part des parents et de la famille et ce dès le plus jeune âge. Un contrôle strict de la prise alimentaire, tant sur le plan physique que psychologique, sont des éléments cruciaux dans la gestion du SPW. Lorsque les enfants ont acquis une bonne gestion et compréhension de leurs besoins nutritionnels, leur stress et leur anxiété (qui sont souvent liés aux repas et à la nourriture) ont tendance à diminuer et les comportements s'améliorent [119].

Afin de limiter efficacement les envies des patients avec un SPW de tenter de trouver et consommer de la nourriture, il est obligatoire, aujourd'hui, de contrôler son accès c'est à dire, d'enfermer les aliments, en mettant par exemple des cadenas aux placards et parfois au réfrigérateur. Il est aussi conseillé de ne garder que de petites quantités de nourriture à la maison et de constamment surveiller les endroits stratégiques (à la maison et dans le voisinage) [52]. Par ailleurs, on peut modifier la sensation de grosse quantité de nourriture en servant les repas dans de plus petits couverts ce qui amplifient la sensation d'avoir beaucoup à manger. Cette technique donne l'illusion aux patients qu'ils mangent une plus grande quantité d'aliments, alors que les rations sont "classiques" [52]. Ces premiers conseils sont surtout destinés aux parents, qui peuvent facilement mettre en place ce genre de stratégies afin de réduire la consommation alimentaire de leurs enfants.

De plus, il est fréquemment rapporté que le fait de ritualiser les prises de repas avait un impact positif sur les comportements de ces patients. Certains auteurs ont insisté sur

la structuration des activités liées à l'alimentation comme par exemple des heures de repas fixes, un régime alimentaire particulier et surtout exposé clairement au patient (tableau sur lequel figure les aliments qui seront servis au repas) ou encore d'indiquer au préalable la possibilité d'avoir une seconde ration ou pas [35]. Cette façon de procéder convient parfaitement au mode de vie des patients atteints d'un SPW. En effet, ces personnes réagissent mieux lorsque leur emploi du temps quotidien est planifié à l'avance, et composé d'activités préétablies mises en œuvre de façon cohérente. Ils peuvent donc organiser leur journée en fonction de leurs activités prévues et ont une parfaite connaissance de ce à quoi ils doivent s'attendre à une heure donnée d'un jour donné, ce qui leur permet de mieux gérer les changements journaliers [35].

Enfin, il ne faut pas omettre l'aspect psychologique sur la prise alimentaire dans le SPW. Ces principes sont exposés comme ceci par l'équipe de Pittsburg : "Pas de doute, pas d'espoir et donc pas de déception". Il n'y a aucun doute sur l'heure du repas, ni sur les quantités et quels aliments seront servis (en lien avec le fait d'informer au préalable les patients). Le plan de repas est connu à l'avance et une routine structurée est suivie. Il n'y a aucun espoir d'acquisition de nourriture en dehors de ce qui est fourni, et il n'y a aucune déception car ce qui est promis est suivi et il n'y a pas de fausses attentes [119]. Ces principes permettent de limiter les frustrations liées aux repas dans le SPW, et tendent à améliorer les comportements de ces patients.

La gestion de l'obésité implique un contrôle permanent qui va de pair avec l'instauration précoce d'un régime alimentaire pauvre en calories et équilibré. Ce régime alimentaire s'accompagnera d'un suivi scrupuleux du nombre de calories ingérés par jour [52], ce qui se fera sous contrôle avisé de nutritionnistes et diététiciens. Ces patients ne font que très peu d'exercice physique, préférant rester chez eux. Ajouté à cela, ces patients ont une dépense énergétique en moyenne plus faible qui augmente d'autant plus le risque de développer une obésité. Il est donc nécessaire de pousser ces patients à faire de l'exercice physique et le plus régulièrement possible. Des programmes d'entraînements qui ont été initiés et supervisés par des physiothérapeutes et maintenus par les parents ont été utilisés durant plusieurs années. Ces programmes n'ont pas fait l'objet d'articles scientifiques publiés et reconnus (pas de base de données sur les résultats observés) mais il semblerait qu'ils soient bénéfiques pour les patients surtout lorsqu'ils sont combinés avec un traitement par GH. Ces programmes permettraient entre autre l'apparition plus précoce de la marche chez l'enfant, et une diminution (ou au moins une stagnation) de la charge pondérale chez l'adulte.

Par ailleurs, la prise en charge de la composition corporelle et l'évolution staturopondérale se réalise principalement avec l'administration de l'hormone de croissance ou GH. Ce traitement a obtenu l'Autorisation de Mise sur le Marché dans le but d'améliorer la composition corporelle et la croissance d'enfants PW. Aujourd'hui encore, il n'existe pas de consensus quant à l'âge d'initiation de la prise d'hormone de croissance. Elle doit s'effectuer progressivement et nécessite un suivi régulier des taux hormonaux. Néanmoins beaucoup s'accorde à dire que le traitement par GH doit être débuté avant l'apparition

de l'obésité, soit avant l'âge de deux ans [98]. Certains experts recommandent de traiter dès l'âge de 3 mois. Les lignes directrices cliniques recommandent une dose initiale de 0,5 mg / m<sup>2</sup> / jour avec une augmentation progressive jusqu'à 1 mg / m<sup>2</sup> / jour [98,119].

Dans le SPW, il est retrouvé une atteinte du développement au niveau des organes génitaux, et chez le garçon, il est fréquent d'observer un micro-pénis et une cryptorchidie. Celle-ci entraîne une intervention chirurgicale afin d'abaisser le testicule dans le scrotum, appelée orchidopexie, qui idéalement, doit être réalisée au cours de la première ou deuxième année de l'enfant. Le développement d'une obésité peut conduire à des complications, d'où la nécessité d'intervention précoce [151]. Par ailleurs, le comité en génétique de l'académie pédiatrique américaine recommande un essai thérapeutique avant le recours à la chirurgie. Les enfants sont traités par les hormones chorioniques gonadotropes humaines (hCG) afin d'abaisser les testicules. Ce traitement est indiqué afin d'éviter l'acte chirurgical, puisque il nécessite une anesthésie générale [63]. Néanmoins une étude sur des enfants SPW traités par hCG n'a pas révélé de résultats significatifs. Les auteurs ne décrivent pas d'abaissement des testicules dans les bourses [83], ce qui explique que l'intervention chirurgicale reste (du moins en France) l'acte le plus efficace et le plus approprié.

L'insuffisance gonadotrope résulte, qu'à l'âge de la puberté, les taux bas de testostérone ou d'estradiol justifient un traitement hormonal substitutif. Ce traitement permettra aux adolescents de développer leurs caractères sexuels secondaires et donc, une puberté quasi normale. Chez les jeunes filles, il est prescrit un traitement qui associe des estrogènes naturels et des progestatifs et conduit sous contrôle régulier de l'échographie pelvienne. Le traitement par testostérone s'administre par voie intramusculaire chez le garçon [98].

En ce qui concerne l'aspect comportemental, il a été détaillé auparavant, qu'un moyen de diminuer les crises comportementales, est de tout en mettre en œuvre pour que ces patients et leur entourage soient informés sur tous les aspects liés à la prise des repas. Néanmoins, on retrouve également de fortes proportions à développer des psychoses et des comportements anxieux. La prescription d'anti-psychotique et d'anti-dépresseur est souvent nécessaire.

Par ailleurs, bien que l'intervention pharmacologique puisse être utile surtout dans le cadre de la psychose, les programmes de restructuration environnementale et de soutien du comportement positif sont encore plus cruciaux pour faciliter le rétablissement et prévenir d'autres difficultés [63].

Enfin, la prise en charge orthophonique est également importante durant l'enfance et débute durant les premiers mois de vie. Ces rééducations sont dispensées dans le but d'aider l'enfant dans la production et dans l'acquisition du langage (ces patients ont d'importantes difficultés articulatoires) [151].

Une évaluation du sommeil de tous les patients atteints du SPW devrait être systématiquement envisagée en raison de la forte prévalence des troubles du sommeil. Les patients qui ont des ronflements habituels et/ou présentent des endormissements diurnes

excessifs ont besoin d'une polysomnographie [63]. Ceci permettra ensuite d'adapter les dispositifs et les médicaments afin d'améliorer la qualité du sommeil.

À l'âge adulte, il faut avoir sensibilisé les patients à la notion d'argent (qui souvent est un souci dans la mesure où ils s'en servent pour acheter de la nourriture ou des cigarettes), au respect des obligations légales et éthiques envers autrui. De plus, un suivi psychologique et comportemental reste nécessaire que ce soit pour les patients mais également pour les familles [151]. Un autre aspect à prendre en considération est l'éducation sexuelle. En effet, ces patients doivent être sensibilisés et accompagnés sur la vie affective et la procréation.

Les problèmes comportementaux ont un impact majeur sur les personnes atteintes du SPW et de leurs familles. Comparés aux niveaux de stress rapportés dans les familles d'enfants avec des étiologies de déficiences intellectuelles variées, les parents d'enfants atteints de SPW ont montré des niveaux plus élevés de problèmes parentaux et familiaux, et des niveaux importants de pessimisme [317]. Les familles ont connu des niveaux de stress plus élevés lorsque la fréquence des problèmes comportementaux de l'enfant était plus élevée. Par conséquent, les parents et les soignants professionnels devraient être soutenus pour faire face aux problèmes de comportement, non seulement pendant l'enfance, mais aussi durant toute la vie [317].

Les familles et les personnes ayant un SPW ont donc besoin du soutien de psychologues et d'autres professionnels pour identifier les facteurs individuels et environnementaux associés à un risque accru de survenues de colère ou de comportements répétitifs. De plus, ces échanges avec des psychologues permettront d'élaborer des stratégies de gestion fondées sur ces observations. Enfin il sera important d'indiquer comment ces stratégies peuvent être mises en œuvre par les membres de la famille et d'autres personnes de manière cohérente et acceptable [151].

Bien que de grandes avancées aient permis d'améliorer le quotidien des patients et des familles, il reste encore beaucoup de chemin avant que ces patients soient pleinement inclus dans notre société. Malgré une prise en charge lourde, complexe et qui perdure tout au long de la vie, la gestion au quotidien d'enfants (adolescents puis adultes) atteints du SPW est lourde pour les parents et l'entourage. Il faut donc encourager le diagnostic précoce, les soins multidisciplinaires et l'utilisation de la GH pour induire un bénéfice significatif dans le but de réduire la morbidité et atténuer le profil de la maladie à l'adolescence et à l'âge adulte [151]. Il faut aussi encourager les recherches qui permettent de mieux comprendre et ainsi mieux traiter et accompagner les troubles comportementaux de ces patients.

## 1.9 Avancées thérapeutiques

Au delà du traitement par l'Hormone de Croissance qui est aujourd'hui reconnu, la recherche s'accroît et s'accélère pour offrir aux patients avec un SPW de nouvelles possibilités thérapeutiques. Nous verrons dans cette courte partie deux nouvelles pistes. La première est le traitement au Topiramate. La seconde est plus avancée, il s'agit du traitement à l'ocytocine (OT).

Un essai clinique qui vise à réduire les comportements répétitifs, stéréotypés ainsi que sur les comportements compulsifs vis à vis de la prise alimentaire a été réalisé sur l'efficacité du Topiramate. D'abord utilisé en tant qu'anti-épileptique, ce médicament est testé dans le cadre du SPW de par ces effets au niveau central, rapportés chez la souris, sur la prise alimentaire (l'appétit) et les comportements (amélioration de l'humeur). Le Topiramate peut également avoir des effets positifs sur le contrôle de l'hyperphagie, de la boulimie et de l'obésité, ainsi que sur l'amélioration de l'humeur. L'examen des études chez le rat suggère que le Topiramate peut influencer de nombreux mécanismes dans la régulation de l'équilibre énergétique qui, potentiellement, seraient à la base de la perte pondérale rapportée chez les rats après traitement [319].

Dans une première étude, centrée sur la consommation alimentaire, l'appétit a été mesuré par un accès d'une heure à la nourriture quatre fois tout au long de l'étude et quantifié avec une échelle visuelle analogique [312]. Le Topiramate n'a pas modifié de façon significative les calories consommées, l'indice de masse corporelle ou encore la sensation de faim chez ces patients. En outre, les auteurs ne rapportaient pas de changements importants dans les compulsions. De façon surprenante, le traitement par le Topiramate a entraîné une amélioration cliniquement significative de l'automutilation (grattages cutané) qui est caractéristique de ce syndrome. Les améliorations de la fréquence des grattages cutané avaient déjà été mentionnés dans une étude antérieure du même groupe [313]. Il semblerait donc que le Topiramate agisse préférentiellement sur ces comportements.

Une autre étude portant sur 8 patients diagnostiqués SPW et âgés entre 10 et 19 ans s'est aussi intéressé aux effets d'une administration de Topiramate dans le SPW. Les résultats obtenus sont assez disparates et contradictoires. Néanmoins, les auteurs rapportent que les parents de patients SPW décrivent leur enfant comme moins susceptible de développer des crises et des accès de colères. De plus, les interactions avec les amis et la famille sont perçues comme plus importantes par les parents, renforçant l'amélioration des comportements positifs. Par ailleurs, seulement deux patients diminuent la présence des grattages cutanés et deux autres ont vu leur poids diminué après le traitement [319]. Dans cette étude, il s'agit seulement du rapport des parents et aucune autre investigation n'a été menée. Les doses différentes entre chaque sujet, le très faible effectif recruté ainsi que l'absence de double aveugle peuvent expliquer, du moins en partie, le manque de résultats probants de cette étude encourageante.

Enfin un case report d'un enfant américain de 11 ans a montré une diminution des

agressions et des demandes en nourriture.

Précédemment au cours de cette introduction sur le SPW, j'ai mentionné le fait que ces patients souffraient d'une insuffisance de synthèse hormonale due à un déficit de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Il existe aussi une anomalie de la production d'ocytocine et de la mise en place du réseau ocytocinergique. Elle est une hormone importante (développé dans le chapitre 4) notamment dans l'attachement mère-enfant, dans les comportements pro-sociaux et sur la prise alimentaire.

Une première étude pilote qui avait recruté 24 adultes SPW confirmés, s'est intéressée à l'effet d'une administration intranasale d'ocytocine (OT) sur les comportements anormaux, les compétences sociales et le comportement alimentaire [338]. Pour une moitié, ces patients ont reçu une dose de 24UI d'ocytocine par voie intranasale (qui est une dose classique chez des adultes sains), et pour une autre moitié, un placebo. Les patients ont été observés dans leur routine quotidienne et notés sur des échelles comportementales adaptées avant administration, seulement 45 minutes post-administration, et deux jours post-administration d'OT/placebo. Aucun effet immédiat n'a été trouvé. Cependant, deux jours après avoir reçu le médicament, les patients traités par OT augmentent leur scores associés à la confiance à autrui, présentent une diminution de la tendance à la tristesse et également une diminution de la fréquence des crises de colère. Les effets sur le comportement alimentaire nécessitent probablement un temps de traitement plus long puisqu'aucune amélioration des scores du groupe traité n'est obtenue dans cette étude pilote [338]. Enfin, une tendance à l'amélioration est rapportée sur les tests évaluant les compétences sociales. En effet, alors que dans le groupe placebo seulement la moitié des patients parviennent à effectuer le test de Sally et Ann, la proportion atteint 83% dans le groupe traité [338].

Cette étude pilote a ensuite été approfondie quelques années après. L'intérêt était de montrer les effets d'une administration répétée d'OT, soit une fois par jour, soit de façon bi-hebdomadaire, sur les comportements alimentaires et sociaux d'adultes avec un SPW. Ce protocole de recherche clinique fait partie intégrante de cette thèse et les résultats seront abordés dans la section associée.

En parallèle des études chez l'adulte, des essais thérapeutiques ont été mis au point chez les nourrissons SPW. Sur des nourrissons de moins de 6 mois, l'évaluation des compétences alimentaires, des compétences sociales et de l'imagerie médicale (par IRMf) ont été réalisées avant et après traitement par l'OT [335]. Les enfants étaient divisés en trois groupes : un groupe d'enfants qui recevaient une dose intranasale d'OT par jour (6 enfants), un groupe qui en recevaient deux par jour (6 enfants) et un groupe à qui on administrait de l'OT tout les deux jours sur une période totale d'une semaine.

Cette étude démontre qu'un court cycle d'administration intranasale répétée d'OT est bien toléré et améliore l'alimentation orale et les compétences sociales chez les nourrissons atteints de SPW. La Figure 1.14 en est une illustration. Elle reprend les résultats obtenus sur les capacités de succion-déglutition qui si elles s'améliorent impactent sur la prise alimentaire des nourrissons qui se révèle difficile. De plus il est rapporté dans cette

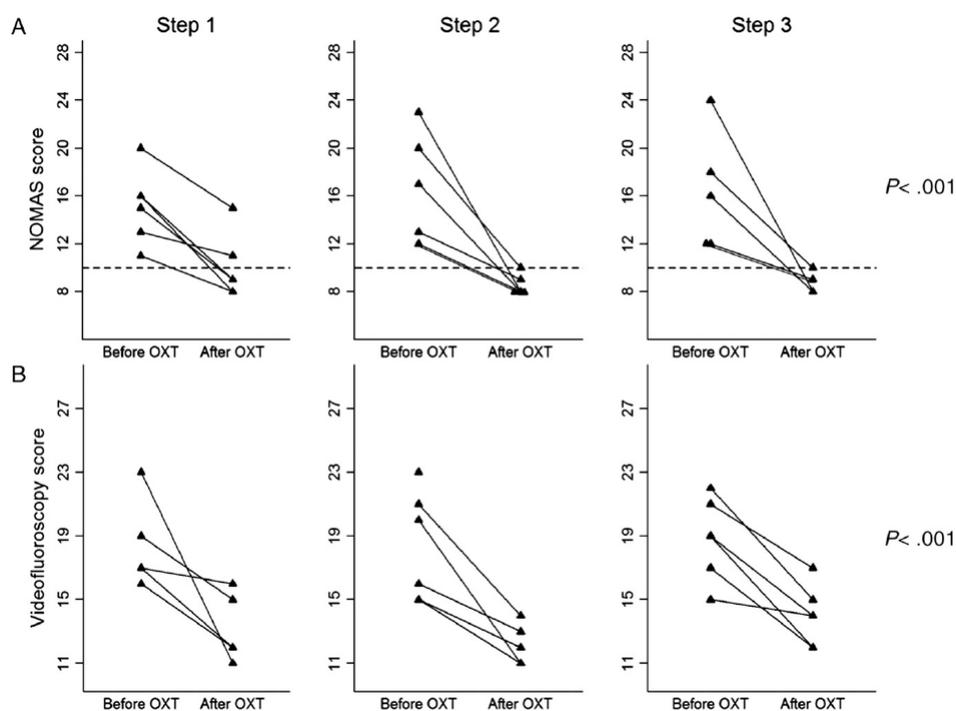


FIGURE 1.14 – Principaux résultats obtenus dans chaque groupe de nourrissons avant et après traitement. Step 1 : Oxytocine tout les deux jours ; Step 2 : OT journalier ; Step 3 : OT deux fois par jour. A : Scores aux NOMAS (Neonatal Oral-Motor Assessment Scale), pour chaque groupe de nourrissons. B : Score de videofluoroscopie, qui permettent d'étudier les comportement de succion. Ces résultats nous démontrent une amélioration des scores de succion-déglutition suite au traitement par OT, et ce quelque soit la posologie. Résultats issus des travaux de Tauber et al [335].

étude qu'après traitement par OT, les nourrissons étaient plus alertes, moins fatigables, plus expressifs et avaient moins de retrait social. Par ailleurs, ils ont initié davantage d'activités mutuelles (avec la mère) et étaient plus engagés dans les relations à travers le regard, le comportement et les vocalisations [335]. Enfin, en imagerie cérébrale, ces nourrissons présentent une augmentation de la connectivité de l'orbitofrontal droit après traitement à l'OT. En augmentant la connectivité de l'OFC à d'autres aires cérébrales, l'OT pourrait améliorer les processus motivationnels, les processus de prise de décision (liés aux émotions et aux comportements sociaux) et les mécanismes d'apprentissage. Les effets à long terme de ce traitement d'une semaine est en cours d'analyse lors d'un autre essai clinique, sur ces mêmes enfants à l'âge de 3-4 ans. Il s'agit également d'une partie de cette thèse, les résultats y seront donc exposés.

Sur 24 enfants âgés entre 5 et 11 ans, Miller *et al* ont administré une dose d'OT (ou de placebo) durant 5 jours consécutifs [242]. Après une période de repos de 4 semaines, ces enfants revenaient et étaient de nouveau traités puis évalués sur de nombreux as-

pects comme les comportements sociaux et alimentaires. Les résultats de cette étude suggèrent, d'une part, que l'ocytocine intranasale à faible dose est sans danger pour les personnes atteintes de SPW. D'autre part, son administration entraîne une réduction de la motivation à l'appétit et des améliorations de la socialisation, de l'anxiété et des comportements répétitifs [242]. Ces résultats viennent renforcer l'hypothèse que l'OT peut avoir des effets bénéfiques sur les personnes avec un SPW.

Il est possible de citer les travaux d'Einfeld et collaborateurs publiés en 2014 sur des adolescents et jeunes adultes avec SPW [116]. Dans ces travaux, Einfeld ne rapporte pas d'améliorations du phénotype SPW après 8 semaines de traitement intranasal à l'OT. Ces résultats quelque peu surprenant vont à l'encontre de l'ensemble de ceux précédemment exposés dans ce chapitre.

Toutes ces études semblent converger vers une utilisation de l'ocytocine comme nouvelle piste thérapeutique dans le SPW. Ses actions sur le comportement alimentaire et social en font un médicament prometteur à tous les âges de la vie à la fois comme un traitement substitutif et préventif agissant sur la plasticité cérébrale. De plus, les effets secondaires à la prise d'OT semblent minimes (une légère augmentation des comportements agressifs) ce qui renforce son utilisation auprès ces patients.

## Points Clés du Chapitre

- *Le Syndrome de Prader-Willi est un syndrome génétique rare qui affecte l'expression des gènes d'origine paternelle situés sur le chromosome 15 (la délétion, la disomie et les anomalies d'empreintes et translocations)*
- *Il affecte majoritairement l'axe hypothalamo-hypophysaire entraînant un défaut de synthèse hormonale comme la GH, les gonadotropines et une anomalie du système ocytocinergique*
- *Il s'agit d'un syndrome neuro-développemental évoluant en plusieurs phases :*
  1. *Une hypotonie néonatale avec difficultés d'alimentation/anorexie*
  2. *Prise de poids excessive et début des troubles alimentaires*
  3. *Hyperphagie et troubles comportementaux*
- *Le tableau clinique comprend :*
  1. *Retard de croissance, dysmorphie faciale et obésité précoce et sévère*
  2. *Retard mental modéré, fonctions exécutives altérées, vrai obsession pour la nourriture*
  3. *Troubles du spectre de l'autisme : faibles compréhension des interactions sociales, comportements répétitifs et stéréotypés, colères, rigidité de la pensée et labilité émotionnelle*
- *Distinction nette entre les 2 principaux sous-types génétiques avec :*
  1. *apparence faciale et physique plus typique pour les patients avec une délétion*
  2. *troubles psychiatriques et troubles comportementaux (comorbidités avec l'autisme) plus fréquents et plus marqués chez les patients avec une disomie*



# Signaux de communication sociale : visages et voix

## 2.1 Introduction générale

L'Homme au cours de son évolution est devenu une espèce que l'on qualifie de sociale. En effet, nous interagissons quotidiennement avec nos semblables de façon adaptée en fonction de l'environnement et de l'évolution de celui-ci. Au cours de l'évolution, l'espèce humaine a développé des caractéristiques qui lui sont propres et qui rendent les humains experts en relation sociale et en traitement des informations provenant des signaux sociaux. Notre cerveau a donc lui aussi modifié sa structure dans certaines aires et notamment dans le néocortex afin de perfectionner nos aptitudes sociales [106]. Cette dernière observation a fait l'objet d'une hypothèse, l'hypothèse du "social brain" qui tente d'expliquer l'évolution du cerveau et notamment celui des primates en fonction des apprentissages sociaux, comme le langage, la complexité de l'environnement et les demandes cognitives [105].

### 2.1.1 Définition d'un signal de communication

Avant toute chose, il convient de définir ce que nous entendons par « signaux de communication ». On peut définir les signaux de communication comme l'ensemble des signaux qui permettent d'interagir avec nos semblables de façon adaptée et adéquate. De cette définition nous pouvons alors diviser les signaux de communications en 2 catégories : les signaux verbaux et les signaux non verbaux. Les premiers sont liés à la parole et informent directement via les mots de ce que souhaite notre interlocuteur, ou la personne avec laquelle nous échangeons. Les seconds sont nombreux et ne sont pas directement, ou du moins consciemment perçus de façon systématique. Ainsi, parmi ces signaux de communication, nous pouvons citer les visages qui véhiculent les émotions,

la voix humaine mais également tous les signaux secondaires comme la posture, les gestes [118]. De même, les yeux, et aussi le regard sont des signaux importants pour la compréhension d'autrui. Ne dit-on pas que les yeux sont le miroir de l'âme ? D'un point de vue scientifique, certains ont émis l'hypothèse que nous aurions dès la naissance des modules cérébraux spécifiques au traitement des visages et des yeux, et qu'à travers ceux-ci, nous sommes capable de comprendre les émotions, les états d'esprits et les intentions d'autrui [22]. Dans ce travail de thèse, nous nous focaliserons essentiellement sur la voix et davantage sur les visages.

### 2.1.2 Notion de "social brain" : l'évolution vers un monde social

De ce fait, il apparaît primordial pour nous de parfaitement traiter ces signaux afin d'interagir de façon adaptée dans notre monde social. C'est certainement pour cela que l'on retrouve, au niveau cérébral, une multitude de régions impliquées dans le traitement des informations sociales. Ces aires cérébrales sont maintenant regroupées sous le terme de "social brain" ou "cerveau social" [2]. Ce social brain représente l'ensemble des régions neurales qui participent au traitement des informations renvoyées par le monde social.

Le cerveau social serait le reflet de l'évolution de l'espèce humaine du fait des nombreuses interactions avec nos semblables. La théorie du cerveau social (Social Brain Theory ou SBH, Dunbar) provient d'observations morphologiques sur les cerveaux des primates et des humains qui se révèlent être volumineux par rapport à la taille des individus. De cette observation, les chercheurs ont corrélé la taille du néocortex des primates avec plusieurs indices sociaux comme la taille du groupe social, le nombre de femelles dans le groupe, la fréquence des coalitions (entraide), la prévalence des jeux sociaux et la fréquence des apprentissages sociaux [106]. Il semblerait que la taille du néocortex soit positivement corrélée avec la complexité des échanges et du monde social dans lequel nous évoluons quotidiennement. De ce fait, notre cerveau aurait évolué afin de garantir la survie de notre espèce, tout en améliorant nos performances de traitement des informations et des indices sociaux.

La figure 2.1 ci-dessous, représente l'évolution de comportements sociaux et met l'emphase sur l'évolution des structures cérébrales de chaque espèce. Par exemple, dans le cas présent, les hérissons auraient des comportements sociaux essentiellement liés aux comportements maternels qui permet le bon développement de ses progénitures. Les primates non humains, comme les chimpanzés, vivent en colonies de quelques individus et les humains sont capables de vivre en société de millions d'individus. Si l'on se réfère à la taille des cerveaux, ceci revient à la corrélation de Dunbar et al, qui démontre un lien entre la taille du néocortex avec la taille du groupe social [2].

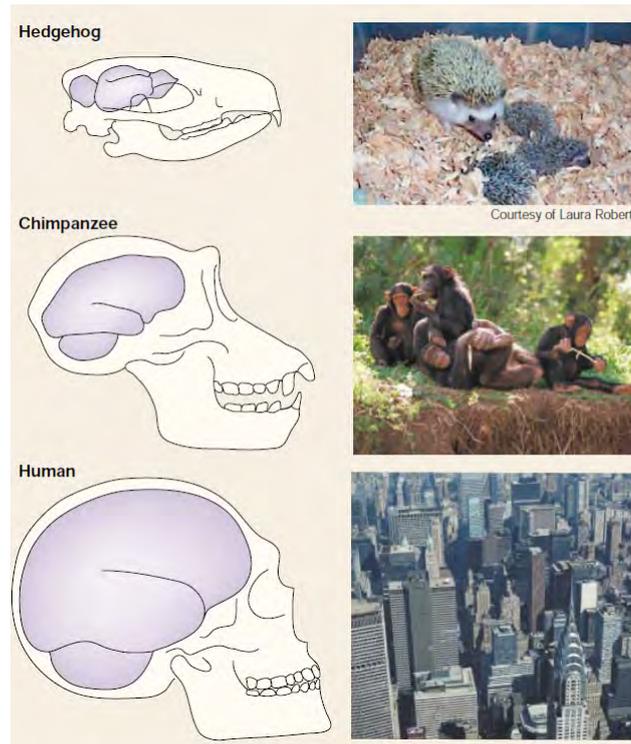


FIGURE 2.1 – *Evolution des cerveaux en fonction des comportements sociaux au travers de différentes espèces de mammifères. Chez les hérissons, le contact social s’effectue principalement via l’éducation des progénitures. Les chimpanzés peuvent s’établir en groupe d’une dizaine d’individus, et les Hommes, eux jusqu’au million d’individus. Cette illustration montre que le cerveau s’est adapté à l’évolution des interactions sociales et à leurs complexités. Issu de la revue d’Adolph et al [2]*

De par l’évolution du « social brain » dans l’espèce humaine, une part importante des neurosciences est attribuée aujourd’hui à l’étude de la cognition sociale. Elle regroupe tous les processus et mécanismes liés au traitement des signaux de communication et des indices sociaux.

Le modèle en Figure 2.2, reprend l’ensemble des processus qui sont liés à la cognition sociale. Il regroupe les processus basiques comme la reconnaissance des visages, en passant par le traitement des émotions et leur régulation, mais également des aspects plus complexes comme le raisonnement social et la prise de décision. Tous ces mécanismes sont sous-tendus par des régions cérébrales que l’on peut diviser en 3 catégories : les régions impliquées dans la représentation perceptive et dans le traitement des caractéristiques du stimulus portés par les cortex sensoriels (visuels, auditifs. . .). La seconde étape rajoute à la perception du stimulus une valeur émotionnelle et applique un traitement cognitif, en faisant intervenir des aires comme l’amygdale, le striatum ou

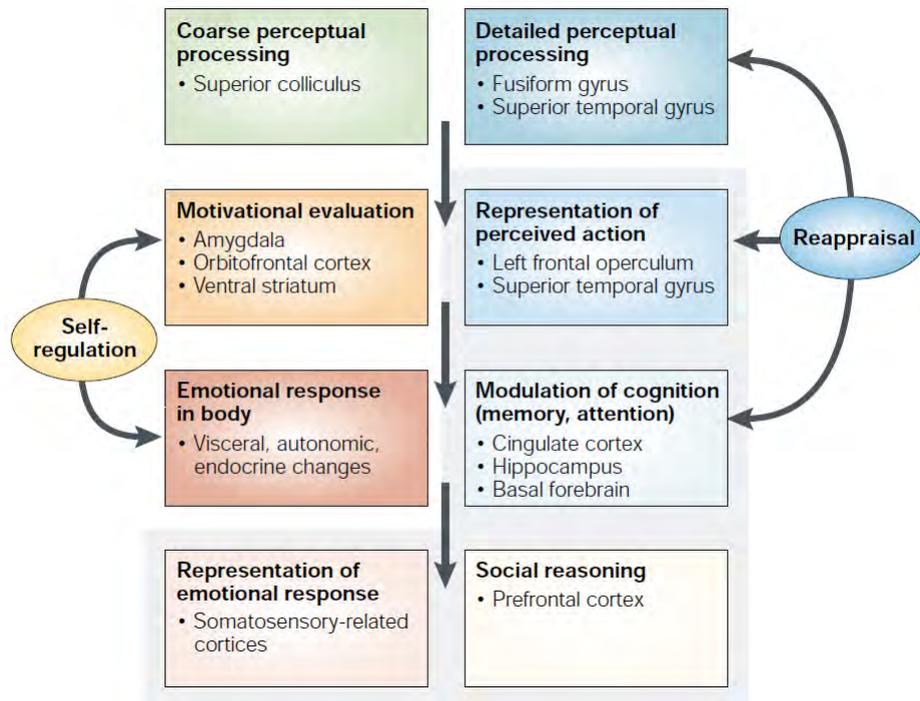


FIGURE 2.2 – *Modèle de la cognition sociale proposé par Adolphs [2]. Ce modèle reprend l'ensemble des processus et des aires cérébrales impliquées dans la cognition sociale au sens large.*

encore le cortex orbitofrontal (OFC). Enfin la troisième étape permet de construire une représentation interne des relations sociales en incluant sa propre action sur un groupe social ainsi que ses conséquences et fait intervenir les cortex préfrontaux et les cortex cingulaires [2, 3].

De plus la cognition sociale intègre le fait de déchiffrer ou d'interpréter les signaux provenant d'une tierce personne, ses motivations et ses pensées dans le but d'adapter notre comportement en fonction des attentes d'autrui. De nombreux mécanismes psychologiques ont été décrits parmi lesquels nous retrouvons l'empathie, la théorie de l'esprit ou encore le réseau des neurones miroirs. Ces derniers découverts chez le singe puis extrapolés chez l'Homme, ont la propriété de répondre quand on fait personnellement une action mais également lorsque l'on voit quelqu'un faire cette même action [283]. Certains auteurs ont décrit que des lésions dans les aires somatosensorielles pouvaient altérer la reconnaissance faciale des émotions [88] mettant en lien qu'une altération de sa propre sensation somatique pouvait jouer un rôle dans la capacité à juger les émotions d'autrui.

Un autre mécanisme est essentiellement l'apanage de l'Homme : il s'agit de la théorie de l'esprit (qui sera par la suite simplifiée en ToM pour Theory of Mind). Cette faculté qui apparaît aux alentours de 4 ans [258], nous permet d'attribuer des états mentaux à autrui, d'inférer les croyances d'une autre personne [20] afin de prédire ses comportements. La théorie de l'esprit a également été décrite sous plusieurs termes comme « mind reading » ou « social intelligence » et ces mécanismes se recoupent avec les processus de l'empathie [21]. Plusieurs études ont démontré que la ToM était traitée au niveau cérébral par plusieurs aires, notamment le cortex préfrontal [140] mais aussi l'amygdale (en lien avec la valence émotionnelle) ou encore le cortex orbitofrontal [347]. Cette capacité à prédire les comportements d'autrui est particulièrement étudiée dans des pathologies où la cognition sociale est déficitaire comme dans les troubles du spectre de l'autisme (ref), le syndrome de Williams (ref) ou la schizophrénie (ref).

Pour conclure, les études sur la cognition sociale ont été menées via l'utilisation de diverses expériences, soit en présentant des points lumineux représentant une posture corporelle, soit en présentant des voix avec des variations de prosodie ou encore en utilisant des visages (statiques ou dynamiques) sous différentes conditions. Ces derniers ont fait l'objet d'une multitude d'études et représentent certainement le signal de communication le plus finement traité au niveau cérébral. Nous développerons dans la section suivante l'ensemble des mécanismes cérébraux impliqués dans son traitement.

## 2.2 Théorie de l'esprit et neurones miroir

Il est un mécanisme essentiel et inhérent à l'être humain, il s'agit de la Théorie de l'Esprit (ou ToM pour Theory of Mind). Cette théorie a déjà été évoquée dans le paragraphe précédent, et fera l'objet d'une large description dans cette section. La théorie de l'esprit peut également être définie sous le terme de "mentalisation", de "mind reading" ou encore d'intelligence sociale, et souvent fait également référence à la notion d'empathie.

Afin d'expliquer ce qu'est la théorie de l'esprit illustrons nos propos à travers d'une petite histoire. Il est 16h, c'est l'heure du goûter et Sébastien comme tous les jours, s'apprête à manger quelque chose. Comme il n'a pas spécialement faim, Sébastien ne mangera que la moitié de sa barre chocolatée. Pour ne pas la laisser traîner il range le reste dans le placard de la cuisine, puis sort jouer au football dans le jardin. Sa mère entre dans la cuisine, découvre la demi barre chocolatée dans le placard et décide de la placer dans le frigo. Lorsque Sébastien rentrera dans la cuisine, où cherchera-t-il sa barre chocolatée. Classiquement, vous répondrez dans le placard de la cuisine, car vous aurez compris qu'il ne peut pas savoir que sa mère l'a déplacée. Si cela est le cas alors vous bénéficiez de la théorie de l'esprit. Ceci signifie que vous expliquez le comportement d'autrui en fonction de leurs jugements, de leurs croyances et de leurs désirs et non sur la réalité factuelle [138]. Ce système de "mentalisation", également référencé comme Théorie de l'Esprit (ToM) nous permet d'extraire des informations dans le but

de comprendre les intentions d'autrui, basée sur notre "intelligence sociale" [8, 347].

Dans de nombreuses pathologies mentales et neurologiques comme la schizophrénie ou l'autisme, les processus liés à la ToM seraient altérés et pourraient conduire à des difficultés dans la compréhension des indices importants lors d'interactions sociales. Par exemple, dans l'autisme, marqué par un manque et/ou faiblesse des relations sociales, il a été avancé que ces patients avaient des difficultés à imiter de simple mouvements corporels, à comprendre des actions avec un sens symbolique et à imiter les expressions émotionnelles faciales [163].

Il est un système qui a reçu beaucoup d'attention au cours des dernières décennies et qui fait l'objet aujourd'hui d'une large littérature. Ce système particulier a été nommé : Système des Neurons Miroir (SNM). Il est maintenant accepté que le SNM nous permet de reconnaître les buts d'une action perçue en la calquant sur les représentations mnésiques de nos propres actions [347] et permet plus largement la compréhension des actions dirigées vers un but. Alors, lorsque nous observons une action qui est incluse dans notre répertoire personnel, les buts qui y sont associés nous permettent d'inférer la finalité de l'action de la personne observée.

En fournissant une copie motrice de l'action observée, le SNM pourrait être un mécanisme important dans l'imitation, et dans l'apprentissage lié à la répétition des mouvements [283]. Quand un individu observe une action effectuée par quelqu'un d'autre, son cortex moteur s'active, même en l'absence d'activité motrice manifeste. L'observation d'actions active un réseau complexe formé par des aires occipitales, temporales et pariétales et des aires motrices [284]. Les aires impliquées dans le SNM seront abordées plus en détail dans la section suivante.

Dans la mesure où le SNM génère des représentations internes personnelles de l'action commune entre soi et autrui, il est, de ce fait, primordial dans notre capacité à comprendre les autres, et donc dans nos relations sociales. C'est dans ce sens que le SNM fut à la base de l'hypothèse du "mind reading", de l'apprentissage par imitation, ou de l'empathie [163].

L'empathie ou la capacité à ressentir sur soi les sentiments des autres, fait également partie intégrante de la théorie de l'esprit. Cette empathie pourrait être sous-tendue par un réseau neuronal, qui nous permettrait de nous mettre à la place d'autrui [147]. Les auteurs ont défini plusieurs formes d'empathie. Blair et collaborateurs, ont ainsi distingué 2 types d'empathie : la première qui est cognitive, motrice et la seconde mentionnée comme l'empathie émotionnelle. Ces 2 formes d'empathie, toujours selon Baird *et al*, seraient soutenues par 2 réseaux neuronaux distincts [13]. L'imitation faciale est associée à l'empathie émotionnelle, alors que l'imitation motrice serait cognitive, ce qui démontre, en quelque sorte, un substrat neuro-anatomique divisé entre empathie émotionnelle et empathie cognitive.

Dans cette introduction générale, il faudrait insister sur le fait que la ToM ne peut pas être considérée comme une seule habileté cognitive mais comme un ensemble de processus qui seront utilisés dépendamment de la tâche proposée au sujet [302]. Ainsi, dans une méta-analyse de Shaafsma *et al* en 2015, l'hétérogénéité dans les méthodes en neuroimagerie utilisée pour étudier la ToM que ce soit en termes de tâches comportementales ou en méthodes d'analyse, fausse les conclusions sur l'implication des aires cérébrales dans les processus liés à la ToM [302]. Il faudra alors considérer les protocoles expérimentaux afin de comparer les activités cérébrales associées.

## 2.2.1 Au niveau cérébral

De nombreuses études sont intéressées aux réseaux qui sous-tendent les mécanismes de la ToM. Nous ferons la distinction ici entre les mécanismes liés au système de "mentalisation" et le système des neurones miroir.

Le réseau cérébral qui est mis en activité par le traitement des tâches impliquant la ToM inclue le cortex préfrontal médial (mPFC), certaines régions du précunéus et du cortex cingulaire postérieur, la jonction temporo-pariétal (TPJ) et la partie postérieure du sillon temporal supérieur (pSTS) [304]. Ce large réseau cérébral verra son activation bilatérale, et l'implication d'aires précises dépendra du type de paradigme expérimental.

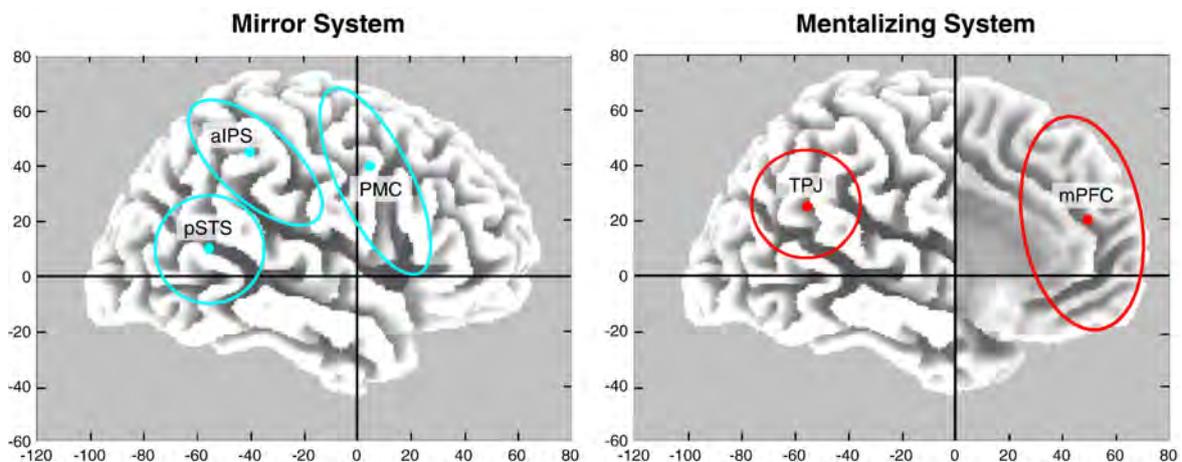


FIGURE 2.3 – Régions d'intérêt impliquées dans les processus de la théorie de l'esprit. À gauche les aires du système des neurones miroir que sont : la partie antérieure du sillon intrapariétal (aIPS), le cortex prémoteur (PMC) et la partie postérieure du sillon temporal supérieur (pSTS). À droite sont représentées les régions cérébrales du système de "mentalisation" : la jonction temporo-pariétale (TPJ), le cortex préfrontal médial (mPFC) et le précunéus (PC) qui n'est pas représenté ici. Issu des travaux de Van Overwalle *et al* [347].

Ce réseau est illustré dans la Figure 2.3. À droite de celle-ci vous retrouvez les 2 principales aires cérébrales du système de mentalisation. Le précunéus, qui n'est pas

représenté sur la figure, situé dans la partie postéro-médiane du lobe temporal, est également activé dans les tâches impliquant la ToM. Il serait plus particulièrement recruté dans la collecte des informations en mémoire et également dans l'imagerie visuelle mentale. Toutefois le rôle exact du précunéus dans le système "mentalizing" est encore à éclaircir. Pour certains auteurs, il serait plausible que le système de mentalisation tire un avantage de l'information contextuelle, qui requiert le précunéus pour identifier la structure globale et générale d'un contexte, ou en permettant l'accès aux informations stockées dans la mémoire épisodique [347].

En ce qui concerne l'activation et le recrutement de la TPJ, Gobbini *et al* en 2007, en utilisant une tâche sur les fausses croyances, ont démontré que la TPJ était préférentiellement activée alors que les pSTS étaient davantage impliqués dans le traitement des informations de mouvements (animations sociales, perception des mouvements de point lumineux) [147]. D'autre part, elle serait également importante dans la représentation des buts et des intentions d'autrui [347]. Elle serait alors en lien avec le cortex préfrontal médial (mPFC) puisque celui-ci a été décrit comme impliqué dans le raisonnement sur les actions et leurs jugements. Alors que la TPJ servirait à identifier les buts d'une action, le mPFC serait davantage lié à la compréhension de ces buts, et à juger la personne en fonction de son intention. Enfin, la TPJ est également activée dans les paradigmes de Posner ou "cueing paradigm". De par son activation dans ce type de paradigme, la TPJ aurait un rôle dans l'orientation de l'attention vers une cible mais surtout dans l'analyse de la direction du comportement en fonction du but final d'une action [347]. Dans une méta-analyse de Decety *et al* en 2007, la TPJ (et plus particulièrement celle de l'hémisphère droit) est largement décrite comme importante dans les processus de cognition sociale, au sens large [94]. Ces auteurs ont ainsi confirmé la participation de la TPJ dans les processus d'empathie, dans les processus d'attention/ré-orientation vers une cible et dans les processus du sens de l'agentivité<sup>1</sup>. Toutes ces actions peuvent être regroupées sous le terme générique de ToM confirmant le rôle important de la TPJ dans notre faculté à comprendre autrui.

## **Le système des neurones miroir**

Le système qui fut largement décrit et étudié est le système des neurones miroir. Il fut initialement décrit chez le singe. Chez ceux-ci, ont été retrouvés des neurones déchargeant quand le singe était activement impliqué dans une tâche. Ces mêmes neurones s'activaient à l'observation d'un autre singe effectuant une tâche identique [283]. Localisés tout d'abord dans l'aire F5 au niveau du cortex prémoteur, des études ultérieures ont étendu la zone des neurones miroir au lobe pariétal inférieur des singes. Chez l'humain, il est maintenant acquis que le cortex prémoteur ventral (PM Cv) et le gyrus frontal inférieur (IFG) sont les homologues humains des aires appartenant au SNM du

---

1. Sense of Agency, qui est la conscience de contrôler ses actions et leurs effets

macaque (aire F5).

De nombreuses études en neuroimagerie chez l'Homme, ont contribué à la description des régions cérébrales impliquées dans les mécanismes du SNM. Par conséquent, le SNM englobe des aires comme le sillon intrapariétal antérieur (aIPS) et le cortex prémoteur (PMC) en incluant le lobule pariétal inférieur (IPL) et le gyrus frontal inférieur (Figure 2.3).

L'aIPS est impliqué dans le contrôle moteur des mouvements quand ils sont exécutés dans le but d'attraper un objet (par exemple prendre sa tasse à café) et contrôle également l'exécution et l'observation des mouvements orientés dans un but précis. Le cortex prémoteur (PMC) identifie les buts et les intentions des actions en fonction de leurs ressemblances avec des représentations internes mémorisées. Si les actions perçues correspondent à celles que nous avons en mémoire alors le but de l'action est identifié. Enfin, ces 2 régions reçoivent des afférences du sillon temporal supérieur (STS) qui contient des neurones multimodaux qui répondent aux mouvements de différentes modalités perceptives (Figure 2.3) [347].

Dans une étude en IRMf, les auteurs ont utilisé plusieurs conditions afin de connaître les activations du SNM en réponse à une action. Ces conditions étaient : une action (main qui saisit un objet), une image (l'objet saisi) ou la même action effectuée dans différents contextes. Dans cette dernière condition, seule la présence du contexte permet au sujet de comprendre l'intention de l'action. Au niveau cérébral, cette condition entraîne une activation sélective de l'aire de Brodmann 44 (*pars opercularis*, ou gyrus frontal inférieur) et une partie juxtaposée du cortex prémoteur ventral (PMCv) [283]. Cette augmentation d'activité dans ces régions corrobore la présence du SNM [244].

Enfin, nous pouvons, par ailleurs, mentionner l'implication du cortex préfrontal dorso-latéral (DLPFC, BA46) dans certain type de processus du SNM. Il a été décrit que le DLPFC s'activerait principalement durant la préparation motrice dans le cadre de l'imitation d'une action [357]. L'implication du DLPFC a été interprétée comme la sélection et la combinaison de nouvelles séquences motrices, qui feront ensuite partie, après apprentissage du répertoire moteur de l'individu [357]. Par exemple, Vogt et collègues ont demandé à des personnes non musiciennes d'apprendre une série d'action à la guitare en pinçant les cordes puis à la restituer. Un enregistrement IRMf était effectué et ces enregistrements étaient comparés à ceux de sujets musiciens. Ils observaient une forte augmentation de la réponse BOLD dans le DLPFC (et plus précisément dans l'aire 46) durant l'observation et la préparation de l'action dans la population ne pratiquant pas de musique. Les musiciens, eux ne montrent pas de modulation d'activité dans cette région [357]. Ceci prouve que le DLPFC est, de manière préférentielle, impliquée dans les processus d'apprentissage de nouveautés, et que l'entraînement diminue son impact. Ce résultat nous montre le rôle important du SNM dans l'apprentissage, grâce à notre capacité d'imitation [357].

En lien avec l'imitation et l'apprentissage qui en découle, il est alors possible de pen-

ser que cette capacité est particulièrement efficace dans l'acquisition de compétences motrices et dans une certaine mesure, sur l'exercice physique. C'est dans cette optique qu'a été élaborée *l'Action Observation Theory* (AOT). De nombreuses études ont démontré que l'AOT aurait des effets positifs sur la réhabilitation des patients souffrant de troubles moteurs. Elle repose sur le fait, qu'observer d'autres individus faire des actions, peut entraîner une amélioration de ces mêmes mouvements sur une population malade. Son usage dans la maladie de Parkinson se révèle, par conséquent, être une bonne alternative aux techniques de réhabilitation. En utilisant cette approche, Caligiore *et al* ont permis la facilitation des performances des mouvements spontanés de patients avec Parkinson. Ces patients effectuent alors plus facilement les mouvements observés. L'observation simultanée à l'exécution du mouvement associé pourrait produire, chez ces patients, une facilitation motrice liée aux activités journalières. Ceci paraît utile pour réactiver les représentations motrices du répertoire des patients afin des leur permettre une meilleure effecton de ces mouvements du quotidien [55] et ainsi diminuer les troubles moteurs.

Les mécanismes décrits précédemment reposaient sur la perception de l'action et dans sa compréhension lorsque celle-ci est effectuée vers un but, une intention. Si le paradigme expérimental repose sur la présentation de stimuli chargés émotionnellement, une autre aire cérébrale s'active : l'insula. Cette dernière, lors d'une expérience menée en IRMf, s'active, dans sa partie antérieure, en réponse à l'observation ou à l'imitation d'expressions faciales (parmi les 6 émotions de base). Il a été proposé, en analogie avec la compréhension de l'action, que ressentir les émotions est attribuable à l'activation des circuits qui gèrent la réponse correspondante à l'émotion perçue (je comprends que la personne est joyeuse, alors je ressens moi aussi de la joie) [283]. En élargissant la zone d'étude, nous pouvons nous apercevoir que d'autres aires sont impliquées dans le traitement des émotions d'autrui. Il n'est donc pas surprenant de retrouver des aires comme l'amygdale et le gyrus cingulaire plus fortement activés lors d'observation de visages (ou scènes) présentant des émotions. Ces aires sont fréquemment décrites dans le réseau de traitement des émotions, et leurs activations dans le cadre de l'empathie semblent fondées. De plus, l'insula sert de relais aux connections entre les régions de la représentation de l'action et le système limbique et serait impliquée dans le ressenti du dégoût [244]. L'amygdale, quant à elle, a été à maintes reprises, impliquées dans le traitement des émotions négatives, et notamment la peur et la colère.

Les études sur les bases neuronales de l'empathie sont bien souvent contradictoires. Il a été montré que le gyrus frontal inférieur était impliqué dans les tâches d'empathie. Chez le singe, seulement une partie restreinte de ce gyrus est recruté dans les tâches du SNM. En outre, chez l'humain, une dissociation des processus impliqués semblent importants pour cibler plus spécifiquement les régions en fonction de leurs actions [13].

En résumé, il semblerait qu'un large réseau de régions cérébrales (humaines) possèdent des propriétés "miroir". Ces aires sont associées régulièrement à l'observation

et à l'exécution des actions. Par la suite, d'autres régions seront impliquées quand la tâche nécessitera le recrutement d'aires non-motrices parmi lesquelles nous retrouvons des aires auditives, des aires somatosensorielles ou encore des aires impliquées dans le traitement émotionnel [244].

Pour conclure sur cette section, il faut noter qu'à l'heure actuelle, la présence spécifique de neurones miroir reste débattue. Les études en neuroimagerie ont permis de mettre en exergue un réseau moteur s'activant quand nous regardons un autre individu faire une action. Sur le principe de résonance, nous sommes alors capables de comprendre, via nos propres expériences passées, le but, l'intention voire l'émotion de la personne avec laquelle nous interagissons. Néanmoins, il est difficile chez l'Homme de cibler spécifiquement les neurones de certaines aires (cortex prémoteur notamment) afin de confirmer ou d'infirmar la présence de neurones "purement" miroir.

## 2.3 Les visages : de la théorie à la perception

### 2.3.1 Introduction générale

Depuis notre naissance, nous sommes en perpétuelle présence de visages, du tout premier, celui de notre mère à ceux de personnes inconnues. Ainsi, l'Homme a développé une expertise notable dans le traitement cérébral des visages. Ce traitement repose sur l'intégration de plusieurs caractéristiques, de la plus basique (configuration) à la plus élaborée (mouvement, émotions). Dès la naissance, il semblerait que nous soyons préférentiellement attirés par des stimuli de type visage. Par exemple, l'étude de Farroni [128], en regard préférentiel, a ainsi pu montrer que les nourrissons semblaient être davantage attirés par des images ayant 1 point noir surmonté de 2 autres points noirs mimant le prototype d'un visage (la bouche et les 2 yeux) [128].

De part cet attrait précoce, le visage ne représente alors plus un stimulus visuel classique mais bénéficie d'un traitement particulier. Il est vecteur d'une multitude d'informations nécessaires au déroulement de nos interactions sociales quotidiennes. Parmi les informations véhiculées par un visage, nous retrouvons bien évidemment le genre, mais aussi l'âge, l'ethnie, l'émotion, les intentions, tant d'indices qui permettent de renseigner sur l'identité et l'état mental d'autrui.

Les visages prennent une part tellement importante de notre quotidien qu'il nous arrive même d'en voir sur des objets classiques de la vie courante. Ainsi, certains diront que la vierge marie leur ait apparue sur une tartine au petit déjeuner, alors que d'autres plus poétiques verront le visage de leur bien aimé(e) dans les nuages. Ce genre d'anecdotes qui peuvent prêter à sourire, reflètent une capacité humaine bien précise : la paréidolie. Il s'agit d'interpréter certaines configurations spatiales comme ressemblant à un visage, souvent avec des structures mimant 2 yeux et une bouche, ce qui nous

pousse à voir des visages même sur une machine à laver. Cette capacité reflète bien notre attrait et notre prépondérance à traiter des visages et la fait également que notre traitement facial repose sur des configurations prototypiques stables.

### 2.3.2 Les visages au niveau cérébral

Les avancées dans notre compréhension du traitement cérébral des visages proviennent d'études de cas cliniques de patients atteints de prosopagnosie. La prosopagnosie est l'incapacité à reconnaître des visages familiers, sur présentation visuelle, qui ne peut être expliquée par des déficits visuels de bas niveau, ni par une altération cognitive [18]. Ces patients rencontrent des difficultés à identifier un visage familier mais sont capables de reconnaître un proche au son de sa voix ou à l'évocation de son nom par exemple. Il est nécessaire de différencier 2 types de prosopagnosie. La première est dite acquise et survient après un traumatisme, une lésion ou une maladie neurodégénérative. La seconde est la prosopagnosie développementale, qui est la résultante de lésions néonatales ou de prédispositions génétiques.

Alors que les techniques d'imagerie fonctionnelle n'étaient pas encore au point, les observations faites sur ces patients atteints de prosopagnosie acquise ont permis de définir certaines zones cérébrales importantes pour le traitement adéquat des visages. En effet, la prosopagnosie est causée par des lésions sur des structures bien définies que sont les gyri lingual et fusiforme et le gyrus parahippocampique avec une prédominance à droite. Des lésions au niveau de l'hémisphère gauche ne conduisent pas, à l'exception de très rares cas, à des troubles de la perception des visages. C'est ainsi que les neuroscientifiques ont défini une aire importante pour le traitement des visages localisée au sein du gyrus fusiforme de l'hémisphère droit. Ces études princeps ont donc participé à la définition de la Fusiform Face Area (FFA) qui a été l'objet de nombreuses études.

Par la suite les avancées en neuroimagerie ont permis de valider les observations faites sur les patients atteints de prosopagnosie en montrant qu'un ensemble d'aires cérébrales était activé en réponse à des images de visages. Les paradigmes utilisés en IRMf ont contrasté l'activité de ces aires en réponses à des présentations de visages par rapport à des présentations d'objets. Ces études ont ainsi pu mettre en évidence plusieurs régions, au niveau occipito-temporal droit, qui s'activaient préférentiellement aux stimuli faciaux, alors que les objets activaient des aires plus antérieures au sein de l'hémisphère gauche [18]. Ainsi, il est admis dorénavant, qu'un large réseau cortical et sous-cortical prend en charge la perception des visages incluant plusieurs régions parmi lesquelles il est retrouvé : le gyrus occipital inférieur (IOG), le gyrus fusiforme (FG), le sillon temporal supérieur (STS) ou encore des aires limbiques en lien avec les émotions, voire le cortex orbitofrontal, pour les aspects plus complexes de la cognition sociale [122]. Les 3 principales aires, qui appartiennent au système "core" selon Haxby, sont la FFA ou plus largement, le gyrus fusiforme (FG) qui permettrait l'identification des individus, l'Occipital Face Area (OFA) impliquée dans le traitement de bas niveau

et le Sillon Temporal Supérieur (STS) concerné par le traitement de la direction du regard et les mouvements labiaux [122]. Ensuite, au sein du "système étendu", il est possible d'identifier des aires comme l'amygdale et l'insula qui prendraient en charge les expressions faciales, le gyrus frontal inférieur (IFG) pour les aspects sémantiques et enfin des régions spécialisées dans le système de récompense comme le noyau accumbens, ou le cortex orbitofrontal. Ces dernières attribueraient de la beauté et un attrait sexuel aux visages [122].

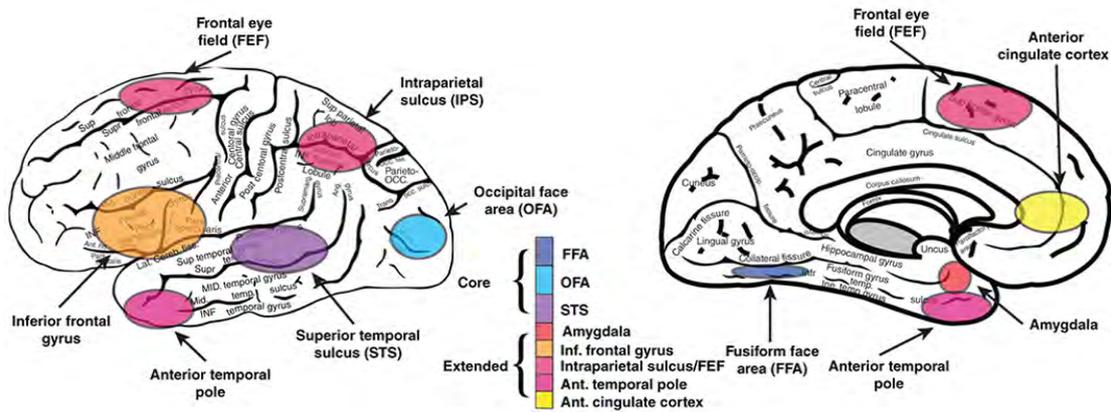


FIGURE 2.4 – Représentation schématique des aires cérébrales impliquées dans le traitement des visages. Cette figure est basée sur le modèle de Haxby en 2000, puisque les aires cérébrales sont regroupées en 2 catégories : celles appartenant au "core system" c'est à dire le FFA, la OFA et le STS, et celles appartenant au "extended system". De plus, cette figure illustre assez bien les 2 voies de traitement de l'information : la voie ventrale qui part du pôle occipital pour aller vers les régions temporales antérieures et la voie dorsale qui elle, part vers des régions pariétales. Les aires qui ne sont pas citées dans le texte : l'IPS ou sillon pariétal supérieur est lié aux mouvements en attention spatiale couverte. Issu de la revue de Haist et al [165].

## La Fusiform Face Area (FFA)

La FFA, localisée à la jonction entre les lobes occipital et temporal inférieur au sein du gyrus fusiforme, représente l'aire la plus représentative du réseau de traitement des visages. Partie intégrante du réseau ventral visuel, son premier rôle décrit a été celui attribué au codage des aspects stables ou invariants des visages comme l'identité ou encore le genre. Initialement, la FFA a été décrite comme répondant de façon plus forte, durant une tâche passive de présentation d'images, à des visages qu'à des objets. Cette augmentation d'activité spécifique a pu être retrouvée chez 12 participants sur 15, et sa localisation relativement bien conservée entre les individus [193]. Puis d'autres études sont venues confirmer ce résultat en contrastant l'activité du FG avec des images des

textures, des lettres, des maisons, des fleurs *etc* [194].

L'aire FFA répond à une large variété de stimuli faciaux, incluant des photographies de visages en nuances de gris, des versions en 2 tons des mêmes visages (sur le même principe que les Mooney Faces) ainsi qu'à des points de vue différents (visages de 3/4, avec une luminosité différente...) ou encore à des dessins très basiques (une ovale avec deux points noirs au dessus d'un trait par exemple) [193]. Suite à cela, il a été défini que la FFA répondait fortement et de façon similaire à tout un panel de stimuli "visage-like" et par conséquent, elle serait impliquée dans le traitement des parties faciales et des configurations spatiales entre ces parties [194]

Enfin, la réponse de la FFA semble assez invariante. En effet, les transformations qui peuvent avoir lieu sur un visage (changement de taille, de position et d'échelle spatiale) n'altèrent pas la réponse de celle-ci. Toutefois, elle est sensible à l'effet d'inversion des visages. Sa réponse aux visages inversés étant nettement plus faible que celle pour des visages en présentation canonique. Ceci sous-entendrait que la FFA pourrait être l'aire cérébrale du traitement holistique.

Cette FFA a été ensuite plus précisément étudiée et divisée en deux sous-régions anatomiques et fonctionnelles distinctes : la pFus ou encore la FFA-1 et la mFus encore appelée la FFA-2 [154]. Les régions ventrales sélectives aux visages, l'IOG, la pFus, la mFus sont fortement inter-connectées les unes aux autres via des connections directes. Le réseau ventral est également connecté avec le réseau dorsal via des projections de matière blanche.

Un point important à souligner : le fait que le recrutement de la FFA dans le traitement visuel n'est pas exclusif aux seuls visages. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'activation de la FFA serait le produit de l'expertise pour un type de stimulus. Il est donc tout à fait correct de retrouver cette aire plus fortement activée pour les visages si nous considérons que nous sommes des "experts" de ceux-ci. Mais qu'en est-il dans le cas d'expertise dans d'autres domaines, comme par exemple, chez des ornithologues ? Des études ont montré que la FFA était activée à la présentation d'images d'oiseaux chez des experts en ornithologie. Ce résultat a également été répliqué chez des experts en voiture, qui voyaient leur FFA de l'hémisphère droit s'activer en réponse à des images d'automobiles [141]. De plus, l'augmentation de la réponse de la FFA est directement corrélée au degré d'expertise du participant. Des expériences similaires ont été conduites en demandant aux participants d'apprendre des "Greebles" (objets imaginaires avec des formes bien précises qui, sous certains aspects, reprennent les configurations structurales d'un visage). Ces expériences ont amené aux mêmes résultats, à savoir que la FFA était plus fortement activée à mesure que les participants s'expertisaient dans la reconnaissance des "Greebles". Il semblerait donc que la réponse de la FFA, préférentiellement pour les visages, ne soit pas spécifique. En effet, sous certaines conditions, les mécanismes de traitement faciaux peuvent être recrutés pour d'autres types de stimuli visuels. Il n'en est pas moins que le rôle de l'expertise dans l'activité de la FFA reste, un fois de plus débattu [194].

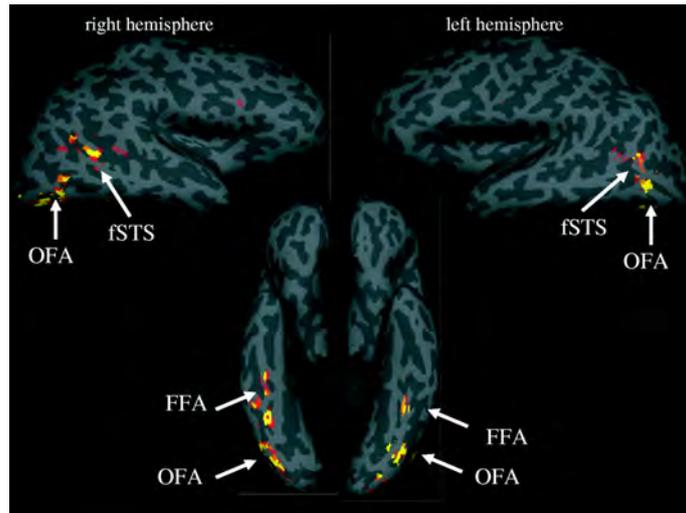


FIGURE 2.5 – Image IRMf de l’activation de la Fusiform Face Area (FFA), de l’Occipital Face Area (OFA) et du Sillon Temporal Supérieur postérieur (pSTS) en réponse à une présentation visuelle de visages. L’activation des ces aires est plus forte en réponse à une présentation visuelle de visages qu’à une présentation d’objets usuels. On remarque également que l’activité est bilatérale, mais semble, davantage marquée dans l’hémisphère droit. Issu des travaux de Kanwisher et al [194].

## L’Occipital Face Area (OFA)

La deuxième région importante et faisant partie du noyau central du traitement des visages est l’Occipital Face Area ou OFA. De façon similaire à la FFA citée précédemment, l’OFA voit son activité plus forte en réponse à des présentations de visages. Cette aire localisée au niveau occipital inférieur droit (dans l’IOG), augmente son activité en réponse à des présentations faciales. Le rôle précis de l’OFA reste encore à définir. Il semblerait toutefois, que cette région cérébrale soit spécialisée dans le traitement basique des visages. Ainsi l’OFA représenterait ou traiterait de façon préférentielle les parties du visage, c’est-à-dire, les yeux, le nez et la bouche, à des latences de seulement 100ms [266]. Cette représentation des informations portées par les parties faciales est compatible avec le fait que l’OFA s’occuperait de la première étape dans un réseau distribuée de la perception faciale. Dans ce réseau, la computation des caractéristiques faciales augmente en complexité, allant de la simple détection faciale à la reconnaissance de l’identité ou la discrimination des expressions émotionnelles. Ces dernières étapes sont réalisées à des niveaux plus élevés au sein du cortex.

Afin de comprendre plus précisément le rôle de l’OFA dans la hiérarchie du traitement facial, les chercheurs ont utilisé une technique non invasive, la stimulation transcraniale magnétique ou TMS. En appliquant un champs par TMS sur la région de l’OFA droite, les performances de discrimination de la forme des visages se trouvent

grandement perturbées. Par ailleurs, les performances de discrimination sur des objets quelconques ou sur la forme du corps sont préservées malgré l'application d'une stimulation par TMS [136]. Toutefois, l'utilisation de la TMS n'altère pas l'ensemble des processus de la perception des visages. L'effet de cette stimulation s'observera seulement lors de tâches particulières. Par exemple, durant un tâche de reconnaissance, de la TMS appliquée sur l'OFA droite altère la discrimination des composantes faciales, comme indiquée précédemment, mais n'altère pas le traitement des configurations spatiales entre ces mêmes composantes [266].

En conclusion, l'OFA ne semble pas être un simple détecteur de visages puisqu'elle est sensible à certaines transformations faciales. Elle reste toutefois une aire primaire importante dans le large réseau de la perception des visages et permettrait ensuite une analyse beaucoup plus fine des visages dans des aires corticales de plus haut niveau.

### **Le Sillon Temporal Supérieur (STS)**

Le sillon temporal supérieur pourrait à lui seul représenter un sujet d'étude complet. Ce sillon a été largement décrit et associé à de nombreuses fonctions dans la cognition sociale. Cette région est retrouvée dans le traitement des visages, des mouvements dits biologiques et plus largement des stimuli sociaux [5]. Indirectement lié aux visages, le STS a également été impliqué dans les processus liés au langage, d'intégration multi-sensorielle des informations et dans le système des neurones miroir.

D'un cas d'une patiente atteinte d'épilepsie pharmaco-résistante, Allison *et al* ont placé des électrodes intracérébrales au niveau du STS [5]. Ils ont ainsi mis en évidence des ERPs focaux spécifiques aux mouvements labiaux au sein du STS et dans des régions adjacentes. Ces résultats ont amené les auteurs à la conclusion que cette région du STS répond préférentiellement aux mouvements de la bouche. De plus, le STS serait un carrefour des interactions voix-visages. En effet, le STS permettrait la convergence des informations unimodales et il aurait un rôle important dans le "speechreading". Ce mécanisme nous permet d'augmenter notre compréhension de la parole dans le bruit via la lecture labiale [121].

De cette conclusion, le rôle du STS a été étendu aux traitements des aspects labiles d'un visage, principalement utilisés dans la reconnaissance des émotions. Il a été montré que la perception d'une émotion faciale ou du regard module l'activité du STS. Engell *et al* ont enregistré une augmentation de la réponse hémodynamique des visages au sein du STS lorsque des expressions faciales ou un regard déviant étaient présentés.

Cependant, en inspectant plus précisément les activités retrouvées au sein du STS, Engell et collaborateurs ont rapportés une distinction fonctionnelle. Ils constatent des clusters de voxels qui s'activent préférentiellement aux expressions faciales, d'autres à la direction du regard et enfin certains à la fois au regard et à l'émotion. De plus le STS serait bien sensible aux aspects changeant d'un visage. En effet, des lésions bilatérales dans la région du STS n'altèrent pas les performances lors d'une tâche "match-to-sample" de

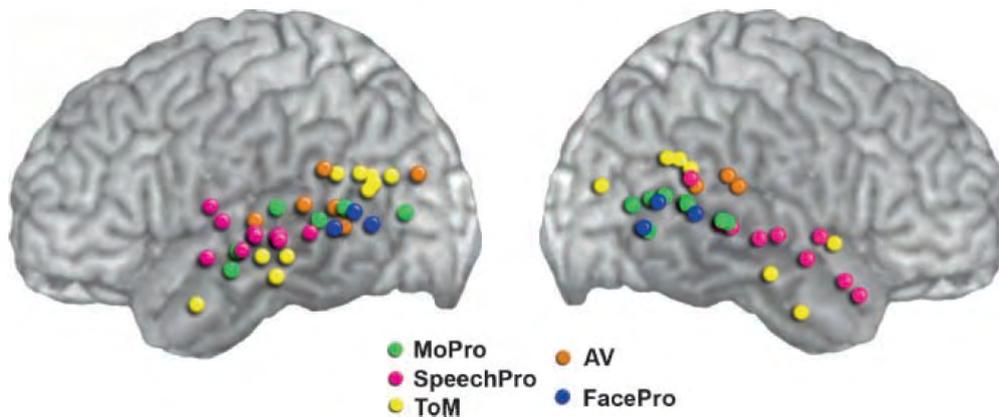


FIGURE 2.6 – Topographie des activités attribuées au STS. En vert, la région impliquée dans le traitement des mouvements biologiques. En rose, la zone activée dans les processus de traitement du langage. En jaune, la région associée à la théorie de l'esprit. Enfin la partie postérieure est associée à l'intégration audiovisuelle (points orange) et au traitement des visages (points bleus). Issu de la revue de Hein et al [171].

reconnaissance des visages. Néanmoins, ces lésions bilatérales affectent grandement les performances de discrimination du regard [193].

La partie postérieure du sillon temporal supérieur a été décrite comme répondant plus fortement aux mouvements biologiques (points lumineux ayant la même configuration qu'une personne qui marche) qu'à des mouvements dénués de sens. De plus, certaines études ont montré une augmentation de la réponse hémodynamique sur présentation de mouvements de la main seulement quand ceux-ci sont dirigés vers un but (prendre sa tasse à café). Ces résultats indiquent une implication du STS dans des fonctions dépassant l'aspect simplement perceptuel du mouvement humain ou du mouvement des parties du corps, mais qui traitent l'information en vue d'une intention, de la fonction sociale de ces mouvements (en lien avec la notion de "mentalizing").

De part ces nombreux rôles, nous tendons vers une topographie des activités du STS. Cette topographie peut être observée dans la Figure 2.6. Nous retrouvons les processus liés au traitement du langage, au traitement de la direction du regard, mais également dans le traitement des expressions faciales. Nous pouvons donc argumenter en faveur d'une spécificité régionale du STS pour l'ensemble des fonctions qui lui sont attribuées.

Dans les aires précédemment citées, à savoir la FFA, l'OFA et le pSTS il est possible de déceler une élévation bilatérale de la réponse à des visages. Cette élévation est détectable dans chacune de ces aires individuellement. Néanmoins, si on contraste entre des présentations de visages et d'objets, la réponse dans l'hémisphère droit va prédominer [292]. La Figure 2.5 illustre ces propos. On retrouve une plus forte activation en réponse à des visages des aires occipito-temporales bilatérales, avec une prédominance de l'hémisphère droit [194].

Au total, ces études fondamentales révèlent que, l'amplitude des réponses neuronales dans le réseau ventral du traitement des visages, est globalement plus élevée pour les visages que pour les objets usuels. L'activité de ces aires est donc liée à la perception des visages. Toutefois, l'amplitude de la réponse est modulée à la fois par des propriétés de bas niveau telles que la position des caractéristiques faciales, et la taille du visage présenté, mais également par des facteurs top-down comme l'attention [154].

## **Aires Frontales et Réseau sous-cortical**

En dernier lieu, des aires frontales sont recrutées pour des aspects plus complexes des processus de traitement des visages. Nous ne sommes plus au niveau basique de détection faciale, ou encore d'identification individuelle. Le Cortex Préfrontal Ventro-Médian ou VMPFC est impliqué de façon prépondérante dans l'acquisition d'un savoir social et moral durant le développement. Des lésions dans le VMPC résultent en un déficit des émotions sociales, un fonctionnement social atypique dans le monde réel et un biais anormal pour faire des jugements moraux basés uniquement sur l'utilité de l'action lorsqu'il y a conflit entre émotions morales et considérations rationnelles [3]. En d'autres termes, le VMPFC serait à la base des processus de l'empathie, du système de "mentalizing" et des jugements moraux. Le cortex préfrontal et orbitofrontal serait alors davantage impliqué dans le raisonnement social et permettrait d'adapter nos comportements. Ces aires de haut niveau ne sont activées qu'en fonction de la demande de la tâche.

Les grandes régions cérébrales citées précédemment sont des aires majoritairement corticales. Or, il existerait un réseau sous-cortical de traitement des visages également appelé le réseau rétino-tectal ou réseau extragéniculé. Ce réseau comprend des aires comme le colliculus supérieur, le complexe du pulvinar et le complexe amygdalien avec de nombreuses projections vers le cortex visuel dorsal [187]. Le colliculus supérieur va recevoir des afférences directes par les voies magnocellulaires. Ces voies conduisent l'information de façon très rapide et déterminent notre sensibilité aux mouvements rapides en périphérie du champ visuel. De plus, cette voie magnocellulaire répond à des stimulations sur la base des basses fréquences spatiales (LSF pour Low Spatial Frequency), de la luminance et du contraste [187]. Le noyau visuel du pulvinar va être également en lien avec le système visuel cortical. Nous retrouvons des liens entre le pulvinar et le colliculus supérieur via la voie magnocellulaire, mais également des liens avec les aires visuelles, primaires (V1 et V2) et secondaires (V3 et MT).

Le rôle de ce réseau sous-cortical reste encore à approfondir. Ceci étant, une possibilité est que, les stimuli faciaux activant le mieux le réseau sous-cortical seraient ceux se discriminant le mieux par de basses fréquences spatiales (LSF). Par exemple, un visage exprimant la peur augmente l'activation du réseau sous-cortical et cortical. Un visage de peur implique une bouche et des yeux ouverts, ce qui augmente les LSF et par

conséquent, se retrouve mieux discriminable par le réseau sous-cortical [187]. Le réseau sous-cortical favoriserait le traitement des informations à faibles fréquences spatiales et participerait à attirer notre attention vers des expressions faciales émotionnelles [253].

En résumé de cette section, le traitement des visages fait intervenir une multitude d'aires cérébrales distribuées au sein du cortex (Figure 2.4). Toutes ces aires travaillent en synergie afin de parfaitement et efficacement traiter au niveau individuel le grand nombre de visages différents. Ce réseau important nous permet d'interagir avec nos semblables et de comprendre rapidement et efficacement les indices sociaux. Nous pouvons toutefois définir les trois zones essentielles que sont la OFA, la FFA et la partie postérieure du STS. Nous les retrouvons toutes les trois dans le système "core" défini par Haxby. Les autres régions cérébrales ne seront qu'indirectement activées par les visages, que ce soit pour traiter les émotions, l'état d'esprit ou les intentions des autres.

### 2.3.3 Les principaux modèles théoriques

Nous pouvons considérer le traitement des visages sous deux aspects : soit nous parlons de perception des visages *stricto sensu*, et dans ce cas, le modèle de Haxby en 2000 sera cité [170], soit nous faisons référence à la reconnaissance des visages (familiers) interprétée par le modèle de Bruce et Young en 1986 [50]. Ces deux modèles complémentaires sont les plus utilisés dans le cadre du traitement des visages. Le premier est une vision cérébrale du traitement des visages, puisque chaque aire est associée à une action précise. Le second est une vision psychologique du traitement des visages avec des modules spécifiques à un certain aspect du traitement. Dans cette section, je détaillerai ces 2 modèles précurseurs, qui font partie aujourd'hui, des modèles les plus cités dans la littérature.

L'un des premiers modèles expliquant la reconnaissance des visages, est le modèle de Bruce et Young en 1986 [50]. Ce modèle est avant tout une représentation hiérarchique du traitement de l'information et tente d'apporter une explication aux mécanismes entrant en jeu lors de la reconnaissance de visages familiers. Ce modèle explique que les premières étapes du traitement permettent le stockage des caractéristiques invariantes structurales d'un visage perçu (âge, ethnie, genre). Ce codage des informations basiques permet d'élaborer une représentation globale d'un visage. Nous stockons alors ces informations en mémoire dans des "unités" spécifiques appelées les "URF" ou Unités de Reconnaissance Faciale. Les informations stockées dans les URFs permettraient alors de reconnaître un visage sous différentes conditions (changement de point de vue, sous différentes luminosités, avec des expressions émotionnelles). En d'autres termes, d'un seul visage nous allons enregistrer dans une URF spécifique un grand nombre d'informations complémentaires qui nous permettra, par la suite, de reconnaître ce même visage quelque soit la situation.

L'étape suivante concerne la familiarité du visage présenté. Elle dépend de la force

du signal issu de l'URF spécifique, celui-ci étant traité par le système cognitif. La force du signal est dépendante du degré de ressemblance entre la description stockée dans l'URF et l'encodage issu des caractéristiques structurales du visage présenté.

Enfin les dernières étapes font intervenir les Noeuds d'Identité de la Personne ou NIP. Chaque individu connu a son propre NIP contenant des codes sémantiques spécifiques sur l'individu. Ces NIPs nous permettent par la suite d'avoir accès au Noms de cet individu. Une URF répondra quand un visage approprié de la personne sera vu (quelque soit le point de vue), mais ne répondra pas à sa voix ou à son nom, à la différence des NIPs qui ont des réponses plurimodales (visuelles, auditives, sémantiques). Les NIPs n'interviennent plus alors comme participant à la reconnaissance du visage mais comme contribuant à la reconnaissance de la personne.

En 2000, Haxby propose un modèle expliquant le traitement des visages dans leur globalité. Il n'est plus focalisé sur le recollection des informations nécessaires à l'identité de visages familiers [170] mais davantage sur le traitement cérébral des informations perçues.

Ce modèle est divisé en deux sections anatomiques et fonctionnelles. La première, ou système "core", permet le traitement des caractéristiques basiques des visages, les aspects invariants (configuration spatiale) ainsi que certains éléments faciaux labiles (direction du regard, mouvements des lèvres).

La seconde section est le système "étendu" ou "extended system" qui englobe un large panel d'aires cérébrales comme le cortex auditif, le cortex limbique, ou encore l'amygdale. Ce système est activé en fonction de la demande de la tâche. En fonction du type de stimuli présentés, nous aurons l'activation du cortex cingulaire pour la perception des émotions. Ce modèle sous-entend que ces parties du modèle ne sont pas obligatoires pour traiter un visage mais que l'ensemble permet de traiter efficacement l'intégralité des caractéristiques faciales.

La Figure 2.7 est la représentation schématique tirée de la publication originale de Haxby en 2000. Nous retrouvons bien les deux sections, à gauche le système cœur (core), et à droite le système étendu (extended). Nous pouvons remarquer que de fortes interactions sont présentes entre les deux systèmes impliquant que des interactions entre ces aires permettent un traitement efficace et rapide des visages. Par ailleurs, les aires cérébrales exposées, ici dans ce modèle, seront détaillées dans la section suivante.

Ce modèle de Haxby a subi une révision de la part de Rossion en 2008 [288]. La structure générale de ce modèle n'est pas touchée, mais les principaux changements sont situés au sein du "core system". Selon Bruno Rossion, il y aurait 2 voies distinctes au sein de ce système. La première serait une voie directe entre les aires visuelles primaires et la FFA sans passer par la OFA. Cette voie directe rapide serait activée quand nous catégorisons un stimulus comme un visage ou lors de tâche de détection faciale. La deuxième voie, plus lente, serait impliquée dans l'individualisation d'un visage par rapport à un autre, donc au traitement de l'identité. Cette dernière reposerait sur des

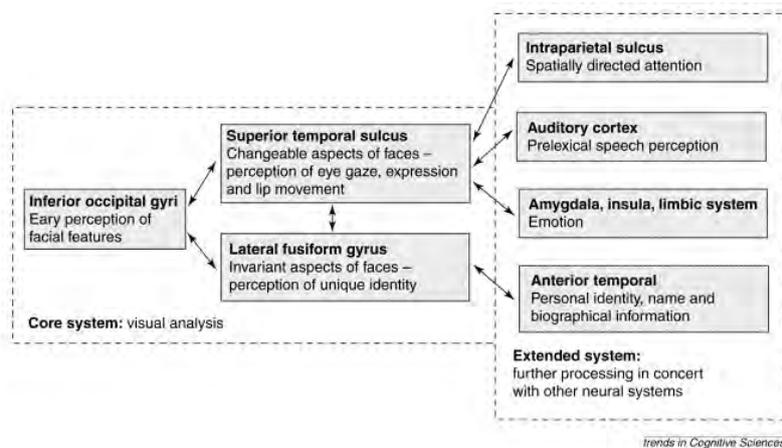


FIGURE 2.7 – *Modèle du traitement des visages proposé par Haxby en 2000 [170]. Ce modèle divise le traitement cérébral des visages en deux parties : le "core system" qui traiterait les aspects invariants et l'"extended system" qui s'activerait en fonction de la tâche dans laquelle le sujet est impliquée.*

boucles feedback entre la OFA et la FFA et permettrait un traitement beaucoup plus fin des informations. Cette découverte fut possible grâce à la patiente PS qui présentait une lésion dans le gyrus occipital inférieur droit (IOG, dans lequel se trouve la OFA). Ces résultats en IRMf ont montré qu'elle avait une activation préférentielle du gyrus fusiforme en réponse à des présentations de visages. Ceci signifie que, bien que la OFA soit nécessaire à un traitement optimal des visages, elle n'est pas obligatoirement une région charnière du réseau cortical de traitement des visages [288].

### 2.3.4 Perception et traitement holistique

La perception des visages est un thème qui aujourd'hui encore, représente une part importante de la recherche sur le domaine. Percevoir un visage, c'est avoir une quantité importante d'information sur une tierce personne, comme son genre, son âge, son ethnie mais également sur ces intentions et ses états mentaux (je vous renvoie à la section sur la théorie de l'esprit). Il semblerait que la perception d'un visage dépende des représentations prototypiques internes que nous avons pu acquérir au cours de notre vie [322]. Ainsi, Smith *et al* en 2012, ont demandé à des sujets d'indiquer sur des images de bruit blanc quand ils voyaient des visages (on leur disait que 50% des images étaient des visages). La subtilité de cette tâche réside dans le fait qu'aucune image de visage n'était présentée, le sujet devait alors utiliser ses propres représentations internes d'un visage afin de réussir la tâche. Ils ont alors pu mettre en évidence que dans 44% des stimuli présentés, les sujets indiquaient avoir perçu un visage, et que ceci se retrouvait dans la modulation des tracés EEG [322]. De part cette expérience intéressante, il semblerait que la perception des visages soit basée sur les représentations internes créées par la

multitude de visages perçus au quotidien depuis notre plus jeune âge.

Les visages sont-ils spéciaux ? C'est en tout cas une des hypothèses qui a été émise. Mais pourquoi alors pouvons-nous considérer ces visages comme à part ? D'une part, cela vient du fait que les visages sont vecteurs de quantités d'informations comme l'âge, le genre, l'ethnie, l'émotion, l'intention, toutes ces choses qui rendent ces visages excessivement spécifiques. Toutes ces informations ne sont pas présentes dans les objets. D'autre part, cela vient aussi d'une illusion connue décrite par Thompson en 1980 : l'effet Thatcher [341]. En utilisant des images de Margaret Thatcher modifiées, Thompson a pu mettre en évidence que les visages avaient une représentation canonique et une représentation spatiale bien précise. En effet, quand les visages sont présentés à l'envers, les modifications apportées à un visage sont difficilement perçues. Par ailleurs, quand ces mêmes visages étaient présentés à l'endroit, alors les modifications devenaient apparentes, voire grossières. La Figure 2.8 illustre parfaitement ces propos. Vous pouvez constater que sur le panel du haut, si l'on vous demande de dire si ces visages sont identiques ou non, vous pouvez très facilement être trompé et indiquer que ces deux visages sont similaires. Pour indiquer précisément et de façon sûre que ces visages sont différents, cela vous demandera un temps d'analyse beaucoup plus long. Néanmoins, sur les présentations du panel du bas, il n'y a aucune hésitation à avoir, ces visages sont bien différents (pourtant si vous retournez la feuille, vous vous apercevrez que ces sont les mêmes visages que ceux du panel du haut). Les sujets sains seront alors meilleurs à traiter les visages à l'endroit qu'à l'envers.

Le fait que nous soyons meilleurs à traiter des visages à l'endroit est, d'un point de vue expérimental, tester via l'effet d'inversion. Il consiste le plus généralement en des tâches d'appariement ou de reconnaissance de visages et cet effet se traduit par une augmentation des temps de réponse et des proportions d'erreurs commises plus fortes. Il semblerait que lorsqu'un visage est présenté à l'envers, il perd son sens "visage" et que son traitement devienne comme celui d'un objet classique, d'où la nécessité d'un traitement configural spécifique. De plus, l'effet d'inversion est nettement moindre sur d'autres types d'objets, renforçant la spécificité des visages en tant que stimulus spécial.

Enfin, un autre argument favorise la spécificité des visages. Malgré la grande variabilité des visages présents sur Terre, chacun est issu d'une configuration identique. Cette catégorie visuelle diverge des autres catégories car nous pouvons (ou devons) la traiter à un niveau individuel. L'expertise de traitement des visages prend alors tout son sens, puisque sans cette expertise, il nous serait difficile d'efficacement et rapidement identifier les visages et ses composantes. Sans cette expertise, reconnaître individuellement une personne représenterait une charge cognitive énorme pour notre cerveau, et serait énergivore et chronophage. Cette expertise se retrouve, d'une certaine façon, au niveau cérébral. La spécificité des visages a entraîné le développement de modules cérébraux spécifiques de leur traitement, reliés entre eux par un réseau complexe et étendu, réseau que nous avons abordé précédemment.

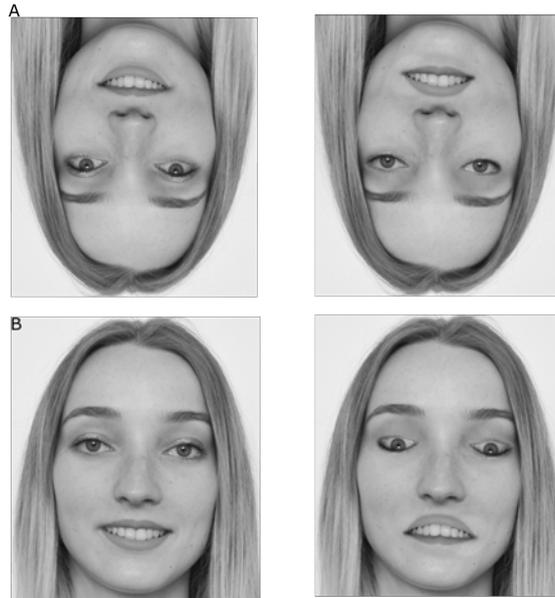


FIGURE 2.8 – Illustration de l’effet Thatcher décrit initialement par Thompson en 1980. A : présentation des visages inversés, avec à droite les yeux et la bouche qui sont conservés à l’endroit. B : les mêmes visages que dans le A mais présentés cette fois-ci à l’endroit. Là où sur les visages à l’envers, il peut parfois être difficile de dire que ces visages sont différents, en présentation canonique les différences sont évidentes.

### Les visages : une spécificité humaine ?

Nous avons vu que les visages représentaient un stimulus particulier pour l’Homme que ce soit au niveau cérébral que perceptif. Cependant qu’en est-il des autres espèces animales ? Les visages représentent-ils aussi une catégorie à part ?

Les primates sont probablement les animaux bénéficiant d’un traitement des visages le plus proche du notre et l’ensemble des espèces de primates testées est capable de reconnaître individuellement un visage. Par exemple, les chimpanzés semblent utiliser une approche configurale pour le traitement des visages, puisque leurs performances de reconnaissance sont sensibles aux effets d’inversion et aux manipulations des caractéristiques spatiales faciales [222]. Ces effets ont été largement décrits chez l’Homme, ce qui nous pousse à considérer que les chimpanzés auraient un traitement des visages assez similaire au notre. De plus, les chimpanzés ainsi que les macaques, sont en mesure de coordonner des mouvements faciaux avec des vocalisations acoustiques. De ce fait, ces espèces sont alors sensibles à la congruence audiovisuelle qui leur permet d’améliorer leur compréhension des signaux sociaux.

Chez les autres espèces de mammifères non primates, comme le mouton, il a été démon-

tré qu'ils étaient à même de reconnaître un autre mouton et ce, au niveau individuel. De plus, ils ont les capacités de reconnaître l'image d'un congénère même si les informations ont été réduites ou si l'image est présentée en petite taille [222]. De plus, comme chez les humains, les moutons ont une dominance hémisphérique droite dans le traitement de l'identification d'autres images de moutons.

Sur des aspects plus complexes comme la reconnaissance de son propre visage (corps), il semblerait que peu d'animaux soient en mesure que reconnaître leurs reflets dans un miroir. Les éléphants, les dauphins et les grands singes semblent les seuls à avoir cette habileté. En effet, lorsque l'on place une marque sur le corps d'un éléphant et qu'on le place devant un miroir, il est capable de se reconnaître et de retirer la marque qui ne lui appartient pas [222]. Au même titre que les éléphants, lorsque l'on met un point rouge sur un orang-outang, celui-ci cherchera à le faire disparaître lorsqu'il se verra dans un miroir. De façon plus surprenante, les pies seraient également capables de se reconnaître dans un miroir. Ceci est le signe que ces animaux perçoivent quelque chose d'anormal étant situé sur leur propre corps et qu'ils ont donc une représentation mentale d'eux-mêmes.

Il faut noter toutefois que l'évaluation du traitement des visages (simplifier au niveau de la reconnaissance) n'est possible que sur des espèces ayant une bonne acuité visuelle. Chez de nombreuses espèces qui n'ont pas de dominance visuelle, la reconnaissance de conspécifiques s'effectue par l'audition, voire par des vecteurs chimiques.

### **Traitement holistique**

L'effet d'inversion décrit précédemment conduit à une notion importante lorsque l'on parle de traitement des visages : il s'agit de la notion de traitement holistique. Il est défini comme la capacité à réunir un ensemble de caractéristiques en une représentation perceptive globale [288]. Ainsi, ce traitement holistique est particulièrement efficace pour la reconnaissance des visages et nous permet de retenir de façon rapide et précise des visages en mémoire. Par ailleurs, cette spécificité de traitement serait déjà présente chez les enfants, et ce dès l'âge de 4 ans et continuerait à se développer au cours de l'enfance et de l'adolescence [92].

Quand on parle de configuration faciale, il faut diviser les relations configurales en deux types. Tout d'abord, il y a les informations configurales de premier ordre. Ces informations selon Rhodes [276] peuvent être caractérisées de façon indépendante les unes des autres et peuvent être énoncées par un simple mot (exemple, le nez, la bouche, les yeux).

Ensuite, il est défini les informations configurales de deuxième ordre. Il s'agit des positions et des relations spatiales entre les différentes caractéristiques de premier ordre, par exemple la distance inter-oculaire, ou la distance entre le nez et la bouche. Ces relations

spatiales configurales de second ordre nous faciliteraient l'identification des visages. Ce traitement permettrait une meilleure discrimination des caractéristiques faciales dans lesquelles nous pouvons inclure les très fins mouvements inhérents aux émotions faciales. Enfin, nous avons les caractéristiques de haut rang. Ces caractéristiques sont dépendantes de l'ensemble des caractéristiques précédentes. Elles vont nous renseigner, entre autre, sur l'âge, le genre, l'ethnie. Par exemple, l'âge est la résultante de plusieurs caractéristiques bien précises comme des cheveux blancs, des rides, des tâches de vieillesse... [276]



FIGURE 2.9 – Les images du haut, panel A, en noir et blanc sont appelées les *Mooney Faces*, que l'on perçoit en tant que visages à l'endroit mais pas quand elles sont à l'envers (Panel B). En couleur, panel C, les visages du peintre Giuseppe Arcimboldo, constitués de fruits et de légumes, mais qui ont comme forme globale celle d'un visage ; présentées à l'envers dans le panel D. Issu de la revue de Rossion et al [293].

L'inversion affecte le traitement de différents types d'informations. Premièrement, elle perturbe le traitement des informations configurales dites de deuxième ordre qui sont essentielles dans la reconnaissance des visages (il s'agit des relations spatiales fines entre les traits faciaux). Ces configurations sont particulièrement sensibles aux transformations verticales engendrées par l'inversion d'un visage [289]. C'est probablement pourquoi il est très difficile de reconnaître les visages lorsqu'ils sont présentés à l'envers. Deuxièmement, elle perturbe le traitement des informations configurales dites de premier ordre. Ces informations correspondent à l'arrangement de base des principaux

traits de tous les visages : deux yeux, au-dessus d'un nez, lui-même au-dessus d'une bouche. Ainsi, l'inversion des visages altérerait également le traitement holistique des visages. En effet, afin de créer une perception globale, nous avons besoin d'un champ perceptif (face perceptual field) large nous permettant de capter l'intégralité des caractéristiques d'un visage. Or, l'inversion affecte fortement le champ perceptif en le diminuant, ce qui nous contraint à favoriser une approche locale pour notre traitement visuel [289].

Sur la Figure 2.9, plusieurs types de stimuli peuvent induire à percevoir un visage. Cette perception repose avant tout sur une représentation globale des informations présentes sur l'image. Dans le panel du haut, des Mooney Faces (des images en contraste de noir et blanc) sont illustrées qui, lorsqu'elles sont présentées à l'endroit, peuvent induire la perception d'un visage. Ces mêmes images, lorsqu'elles sont présentées à l'envers (panel B) ou encore de façons découpées (panel E) perdent leur notion de visage. Il en va de même pour les peintures de Giuseppe Arcimboldo (panel C) qui, dans leur globalité, reprennent les formes caractéristiques d'un visage (Figure 2.9). Le fait de voir un visage repose sur notre capacité à traiter les informations de façon globale, en un percept unifié. Si l'on s'attarde davantage sur les détails des peintures d'Arcimboldo, il sera possible d'apercevoir que ces peintures sont composées de fruits et de légumes. Il semblerait que le traitement analytique, par caractéristiques, soit plutôt bien préservé pour les visages inversés (dans le cas des peintures, même à l'envers on peut toujours percevoir les légumes), mais la perception d'un visage comme un tout est altérée par l'inversion. Pour les visages, cette étape analytique fine, ne fait plus partie du traitement holistique, mais intègre les processus d'une analyse par caractéristique importante pour l'identification d'un visage.

Le test des visages composites est un des tests les plus utilisés quand on veut tester les capacités de traitement holistique d'un participant. Ce test consiste à présenter des stimuli de visages divisés en deux moitiés. Ces deux moitiés peuvent provenir du même visage ou d'un visage différent, qu'il soit connu ou inconnu. La présentation se fait en plusieurs versions, les moitiés étant soit alignées soit décalées et/ou les visages peuvent être en présentation canonique ou inversée. La tâche consiste alors à indiquer si deux moitiés faciales supérieures sont identiques. Les résultats obtenus sont excessivement réguliers entre les différentes expérimentations. Ils se traduisent par un allongement des temps de réponse et une diminution des performances de réussite. L'illusion des visages composites crée la sensation que les moitiés supérieures sont différentes, ce qui n'est pas, bien évidemment, toujours le cas (Figure 2.10). La régularité dans les résultats, ainsi que l'effet induit par cette tâche, ont conduit les chercheurs à considérer l'effet des visages composites comme un indicateur de la perception holistique.

Grâce au traitement holistique, les jugements de la moitié faciale cible seront altérés par les changements causés par l'autre moitié faciale lorsque les visages sont à l'endroit et les moitiés alignées. Cet effet disparaît lorsque les moitiés ne sont plus alignées ou

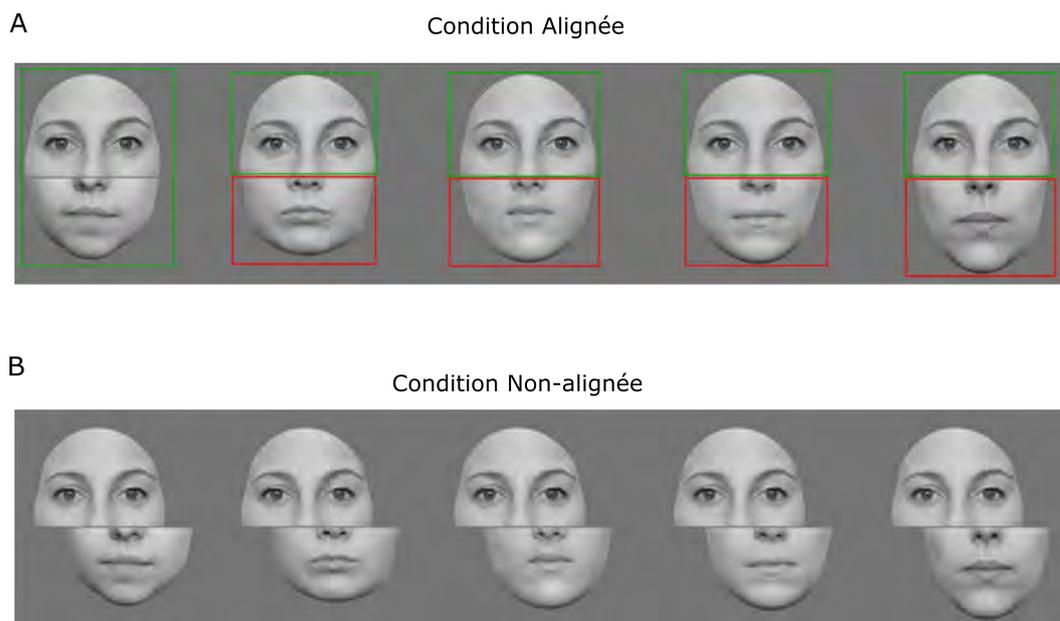


FIGURE 2.10 – *Illusion des visages composites*. Panel A : le premier visage en vert est le visage cible. Puis on lui attribue différentes moitiés inférieures (représentées par les rectangles rouges). Lorsque les moitiés inférieures changent, nous avons alors l'impression d'un nouveau visage, d'un nouveau percept unifié, la moitié supérieure semble elle-aussi différente. Or celle-ci est strictement identique entre les 5 présentations. Panel B : les mêmes moitiés faciales qu'utilisées dans le panel A mais présentées de façon décalées. L'illusion de l'apparition d'un visage composite n'est plus présente. Il est alors beaucoup plus simple d'indiquer que les moitiés supérieures sont identiques. Issu de la publication de Rossion et al [290].

encore lorsque le visage est présenté à l'envers [290]. L'effet des visages composites peut servir d'indicateur à la présence de troubles du traitement des visages. Par exemple, dans certaines pathologies comme la prosopagnosie congénitale, ou encore dans les troubles du spectre de l'autisme, la perception holistique serait altérée à la fois pour les visages mais également pour les objets [87]. Néanmoins, la corrélation entre la puissance des capacités holistiques et les performances de reconnaissance faciale ne fait pas consensus. Il semblerait que posséder une bonne intégration holistique soit un avantage pour la reconnaissance faciale, mais ne soit pas nécessaire [290].

Le traitement global d'un visage peut aussi être appréhendé par la Part-Whole Task. Dans cette tâche, on demande aux participants d'indiquer si des parties isolées (par exemple des yeux) appartiennent à un visage présenté dans sa globalité. Les résultats indiquent que la perception des parties du visage est plus précise lorsque le visage est entier à l'endroit que lorsque les parties sont présentées séparément. Ceci peut traduire le fait que les éléments constituant un visage ne sont pas perçus isolément mais comme une intégration dans une unité visuelle plus large qu'est le visage. L'effet part-whole

est dirigé par une augmentation des performances dans la condition globale (visage normal), alors que l'effet composite repose sur une augmentation du nombre d'erreurs dans la condition alignée [275].

En résumé, pour qu'un visage soit traité de façon holistique, il faut qu'il y ait une continuité dans les caractéristiques, une uniformité. Lorsqu'un visage va perdre sa "visagité", c'est à dire son sens de visage en tant que stimulus visuel, il sera alors traité de façon analytique, caractéristique par caractéristique. Ainsi de nombreuses études ont utilisé un ensemble de manipulations qui brisent l'intégrité d'un visage et le regroupement global que nous utilisons grâce à notre expertise. Par exemple, le test des visages composites en condition non-aligné casse l'uniformité du visage (en décalant la moitié supérieure de la moitié inférieure). Il est possible aussi d'augmenter la distance entre les caractéristiques ou d'inverser le sens du visage pour mettre en évidence un traitement global [87].

Comme évoqué en introduction de cette section sur la perception des visages, l'hypothèse dite du "holistic template-matching" définit que nous nous basons sur un template personnel afin de reconnaître un visage. Le traitement des informations faciales provenant d'une image de visage à l'endroit ou à l'envers est alors comparé à un template de visage à l'endroit [136]. La perception holistique est fortement dépendante des représentations internes. La puissance de l'effet composite augmente pour les catégories de visages humains du type morphologique le plus fréquemment rencontré ou par exemple, pour les visages appartenant à la même ethnie que l'observateur [290]. Plus le visage présenté va s'éloigner de notre prototype personnel, plus il sera difficilement reconnaissable parmi d'autres visages. Ceci permettrait d'expliquer pourquoi nous sommes sensiblement moins bons à mettre en relation deux visages lorsque ceux-ci sont présentés à l'envers ou lorsqu'ils sont trop éloignés des visages fréquemment rencontrés (d'ethnie différente).

Enfin, le traitement holistique des visages accentue le fait que la perception faciale est un processus dans lequel plusieurs types d'informations interagissent de façon dynamique tout au long du temps pour former une représentation unifiée [9]. Les premières informations disponibles sont grossières puis s'affinent à mesure que l'information remonte la hiérarchie des aires corticales, définissant ce que certains ont appelé l'hypothèse de l'analyse "coarse-to-fine", de la simple détection faciale à la reconnaissance fine des émotions [9].

### **2.3.5 Les composantes de perception**

Percevoir un visage induit, au niveau cérébral, une réponse précoce que l'on peut mesurer au niveau du scalp par enregistrements EEG. C'est ainsi, que des chercheurs ont mis en évidence l'apparition d'un pic positif entre 150 et 210 ms après la présenta-

tion d'un visage qu'ils ont appelés la P2 vertex<sup>2</sup> ou VPP (Vertex Positive Potential). Cette onde est plus fortement induite (amplitude plus forte et latence plus courte) en réponse à la présentation de visages qu'à n'importe quelle autre catégorie d'objets. Des travaux ultérieurs ont tenté de définir à quels processus du traitement des visages cette VPP correspondait. Les auteurs ont ainsi pu mettre en évidence que la VPP répondait préférentiellement aux visages et qu'elle refléterait notre capacité à percevoir un stimulus visuel en tant que visage, en présentation canonique à l'endroit. En d'autres termes, la VPP est une réponse cérébrale, à une étape relativement précoce (seulement 150ms après l'apparition du stimulus), mais déjà complexe, de la perception de configurations faciales globales, voire d'encodage structural des visages [184]. Enfin, contrairement à d'autres composantes EEG, la VPP n'est pas toujours modulée pas des transformations diverses apportées aux visages. Enfin, elle n'est pas sensible à la familiarité des visages, ni à leurs expressions émotionnelles [18]. Néanmoins, sa latence est retardée par l'inversion des stimuli qu'ils soient des visages ou des voitures. De plus, l'amplitude de la VPP est identique entre la présentation d'un visage ou d'un mot. Ceci a conduit certains auteurs à définir la VPP comme un reflet de notre expérience pour certains types de stimuli visuels et que son amplitude sera d'autant plus importante que notre expérience sera grande [296].

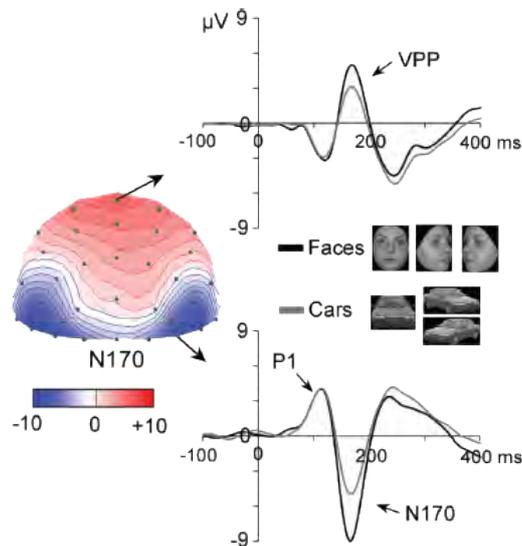


FIGURE 2.11 – *Tracé EEG des différentes composantes liées aux visages. On y retrouve en haut la VPP qui a un pic plus élevé en réponse à des images de visages que de voitures. En bas, la P1 et la N170 y sont présentées, toutes deux également plus importantes en réponse à des visages. Tiré des travaux de Rossion et al [296].*

2. point qui est situé au sommet du crâne

La P1 ou P100 est une composante positive qui voit son pic entre 90-100 ms après la présentation du stimulus au niveau des électrodes centrales et latérales (postérieures) et qui serait causée par l'activation des aires visuelles extrastriées ventrales [291]. Son amplitude serait maximale au niveau des sites occipitaux latéraux. Contrairement à la N170 qui est maximale sur les électrodes de l'hémisphère droit, la P1 semble bilatérale (Figure 2.13). Au même titre que le N170, la P1 est plus large en réponse à des visages qu'à tout autre type d'objets, des voitures par exemple.

La P1 serait le reflet du traitement de bas niveau (spectre d'amplitude, fréquence spatiale) propres aux visages, et leurs changements moduleraient en réponse la P1. Cette activité très rapide pourrait expliquer que nous sommes capables de détecter de façon rapide et précise des visages dans un environnement visuel à des latences de seulement 100 à 120 ms [84]. Alors, la P1 permettrait par la suite d'accéder à des représentations plus complexes d'un visage comme le fait que ce soit un visage familier, ou encore le traitement de l'émotion qui apparaît plus tardivement. En d'autres termes, de par son action précoce et sa modulation par des effets d'inversion, la P1 pourrait être le reflet du traitement holistique des visages.

En élargissant la zone d'analyse, il a été trouvé associée à la VPP (à la même latence soit environ 150 ms après la présentation du stimulus) et localisée au niveau occipito-temporal une déflexion négative, la plus connue dans le traitement des visages : la N170. Il s'agit d'une onde négative au niveau du tracé EEG aux alentours des 150-200ms et qui est caractéristique de l'identification du stimulus comme un visage.

Lorsque les visages sont transformés, par exemple en isolant, en masquant ou en supprimant certaines parties faciales (les yeux par exemple), l'amplitude de la N170 reste identique à celle en réponse à un visage normal. Elle peut même augmenter et ce tant que le stimulus est perçu comme un visage. Cet effet est également présent lorsque l'organisation globale des caractéristiques faciales est totalement changée (Figure 2.12). Cette observation suggère que l'apparition de la N170 reflète la représentation d'un stimulus en tant que "visage" au niveau du cerveau humain. Cependant, même si la N170 est présente en réponse à des visages transformés, sa latence est légèrement décalée (d'environ 10-20 ms) que ce soit par modification des caractéristiques faciales (les yeux, la bouche) ou par modification de la configuration globale (position des parties faciales les unes par rapport aux autres) [295]. Il est possible de voir sur la Figure 2.12 les types de stimuli induisant une large amplitude de la N170 (une réponse typique). Parmi ces stimuli on retrouve bien évidemment les photographies de visages. Néanmoins, curieusement, l'amplitude de la N170 semble être typique (bien que décalée temporellement) pour des images de visages ayant des parties manquantes, ou encore sur des schémas très basiques d'un visage, ou juste à la présentation de parties faciales isolées.

Il est possible qu'en l'absence de représentation normale globale d'un visage, nous puissions mentalement recréer un visage dans sa globalité. Par exemple, si on nous présente seulement les yeux, puisque nous connaissons parfaitement le prototype visage, alors nous sommes capables de replacer ces yeux en une représentation mentale com-

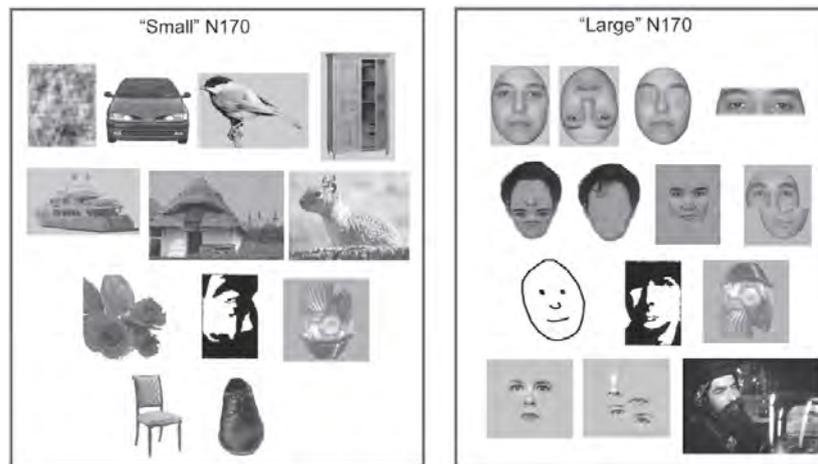


FIGURE 2.12 – Exemples de stimuli qui entraînent une réponse cérébrale marquée par une N170 à faible amplitude (panel de gauche) et une N170 à forte ou large amplitude (panel de droite) [295].

plète, ce qui se traduirait par une N170 d'amplitude comparable à celle d'un visage entier [291].

Par ailleurs, nous pouvons considérer la N170 comme une signature des visages. En effet, en utilisant d'autres types de stimuli (par exemple des voitures, ou des animaux), son amplitude est moindre et sa latence retardée. De plus, lorsqu'on présente des Mooney Face à l'endroit, la N170 est classique, ce qui n'est plus le cas lorsque ces mêmes Mooney Faces sont présentées à l'envers (Figure 2.12) [294]. Ces résultats peuvent être remarqués sur la Figure 2.13. Les tracés en pointillés qui correspondent aux images scrambled des visages et des voitures, n'entraînent quasiment aucune réponse au niveau cérébral (pour la composante N170). Les voitures induisent une réponse qui est moindre que celle d'un visage que l'on peut considérer comme maximale (visible au niveau du cercle rouge). Ceci renforce la notion que la N170 est liée à la perception des visages et des représentations de type "visage".

Cependant, quelle est l'aire cérébrale à l'origine de cette réponse ? Cette question est aujourd'hui encore sujette à débats. Certaines études ont avancé que la N170 serait le reflet de l'activité de la OFA plus que de la FFA alors que d'autres travaux ont prouvé le contraire. Par ailleurs, le STS selon certains auteurs, serait le candidat potentiel à l'origine de la N170. Du fait de son action et de son rôle dans l'analyse et le traitement des aspects changeants des visages (regard, mouvements labiaux, émotions), il a été associé à la production de la N170. Cette hypothèse provient du fait que la N170 est sensible à la direction du regard. Alors la N170 serait le reflet du fonctionnement d'un module spécifique dans la détection des yeux et dans le traitement de la direction du regard [18] comme par exemple le STS. Si l'on considère le traitement des visages

comme hiérarchique, alors les premières étapes de traitement de l'information serait pour la OFA et correspondrait à la P1, et qu'ensuite l'étape ultérieure atteindrait la FFA, qui engendrerait la N170 et ainsi de suite. Tout ceci reste purement spéculatif. Pour conclure, la proximité des ces aires les unes par rapport aux autres ainsi que la faible résolution spatiale en EEG doivent en partie expliquer ces résultats contradictoires [295].

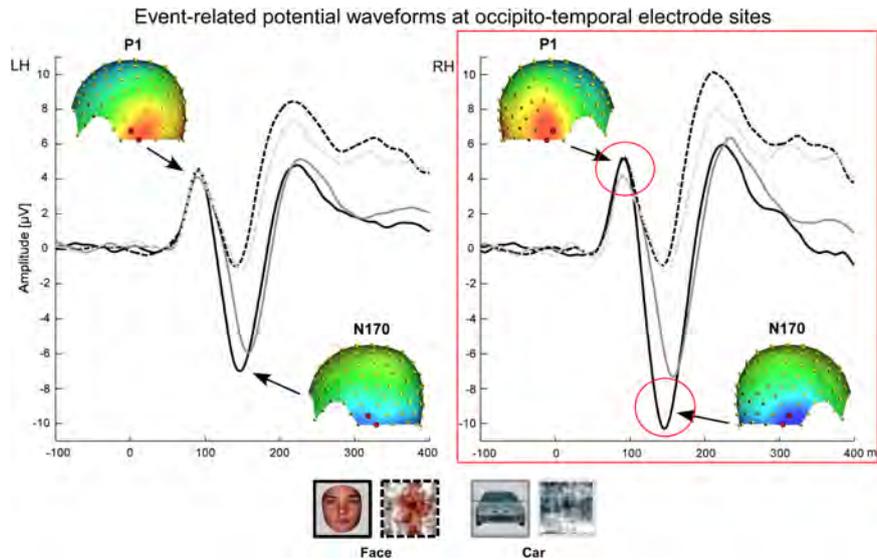


FIGURE 2.13 – Enregistrements moyens des potentiels évoqués en fonction des différents types de stimuli. À gauche, nous avons les réponses des électrodes occipito-temporales gauche, et à droite, dans l'encadré rouge, celles des mêmes électrodes côté droit. En noir, le tracé en réponse aux visages, en ligne noire pointillée, celui pour les images scrambled issues des visages, en gris, celui pour des images de voitures et en gris pointillé, les images "scrambled" issues de l'ensemble des images de voiture. Il est visible ici une modulation importante de la N170, qui est maximale à droite en réponse à des visages. Issu des travaux de Rossion et al [291].

Enfin, intéressons-nous aux composantes tardives du traitement des visages. La première, la N250, porte la notion de familiarité et apparaît vers 300ms. La N250 pariéto-occipitale, pourrait déjà indexer des étapes liées à la reconnaissance individuelle des visages. D'une façon plus communément admise, des activités de type N2 occipito-temporales, observées entre 200 et 300 ms ont été associées à l'activation des représentations en mémoire visuelle à long terme des visages connus. Il faut toutefois différencier cette N250 de la N250r, qui reflète la familiarité d'un visage suite à une répétition de ce visage. On ne peut pas parler de reconnaissance de visage familier pour cette N250r. Elle serait alors considérée comme faisant partie d'une mémoire incidente (implicite) des visages induite par la répétition de présentation d'un même visage. La reconnaissance

est considérée comme incidente lorsque le sujet n'est pas engagé activement dans une tâche de reconnaissance des visages déjà vus par rapport aux visages nouveaux. Alors, quand ce visage répété apparaît, il entraîne une réponse au niveau cérébral marquée par la N250r.

Dans le cadre du traitement des visages, les effets de longue durée observés, incluant des activités de type N400 et P600, pourraient refléter la mise en jeu des processus liés à la récupération d'informations sémantiques lors de l'identification de visages familiers. Ces activités pourraient être le reflet des processus liés à l'appariement entre les stimuli présentés et les représentations des visages connus ou déjà vus en mémoire visuelle. En effet, la N400 est une mesure que l'on retrouve dans un large réseau d'aires, qui incluent le langage, le traitement des objets, des visages, des actions et des mouvements mais également dans les habiletés en mathématiques et la mémoire sémantique [209]. Initialement décrite dans le cadre du traitement du langage, la N400 est modulée par la manipulation de phrases grammaticales incorrectes et semblent moins importante en réponse à des mots aberrants [209].

La N400 serait en lien avec les mécanismes de la familiarité. En effet, que soit en mémoire incidente ou en réponse à des visages de célébrités, les réponses de la N400 sont plus amples que celles observées pour des visages inconnus dans les régions centro-pariétales [251]. L'effet d'inversion diminue drastiquement l'amplitude de cette onde, puisque l'identification précise d'un visage est sensiblement plus ardue lorsque le visage est présenté à l'envers. En résumé, le décours temporel du traitement de l'information (visage) débute par la N170, puis la N250r et enfin la N400 qui correspondent respectivement à l'encode structurel, puis à la reconnaissance faciale pour se terminer par le traitement sémantique associé à un visage [251].

Enfin, en lien également avec la familiarité, nous retrouvons une onde positive aux alentours de 600 ms après la présentation d'un stimulus, il s'agit de la P600. Cette dernière, semble correspondre à l'accès aux informations contextuelles sur le visage et plus largement sur l'objet présenté. En outre, la N400 et la P600 ne sont pas spécifiques aux visages, mais reflètent des processus importants dans le traitement de ceux-ci. Ces composantes rentreraient en jeu lorsque des informations sémantiques verbales ou non doivent être traitées au niveau cérébral et sont accessibles via la présentation visuelle d'un visage particulier (Figure 2.14). Si l'on considère le modèle de Bruce et Young sur la reconnaissance des visages, le fait de reconnaître un visage familier active un module plus large d'informations sur la personne. On pourrait supposer que la vue d'un visage connu active également un large réseau d'informations sémantiques (le nom : Mylene Famer, la profession : chanteuse) et contextuelles (je me souviens l'avoir vu en concert en 2013...) qui sont associées au visage de la personne présentée. Les deux composantes tardives du traitement des visages seraient davantage associées à des niveau de traitement plus élevés en lien avec les processus de la mémoire.

Il est difficile, bien souvent, de dissocier le traitement des visages de celui des expres-

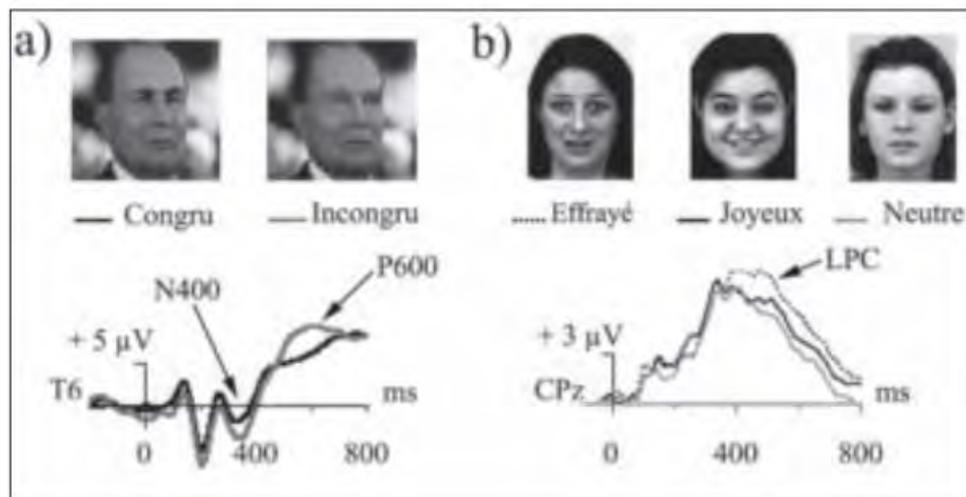


FIGURE 2.14 – A : Composantes EEG liées à la notion de familiarité. Dans cet exemple, les auteurs faisaient varier certaines caractéristiques faciales de François Mitterrand, et ils montraient qu’en condition congruente (visage classique), les ondes N400 et P600 étaient plus importantes. B : réponses tardives liées au traitement des émotions. On retrouve une augmentation de l’amplitude de la LPC en réponse à des visages effrayés, supérieure à celle observée pour des visages joyeux. Adapté du livre de Barbeau et al [18].

sions faciales. De ce fait, qu’en est-il du traitement des émotions au niveau cérébral ? Il a été retrouvé une augmentation de la positivité centrale qui a été renommée par la suite par certains auteurs en P300, en LPP (Late Positive Potential) ou encore en LPC (Late Positive Component). Cette onde a été observée en réponse à des visages exprimant une émotion comparée à une présentation de visages neutres. Par ailleurs, la présence de la P300 n’est pas retrouvée uniquement après la présentation de visages émotionnels. En effet, certaines études ont démontré que d’autres présentations chargées émotionnellement telles que des scènes ne comprenant pas de visages, ou encore des mots pouvaient induire une réponse similaire à celle produite par un visage émotionnel [359]. Il semblerait alors que les modulations de la P300 ne soient pas uniquement liées aux visages mais plus généralement à la perception d’un contenu émotionnel dans les stimuli de l’environnement [18]. De plus, si l’on regarde la Figure 2.14b, on peut s’apercevoir que l’amplitude de la LPC est plus importante pour les visages effrayés. Il a également été montré que la N170 pouvait être modifiée par l’émotion portée par un visage. Une émotion positive va faire apparaître la N170 plus précocement alors que des émotions négatives (surtout la peur) vont augmenter son amplitude [25]. Ce résultat montre que les émotions influencent notre traitement des visages ainsi que leur stockage en mémoire [359].

Au total, les activités liées à la reconnaissance des visages semblent mettre en jeu

des activités distribuées dans le temps, à partir de 250 ms environ. Ces activités refléteraient les différents processus liés à la reconnaissance de visages connus, mettant en jeu les représentations en mémoire visuelle des visages, ainsi que les mémoires épisodique et sémantique éventuellement disponibles sur les personnes. Cette distribution temporelle des activités corticales est parallèle à la distribution des régions cérébrales impliquées dans la reconnaissance des visages. Elle implique à la fois des régions temporales et des régions frontales.

### **Les composantes électrophysiologiques chez l'enfant**

Pour conclure cette section, nous allons nous intéresser aux réponses corticales chez les enfants. L'ensemble des composantes électrophysiologiques présentées précédemment étaient chez l'adulte sain. Il a été démontré que des analogies étaient présentes chez l'enfant. Dès le plus jeune âge, il a été retrouvé une onde négative qui représenterait le précurseur de la N170 adulte : la N290. Cette déflexion négative apparaît sur les électrodes postérieures et la latence de son pic variera entre 290 et 350 ms après la présentation du stimulus. Cette latence aura tendance à diminuer à mesure que l'enfant grandit [91]. Son amplitude est plus importante pour des visages au regard direct qu'au regard indirect, observée sur des nourrissons de 3 mois [126]. De façon similaire à l'adulte chez qui la N170 est modulée par la perception du regard, la N290 des enfants semble être également influencée par la direction du regard. Par la suite, vers l'âge de 4 ans, la N170 peut s'observer, cependant à des amplitudes plus faibles et des latences plus importantes que celle observées chez les adultes [91].

Par ailleurs, la maturation complète de la N170 est un processus lent. En effet, des études récentes ont montré que les composantes "N170-like" d'enfants de 12 mois sont moins spécifiques aux visages et se retrouvent modulées par d'autres type de stimuli [91]. Plusieurs résultats d'études d'ERP chez l'enfant (moins de 12 mois) ont ainsi révélé que les composantes électrophysiologiques durant le traitement des visages sont moins spécifiques pour les visages humains en présentation canonique que celles observables à l'âge adulte [91]. De plus, la réponse de la N170 à la présentation des yeux isolés, n'est observable qu'à partir de 11 ans. Une réponse similaire à celle d'un adulte pour les visages complets ne s'observe que très tard durant le développement (quasiment à l'âge adulte, vers 18 ans). Une autre observation atteste de l'évolution et de la maturation des processus de traitement. Il est souvent retrouvé chez les enfants une "N170-like" bifide. La première déflexion correspondrait à la N290 décrite chez les nourrissons de 12 mois, et la seconde serait la résultante de la N400. Ainsi, des auteurs ont proposé que la N170 adulte serait la fusion des deux composantes présentes dans l'enfance [340].

Ce développement lent et constant au cours de l'enfance jusqu'à l'âge adulte nous renseigne sur les processus liés à la perception des visages. L'émergence graduelle de la spécificité de réponse de la N170 est cohérente avec le fait que l'expérience induite

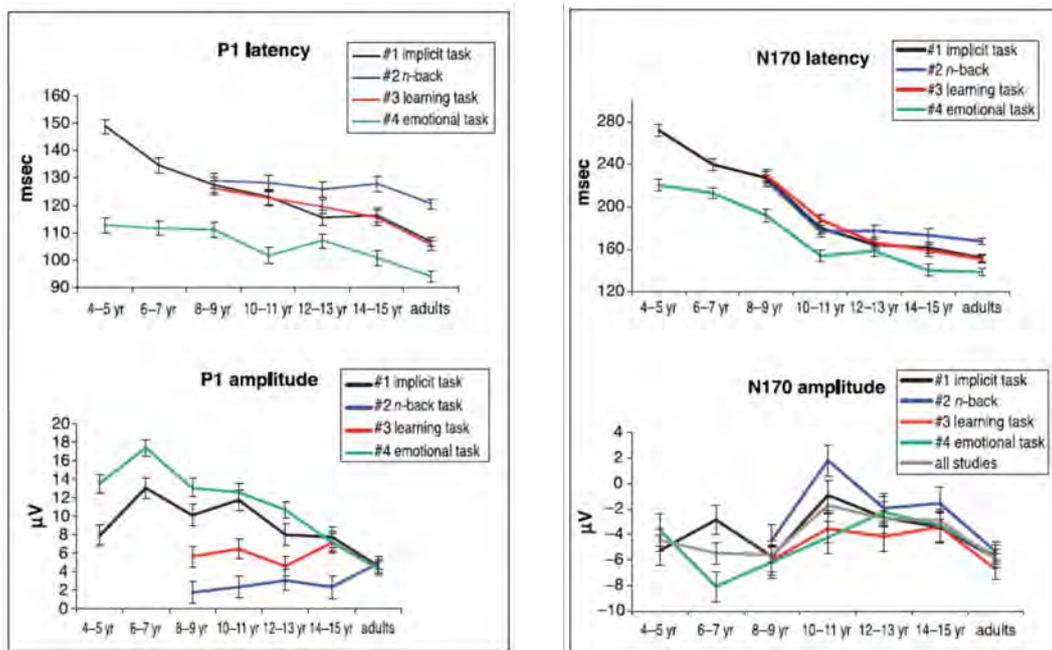


FIGURE 2.15 – *Evolution des 2 principales composantes électrophysiologiques du traitement des visages au cours du développement. La latence et l’amplitude de la P1 et de la N170 ont été étudiées pour chaque tranche d’âge en utilisant 4 tâches différentes. La première est une tâche implicite ne nécessitant pas d’attention pour les visages. La seconde, appelée ici n-back task est une tâche de reconnaissance des visages. La troisième est une tâche de mémoire et la dernière est liée aux processus émotionnels. On remarque dans ces 4 graphiques, qu’au cours du développement, les latences de la P1 et de la N170 diminuent. Pour l’amplitude, celle de la P1 diminue au cours du temps alors que celle de la N170 subit d’abord une forte diminution jusqu’à l’âge de 9 ans avant de brusquement ré-augmenter. Les plus fortes chutes sont observées avant l’âge de 11 ans. Adapté des travaux de Taylor et al [340].*

par la grande variabilité des visages joue un rôle primordial dans le développement adéquate des systèmes de traitement adultes [91]. Ces processus complexes ont besoin de mûrir et la réponse optimale adulte ne vient qu’avec l’expertise des visages. La Figure 2.15 nous montre l’évolution des amplitudes et des latences des deux principales composantes de la perception des visages. Il est possible de remarquer que les latences sont très importantes chez les plus jeunes enfants (4 ans minimum dans cette étude) que ce soit pour la P1 que pour la N170. Les amplitudes, elles aussi, subissent de grands changements, avec une forte diminution pour la P1. L’évolution au cours du temps de la N170 augmente dans un premier temps jusqu’à l’âge de 11 ans avant de subir une chute brutale [340]. De plus, dans cette étude, il est souligné que la difficulté de la tâche chez les plus jeunes enfants, semble influencer grandement les latences et les amplitudes. Ces auteurs ont ainsi pu mettre en exergue trois principaux facteurs qui influent sur la latence du traitement précoce des visages dans l’enfance : un effet de l’âge (sous-

tendu par le développement et la maturation cérébrale), un effet de la demande de la tâche (difficulté, reconnaissance, émotion) et un effet du type de stimuli (canonique vs inversé) [340]. Enfin, les plus importants changements sont observés avant l'âge de 11 ans ce qui signifie qu'avant cet âge, nous serions dans une période critique pour les processus de traitement des visages.

La P1, serait observable à partir de 4 ans, avec des latences plus courtes en réponse à des visages comparés à des objets, également sensible à l'inversion des visages (bien que ce dernier point ne soit pas retrouvé dans toutes les études) [91]. Sa latence ainsi que son amplitude diminueront au cours du développement de l'enfant. Enfin, elle est sensible à l'effet d'inversion des visages dès l'âge de 4 ans, reflétant déjà une certaine spécificité des visages à cet âge [340].

Plus tardivement, une composante négative centrale (ou Nc) est détectée chez des enfants de 6 mois. Cette déflexion négative maximale au niveau des électrodes fronto-centrales apparaît entre 400 et 800 ms après la présentation d'un visage. En utilisant un paradigme de type odd-ball, il a été démontré que cette onde était sensible à la probabilité d'apparition d'un stimulus, et son amplitude tend à être plus forte pour les "événements rares" comparés aux "événements fréquents" [91]. Ce résultat est en lien avec des études en mémoire incidente chez l'adulte. De ce fait, la Nc infantile pourrait refléter le traitement de la familiarité des visages et correspondrait à la N250r adulte. Enfin, une onde lente positive est détectée approximativement 800 ms après la présentation d'un stimulus sur des enfants de 3 mois. Cette onde a été associée à des processus mnésiques chez les enfants et représenterait les mises à jour des informations perçues sur une personne, ce qui complète les représentations identitaires en mémoire. Dans un contexte de reconnaissance faciale, cette onde pourrait être le reflet de processus d'encodage afin de créer ou de modifier des représentations perceptives des visages familiers [91].

## **2.4 Exploration visuelle des visages et des scènes sociales**

### **2.4.1 Études princeps et exploration visuelle**

Nous avons vu précédemment que les visages étaient traités, au niveau cérébral, de façon très particulière. Ils représentent une catégorie visuelle à part et l'être humain a développé des mécanismes spécifiques aux visages. En plus de posséder des modules cérébraux qui lui sont propres, les visages et plus largement les scènes sociales, bénéficient d'une exploration visuelle, dans la population typique, bien précise. L'étude des déplacements oculaires ainsi que l'attention vers les visages a débuté à la fin des années 60 avec les travaux de Yarbus. Dans ces travaux, Yarbus proposait

plusieurs images de personnes, soit uniquement un visage, soit un corps dans sa globalité, voire une scène sociale (Figure 2.16). Il s'agit des premiers résultats démontrant que notre attention était principalement attirée vers les visages et plus précisément, vers les caractéristiques internes de ces visages. Ce résultat est notamment visible lorsque seul le visage est présenté ou lors d'échanges sociaux plus complexes. Yarbus a également pointé du doigt que l'exploration de scènes visuelles pouvait être fortement dépendante du contexte, en atteste la répartition du regard sur la photographie de l'enfant en Figure 2.16.B.

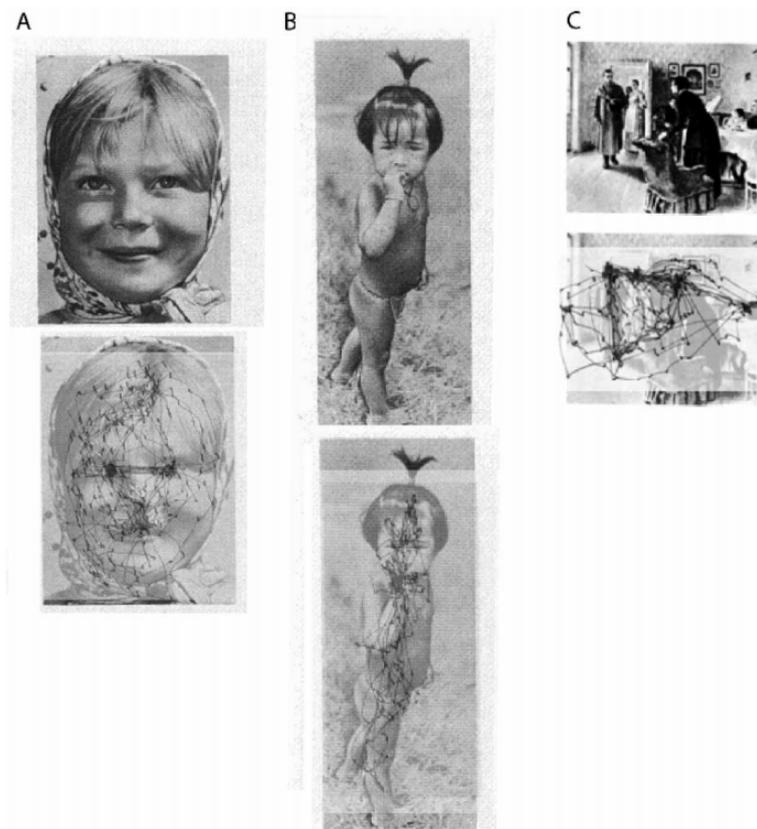


FIGURE 2.16 – Photographies utilisées dans la première étude d'exploration faciale de Yarbus dans les années 60. On remarque que les déplacements oculaires se font majoritairement vers la zone des yeux. Ces images sont issues des travaux de Birmingham et collègues [40].

Quelques années plus tard, le développement des techniques en eye tracking ont permis de valider ces résultats précurseurs. L'eye tracking est une méthode qui repose sur la réfraction d'un rayon infrarouge au niveau de la cornée. Grâce à des capteurs spécifiques et à l'angle d'incidence du rayon en retour, il est possible d'enregistrer précisément la localisation du point central du regard. Cette technique permet donc de

façon totalement non invasive, de refléter et d'indiquer les zones ainsi que les stimuli attirant notre attention. C'est ainsi que grâce à cette technique, des zones d'intérêt au sein d'un visage ont pu être définies. Par conséquent, lorsqu'il est demandé d'explorer librement un visage à un participant sain, il va automatiquement diriger sa première saccade vers les yeux<sup>3</sup>, puis, distribuer son regard entre les yeux, le nez et la bouche pour former le fameux triangle d'exploration faciale.

L'exploration des visages est également dépendante de certains facteurs qui influencent notre attention. Par exemple, une étude a montré l'importance de la culture et de l'ethnie dans l'exploration visuelle des visages. En effet, cette étude démontre que des sujets caucasiens regardent davantage les caractéristiques internes du visage et plus particulièrement les yeux. Par ailleurs, les sujets asiatiques, eux, regardent davantage le centre du visage, pour avoir "en quelque sorte" une vision globale du visage [182]. En plus de l'effet de l'ethnie, le statut social semble lui aussi influencer sur notre exploration faciale. Dans une étude parue en 2010, Foulsham et collaborateurs ont apporté de nouveaux résultats quant à un effet du statut social [132]. Dans un premier temps, ils ont demandé aux participants de juger du statut social hypothétique de personnes présentées lors de courtes vidéos. Puis, ils ont utilisé ces mêmes personnes lors d'une tâche d'exploration visuelle (toujours avec la présentation de vidéos montrant des interactions sociales) avec pour consigne, d'imaginer que le participant est entrain de travailler avec les personnes en vidéo, et d'indiquer avec qui le participant voudrait par la suite travailler. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que les personnes bénéficiant d'un statut social élevé étaient celles qui étaient le plus fréquemment et le plus longuement regardées par les participants, et ce même lorsque d'autres personnes sont échangent entre eux [132]. Ce résultat nous indique qu'une personne considérée comme importante, prestigieuse ou ayant de fortes connaissances (des rapporteurs de thèse par exemple), sera observée plus longuement. De plus, nous pouvons penser qu'en regardant une autre personne interagir et explorer les individus autour d'elle, nous puissions grâce à ce biais, avoir un indicateur des statuts sociaux des individus présents (puisque'une personne considérée comme ayant un statut social élevé sera davantage regardée). Tout ceci nous permettrait alors d'adapter nos interactions sociales en fonction des statuts sociaux supposés des personnes présentes.

Enfin, une influence du genre sur les comportements oculaires d'exploration faciale a aussi été rapportée. Bien que les deux genres regardent de façon prépondérante la région des yeux, les hommes ont tendance à regarder plus la zone de la bouche que les femmes. Quant à elles, les femmes ne se focalisent uniquement que sur les yeux [365].

Ces études ont ainsi permis de démontrer que l'exploration visuelle des visages, surtout lors de situations plus écologiques, était fortement dépendante d'une multitude de facteurs. Dans le paragraphe précédent, nous avons vu que l'ethnie, le statut social ou le genre, étaient des facteurs à prendre en considération lors de tâche en exploration

---

3. et plus particulièrement l'œil gauche du fait probablement de l'avantage de l'hémisphère droit dans le traitement des visages

visuelle. Nous pouvons penser également qu'en fonction de la consigne demandée aux participants, l'expérimentateur influence l'exploration visuelle d'un visage par un individu. Cette dernière réflexion a été démontrée par les travaux de Yarbus, qui enregistrait des profils exploratoires différents en fonction de la consigne donnée aux participants (par exemple : Donnez l'âge de personnages ; Retenez l'emplacement des objets et des personnages de cette scène). Par ailleurs, l'utilisation d'images statiques de visages ou de scènes dynamiques complexes, pourrait faire varier l'exploration visuelle. De plus, nous pouvons imaginer que lorsque les yeux sont inclus dans une scène complexe, ils ne soient pas la zone la plus regardée.

Pour répondre au mieux à ces interrogations, Birmingham et collaborateurs ont proposé une tâche visuelle d'exploration des scènes sociales, divisée en 4 séquences différentes [40]. Ce qui diffère entre ces différentes séquences est le contenu social (soit 1 ou 3 personnes) ainsi que les actions des personnages (soit la/les personne(s) est oisive, soit elle est impliquée activement dans une tâche). Ils ont ainsi mis en évidence que le regard des participants était dirigé vers la région des yeux des protagonistes, et que la fixation de cette zone augmentait avec le nombre de personnes dans la scène sociale (augmentation du contenu social) [40]. De plus l'effet d'attraction du regard vers la zone des yeux est plus marqué lors de présentations de personnes activement impliquées dans une tâche, une action.

Dans une étude ultérieure, la même équipe de Birmingham *et al* ont utilisé, non pas des images statiques, mais des scènes sociales dynamiques. L'idée de cette étude était de démontrer qu'en fonction de la consigne apportée aux participants, l'exploration visuelle de certaines zones était modulée. Dans ces travaux, ils ont explicitement demandé aux participants de rapporter, après la vidéo de présentation les intentions et les états mentaux des acteurs. Ils ont alors démontré que les participants dirigeaient automatiquement leur regard vers les yeux des personnes alors que dans la consigne, l'instruction ne mentionnait pas de volontairement se diriger vers la zone oculaire. Ceci pourrait traduire le fait que nous apprenons au cours du développement, que les yeux apportent des informations importantes, sur les états mentaux ou sur les intentions d'autrui, pour adapter nos interactions sociales [41].

Ainsi, ces deux études de Birmingham et collaborateurs, ont permis de détailler que les sujets normotypiques préfèrent regarder, de façon prédominante, la région des yeux, même lorsque les autres parties du corps sont visibles et que cet effet persiste lors de présentations de scènes sociales dynamiques. De plus, quand le contenu social augmente, les sujets sains portent automatiquement leur attention vers les yeux dans le but d'extraire des informations pertinentes pour comprendre l'échange social, et/ou les buts des individus présents. Par ailleurs, la présence physique d'un individu peut également influencer notre attention vers des indices sociaux. Laidlaw *et al* ont enregistré les mouvements oculaires ainsi que les orientations de la tête d'individus lors d'un échange avec une personne, qu'elle soit physiquement présente dans la pièce ou seulement au travers un écran. Ils ont montré que notre volonté de regarder un autre individu est for-

tement influencée par la présence physique de la personne. Ceci est perçu comme le fait que la personne, quand elle est physiquement présente, peut potentiellement s'engager dans une interaction sociale et donc, augmente notre capacité à diriger notre attention vers la personne [211]

## 2.4.2 La technique des "Bubbles"

Les techniques d'eye tracking se focalisent souvent, lors de leurs analyses, à la délimitation de zones d'intérêt ce qui restreint le champ d'exploration. De ce fait, en complément, la technique des "Bubbles" a permis de définir des zones faciales impactant les performances de catégorisation. De plus cette technique permet de directement lier les performances de catégorisation à la présentation et à l'étendue de zones faciales précises. Les participants devaient alors faire une simple tâche de reconnaissance en 3 parties : la première était une tâche de reconnaissance basée sur l'identité, la seconde était une tâche de discrimination du genre et la troisième portait sur la discrimination entre des visages neutres ou heureux. Pour ces tâches, les chercheurs ont utilisé le même set de 10 images de visages, 5 d'hommes et 5 de femmes. Lorsqu'ils ont quantifié qu'étaient les zones faciales utilisées pour effectuer ces tâches, les auteurs se sont assurés que les performances des participants étaient au-delà de 75%.

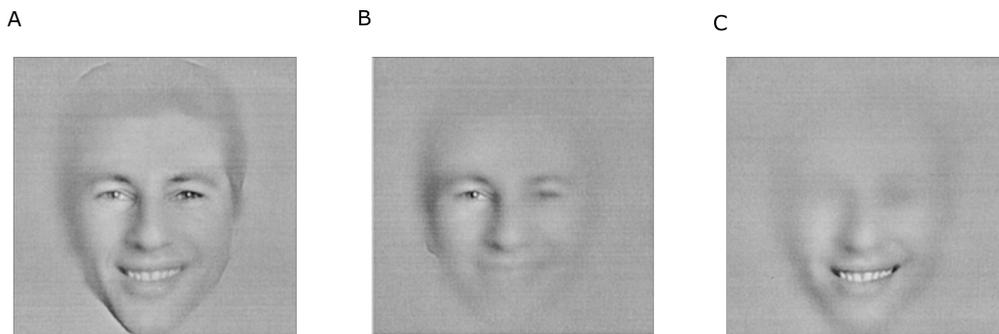


FIGURE 2.17 – Grâce à la technique des bubbles développée par Schyns et collaborateurs, il est possible de quantifier les zones d'intérêt au sein d'un visage permettant au moins 75% de réponse à la tâche demandée. A : zones d'intérêt importantes lors de la tâche d'identité. B : aires faciales nécessaires lors de la tâche de discrimination du genre. C : zone d'intérêt préférentielle lors de la tâche de reconnaissance d'expression faciale (ici neutre vs heureux). Adapté des travaux de Schyns et al [306].

La Figure 2.17 est une synthèse des résultats obtenus. Gosselin *et al* ont pu mettre en évidence que les participants utilisaient des zones bien précises afin d'obtenir des performances élevées aux 3 tâches de discrimination. Ainsi lors de la tâche de reconnaissance en Figure 2.17.A, les participants ont eu besoin d'une vue d'ensemble du visage avec des zones de plus fortes saillances comme les yeux et la bouche. Lors de la

tâche de discrimination du genre, les yeux ont été privilégiés, avec un avantage pour l'oeil gauche (Figure 2.17.B). Enfin, pour indiquer si un visage est neutre ou non, la zone de la bouche semble être essentielle, comme visible en Figure 2.17.C.

Dans une étude ultérieure, cette fois-ci focalisée sur les zones informatives pour la reconnaissance des émotions de base, Schyns et collaborateurs ont appliquée également la techniques des "Bubbles". La Figure 2.18 reprend les principaux résultats obtenus. Grâce à cette technique, ils ont pu mettre en évidence que les informations importantes (nécessaires pour reconnaître une émotion) ne sont pas portées par les mêmes zones faciales [321]. Ainsi, nous pouvons classer les émotions en différentes catégories : la première, celle des émotions reconnues grâce à la partie inférieure des visages comme la joie, la surprise et le dégoût. La deuxième catégorie est celle des émotions reconnues grâce aux informations situées dans la partie supérieure des visages comme la peur et la colère. La troisième, celle de la tristesse, semble nécessiter plus d'informations distribuées de façon étendue sur un visage.

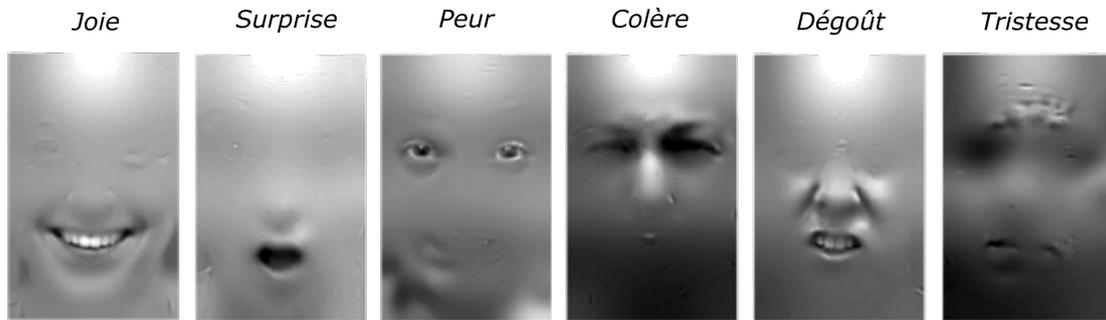


FIGURE 2.18 – *Toujours grâce à la technique des Bubbles développée par Schyns et Gosselin, il est possible de savoir où sont situées les informations importantes afin de reconnaître une expression faciale précise. Adapté des travaux de Smith et al [321].*

Ces résultats ont été confirmés par la suite dans une autre étude. En utilisant les 6 émotions de base définies par Ekman, Schurgin *et al* ont pu démontrer que l'exploration du visage et les zones faciales importantes pour la reconnaissance émotionnelle variaient en fonction de l'émotion portée par un visage [303]. Dans une expérience en deux temps, ils ont découvert que la joie est plus facilement identifiable quand les yeux sont masqués et que la bouche est visible. À l'inverse, il est plus facile de détecter la colère quand la bouche est occultée et les yeux visibles. Ceci est en lien avec les profils d'exploration visuelle essentiellement focalisés sur la zone de la bouche lors de la reconnaissance de la joie et sur les yeux lors de la reconnaissance de la colère [303]. Cette étude a donc permis de définir que certaines caractéristiques faciales étaient plus importantes que d'autres dans la reconnaissance d'émotion spécifique. Ainsi, la peur, la colère et la tristesse sont des émotions dont la reconnaissance est basée sur la moitié supérieure de visage (yeux

et sourcils). La joie, le dégoût et la surprise sont des émotions qui, à l'inverse, sont reconnues grâce aux parties inférieures des visages (la bouche notamment).

Comme vous pouvez le constater, les travaux de Schurgin sont venus confirmer les résultats obtenus par Schyns. La convergence de ces résultats nous indique que nos explorations visuelles et nos préférences du regard sont fortement dépendantes des émotions. Notre exploration faciale sera modulée par l'expression portée par un visage, et ce de façon totalement automatique et involontaire. Par conséquent, un visage exprimant la joie attirera le regard d'un individu sur la zone de la bouche, tout comme la surprise alors la peur et la colère attirera le regard vers la zone des yeux.

Les émotions faciales sont marquées par des mouvements brefs et uniformes de l'ensemble des muscles faciaux. Ces mouvements représentent alors les informations importantes, nécessaires pour comprendre et reconnaître l'émotion sur le visage d'un individu. De ce fait les résultats obtenus par Schyns puis par Shurgin, sont à mettre en lien avec ces mouvements faciaux. Par exemple, la joie va être marquée par l'étirement des lèvres qui vont laisser apparaître les dents ainsi que la remontée des muscles des joues. A contrario, la colère, va être marquée par le froncement des sourcils et le pincement des lèvres.

### **2.4.3 Attirance pour les visages dès la naissance ?**

Les travaux décrits dans la section précédente ont été menés essentiellement sur des populations d'adultes sains. L'exploration visuelle est alors bien dépendante de facteurs externes attirant plus fortement notre attention vers eux. Cependant, qu'en est-il de l'exploration visuelle des enfants, voire des nourrissons ? Sommes-nous dès la naissance attirés par les visages ?

Bien que les nouveaux-nés ne soient pas encore des experts dans la reconnaissance et le traitement des visages, ils sont néanmoins davantage attirés par des visages, ou des configurations faciales schématiques [128]. Ainsi, plusieurs travaux se sont intéressés aux stimuli attirant l'attention des nourrissons, en se focalisant sur les visages. Ces travaux ont alors montré que notre propension à "automatiquement" diriger notre regard vers les visages est détectable dès les premiers jours de vie. En effet, les nourrissons semblent sensibles à des stimuli faciaux, qu'ils fixent plus longtemps que des stimuli (images) d'objets [128].

L'utilisation de la technique d'eye tracking se limite bien souvent à des paradigmes de regard préférentiel (ou preferential looking). Le principe est très simple : on propose aux enfants deux ou plusieurs stimuli simultanément et on enregistre sur quel stimulus se porte le regard de l'enfant. Malgré la relative simplicité de ces paradigmes, ils ont permis de déterminer et d'étudier les capacités cognitives avancées des enfants, qu'elles soient sociales, d'apprentissage ou encore biologiques [331]. Les premières études ont porté sur la réponse des enfants face à la nouveauté, en enregistrant les temps de fixation

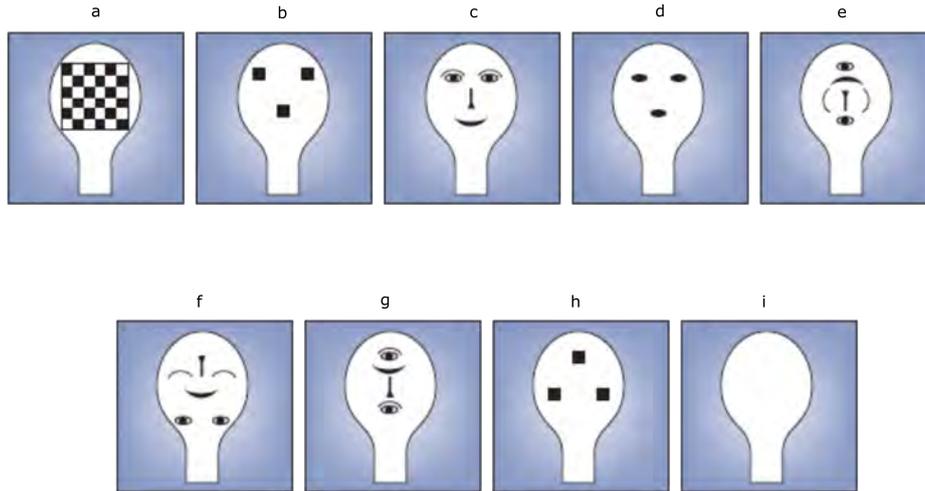


FIGURE 2.19 – Stimuli utilisés lors de différents travaux menés chez le nourrisson afin d'étudier les préférences de regard et les attirances visuelles vers certaines configurations spatiales. Les schémas b, c et d sont suffisants pour démontrer une préférence visuelle chez des nouveau-nés. Adapté des travaux de Johnson et al [186].

sur des objets impossibles. Il a alors été montré que ce temps était plus long lorsqu'un objet nouveau apparaissait. Puis par la suite d'autres paradigmes sont apparus comme le paradigme de la Violation des attentes (Violation of expectation), ou encore celui dit du "Forced-choice Preferential Looking" [331].

Quelques minutes seulement après la naissance, il semblerait que pour les nourrissons, les yeux deviennent la caractéristique faciale la plus regardée du visage, un biais qui continue jusqu'à l'âge adulte à l'exception de pathologies comme la schizophrénie ou l'autisme.

De plus, il a été démontré que les nourrissons avaient une préférence pour les visages ayant un regard direct que pour des visages au regard indirect. L'importance du contact oculaire a été soulignée, comme un indicateur de l'échange social, et reflétant des processus d'attention conjointe. Des enfants de 3 mois sourient moins quand un adulte détourne son regard et recouvre le sourire lorsque le contact oculaire par les yeux est rétabli. La signification du regard mutuel dans le développement des relations sociales humaines a été également montrée dans d'autres études, révélant sa fonction pour fournir des informations, pour réguler les interactions adulte-enfant, pour entraîner son contrôle social et pour faciliter les tâches avec un but [126]. Ces résultats renforcent les points de vue qui soulignent l'importance d'un contact oculaire pour un développement social complet et adéquat [127].

Bien que déjà très performant, le système visuel des enfants n'est pas entièrement développé à la naissance et l'acuité visuelle est plus faible qu'à l'âge adulte. Par conséquent, les propriétés des stimuli qui attirent l'oeil des nourrissons sont celles qui ac-

tivent le mieux le réseau rétino tectal. Ce réseau sous-cortical fait référence à la théorie CONSPEC-CONLERN proposée par Morton et Johnson [246]. Cette théorie propose qu'un réseau sous-cortical présent dès la naissance soit responsable des orientations et préférences visuelles des nourrissons vers certains stimuli (sociaux). Ce réseau ou mécanisme est appelé CONSPEC (responsable de la détection des visages). À la naissance et durant les premières semaines, CONSPEC va répondre à des stimuli visuels qui correspondent à des représentations faciales grossières, comme par exemple deux ronds noirs au dessus d'un autre rond noir mimant les yeux et la bouche (Figure 2.19.b). La prédisposition des nourrissons à se diriger vers les visages (grâce à CONSPEC), permettra ensuite de développer et d'acquérir une spécialisation corticale des circuits impliqués dans le traitement des visages (CONLERN, impliqué dans la reconnaissance et le traitement des visages). Morton a émis l'hypothèse que le biais vers des certaines configurations visuelles, contrôlé par une voie sous-corticale, servirait à nous orienter vers des stimuli visuels spécifiques. Ce biais attentionnel permettrait de développer une spécialisation dans le traitement des visages [187]. Ce ne sera donc que par la répétition d'apparition de visages appartenant à notre espèce, que nous apprendrons à reconnaître les visages humains et à spontanément diriger notre attention vers eux. Cet aspect basé sur l'apprentissage sera pris en charge par CONLERN, qui nous permettra d'emmagasiner les informations spécifiques relatives aux visages humains, et nous permettra ensuite d'identifier efficacement des visages. Ce n'est qu'à partir de deux mois que les structures plus corticales prendront le relais du traitement global des visages.

De nombreux auteurs ont, par conséquent, insisté sur le fait que les basses fréquences spatiales contenues dans un visage soient importantes pour l'enfant [93, 186, 316]. En effet, des distributions en basses fréquences particulières conduiraient les nourrissons à diriger leur regard vers des configurations bien précises comme les visages. De plus, il a été montré que les enfants utilisaient les LSF contenues entre 0 et 0.5 cycle par degré pour la reconnaissance des visages statiques. Lorsque ne sont pas accessibles les informations contenues dans les fréquences spatiales situées entre 0.5 et 1 cycle par degré, les nourrissons sont alors incapables de reconnaître des visages [259]. D'autres facteurs comme le contraste ou encore l'orientation des fréquences spatiales, sont importants dans l'attirance du regard des nourrissons.

En outre, l'utilisation de présentations schématiques de visages (comme ceux en exemple dans la Figure 2.19) conduit également à des attirances de regard chez les nourrissons. Plus exactement, les configurations contenant le plus d'informations sur la partie supérieure d'un stimulus seront celles qui attireront le regard de l'enfant. Par exemple, en montrant deux formes géométriques simultanément aux enfants (Figure 2.20A), une avec beaucoup d'informations dans la partie supérieure et la version inversée de cette même forme, les chercheurs ont montré que les enfants vont préférer regarder les stimuli canoniques que ceux présentés à l'envers (donc préférer ceux avec le plus d'informations dans la partie supérieure). En utilisant des images de visages, mais avec en modifiant l'orientation des caractéristiques faciales, comme représenté dans la

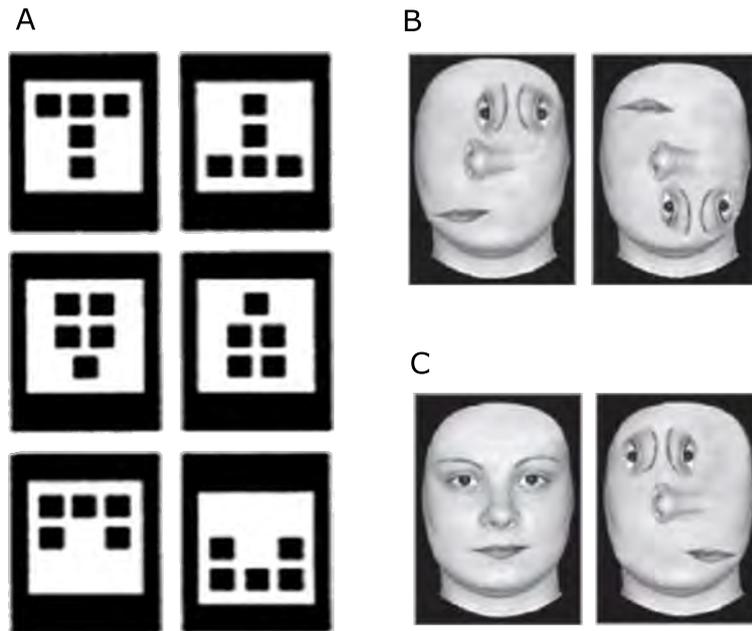


FIGURE 2.20 – Stimuli utilisés dans le but de démontrer une asymétrie haut-bas dans les préférences visuelles des nourrissons. A : formes géométriques présentées deux à deux. Les enfants vont alors privilégier les formes géométriques ayant le plus d'informations en haut, donc toutes celles situées à gauche. B : Même principe qu'avec les formes géométrique mais en utilisant des visages dans lesquelles les caractéristiques internes ont été tournées. C : les préférences visuelles sont testées entre un visage réel et un visage impossible mais égalitaire en terme de répartition des informations. Les enfants ne montrent alors aucune préférence visuelle entre un visage réel et un visage impossible. Adapté des travaux de Simion et al [316].

Figure 2.20B, des résultats similaires sont retrouvés, à savoir une préférence pour le visage avec les deux yeux en haut. Maintenant que ce passe-t-il lorsque l'on présente simultanément un visage classique et un visage avec une organisation canonique mais avec des caractéristiques aberrantes? Dans ce cas de figure, les nourrissons ne vont manifester aucune préférence visuelle entre le visage réel et le visage aberrant, puisque celui-ci est "égalitaire" dans la présence de caractéristiques faciales dans la partie supérieure du visage.

Il semblerait alors que la "vraisemblance" d'un visage ne soit pas ce qui attire le plus un nourrisson, mais davantage le fait que la majeure partie des informations soient situées dans la partie haute de l'image présentée [316]. En effet, un visage réel ne sera pas préféré à un visage totalement aberrant dans la mesure où celui-ci conserve la structure globale d'un visage réel. Donc, ce qui attire les nourrissons, est l'asymétrie qu'il peut y avoir entre le haut et le bas d'une image, de façon aspécifique aux visages.

En conclusion de cette section, l'attraction de l'être humain vers les visages et plus

particulièrement les yeux, est présente dès la naissance. Au départ très rudimentaires, les mécanismes qui sous-tendent notre orientation sociale vont s'améliorer avec l'expérience et la répétition des présentations faciales. Ainsi, nous sommes de plus en plus sensibles aux informations que véhicule un visage au fur et à mesure du développement. De ce fait, nous apprenons quelles zones d'un visage sont importantes pour initier une interaction sociale (l'attention conjointe et la détection du regard), pour comprendre une émotion ou encore pour évaluer une action dans une scène sociale et adapter notre comportement. Ces notions de zones importantes dans un visage vont être à l'origine des explorations visuelles concentrées sur la zone des yeux, que ce soit sur un visage statique ou lors de scènes sociales dynamiques. Cependant, des facteurs vont venir moduler les préférences de regard. Par exemple, la culture, l'ethnie, le genre ou encore la demande de la tâche sont autant de facteurs qui influencent la direction du regard et l'exploration des visages.

## 2.5 Interactions Voix-Visages : les voix ou "an auditory face"

### 2.5.1 Informations véhiculées par les voix

L'intégralité de ce qui a été présenté précédemment portait sur le traitement des visages et des notions associées comme la théorie de l'esprit. Nous allons voir maintenant un autre élément important dans la cognition sociale, il s'agit de la voix humaine. La voix, au même titre que les visages, nous renseigne sur un individu par un grand nombre d'informations. Au delà de l'aspect linguistique, les voix permettent de discriminer le genre d'une personne, son âge, son identité, parfois sa corpulence. Grâce à la prosodie, nous avons aussi accès aussi aux émotions et aux états d'esprits d'un individu [376].

Chez l'être humain, et particulièrement dans la société moderne, les voix sont présentes en permanence, que ce soit lors d'échanges avec une personne physique, ou virtuellement avec l'éclosion d'Internet, de la télévision et de la radio. De ce fait, nous pouvons donc considérer que comme pour les visages, nous sommes des "experts" du traitement de la voix. Par conséquent, les voix sont-elles traitées de la même façon que d'autres types de sons ? Avons-nous, au niveau cérébral, une spécificité neuronale ? En d'autres termes, est-ce que les voix sont spéciales ? Que sommes nous capables d'extraire de la voix humaine ?

La première information à laquelle nous avons accès et ce, très rapidement et facilement, est le genre d'un individu. Nous sommes capables d'identifier le genre grâce au pitch et au timbre de la voix [263]. Dans une étude de Belin *et al*, ils ont fait varier le pitch (ou fréquence fondamentale  $f_0$ ) et le timbre afin de passer d'une voix très masculine à une voix très féminine. La consigne demandée aux participants était tout

simplement d'indiquer si le son qu'ils entendaient était masculin ou féminin (plusieurs catégories de sons étaient présentés, des instruments et des voix). Ils ont ainsi pu démontrer que nous nous basons essentiellement sur le timbre pour effectuer la catégorisation du genre. Néanmoins, lorsque les stimuli deviennent ambigus, nous utilisons l'information portée par le pitch et le timbre pour discriminer le genre. Il semblerait que lorsque la catégorisation soit difficile nous utilisons une combinaison des informations apportées par le pitch et le timbre, puisqu'à lui seul, le timbre ne permet pas d'obtenir de bonnes performances de discrimination [263]. Ce choix de l'utilisation inconsciente de ces caractéristiques vocales tirerait son origine des différences anatomiques des cordes vocales et de l'appareil vocal. En effet, les femmes ont des voix plus aiguës et de plus hautes fréquences de formants [380] du fait de cordes vocales plus courtes.

Par ailleurs, nous pouvons aussi estimer l'âge d'une personne au son de sa voix. Nous nous basons sur des indices de perception de l'âge chez les adultes qui comprennent la réduction du débit de parole et l'augmentation de la variabilité de la fréquence fondamentale ( $f_0$ ) [380]. Grâce à ces indices nous pouvons alors estimer l'âge d'une personne mais la précision est souvent assez médiocre, avec des estimations faussées et sous-évaluées d'environ une décennie en moyenne. Il en va de même de l'estimation de la taille d'un individu [30]. Les estimations de la taille corporelle se sont révélées très imprécises et reposent sur des stéréotypes vocaux bien souvent erronés. Par exemple, une voix grave va plutôt être associée à un homme de grande taille alors qu'à l'inverse, une voix plus fluette va être associée à un homme de plus petite taille et corpulence [30].

Ainsi il semblerait que nous basions nos mécanismes de perception des voix sur des prototypes, comme les visages [213]. Des expériences ont permis de mettre en évidence un effet d'apprentissage des visages : "l'aftereffect". Cet effet vient d'une théorie selon laquelle nous codons les visages suivant un axe. Sur cet axe, au centre, figure le visage moyen, et tout autour sont représentés des visages qui divergent plus ou moins du visage moyen (Figure 2.21) [344]. Puisque les visages sont codés suivant une trajectoire rectiligne, alors pour chaque visage il existe un anti-visage (par exemple si Jim a des yeux plus espacés par rapport au prototype, alors anti-Jim aura des yeux moins espacés). Lorsqu'on demande à des participants sains d'apprendre un visage (par exemple Jim) avant une phase de reconnaissance, cet apprentissage va entraîner un changement de perception du visage prototypique. Quant celui-ci apparaîtra, les sujets auront l'impression qu'il s'agit du visage anti-Jim, ce qui définit "l'aftereffect" [344]. Par analogie, il est possible de prendre en exemple les couleurs. Le visage moyen correspond au blanc et les autres visages à toutes les différentes couleurs. Lorsque un point blanc est présenté après une adaptation à la couleur rouge, alors on aura la sensation que ce point blanc est bleu. Tout ceci aboutit alors à la définition de la théorie dite du "norm-based coding", qui indique que nous codons au niveau neuronal, les visages suivant un espace 3D par rapport à un visage prototypique [277].

Qu'en est-il des voix ? Suivent-elles cette théorie ? C'est afin de répondre à cette question que l'équipe de Latinus et collègues ont créé des voix prototypiques situées

dans un espace 2D comme illustré sur la Figure 2.21. Ainsi, ils ont pu créer une voix "moyenne", ainsi que plusieurs identités vocales avec leurs opposés (suivant le même principe des anti-face) [215]. Après un apprentissage de plusieurs voix distinctes (3 dans cette expérience), l'équipe de Latinus a pu démontrer un effet similaire à celui obtenu pour les visages. En effet, après la phase d'adaptation (par exemple la voix de Tom), les stimuli étaient perçus plus souvent comme avec l'identité opposée à la voix d'adaptation (anti-Tom). La voix moyenne, quant à elle, était perçue après l'adaptation, plus souvent comme l'anti-voix adaptative [213].

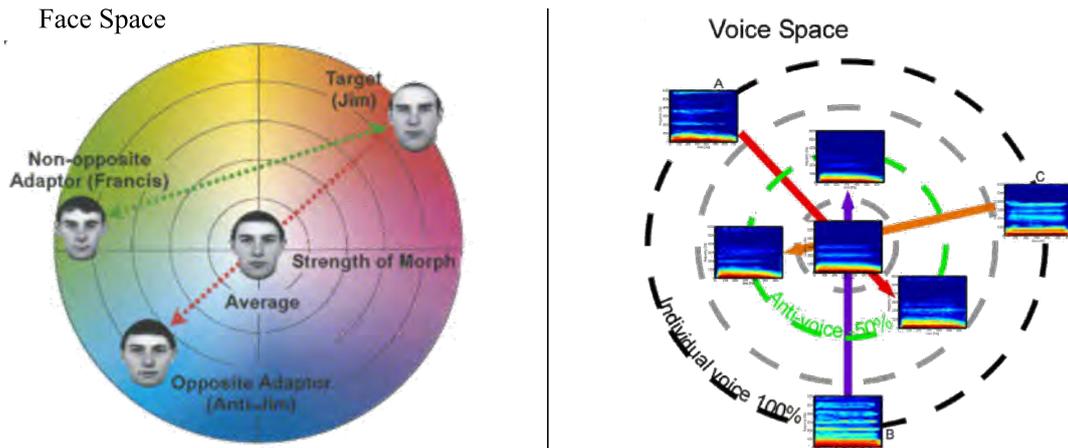


FIGURE 2.21 – Principe du "norm-based coding" pour la perception des visages et des voix. Les voix et les visages seraient codés par notre cerveau dans un espace 2D, au centre duquel se trouverait notre visage/voix moyenne, notre prototype. Ainsi la reconnaissance des voix et des visages serait d'autant plus simple que nous nous éloignons du prototype. Afin de tester cette hypothèse des expériences d'effet de présentation ont été mises au point, durant lesquelles la présentation d'un visage (dit target) va influencer notre perception du visage/voix moyenne, que nous allons juger comme identique à l'anti-visages/voix de la cible (anti-target, diamétralement opposée à la cible). Issu pour les voix de Latinus et al [213] et pour les visages de Tsao et al [344].

Grâce à ces expériences, ils ont pu valider l'hypothèse selon laquelle les voix seraient elles-aussi perçues suivant une voix prototypique. Ils mentionnent également dans ces travaux, que la notion de "norm-based coding", pour les voix, avait été proposée des années auparavant, lorsque des travaux avaient montré que certaines voix étaient plus facilement mémorisées que d'autres. Ce résultat pourrait provenir du fait que ces voix plus facilement mémorisées, étaient plus distantes de la voix moyenne prototypique que les autres voix plus difficilement retenues en mémoire [213].

Au delà de l'accès aux caractéristiques physiques, il est également possible de ressentir et reconnaître les émotions uniquement par la voix. Dans une étude qui a enregistré les réponses ERP suite à des présentations de voix neutres ou émotionnelles, il a été

démontré une modulation des réponses neuronales par les stimuli émotionnels des 200 ms. Les émotions vocales induisent alors une amplitude plus faible de la P200 que les voix neutres, et qui n'est pas dépendante de la valence de l'émotion (positive ou négative) [261]. Ce traitement précoce des émotions vocales peut être pris comme une preuve que le traitement initial des expressions émotionnelles vocales est lié à la détection de la saillance émotionnelle (neutre vs émotion), alors que la différenciation et/ou la discrimination des émotions (joie vs tristesse) pourrait se produire à un moment ultérieur comme ce qui a pu être décrit pour le traitement des expressions faciales [261]. Cependant, les caractéristiques utilisées pour différencier les émotions nécessitent encore des nombreux approfondissements. Certains auteurs ont proposé que la saillance émotionnelle n'est pas déduite d'un seul signal acoustique (comme par exemple la  $f_0$ ), mais d'un modèle de configurations acoustiques spécifiques qui forme un objet auditif émotionnel dès 200 ms après le début du stimulus [261].

En conclusion, les voix et les visages semblent partager un grand nombre de similitudes dans le type d'informations qu'ils contiennent (genre, âge, émotions). Nous allons voir dans la prochaine partie, que ces similitudes se retrouvent également au niveau du traitement neuronal et qu'un lien étroit peut se tisser entre réseau du traitement des visages et réseau du traitement des voix.

### **2.5.2 Traitement de la voix au niveau cérébral**

Alors que pour les visages, nous parlons de prosopagnosie, le déficit de reconnaissance des personnes uniquement par leur voix est appelé par analogie la phonagnosie. Ce trouble décrit les personnes souffrant d'un déficit de reconnaissance uniquement vocale alors que leur compréhension du langage demeure intacte [213]. Bien souvent, cette altération provient d'une lésion cérébrale localisée au sein du lobe temporal de l'hémisphère droit. Des lésions dans l'hémisphère gauche ne conduira pas à une phonagnosie, mais induira généralement une aphasie avec des capacités de reconnaissance préservées [31]. Ainsi, ces lésions dans la région du gyrus temporal supérieur postérieur gauche conduisent au syndrome connu sous le nom d'aphasie de Wernicke, caractérisé entre autres par un profond déficit de compréhension de la parole. Cependant, dans ce syndrome, la perception et la reconnaissance d'autres sons tels que la musique ou les sons de l'environnement apparaissent essentiellement préservés. Ceci suggère que les déficits sont limités à la parole humaine, ce qui constitue un argument solide en faveur de la spécificité de la voix et de la parole dans le traitement auditif chez l'Homme [30]. De plus, la perception de la parole et celle de la voix semblent être dissociées, l'un faisant intervenir l'hémisphère gauche, alors que l'autre plutôt l'hémisphère droit.

Le développement de techniques récentes en neuroimagerie a permis d'améliorer notre compréhension du traitement cérébral de la voix humaine. Ainsi en 2000, l'équipe de Belin et collaborateurs a mis au point une expérience en IMRf durant laquelle ils présentaient à des personnes saines des sons humains et des sons de l'environnement [34].

Les sons vocaux étaient divisés en deux catégories : langagiers (des mots, des syllabes voire des phrases) et non langagiers (rires, des cris, de la toux et des interjections). En contraste, ils ont utilisé un groupe de sons non-vocaux qu'ils ont égalisé en nombre, en durée et en énergie. Il omprenait des sons instrumentaux, mécaniques, environnementaux et des vocalisations animales [34]. Avec ce paradigme expérimental, ils ont retrouvé une aire temporale du cortex auditif plus fortement activée en réponse à ces stimuli vocaux, qu'à d'autres types de stimuli sonores. Cette aire définie pour la première fois dans cette étude a été désignée sous le terme de "Temporal Voice Area ou TVA" [32]. Cette aire cérébrale, illustrée par la Figure 2.22 se situe bilatéralement le long des parties médiane et antérieure du gyrus temporal supérieur (STS/STG) avec une prédominance hémisphérique droite [31].

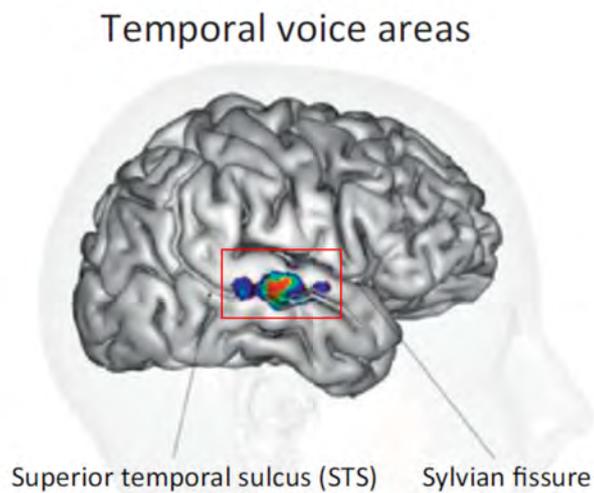


FIGURE 2.22 – *Figure qui montre les zones cérébrales préférentiellement activées lorsque l'on présente des sons de la voix humaine à des participants (comparativement à des sons de l'environnement). Au sein de l'encadré rouge nous retrouvons la Temporal Voice Area, impliquée dans le traitement de la voix humaine. Issue de la revue de Yovel et al [376].*

Par ailleurs des études ultérieures ont apporté quelques données sur la spécificité de la TVA. Tout d'abord, son activation est spécifique aux vocalisations humaines puisqu'elle est plus fortement activée en réponse à des sons vocaux humains que non-humains. Ensuite, le contenu émotionnel va également avoir un impact. La prosodie contenue dans la voix va augmenter l'intensité de la réponse de la TVA par rapport à des stimuli neutres [120]. L'augmentation de la réponse de la TVA est d'autant plus marquée pour des émotions négatives et principalement la peur et la colère.

En fonction du contenu analysé, l'hémisphère droit ou gauche sera préférentiellement avantagé. En utilisant les mêmes sons vocaux, lorsque l'on va étudier la réponse cérébrale aux informations langagières, l'hémisphère gauche prédominera (ce qui est vrai

chez des sujets droitiers). Cependant, lorsque l'on étudiera la réponse à la voix (par exemple le traitement du pitch ou de l'identité), alors, elle sera prédominante au sein de l'hémisphère droit. Les différentes caractéristiques d'un même son pourraient alors être traitées en utilisant des réseaux de neurones latéralisés, partiellement distincts et probablement interconnectés [30].

Nous pouvons également noter que la spécificité cérébrale vis à vis des vocalisations de conspécifiques se retrouvent dans d'autres espèces de singes humains et non-humains comme les macaques ou encore les marmousets [30]. La haute spécificité de cette aire cérébrale semble être conservée au cours de l'évolution et nous renseigne de l'importance de cette spécificité dans la survie d'une espèce.

Enfin, quelques études en EEG ont apporté des données sur le déroulement temporel du traitement de la voix. Il est bien connu que pour les visages, la N170 est le reflet du traitement particulier de ces derniers par notre cerveau. Qu'en est-il des voix ? Il a été retrouvé, de façon comparable à la N170, une onde à approximativement 200 ms après la présentation du stimulus plus prononcée pour les voix que pour les autres types de sons (Figure 2.23). Cette onde est retrouvée sous le terme de FTPV pour "Fronto-Temporal Positivity to Voice" et a aussi été observée par MEG. Le déroulement temporel du traitement de la voix semble assez proche de celui des visages.

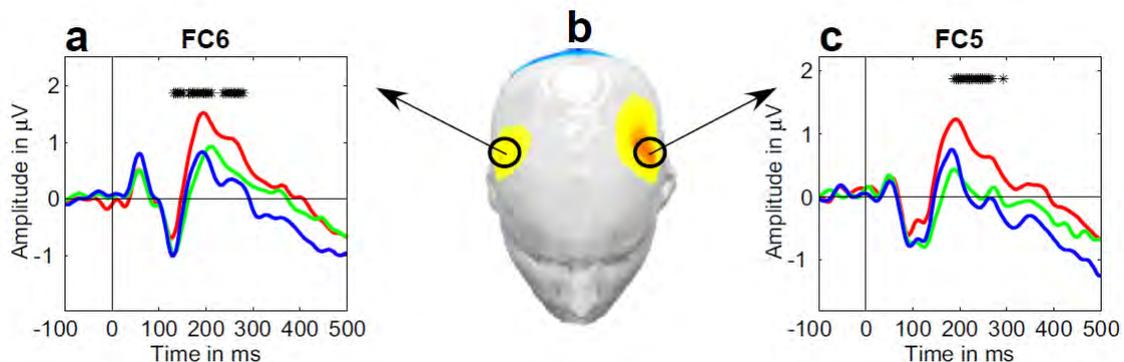


FIGURE 2.23 – En rouge le tracé en réponse à des stimulations de voix humaine, en vert en réponse à des chants d'oiseaux et en bleu en réponse à des sons de l'environnement. On remarque au niveau des électrodes temporales une augmentation de l'amplitude de la réponse aux voix par rapport aux autres stimuli à environ 200 ms. Issue des travaux de Charest et al [65].

Cette onde peut être modulée par des facteurs annexes comme la présence d'un contenu émotionnel dans la voix, qui atténue l'amplitude de la P200 [261].

Deux études ont montré une plus grande réponse aux voix chantées par rapport aux sons instrumentaux à une latence de 320 ms après le début du stimulus, avec une distribution fronto-centrale, appelée "Voice Specific Response" ou VSR [65]. Pour les auteurs cette augmentation de la positivité refléterait l'allocation attentionnelle envers les stimuli

vocaux. Cette différence de latence entre ces études (120 ms les séparent) pourrait provenir du type de stimuli utilisés et également du paradigme expérimental. Par ailleurs elle pourrait aussi mettre en lumière deux processus distincts, la P200 comme étant le reflet d'un traitement structurel, alors et la P300, des processus attentionnels. De ce fait d'autres études sont nécessaires afin de clarifier les réponses neuronales à la voix humaine.

Chez les enfants et les nourrissons certaines spécificités liées à la voix humaine sont déjà présentes. Tout d'abord, seulement quelques jours après leur naissance, les nourrissons sont sensibles la voix de leur mère qu'ils préfèrent à d'autres voix (Pascalis). Ils sont aussi sensibles à leurs langues maternelles, puisqu'ils vont préférer celle-ci à un langage étranger [67]. Ces résultats nous indiquent que déjà à la naissance, nous avons des facultés nous permettant de traiter spécifiquement la voix et de différencier la voix de notre mère à celle d'autres individus. Chez des enfants de 4 à 7 mois, dans une étude en NIRS (Near InfraRed Spectroscopy) Grossmann *et al* ont rapporté, en réponse à des présentations de voix, une augmentation de la réponse hémodynamique au niveau du cortex temporal postérieur de l'hémisphère droit (au niveau de la TVA). Cette modulation hémodynamique est présente sur des enfants de 7 mois, mais absente sur des enfants de 4 mois [157]. La sélectivité pour les voix semble apparaître avec le développement et à une date critique qui se situerait entre 4 et 7 mois. Cependant une autre étude en EEG, qui enregistrait la MMN (MisMatch Negativity) lors d'un paradigme d'oddball sur des nourrissons de 5 jours, révèle aussi une modulation des aires fronto-temporales en réponse aux voix comparé à d'autres types de sons. À l'heure actuelle, nous ne savons pas si, à l'instar des visages, à la naissance, les caractéristiques vocales de bas niveau (fréquences fondamentale) sont importantes dans l'orientation attentionnelle et dans l'activation des certaines aires cérébrales. Il serait possible alors de penser que les nourrissons répondent à ces caractéristiques de bas niveau de la voix et non à la voix en elle-même. Ce ne serait qu'à mesure de la répétition de la présentation et de la perception des voix (qui portent ses caractéristiques), que l'enfant spécialiserait certaines aires cérébrales [33].

Toutefois, ces deux études s'accordent à dire que la prosodie émotionnelle a un impact sur les réponses neuronales des aires sélectives de la voix et ce, dès le plus jeune âge. De plus, ils démontrent qu'un stimulus contenant une menace (colère ou peur) va plus fortement activer ces aires que des stimuli neutres et des stimuli joyeux. Cette sélectivité pourrait provenir des composantes intrinsèques du son (notamment la différence de  $f_0$  entre la joie et la colère/peur) de bas niveau [33] mais qui se révèlent importante du point de vue de l'évolution et de la survie. Elle permettrait de diriger automatiquement notre attention vers ce qui peut représenter une menace afin d'adapter nos comportements.

Dans l'ensemble, il existe des preuves convergentes d'une variété de techniques expérimentales selon lesquelles un cerveau humain normal contient plusieurs zones corticales activées de manière sélective par des sons de la voix humaine. Ce résultat est très si-

miltaire aux observations selon lesquelles plusieurs régions sélectives du visage peuvent être observées dans le cortex visuel et suggère que le traitement du visage et de la voix pourrait être organisé selon des principes et des organisations corticales similaires [30].

### 2.5.3 Interactions entre voix et visages

Dans la vie quotidienne, lorsque nous interagissons avec une personne, nous ne percevons pas de façon séparée les informations visuelles et auditives. Ainsi, notre connaissance de cette personne se fait par l'interaction entre les traits de son visage et les caractéristiques de sa voix. Les nombreuses similitudes qui existent entre la représentation neurale et cognitive des visages et des voix suggèrent un mécanisme de codage uniforme. Celui-ci aurait évolué pour traiter les informations très riches et diverses que ces classes uniques de stimuli véhiculent sur une personne [376]. Cette grande similitude entre le types d'informations portées par un visage et par une voix, ont conduit l'équipe de Belin et collaborateurs à proposer un modèle de traitement (reconnaissance) de la voix, en synergie avec le traitement facial dans le cadre de la reconnaissance individuelle [32]. Ce modèle, basé sur celui de Bruce et Young (1986) de la reconnaissance des visages, est illustré par la Figure 2.24.

Ce modèle propose qu'après une première analyse de bas niveaux des caractéristiques auditives (vocales) dans les noyaux sous-corticaux et le cortex auditif primaire (A1), les stimuli vocaux seront ensuite traités lors d'une étape de codage structurel. Ce codage structurel s'effectuerait probablement dans des régions cérébrales bilatérales proches de A1 au sein du STS. Sur les visages cette étape ressemblerait au codage holistique des caractéristiques faciales de premier et de second ordre. Ensuite, le traitement de l'information vocale pourrait alors être dissocié en trois systèmes fonctionnellement indépendants. Le premier serait en charge de l'analyse des informations langagières (la parole) et impliquerait le STS antérieur et postérieur ainsi que les régions préfrontales inférieures principalement dans l'hémisphère gauche. Le second prendrait en charge l'analyse de l'information affective vocale (contenu émotionnel), impliquant des régions comme l'insula, l'amygdale et les régions préfrontales inférieures de façon prédominantes dans l'hémisphère droit. Enfin, le troisième système se focaliserait sur l'analyse de l'identité vocale impliquant des "unités de reconnaissance vocale" (ou URV qui serait le pendant auditif des URF des visages du modèle de Bruce et Young). Ces unités seraient probablement initiées dans les régions du STS antérieur droit, activées chacune par l'une des voix connues de la personne. Les informations identitaires vocales et faciales vont enfin converger vers un niveau supra-modal représentant l'ensemble de nos connaissances sur une personne et appelé Nœud d'identité de la personne (ou Person Identity Nodes, PIN). Ce traitement hiérarchique en 3 étapes se ferait de façon similaire pour les visages, et serait en interaction directe avec eux. Ceci aboutit à l'élaboration des nœuds d'identité propre à chaque personne pour lesquelles toutes ces informations sont disponibles. Ainsi, la voix participe également à la reconnaissance des personnes

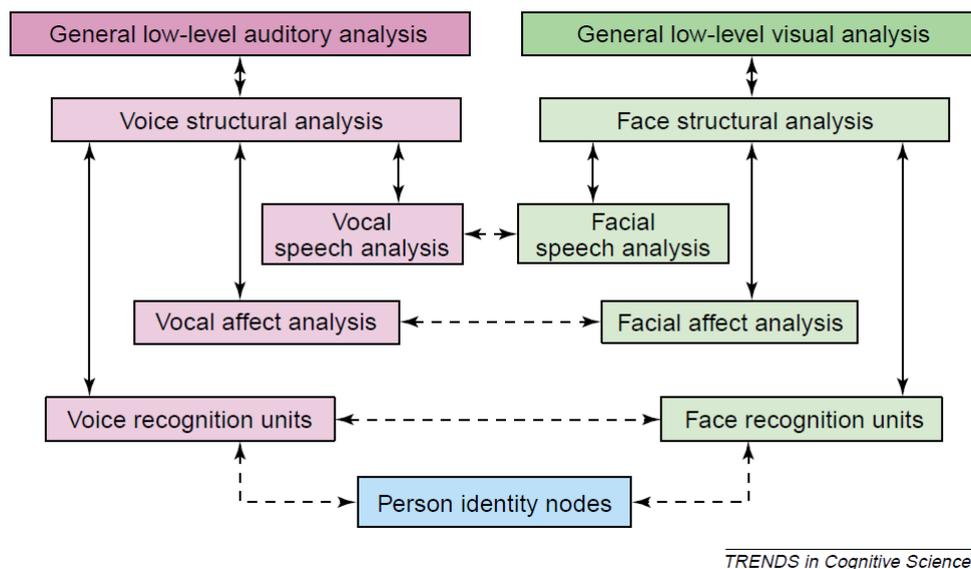


FIGURE 2.24 – *Modèle d'interaction voix/visages dans le cadre de la reconnaissance identitaire. La partie gauche en rose/violet renvoie aux différentes étapes de traitement des voix. La partie à droite en vert, est elle spécifique au traitement des visages. Dans ce modèle de nombreuses interactions sont présentes entre aire faciales et aires vocales, permettant la construction approfondie du nœud identitaire, important pour la reconnaissance d'une personne. Adapté des travaux de Belin et al [32].*

en apportant des informations supplémentaires que seul les visages ne pourraient permettre.

Les travaux de l'équipe d'Al Giraud et K.Von Kriegstein (2003) ont contribué à la validation de ce modèle puisqu'ils ont montré une connectivité fonctionnelle entre des aires cérébrales impliquées dans le traitement de la voix et celle du traitement des visages. Ainsi, ces auteures ont montré en utilisant l'IRM de tension de diffusion, une connectivité entre la région centrale et antérieure du STS avec la FFA. Cette relation entre ces deux régions serait impliquée dans les processus de reconnaissance des personnes, que ce soit par la voix ou par le visage, créant ainsi une synergie visuo-auditive permettant d'optimiser la reconnaissance des personnes [208].

Ce modèle se base sur le fait que les aires du traitement de la voix et des visages soient connectées et puissent interagir à différentes étapes du traitement. Ceci impliquerait qu'au delà de la reconnaissance individuelle, les voix puissent avoir un impact sur le traitement des visages et inversement. De nombreuses études se sont ainsi intéressées à démontrer les possibles liens qu'il pouvait y avoir entre le traitement et/ou la perception des voix et des visages.

En utilisant un paradigme d'apprentissage de paires de stimuli (paires voix-visages,

voix-noms, sons-bips), von Kriegstein *et al* ont apporté quelques informations sur un couplage fonctionnel entre des aires cérébrales normalement unimodales. Ils ont ainsi pu mettre en évidence, durant un rappel d'apprentissage de paires voix-visages uniquement, une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les modules corticaux spécialisés dans le traitement de chaque catégorie de stimulus (FFA et TVA) [358]. Cette étude de neuro-imagerie fonctionnelle chez l'Homme a donc pu mettre en évidence que les voix familières activaient le gyrus fusiforme (FFA) via des zones corticales du traitement de la voix (principalement la TVA). Il faut également noter que l'inverse a été décrit, à savoir que l'observation de visages dynamiques active des zones du cortex auditif, même en l'absence de stimulation du canal auditif [305].

De plus, dans les travaux de von Kriegstein *et al*, ils ont décrit un effet du couplage voix-visages au niveau comportemental. En effet, les performances de reconnaissance étaient meilleures pour des paires voix-visages que pour les autres paires et les conditions unimodales. Néanmoins pour que cet effet soit observé, les auteurs précisent qu'il est important que les paires de stimuli véhiculent des informations redondantes, contenant des caractéristiques similaires. Ce dernier point a été évoqué dans une autre étude qui a montré que les performances des participants (que ce soit les temps de réaction ou la proportion de réponses correctes) étaient sensiblement augmentées uniquement pour des conditions congruentes (la voix associée au bon visage familial) [305]. De plus, on sait également que les visages ont un effet de priming important dans la rétention des voix de personne célèbre en mémoire, et ce malgré des intervalles de temps entre apprentissage et récollection parfois longs. Cet effet disparaît, ou est moins important avec des noms au moment de l'apprentissage [305]. Il semblerait que les visages soient bénéfiques pour notre faculté à retenir facilement des voix en mémoire, et permet de renforcer la trace mnésique sur l'identité d'une personne.

Or, en condition d'incongruence, l'effet facilitateur d'une présentation synchrone d'une voix et d'un visage disparaît. La perception d'un visage peut alors perturber ou influencer celle de la voix et inversement. Lors d'une tâche de discrimination du genre, on présentait aux participants des visages androgynes avec des sons purs extraits de voix masculines ou féminines. Ces sons en condition purement auditive n'étaient pas reconnus comme de la voix et la catégorisation du genre très difficile. Lorsque ces sons étaient présentés en même temps que le visage androgyne, ils biaisaient la perception de celui-ci vers un visage masculin ou féminin selon le genre du son. La conclusion apportée à cette étude est que les sons purs, qui sont traités dans des zones cérébrales auditives de faible niveau et qui ne possèdent aucune caractéristique spectrale permettant une identification en tant que voix humaine, influencent considérablement la perception visuelle du genre du visage [320, 376].

En outre, l'influence de la voix sur la perception des visages est présente aussi sur la catégorisation des émotions. Lorsqu'un visage triste était accompagné d'une voix heureuse, les participants avaient un biais à rapporter plus facilement que le visage présenté était heureux (ou du moins plus heureux qu'il ne l'est en réalité). Cela reste vrai même

lorsque les participants sont invités à ne pas tenir compte de la voix, ce qui signifie que cet effet n'est pas uniquement dépendant de l'attention portée sur les voix [135]. Au niveau cérébral, on retrouve une influence de l'incongruence visuo-auditive, puisqu'une diminution de l'activité de l'amygdale gauche est retrouvée en situation incongruente, c'est à dire quand on présentait un visage joyeux avec une voix apeurée [248].

Toutes ces études exposées précédemment, nous renseignent de la présence d'une connexion, au moins fonctionnelle, entre les aires du traitement de la voix (TVA par exemple) et celles du traitement du visage (FFA) à différents niveaux de traitement (des aires primaires vers des aires associatives). Ces interactions sont importantes dans le cadre de l'apprentissage et l'élaboration de connaissances sur une personne, c'est à dire au développement de ce que Bruce et Young puis Belin ont défini comme les nœuds d'identité de la personne (PIN). Ces connexions cérébrales restent, dans le cadre des interactions sociales journalières nécessaires, mais peuvent parfois conduire, en situation incongruente, à des modifications involontaires de notre perception des voix et des visages.

## 2.6 Intégration des informations multisensorielles

En lien avec le paragraphe précédent qui effleurait la notion d'intégration d'informations de modalités sensorielles différentes, nous allons dorénavant aborder le thème de l'intégration multisensorielle.

L'intégration multisensorielle est une capacité essentielle au quotidien car nous percevons le monde au travers de l'ensemble de nos canaux perceptifs (auditifs, visuels, sensoriels). Sa bonne compréhension dépend de notre capacité à intégrer toutes ces informations simultanément. Cette faculté nous permet d'avoir une perception unie de notre environnement dans le but d'interagir avec celui-ci [198]. De ce fait, il est possible de définir l'intégration multisensorielle comme le processus neuronal par lequel les signaux unisensoriels sont combinés pour former un nouveau percept. Ceci est traduit par une réponse multisensorielle (neurale ou comportementale) qui est significativement différente de la somme des réponses unisensorielles [81].

Cette convergence des diverses informations de l'environnement, ou encore la superadditivité, serait un mécanisme essentiel dans l'orientation de notre attention vers une cible [4]. Notre attention va donc être captée par des régions de forte coïncidence spatio-temporelle. Ainsi, il n'est donc pas surprenant que des aires répondant à des informations multisensorielles soient également impliquées dans des mécanismes comme l'action, le langage, l'apprentissage, le "mirroring" et surtout la perception sociale [4].

### 2.6.1 Principes de base

Quand il est question d'intégration multisensorielle, il faut définir quelques principes fondamentaux. Tout d'abord, abordons le principe d'efficacité inverse (ou IE). Il est décrit comme le phénomène par lequel le gain issu d'une présentation multisensorielle est maximal. En effet, lorsque les composantes unisensorielles du stimulus sont à la limite de la perception, alors l'intégration des ces informations permettra une réponse nettement plus rapide et précise. Puisque de façon unisensorielle le stimulus est difficilement perçu, l'ajout d'informations provenant d'une autre modalité permet d'améliorer la compréhension de ce stimulus. Les effets potentiateurs de l'intégration multisensorielle sont alors essentiels à la bonne perception du stimulus. Ainsi des études comportementales chez l'humain corroborent ce principe puisque les performances sont d'autant plus élevées que les stimuli s'approchent du seuil de perception [309]. Ces effets ont été initialement décrits chez le chat. En effet, les chercheurs ont trouvé que les enregistrements des neurones mutisensoriels du colliculus supérieur étaient maximaux lorsque les constituants unisensoriels entraînaient une réponse évoquée minimale [287]. Ainsi, l'efficacité inverse est un mécanisme qui s'observe à la fois d'un point de vue comportemental mais surtout au niveau neuronal.

De plus, pour que cet effet multisensoriel soit bénéfique, il est nécessaire qu'il y ait une congruence spatio-temporelle dans la stimulation des canaux perceptifs. Il semblerait qu'un délai compris entre 100 et 300ms, pour les modalités visuelles et auditives, soit la limite pour que nous percevions plusieurs informations en un percept unifié [349]. Au delà de cet intervalle de temps, les deux stimulations sensorielles seront perçues de façon indépendante. En complément de la congruence temporelle, il faut également y associer une congruence spatiale entre les différentes sources sensorielles.

### 2.6.2 La parole : un exemple parfait de l'intégration multisensorielle

Il est un phénomène connu qui permet d'illustrer ce principe d'intégration multisensorielle et d'interactions entre voix et visages : il s'agit de l'effet McGurk [233]. L'illusion consiste à présenter une vidéo d'une personne dans laquelle les informations visuelles et auditives discordent (par exemple la syllabe "ga" en visuel et en auditif de façon incongruente, le son "ba"). La discordance entre les deux modalités sera traitée au niveau cérébral comme un amalgame des deux, conduisant à la perception d'un "da" (illustration Figure 2.25). L'effet McGurk peut également arriver avec une présentation visuelle "aka", une stimulation auditive "apa" et un percept final "ata".

Cet effet McGurk est une démonstration très puissante de l'intégration audiovisuelle dans le cadre de la parole. La stimulation visuelle change fondamentalement la perception de la stimulation auditive, et cet effet est quasiment automatique. Il corrobore en quelque sorte le fait que la parole est un percept unifié, qui est difficilement traité de

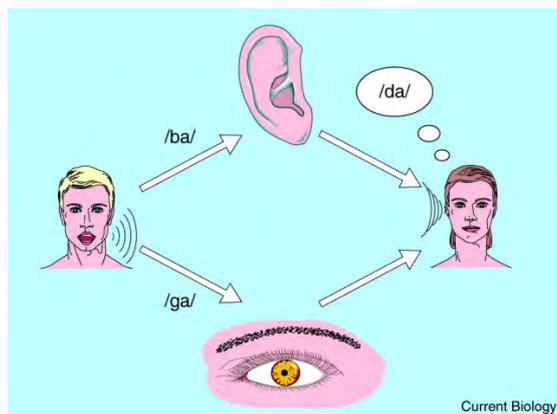


FIGURE 2.25 – Illustration de l'effet McGurk. La perception visuelle est un "ga", alors que la perception auditive est un "ba". Notre cerveau traite cette discordance des modalités en faisant "une moyenne" des deux perceptions, conduisant au percept final de "da". Issu de l'étude de King et al [198].

façon dissocié, le visuel étant intégré à l'auditif.

De par son aspect multimodale, incluant mouvements des lèvres et production auditive, la parole représente, par nature, un phénomène intrinsèquement multisensorielle. Ainsi, la parole serait perçue comme une représentation unique, qui a fait l'objet d'une théorie, celle de l'effet d'unité ou unity effect [349]. Cet effet est défini comme intervenant à chaque fois que deux entrées sensorielles ou plus, sont hautement cohérentes dans une ou plusieurs dimensions (telles que le temps, l'espace, la structuration temporelle ou le nombre et le contenu sémantique). Les individus vont alors les traiter comme appartenant au même système d'évènements multisensoriels plutôt que comme une mosaïque d'évènements unimodaux distincts [351]. Par conséquent, les individus seront plus susceptibles de supposer que les entrées sensorielles ont une origine spatio-temporelle commune et seront donc, plus susceptibles de les lier en un seul percept unifié [350].

Afin de tester cet effet sur la perception de la parole, Vatakis *et al* ont développé une expérience qui consistait en la variation de l'asynchronie entre la présentation visuelle et auditive. Les participants devaient indiquer qui de la voix ou du visage, était présenté en premier. Ces auteurs sont partis de l'hypothèse selon laquelle, la parole est par nature multisensorielle et il doit être particulièrement complexe de définir quelle modalité sensorielle devance l'autre [351]. Ils ont alors pu mettre en évidence, que la différence minimale perceptible (ou JND pour just noticeable difference), est plus élevée dans le cadre de la parole (pour des informations congruentes qu'incongruentes), ce qui entraîne que la différence temporelle entre l'information visuelle et auditive doit être élevée afin d'être perçue [351]. Lorsque que cette différence est faible, les participants rencontraient des difficultés à indiquer la modalité sensorielle qui était présenté en premier, synonyme

d'une intégration des informations en un percept unifié difficilement sécable [350]. Par ailleurs, la séparation temporelle du son et de l'image aura tendance à être perçue plus facilement pour des stimuli basiques (par exemple les notes au piano, ou le bruit d'un marteau) [351]. Pour la parole, ce délai devra être sensiblement plus important, puisque l'effet d'unité entraînera une combinaison des informations auditives et visuelles à de plus fortes latences temporelles.

### 2.6.3 Intégration et facilitation

L'intégration multisensorielle est une capacité qui s'observe aussi d'un point de vue comportemental. Outre l'effet d'interférence comme dans le cas de l'effet McGurk, nous bénéficions d'une facilitation de l'intelligibilité du langage quand le locuteur est visible [57]. De ce fait, la redondance des informations audiovisuelles augmente la perception du langage et diminue le recrutement des ressources cognitives allouées à la compréhension de la parole [4]. Dans une tâche de perception de la parole dans le bruit, Ross *et al* ont montré que le gain audiovisuel est maximal pour des SNR<sup>4</sup> élevés (de l'ordre de -20dB) avec un pic à -12dB (Figure 2.26). Ceci s'explique par le fait que les performances pour des conditions auditives ou visuelles extrêmement dégradées, sont très faibles. Ainsi, lorsque l'on calcule le gain d'une présentation audiovisuelle par rapport à une présentation unimodale, les pourcentages d'amélioration s'envolent (alors que les performances brutes ne sont pas sensiblement augmentées). Néanmoins, lorsque la perception des mots en auditif commence à augmenter, alors l'ajout d'informations visuelles entraînera une forte hausse des performances des sujets et donc des scores d'intégration multisensorielles (gains) moins élevés (effet plafond, Figure 2.26) [287]. Il s'agit également d'une expérience comportementale qui démontre le principe d'efficacité inverse qui sera abordé dans le paragraphe suivant.

Le canal auditif peut être également influencé par la stimulation visuelle en séparant les indices sensoriels. L'exemple que chacun a déjà pu apprécier est celui de la ventriloquie. Le ventriloque, en jouant avec sa marionnette, nous donne l'impression que c'est elle qui parle. En bougeant les lèvres de la marionnette, nous avons alors la sensation que la source sonore provient de celle-ci, conduisant à une discordance spatiale de l'information sonore.

Autre exemple qui illustre la facilitation multimodale, lors d'une tâche de jugement de familiarité, la présentation de la voix de la personne à reconnaître juste avant la présentation de son visage, entraîne un effet de priming, qui raccourcit les temps de réaction pour juger de la familiarité de cette personne [57]. La facilitation engendrée par la perception multimodale d'un stimulus se traduit souvent par des temps de réaction plus courts ainsi qu'à des taux de bonnes réponses

---

4. Signal to Noise Ratio

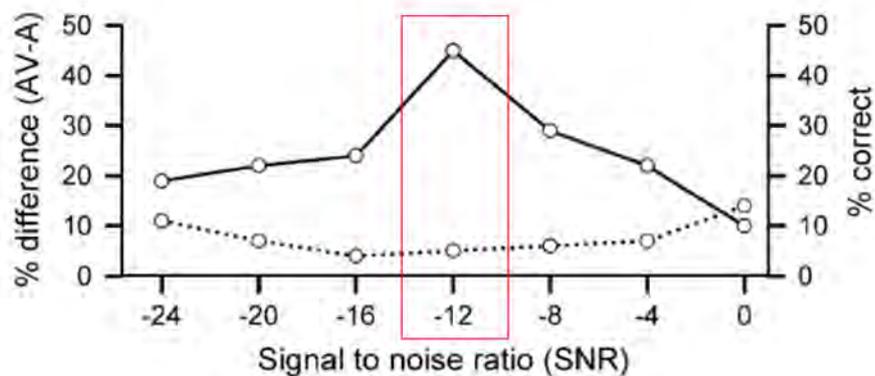


FIGURE 2.26 – Graphique qui illustre le gain multisensoriel (AV-A) des performances de reconnaissance vocale en fonction du niveau de SNR (ligne noire continue). La ligne en pointillée représente les performances de reconnaissance en lecture labiale (V). Au niveau de l’encadré rouge, pour un SNR de  $-12\text{dB}$ , le gain en performances est le plus élevé. SNR : signal to noise ratio. Issu des travaux de Ross et al [287].

augmentés (nous l’avons vu avec l’exemple de l’étude de Ross *et al*). Cet effet facilitateur s’observe aussi bien, avec des stimuli simples ou complexes, que lors de tâches basiques. Par exemple, lors d’une simple tâche de détection de stimuli, les présentations étaient visuelles, auditives, ou audiovisuelles (congruentes et incongruentes) et le sujet devait appuyer le plus rapidement possible, dès la présentation d’un stimulus (A, V ou AV) [189]. Les auteurs ont rapporté que la stimulation audiovisuelle, induisait des temps de réaction significativement plus courts que ceux d’une présentation unimodale (comme illustrée dans la Figure 2.27, panel de droite). Il semblerait, donc que la convergence des informations sensorielles, permet d’améliorer notre perception de l’ensemble des stimuli qui nous parviennent et plus rapidement. De ce fait, nous pouvons supposer que cette faculté est primordiale dans nos interactions sociales nécessitant le traitement simultané de quantités d’informations. Il faudra unifier afin d’obtenir une représentation adéquate du monde.

#### 2.6.4 Une base neuronale

Les premières études, qui se sont intéressées à la présence de régions cérébrales multisensorielles, ont été menées chez le chat. Ces études ont pu mettre en évidence l’implication du colliculus supérieur dans les phénomènes d’intégration multimodale. Au niveau neuronal, on retrouve un lien direct entre les différentes modalités. Les aires primaires sensorielles reçoivent des afférences non-spécifiques à la sensorialité traitée. Chez le singe, comme chez le chat, des projections directes partent du cortex auditif vers le cortex visuel primaire (V1), mais également au niveau des aires associatives

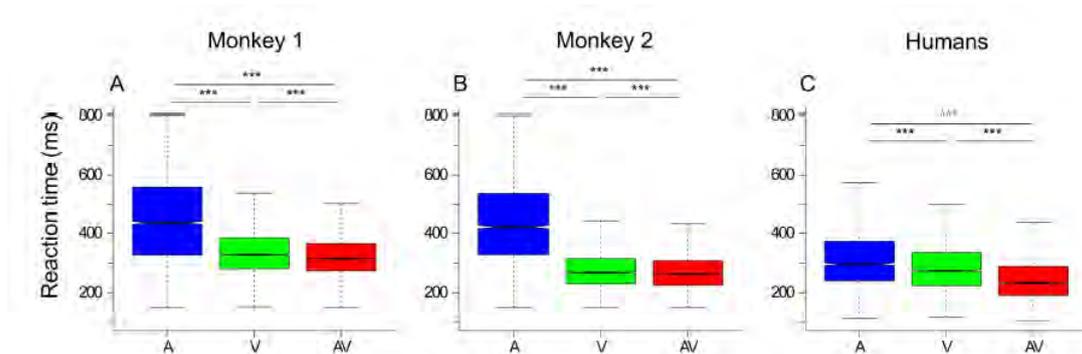


FIGURE 2.27 – Lors d’une tâche de détection basique de stimuli présentés suivant trois conditions (auditive, visuelle ou audiovisuelle), les humains, comme les singes, ont des temps de réactions significativement plus courts en condition audiovisuelle, par rapport aux conditions unimodales. On peut noter également que cet effet d’intégration multisensorielle est aussi présent chez des macaques. Issu des de l’équipe Juan et al [189]

auditives qui projettent sur les aires visuelles primaires et secondaires [58]. Il en est de même chez le marmouset, chez lequel des connexions entre les aires visuelles, les aires auditives primaires et le cortex somatosensoriel primaires sont retrouvées [58]. Il faut noter que ces projections ne représentent qu’une mince proportion des inputs totaux du cortex. Elles prouvent néanmoins, que les cortex sensoriels primaires ne sont pas isolés mais peuvent influencer le traitement des informations dans d’autres aires sensorielles.

Des cortex primaires partent ensuite des projections en direction du sillon temporal supérieur (STS), qui semble être un carrefour important dans l’intégration des informations unisensorielles. Dans une étude en IRMf et en DTI (Diffusion Tensor Imaging), il a été montré que certaines régions du STS étaient spécifiques aux stimuli audiovisuels (en l’occurrence ici des visages couplés à des voix) [121]. Le STS a largement été décrit dans le cadre du traitement des visages. Les résultats obtenus, dans l’étude précédente, pourraient provenir du type de stimuli utilisés, à savoir des visages. Il n’est pas précisé si l’utilisation d’autres types de stimuli, somatosensoriels par exemple, entraîneraient la même force d’activation dans le STS. De plus, chez le macaque, seulement 20% de l’aire temporale supérieure supporte le traitement multimodal de l’information [121]. Nous pouvons donc penser, par analogie, qu’une partie restreinte du STS soit responsable de la symbiose des informations unisensorielles.

De ce fait, l’intégration des informations sensorielles pourrait s’effectuer avant d’atteindre le néocortex. Certaines hypothèses proposent que la convergence sensorielle se ferait au niveau du thalamus, qui serait un candidat intéressant de part ces nombreuses connexions avec de multiples aires corticales sensorielles et motrices [58]. A son tour, le thalamus, et plus précisément, le pulvinar, transmettrait les informations intégrées disponibles à une région corticale cible comme le cortex préfrontal par exemple. L’ori-

gine exacte de l'aire cérébrale impliquée dans l'intégration des informations, ainsi que sa localisation, restent encore débattues à l'heure actuelle .

Par ailleurs, nous pouvons penser que les faiblesses d'un système vont pouvoir être palliées par les ajouts d'un autre. Chez l'Homme, comme chez l'animal, la perte d'une modalité sensorielle entraîne une réorganisation corticale qui permet le développement de mécanismes compensatoires [297]. Par exemple, dans le cas de patients implantés cochléaires, la perception audiovisuelle du langage est parfaite malgré la dégradation des composantes acoustiques par l'implant [297]. Grâce aux informations visuelles, ces patients compensent leurs pertes auditives et utilisent efficacement l'intégration multi-sensorielle afin de comprendre la parole, surtout dans un environnement bruyant. De même qu'une perte auditive module l'activité visuelle, une déprivation visuelle bouleverse les performances auditives. Des études pionnières chez le chat aveugle, puis répliquées chez l'Homme, ont montré que le traitement spatial des informations auditives était supérieur à celui d'une population voyante. Ceci corrobore le fait que des compensations cross-modales ont eu lieu afin de compenser d'une certaine manière, une perte sensorielle [79]. À titre d'exemple, une étude en TEP a montré que le cortex occipital de sujets aveugles précoces est activé lorsqu'ils lisent du Braille. La conclusion émise dans cette étude est que le fait de lire le Braille active une réponse tactile qui se projetterait vers les aires visuelles [4].

## Points Clés du Chapitre

- *Les voix et les visages appartiennent une catégorie spéciale de stimuli pour notre cerveau qui s'est spécialisé dans leur traitement.*
- *Les visages sont importants dans la valeur de nos interactions sociales et sont essentiels dans les processus de théorie de l'esprit et d'empathie.*
- *Le traitement des visages peut se définir par :*
  1. *une étape d'encodage structurel, dépendante des phénomènes de traitement holistique*
  2. *une étape de traitement spécifique aux visages et intervention du gyrus fusiforme (FFA)*
  3. *une étape de traitement des informations annexes, comme la familiarité et le contenu émotionnel*
- *Zone des yeux (vecteurs des informations sociales) importante dans l'exploration visuelle des visages et dans l'engagement social*
- *Les voix peuvent être considérées comme un visage auditif :*
  1. *elles véhiculent des informations importantes sur le locuteur (âge, genre, émotion)*
  2. *elles sont en interaction constante avec les aires du traitement des visages*
  3. *elles bénéficient d'un traitement cérébral proche de celui des visages, avec la présence d'une aire spécifique à la voix (TVA)*
- *L'intégration multisensorielle :*
  1. *permet de combiner des informations provenant de plusieurs canaux sensoriels*
  2. *importante dans la symbiose des informations portées par les visages et les voix dans le cadre de la bonne compréhension de notre environnement social.*

# Cognition sociale dans le Syndrome de Prader-Willi

## 3.1 Cognition sociale et SPW

Le thème principal de cette thèse repose sur la notion de cognition sociale dans le SPW. Cette notion, bien qu'importante au vu des nombreux liens entre le SPW et les troubles du spectre de l'autisme (TSA), reste aujourd'hui en voie d'exploration. Ce chapitre, et plus largement cette thèse, vont être l'occasion de faire l'état de l'art des études qui traitent, de près ou de loin, des capacités sociales de ces patients.

### 3.1.1 Compétences sociales et émotions

En utilisant la tâche dite "Social Attribution Task", développée par Klin et collègues [203], durant laquelle les participants doivent décrire une petite séquence vidéo qui met en scène des formes géométriques interagissant entre elles, Koenig *et al* s'est intéressé à l'attribution sociale de patients avec un SPW. Ces interactions peuvent être considérées comme celles intervenant dans la vie humaine quotidienne et peuvent mimer des interactions sociales classiques. Ces séquences sont donc descriptibles par des termes faisant référence au vocabulaire social [203]. Koenig et son équipe ont constaté que les individus ayant un SPW n'étaient pas aussi performants à décrire la scène que les sujets contrôles (appariés par âge mental) et utilisaient aussi peu de termes relatifs au contenu social que les participants présentant des troubles envahissants du développement (TED) [205]. Parce que cette tâche d'attribution sociale s'est avérée corrélée aux zones cérébrales recrutées dans la socialisation et le traitement du visage, Koenig *et al* ont proposé que les personnes atteintes du SPW puissent avoir des problèmes avec le fonctionnement de ces régions, entraînant des déficiences dans le traitement social et le traitement du visage [205].

Nous venons de décrire que les patients avec un SPW semblaient affecter dans le traitement du test de la tâche d'attribution sociale. Il est vraisemblable également qu'ils ne comprennent pas les normes sociales. Premièrement, les personnes atteintes de SPW semblent avoir des anomalies dans leur perception des autres et dans leur compréhension du comportement et des états mentaux d'autrui, comme le montrent des études sur la théorie de l'esprit, la reconnaissance des émotions et le traitement du visage [370]. Deuxièmement, les parents et les tuteurs rapportent que les patients n'ont ni une bonne connaissance ni un respect des normes sociales. Les patients ne respectent pas l'espace personnel des autres (ils sont souvent jugés comme envahissants), n'attendent pas leur tour pour prendre la parole et interrompent souvent les conversations. Dans un travail non publié, Whittington *et al* ont demandé à 37 patients ayant un SPW de qualifier des courtes séquences comme normales, légèrement étranges, très étranges ou choquantes. Ces séquences décrivent le raisonnement et les actions de jeunes hommes en situation sociale. Les réponses ont clairement montré que les personnes atteintes du SPW ont des déficits des normes sociales [370]. Par exemple, dans une scène où un homme suit avec insistance une femme qui se retourne et lui dit de décamper, seulement 43% des patients DEL et 39% des patients UPD évaluent la situation comme choquante. D'autres exemples sont décrits dans ces travaux, tous arrivant à la même conclusion : les patients avec un SPW ont d'énormes difficultés à concevoir ce que sont les normes sociales et ce qui constitue une interaction sociale classique.

Un autre aspect important dans la cognition sociale réside dans l'habileté à reconnaître et à décrypter les émotions. Encore une fois, peu d'études se sont spécifiquement focalisées sur les compétences de reconnaissance des patients avec un SPW. Néanmoins, le groupe de Whittington *et al* a cherché à quantifier directement les performances de reconnaissance en utilisant une version adaptée du Test de reconnaissance d'Ekman [367]. Ils ont donc proposé à 52 patients avec un SPW (37 avec une délétion et 15 avec une disomie) 20 photographies de visages sur lesquelles ils devaient identifier l'émotion (joie, colère, tristesse et dégoût). Les auteurs rapportent, comme ce qui avait été décrit par les parents et/ou le personnel soignant, que la joie est l'émotion la mieux perçue par les patients qui approchent les 90% de réussite bien au-dessus des performances obtenues pour les autres émotions (qui sont autour de 50%). Par ailleurs, ils ne retrouvent pas de différences significatives entre les performances de reconnaissance des patients DEL et des patients UPD. De plus, les scores de reconnaissance de certaines émotions semblent dépendants des antécédents psychiatriques des patients. Par exemple, les épisodes dépressifs ont un impact sur la reconnaissance de la peur, et les épisodes psychotiques sur la reconnaissance de la colère [367]. L'absence de population contrôle dans cette étude est également à noter. Enfin, le niveau de difficulté de la reconnaissance émotionnelle varie en fonction de la consigne demandée. Ainsi, les patients auront plus de facilité à associer deux visages qui expriment la peur, alors qu'il leur sera plus simple de nommer la joie [370].

D'une manière générale, les faibles scores de reconnaissance des émotions des personnes atteintes du SPW impactent probablement leur capacité à communiquer avec autrui. Cette difficulté est d'autant plus accentuée dans la vie courante où les interactions sociales sont labiles et les changements très rapides.

Enfin, des études en neuroimagerie ont apporté quelques informations sur des altérations fonctionnelles dans le SPW. Nous avons vu que ces patients présentent une micro-structure de certains faisceaux de substance blanche altérée [375]. Les études fonctionnelles indiquent également une activité anormale, à la fois en condition expérimentale active (patients impliqués activement dans une tâche) et aussi à l'état de repos (resting state), en particulier dans les régions impliquées dans les boucles cortico-striatales-thalamiques (CST) [231]. Ces boucles participent à la régulation et au traitement cognitif, à la motivation et à la régulation émotionnelle et à l'adaptation du comportement en fonction d'une situation. Nous pouvons donc penser que la labilité émotionnelle présente chez les individus avec un SPW, combiné à leur difficulté à contrôler et à reconnaître les émotions peuvent provenir des altérations au niveau de la boucle CST [230].

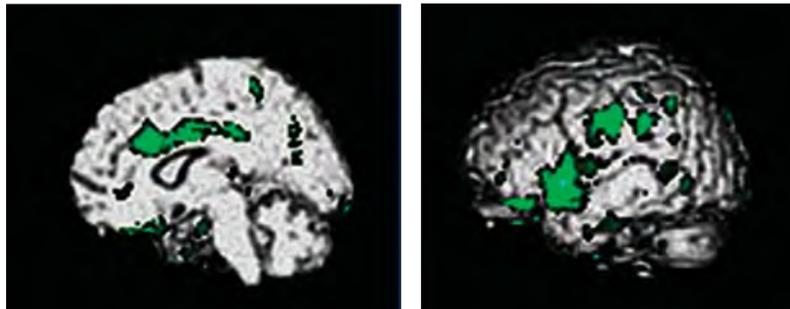


FIGURE 3.1 – Images obtenus sur 9 patients avec un SPW en PET. Une hypo-perfusion dans des aires limbiques (panel de gauche), et au niveau du temporal supérieur, du lobe pariétal et du gyrus postcentral (panel droite) sont décrites. Résultats issus des travaux de Tauber *et al* [232].

Sur une population de 9 adolescents (âge compris entre 12 et 19 ans) avec un SPW, l'équipe de Tauber *et al* a étudié au repos le débit sanguin cérébrale (rCBF) par TEPs-can [232]. Une hypo-perfusion a été détectée dans deux régions importantes de la cognition sociale, à savoir le cortex cingulaire et dans les aires temporales (le STS notamment, Figure 3.1) [232]. L'implication de ces aires dans des processus de traitement de l'émotion, des fonctions exécutives ou, plus largement, dans le traitement des informations sociales, pourrait expliquer, du moins en partie, les troubles des interactions sociales dans le SPW. De plus, les difficultés de contrôle des émotions et les épisodes de colères pourraient provenir de déficience du réseau du cortex cingulaire. Enfin, une autre région cérébrale, la région orbitofrontale droite (BA11), voit son rCBF réduit. Cette

région pourrait également être liée aux difficultés comportementales présentes dans le SPW.

### 3.1.2 Traitement des voix et des visages

Un des points clés qui sera abordé au cours de cette thèse est le traitement des visages et des voix des patients atteints du SPW. Dans le chapitre précédent nous avons vu que les visages étaient des stimuli visuels importants pour nos interactions sociales quotidiennes. Leur traitement adéquat permet d'interagir de façon adaptée avec nos pairs. Cette section va toutefois mettre en lumière la pauvreté de la littérature qui s'intéresse au traitement des visages dans le SPW. Ceci est assez surprenant quand on sait que dans d'autres pathologies neurologiques comme l'autisme ou la schizophrénie, dans lesquelles des troubles des interactions sociales sont également décrits, de nombreuses études ont vu le jour et ont apporté de nombreuses connaissances sur un déficit de traitement neuronal des visages.

Après une recherche sur des sites de référencement de publications scientifiques, seuls 4 articles font référence aux capacités de traitement des visages et des émotions des patients ayant un SPW. Les résultats sur le traitement de la voix s'avère encore moins nombreux. Seul un article, qui plus est de notre équipe, fait référence au traitement de la voix. Il est donc évident que ce pan de la recherche sur le syndrome demande encore à être développé. Ces études seront détaillées dans cette section.

Tout d'abord, commençons par la voix humaine. Notre équipe a développé une tâche de discrimination des sons que nous avons essayé d'adapter aux patients ayant un retard mental. Durant l'expérience, les participants devaient indiquer si le son qu'ils avaient entendu était un son de l'environnement ou un son provenant de la voix humaine. Grâce à cette expérience, nous avons pu montrer que les patients atteints d'un SPW présentaient un léger déficit à discriminer la voix d'un autre son comme l'illustre la figure 3.2. Nous retrouvons des patients SPW qui obtiennent des valeurs de reconnaissance plus faible que celles des participants sains (Figure 3.2 A).

Par ailleurs, nous avons fait une distinction entre les deux grand sous-types génétiques. Nous avons démontré que le déficit de reconnaissance de la voix humaine était plus important pour les patients avec une disomie maternelle que pour les patients avec une délétion (Figure 3.2 B). Grâce à cette étude, la seule sur le traitement de la voix dans le SPW, nous avons pu mettre en exergue un déficit de reconnaissance de la voix, qui est plus marqué dans la population UPD. Cette étude reste bien évidemment à répliquer afin de valider ou non ce déficit de reconnaissance.

En ce qui concerne le traitement des visages, l'équipe de Key *et al* a développé deux études en EEG sur ce sujet. Dans la première étude en 2013, ils ont testé des adolescents et jeunes adultes d'environ 20 ans et en distinguant les deux types génétiques (ici 13 patients DEL et 11 patients UPD) [196]. Ils ont utilisé un paradigme d'oddball avec

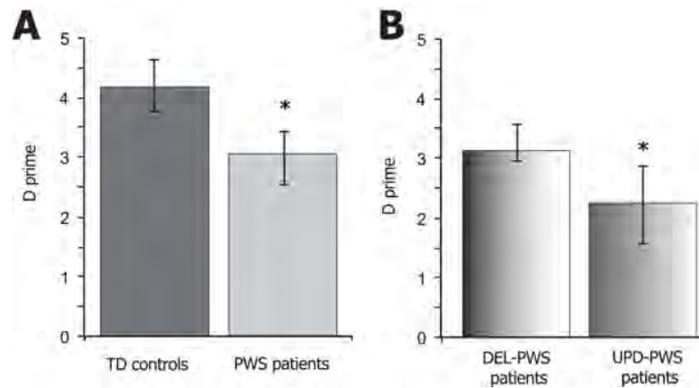


FIGURE 3.2 – Graphiques des performances de discrimination de la voix humaine exprimées en valeurs de  $d$  prime. Plus cette valeur est élevée, meilleure est la capacité à discriminer deux cibles, en l'occurrence ici, la voix et des sons de l'environnement. A : Résultats globaux par population. Les patients avec un SPW ont des valeurs de  $d$  prime plus faibles que les sujets sains. B : résultats par type génétique. Bien que déficitaires, les patients DEL ont de meilleures capacités à discriminer la voix humaine que les patients UPD. Résultats issus des travaux de Tauber et al [298].

comme consigne de presser un bouton réponse à la présentation d'un visage souriant et un autre bouton pour toutes les autres images. Plusieurs conditions étaient présentes, à savoir des images de visages en orientation canonique ou inversée et des images d'objets. Grâce à cette étude, ils ont pu mettre en évidence que seuls les patients DEL bénéficiaient d'une réponse neuronale adaptée, avec une augmentation de l'amplitude des réponses de la N170 suite à la présentation de visages comparé aux images d'objets (Figure 3.3). Les patients UPD, quant à eux ne montraient pas de modulation de la N170 poussant les auteurs à raccrocher ce résultat à ce qui est retrouvé parfois dans l'autisme. En outre, ils ne rapportaient pas de différences entre les patients DEL et UPD sur les réponses tardives (la LPP) [196].

Sur certains aspects, ces résultats divergent avec ceux de l'étude de Halit *et al* de 2011 [166]. Dans leurs travaux, Halit et collaborateurs ont enregistré sur 16 patients avec un SPW (8 avec une délétion et 8 avec une disomie, de moyenne d'âge 30 ans) les réponses neuronales à des présentations d'images de visages et d'objets en passive viewing [166]. Ils ont montré que, dans les deux populations de patients avec un SPW (DEL et UPD), la présentation de visages entraînait une N170 ayant une distribution temporelle et spatiale similaire à celle d'une population saine. Les résultats de la population UPD sont en contradiction avec ceux de Key *et al* qui eux, ne rapportaient pas de modulation de N170 par les visages (Figure 3.3). Cette différence de résultat est troublante, et pourrait provenir de plusieurs facteurs. Le premier est le type de tâche expérimentale (oddball vs passive viewing). Le second est le type de stimuli. Alors que dans la première étude des visages avec des expressions faciales ont été utilisés, dans la seconde il ne s'agissait que de visages neutres. L'émotion portée par un visage module

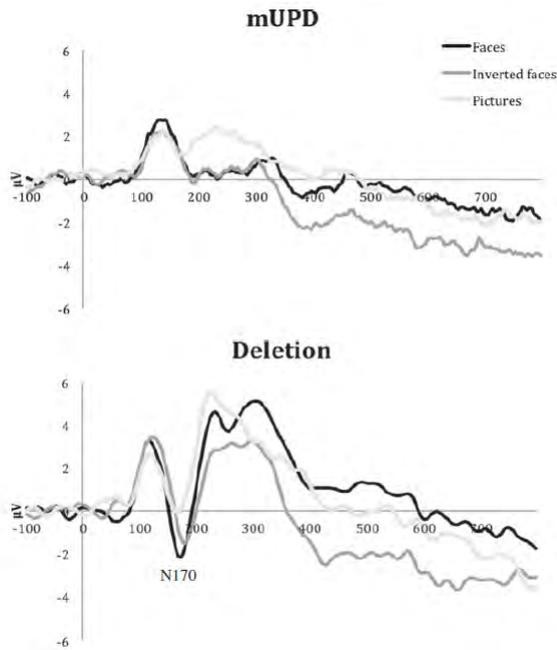


FIGURE 3.3 – Réponses occipito-temporales N170 suite à la présentation de visages canoniques (ligne noire), inversés (tracé gris) et d'objets (tracé en gris clair). En haut les tracés de la population UPD, sur lequel ne figure pas la N170 faciales. En bas, les tracés de la population DEL, qui sont typiques et sensiblement proches de ceux de population saine. Résultats issus des travaux de Key *et al* [196].

l'activité de la N170, et il se pourrait que le déficit dans le SPW soit centré autour du traitement des émotions et non des visages. Ceci entraînerait une augmentation de la réponse chez les patients DEL et non UPD dans l'étude de Key *et al* alors que le traitement des visages neutres serait similaire aux deux populations (résultats de Halit *et al*).

La seconde étude de Key *et al* est parue récemment en 2017 [195]. Ce sont des travaux sur la mémoire incidente des visages, c'est à dire la mémoire liée à la répétition d'un même visage durant l'expérimentation sans consigne de reconnaissance. La répétition de ce visage entraîne des réponses neuronales différentes, si celui-ci est "reconnu". Dans leur étude, afin de garantir l'attention des enfants, les auteurs leur ont demandé de presser un bouton lorsqu'apparaissait un smiley jaune (qui représentait la cible). L'enfant n'est donc pas activement impliqué dans une tâche de reconnaissance et les images de visages et de maisons se succèdent, une seule paire visage-maison étant répétée plusieurs fois (en l'occurrence 50 fois). Premièrement, au niveau basique perceptif, la N170 est similaire entre les patients DEL et UPD et a une plus forte amplitude en réponse à des visages qu'à des maisons au niveau des pôles occipito-temporaux [195]. Ceci est en contradiction avec les résultats de la même équipe. En effet, dans leur première étude, Key et ses collaborateurs rapportaient que la réponse neuronale typique aux visages n'était présente que dans la population DEL [196]. L'âge des participants recrutés

peut probablement jouer un rôle dans l'obtention de résultats différents. Ceci pourrait suggérer que les déficits de traitement des visages sont développementaux dans la population UPD et n'apparaîtraient que vers l'âge adulte. Par ailleurs, dans ces travaux, Key a trouvé que les patterns des réponses enregistrés en EEG dans la population DEL sont identiques à ceux d'une population saine, ce qui n'est pas le cas des patients UPD. Ainsi, on retrouve une modulation de la FN400<sup>1</sup> et de la P600<sup>2</sup>, toutes deux en lien avec les processus de mémorisation, à la présentation de visages répétés. Les auteurs en ont conclu que, pour les patients DEL comme les sujets sains, du à leur saillance comme stimuli sociaux importants, les images de visages reçoivent suffisamment de poids de la part du traitement cognitif pour créer une trace mnésique. À l'inverse, pour les enfants UPD, les visages ne seraient pas assez saillants pour les engager dans un traitement plus complet au-delà de la simple analyse basique perceptive [195].

Une autre étude s'est intéressée aux compétences de discrimination faciale de patients avec un SPW comparé à une population avec autisme [130]. Cette étude porte sur 44 adolescents PW dont 33 d'entre eux ont une confirmation génétique (14 patients DEL et 19 patients UPD et 17 patients TSA). Il s'agit d'une étude uniquement comportementale sans aucun enregistrement EEG n'a été effectué. Feldman et collaborateurs ont proposé aux participants 2 tests : le classique Benton Face Recognition Test (BFRT) et un test développé par l'équipe (qui visait à mesurer les capacités à discriminer 2 visages non familiers) [130]. Les résultats indiquent qu'en moyenne 11% des personnes avec un SPW ont des résultats dans la norme au BFRT contre 19% dans la population avec autisme. Par ailleurs, lorsqu'on regarde en détail, on s'aperçoit que 30% des patients avec un SPW sont dans la catégorie "borderline" (faible déficit) contre seulement 12.5% des patients souffrants de TSA, le reste étant catégorisé comme ayant un déficit profond de reconnaissance. De plus, aucun patients UPD n'obtient des résultats dans la norme. Au niveau des sous-scores au BFRT, Feldman *et al* n'observent pas de différences entre les patients DEL et UPD. Néanmoins, ils rapportent une tendance à ce que les patients DEL soient meilleurs que les UPD à la détection du regard direct. Comparativement aux adolescents avec autisme, les patients UPD sont moins performants sur la mesure du regard direct, mais sont meilleurs dans la condition sous différents éclairages [130].

Malgré des discordances au niveau des résultats obtenus dans ces études, il semblerait que le traitement des visages et des voix dans le SPW soit en partie altéré. La distinction entre les deux principaux sous-types génétiques ne se révèle pas être claire et dépend de la mesure considérée (direction du regard, effet d'inversion). Il est néanmoins possible de se rendre compte que les altérations semblent plus profondes dans les processus de traitement des signaux sociaux dans la population UPD, population qui a une plus forte prédominance des TSA.

Enfin, au regard de la littérature peu fournie dans le domaine du traitement des

---

1. frontal N400, qui reflète la familiarité d'un stimulus

2. pariétale, qui serait impliquée dans les processus de rappel de l'information

visages et de la voix, cette thèse s'inscrit dans l'optique d'étoffer notre compréhension de la perception de ces signaux de communication dans le SPW. De plus, nos analyses tenteront, comme les études citées dans cette partie, de considérer les deux grandes populations de patients séparément.

## 3.2 Syndrome de Prader-Willi et liens avec l'autisme

Certains comportements décrits dans le SPW ont été associés à des troubles du spectre autistique. Parmi ces comportements maladaptatifs, des colères, une rigidité de la pensée, des comportements répétitifs et stéréotypés se retrouvent dans le PWS. Ainsi, dans les dernières classifications médicales DSM V, le SPW fait partie de l'autisme syndromique [210]. Mais peut-on réellement parler d'autisme dans le cadre du SPW ? Ou s'agit-il de comorbidités liés à certains facteurs ? Nous verrons dans ce chapitre les liens possibles entre le SPW et les troubles du spectre de l'autisme (TSA). De plus, pour les études que nous avons menées chez des personnes avec un SPW, nous nous sommes basés sur des travaux qui ont été réalisés sur des patients avec autisme. Nous aborderons donc également les grandes lignes et théories qui ont émergées dans l'autisme afin de mieux comprendre le déficit dans les comportements sociaux.

### 3.2.1 Génétique

Tout d'abord, le lien entre autisme et SPW pourrait trouver son origine au niveau génétique. En effet, 20% des patients souffrants d'autisme sont porteurs de mutations géniques. Par exemple, des duplications non héritées maternelles de la région 15q11-q13 est retrouvée dans 1 à 3% des enfants avec un autisme idiopathique [130]. La duplication de cette région engendre une disomie maternelle, un des types génétiques du SPW. L'implication du gène UBE3<sup>3</sup> a aussi été démontrée. Ce gène est situé dans la région PW sur le chromosome 15. Dans le cas de la disomie maternelle, l'expression de ce gène est doublée (car son expression est maternelle). Son expression est fortement dépendante du tissu considéré et par exemple, il est particulièrement exprimé dans l'hippocampe et dans les cellules de Pukinje [243]. La surexpression de cette protéine a aussi été décrite dans l'autisme, et elle pourrait avoir un rôle dans les troubles de l'affection et dans les risques de développer des épisodes psychotiques [278]. Chez la souris, l'augmentation de l'expression du gène UBE3A a été corrélée avec des déficits des interactions sociales et de communication ainsi que des proportions plus élevées en comportements répétitifs et stéréotypés. Tout ceci argumente en faveur d'une prédisposition accrue à la symptomatologie des TSA chez les patients UPD.

---

3. Ubiquitine Protéine Ligase

En 2013, dans une cohorte de 60 personnes autistes étudiés en exome, 4 présentaient une mutation du gène *MAGEL2* (qui est présent dans la région délétée du SPW). Ces patients sont aujourd'hui décrits comme ayant un syndrome de Schaaf-Yang [301]. De plus, de nombreux SNPs<sup>4</sup> ont été retrouvés sur les gènes de la famille du récepteur au GABA qui sont situés au sein de la région 15q11q12. Dans une récente étude chinoise, des chercheurs ont analysé l'ensemble des SNPs présents dans des gènes importants comme *UBE3*, les *SNRPN* ou encore dans les gènes de la famille *GABA<sub>A</sub>*. Le cluster de gènes du récepteur *GABA<sub>A</sub>* ferait partie des gènes de susceptibilité à l'autisme. De nombreux SNPs et haplotypes du *GABRB3* (qui fait partie de la famille des *GABA<sub>A</sub>*) sont associés de façon significative avec le syndrome d'Angelman, et un sous groupe de TSA [362]. De plus, certains haplotypes et SNPs sur des gènes comme *SNRPN*, *CYFIP1* et *ATP10A* seraient associés à l'autisme dans une population européenne. Enfin, certains variants du gène *GABRG3* seraient plus présents dans la population avec des TSA que dans la population saine [362]. Ces acteurs semblent donc être des facteurs favorisant le développement des TSA.

Un dernier candidat à la survenue de certains comportements autistiques pourrait être le récepteur à l'ocytocine (*OXTR*). En effet, un trouble du système ocytocinergique pourrait également jouer un rôle important dans les dysfonctionnements sociaux rencontrés dans les TSA [71]. Dans l'autisme, plusieurs SNPs du gène à l'*OXTR* ont été corrélés au développement des symptômes. En effet, un SNP (rs2254298) a été retrouvé sur des enfants et des adolescents caucasiens et 3 SNPs dans une population chinoise [223]. Ces SNPs ont été regroupés en un haplotype qui prédispose au développement des troubles autistiques et qui est également corrélé au QI total et aux différents scores au VABS [223]. L'analyse par SNP/haplotype n'a pas été effectuée au sein du SPW, mais on retrouve une diminution de l'expression du gène à l'ocytocine qui pourrait être en lien avec les troubles autistiques présents [44]. Il semblerait donc que des altérations du récepteur à l'ocytocine soient en lien avec des troubles sociaux.

Ce paragraphe a apporté quelques précisions sur des altérations génétiques qui pourraient causer le développement des troubles du spectre de l'autisme. Il ne s'agit ici que d'un bref aperçu des gènes qui peuvent prédisposer de TSA, puisqu'une étude menée sur génome entier a recensé pas moins de 29 gènes qui auraient un rôle plus ou moins direct dans les TSA [142]. De part sa nature polygénique, l'implication précise de chaque gène sur la susceptibilité à développer des TSA reste compliquée, d'autant plus lorsque des facteurs épigénétiques importants comme l'environnement viennent influencer la transcription de ces gènes [142]. Néanmoins, au travers de la région génique touchée dans le SPW, il est possible d'associer certains mécanismes au développement des comportements sociaux, répétitifs et aux difficultés de communication.

---

4. Single Nucleotide Polymorphisms

### 3.2.2 Comportement et traitement social

Au delà des considérations génétiques, le lien entre autisme et SPW se fait aussi par les troubles du comportement. En effet, nous avons déjà vu que les patients ayant un SPW ont de nombreux comportements inadaptés qui font penser à ceux rencontrés dans les TSA. En effet, les études qui ont rapportés des TSA en plus du SPW sont nombreuses [111, 114, 224]. Néanmoins le pourcentage de patients qui sont également catégorisés comme faisant partie des TSA varient d'une étude à l'autre. Par exemple, Lo *et al* décrivaient que 36% des enfants SPW remplissaient les critères des TSA (29% DEL et 41% UPD) [224] alors que pour l'équipe de Dykens, seulement 13% partageaient le diagnostic avec les TSA [114]. Cependant, toutes les études s'accordent pour dire que ce pourcentage est plus élevé dans la population UPD que dans la population DEL. Par exemple, dans leur étude menée sur plus de 140 patients avec un SPW, Dykens *et al* rapportent que 78% des patients SPW diagnostiqués comme ayant des TSA sont des patients avec une disomie [114]. Par ailleurs, une étude de Milner en 2005 montrait que les patients UPD avaient plus de troubles de communication sociale comme ceux fréquemment présents dans une population autistique. Il faut souligner que les personnes avec un SPW ont les scores les plus faibles dans le questionnaire de l'autisme comparées aux individus ayant le syndrome du X fragile, du syndrome de Cornelia de Lange et du syndrome d'Angelman et également que le groupe avec un déficit intellectuel [36]. De plus, l'âge d'inclusion des patients dans les études peut avoir une importance non négligeable. Alors que sur des enfants de moins de 10 ans, aucun n'excède les scores limite de TSA (ici dans cette étude, ils ont utilisé l'Autism Screening Questionnaire), près de 55% sont au delà de la limite après 10 ans. Une autre abonde dans ce sens puisque les enfants de 6 à 12 ans montrent moins de signes autistiques que des enfants Asperger de même âge, alors qu'après 13 ans ils manifestent des traits autistiques similaires à la population Asperger [36]. Ces résultats témoignent d'une tendance comportementale vers les TSA qui apparaît avec l'âge dans le SPW.

Sur les mécanismes de compréhension du monde social et plus spécifiquement sur les mécanismes de la théorie de l'esprit (ToM), les similarités entre la population SPW et la population autistique sont évidentes. Tout d'abord, il a été démontré que les enfants avec un SPW obtenaient des résultats aux tests de la ToM plus faibles [224]. Si l'on regarde de manière plus précise, il s'agit des croyances de second ordre qui semblent les plus affectées (comprendre que la personne 1 agit d'une certaine façon parce qu'elle sait ce que la deuxième personne pense). Par ailleurs, les auteurs ne rapportent pas de distinction entre les scores à la ToM entre les enfants DEL et les enfants UPD [224]. Cette atteinte des processus qui sous-tendent la théorie de l'esprit a été décrite dans plusieurs population avec autisme. En effet, dans l'autisme il est fréquent de retrouver des faiblesses dans les processus de la ToM et de l'empathie [138]. Ainsi, les deux populations semblent partager des déficits sensiblement proches sur ces mécanismes.

Afin de savoir quels sont les troubles comportementaux retrouvés chez les patients

avec un SPW qui sont présentes également dans l'autisme, Dykens et ses collaborateurs ont comparé les scores sociaux et comportementaux entre une population de patients avec un SPW et une population diagnostiquée SPW et TSA [114]. Dykens *et al* révèlent que les patients SPW+TSA développent plus de stéréotypies et d'intérêts restreints, et qu'en plus ils ont un QI verbal plus faible et des aptitudes à la vie quotidienne et à la socialisation moins bonnes (que des patients SPW n'ayant pas été considérés comme ayant des TSA). Les comportements répétitifs les plus fréquents (de 76 à 100%) comprennent la compulsivité, et l'insistance dans la répétition des routines, des événements, du timing des événements et un questionnement répétitif. De plus, les patients peuvent développer des crises de colère si on les interrompt, et ont une propension spontanée à ordonner des objets [114]. En outre, dans le groupe SPW, des troubles comportementaux sont aussi présents. Nous retrouvons des problèmes fréquents dans le maintien d'une conversation et dans la qualité et la fréquence des interactions sociales. Ceci pourrait suggérer que les déficits dans la perception sociale ou la cognition dans le SPW ne soient pas un index de l'autisme en soi, mais reflèteraient d'autres troubles émotionnels, comportementaux et psychiatriques [114].

Sur le plan neuro-fonctionnel, des travaux en imagerie cérébrale ont fait état de plusieurs altérations dans le SPW. Par tractographie DTI (Diffusion tensor imaging), Rice et ses collaborateurs ont examiné la micro-structure des fibres de la substance blanche sur une population de 15 jeunes adultes avec un SPW confirmé [279]. Ils révèlent ainsi, dans l'hémisphère gauche, une diminution de la fraction d'anisotropie (FA) dans le splénium du corps calleux, dans la capsule interne qui inclue la radiation thalamique postérieure et le fascicule occipital frontal inférieur (IFOF). La radiation thalamique postérieure est une projection qui connecte la partie postérieure du thalamus avec le lobe occipital et le lobe pariétal. L'IFOF gauche a été décrit comme jouant un rôle dans les processus sémantiques et dans la reconnaissance des émotions, tous deux altérés dans le SPW [279]. Cette réduction de la FA dans le splénium a été retrouvée également dans l'autisme. Elle pourrait être associée aux comportements répétitifs, à la fois dans l'autisme et dans le SPW. Ainsi des altérations dans la microstructure de la substance blanche dans le splénium pourrait conduire à un déficit dans l'attention nécessaire pour switcher entre différentes tâches qui nécessitent une bonne communication inter-hémisphérique [279].

Une étude plus ancienne avait déjà révélé quelques anomalies de matière blanche dans le SPW. Menée sur 8 patients âgé de 8 à 29 ans, cette étude prospective avait notamment démontré une diminution de la FA au niveau du corps calleux et la région postérieure de la capsule interne mais bilatérale (l'étude de Rice ne retrouvait qu'une diminution de la FA dans l'hémisphère gauche, Figure 3.4) [375]. Selon Yamada *et al*, la réduction de la FA au niveau de la capsule interne pourrait être une explication à l'hypotonie ce qui est en faveur d'une origine centrale et non périphérique. Ces altérations dans le SPW ont été retrouvées sur une population adolescente avec autisme. En effet, les auteurs trouvaient des altérations au niveau du corps calleux et au

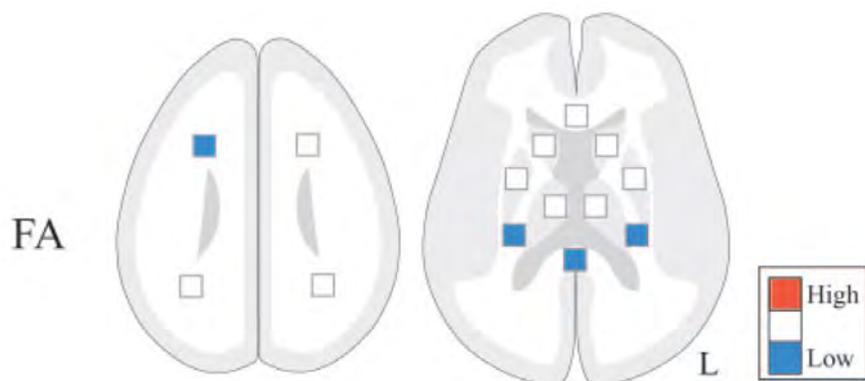


FIGURE 3.4 – Schémas explicatifs des différences de fraction d'anisotropie rapportées entre les patients SPW et les sujets sains. On retrouve une diminution de la FA au niveau du splénum du corps calleux et au niveau de la partie postérieure de la capsule interne. Résultats issus des travaux de Yamada et al [375].

niveau de régions importantes dans la cognition sociale et le traitement des visages [19]. Nous pouvons supposer que ces atteintes des fibres de substance blanche puissent être en relation avec les difficultés sociales dans le SPW (et aussi dans l'autisme).

### 3.3 Troubles du spectre de l'autisme (TSA)

Nous introduisons cette partie sur l'autisme car les TSA ont été une base lorsqu'on nous avons souhaité étudier les mécanismes du traitement social dans le SPW. En effet, comme je l'ai déjà mentionné, la littérature dans ce domaine, sur le SPW, est pauvre. Si l'on rajoute à cela les comorbidités comportementales entre autisme et SPW, il est justifié de faire un point sur quelques notions sur l'autisme.

L'autisme ou plus largement les troubles du spectre de l'autisme (TSA), furent décrits pour la première fois dans les travaux de Kanner en 1943 et sont considérés comme un trouble envahissant du développement. Dans ses travaux pionniers, Kanner définit une liste de manifestations phénotypiques encore valables aujourd'hui. L'autisme peut alors se définir par une triade de symptômes que sont un désintérêt pour le monde social et l'absence d'interactions sociales, des difficultés dans la communication verbale et non verbale et la présence de comportements anormaux, restreints et répétitifs.

Il existe de nombreuses hypothèses quant à l'origine des troubles des interactions sociales et au déficit de traitement des signaux sociaux dans l'autisme. Il est encore difficile d'avoir une vision globale de l'origine de ces troubles quels que soient les processus altérés considérés. De plus, les manifestations cliniques sont très hétérogènes d'un

patient à un autre ce qui explique probablement que, bien souvent, un grand nombre d'études aient des résultats contradictoires.

Néanmoins, malgré une littérature scientifique complexe et très riche, nous allons essayer de donner, dans cette partie, quelques pistes intéressantes sur les déficits sociaux dans l'autisme. Nous ne ferons pas un tour complet de toutes les études et hypothèses émises afin d'expliquer les TSA car cela ne représente pas l'objet de cette présente thèse.

### 3.3.1 Déficit de traitement des visages

#### Imagerie cérébrale et émotions

Lorsque l'on aborde les déficits dans l'autisme, la première dimension est celle du traitement des visages, et plus largement des émotions et de la détection du regard. En effet, il est décrit dans les troubles du spectre de l'autisme une difficulté à percevoir et reconnaître les émotions ainsi qu'une faiblesse dans les processus qui implique la théorie de l'esprit (ToM). De ce fait, un traitement altéré des visages pourrait conduire vers ces troubles.

Ainsi, des études en neuroimagerie ont abondé dans ce sens. Une méta-analyse très complète en 2012 a référencé la multitude d'études menées en imagerie cérébrale sur des enfants et des adolescents dans l'autisme [265]. Cette méta-analyse nous révèle que, lors de tâches sociales simples, les patients avec des TSA ont une diminution d'activation des aires comme le gyrus fusiforme gauche et le cortex occipital inférieur droit ou encore le gyrus temporal médian [265]. Par ailleurs, en choisissant de grouper les études par paradigmes expérimentaux en lien avec les tâches sociales complexes, les auteurs rapportent une diminution du recrutement du gyrus fusiforme gauche, du gyrus temporal supérieur bilatéral et du lobule pariétal inférieur [265]. En outre, d'autres différences d'activation cérébrale peuvent se détecter, mais elles seront dépendantes de la tâche dans laquelle le participant est engagée. Par exemple, dans une tâche qui requiert le recrutement des procesus de la ToM, les patients avec autisme démontrent une faible activation (ou une moins forte réponse) dans le cortex frontal supérieur et dans le cortex cingulaire antérieur [265]. Durant une tâche de traitement de la direction du regard, des données en IRMf ont montré que le groupe avec des TSA avaient tendance à produire une meilleure activation pour le regard indirect vs direct, alors que les profils sont opposés chez les sujets sains. Enfin, toujours en lien avec le traitement du regard et de ses implications dans la compréhension des intentions d'autrui, les patients avec des TSA ont une réduction de l'activation de l'insula lorsque le regard est direct. Celle-ci doit voir son activité augmentée lorsque l'on perçoit un visage au regard direct, et cette diminution d'activation fonctionnelle suggère que, chez ces patients, le regard direct n'est pas un indice visuel social important [253].

Au niveau du réseau sous-cortical, les comparaisons entre patients avec autisme et individus neurotypiques révèlent une hypoactivation de l'amygdale gauche, du FG bila-

téral et des colliculi supérieurs, ainsi que du pulvinar droit chez les personnes atteintes de TSA. Ceci suggère que le système de traitement du visage sous-cortical pourrait être également perturbé dans les TSA. [253].

Pendant la tâche de visualisation libre, certaines études rapportent une hypo-activation suite à la présentation de visages (comparativement à des images d'objets) dans des régions cérébrales comme le FG, l'OFA ou encore le STS dans le groupe avec des TSA par rapport aux sujets contrôles [253]. Ces aires font partie du système "core" selon Haxby, mais d'autres hypo-activations ont été retrouvées dans des aires appartenant au réseau étendu du traitement des visages. Parmi ces aires nous avons le gyrus frontal inférieur (IFG), le gyrus temporal inférieur (ITG) et l'amygdale [253].

Ces résultats démontrent que l'activation cérébrale atypique lors de la perception du visage ne se limite pas à la voie de perception centrale du visage, mais s'étend également à d'autres zones corticales liées aux fonctions exécutives telles que le contrôle de l'attention et l'inhibition.

Dans les nombreux critères de diagnostic des TSA, il est inclus des éléments liés aux déficits d'identification et de traitement des émotions. Par exemple, il est écrit que des déficiences marquées dans l'utilisation de multiples comportements non verbaux, tels que l'expression du visage et l'absence de réciprocité sociale ou émotionnelle sont des signes évocateurs dans les TSA [169]. Il est donc vraisemblable que les mécanismes de traitement cérébral des émotions soient altérés. Une méta-analyse complète s'est intéressée aux études qui ont traité de la reconnaissance faciale des émotions dans l'autisme au cours des 25 dernières années [345]. Le résultat principal de cette méta-analyse est visible sur la Figure 3.5.

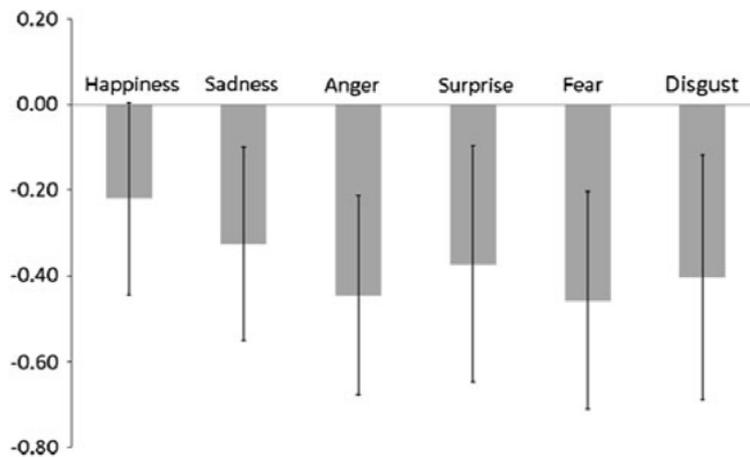


FIGURE 3.5 – Taille d'effet moyen sur les performances de reconnaissance des 6 émotions de base de sujets avec autisme et leurs intervalles de confiance à 95%. Résultats issus de la méta-analyse d'Uljarevic et al [345].

Cette figure nous montre les taille d'effet calculées à partir de l'ensembles des résultats obtenus dans les articles qui ont traité de la reconnaissance émotionnelle faciale. Nous pouvons constater que pour toutes les émotions, la taille d'effet est négative, ce qui nous indique que globalement les patients (adultes ou enfants) atteints de TSA rencontrent des difficultés à reconnaître les 6 émotions de bases selon Ekman. Pour cinq émotions (tristesse, colère, surprise, peur et dégoût), les intervalles de confiance à 95% (IC95) étaient entièrement dans la fourchette négative, ce qui suggère que les individus avec des TSA ont des difficultés à reconnaître chacune de ces émotions individuellement [345]. En ce qui concerne la joie, le déficit semble moins prononcé puisqu'il n'est pas toujours rapporté dans les études, les IC95 chevauchant la ligne du 0. De plus, que ce soit lors d'une tâche de dénomination (labelling) ou simplement de l'appariement (matching), cette méta-analyse ne rapporte pas d'effet du type de paradigme expérimental utilisé.

Cependant, malgré de nombreuses études, il n'y a pas encore de consensus clair sur la validation ou non que la reconnaissance des émotions de base soit une difficulté fondamentale et universelle pour les personnes atteintes de TSA ou s'il s'agit que d'un sous-groupe de patients. L'âge, le QI (qu'il soit verbal, non verbal ou total) ou la population de sujets qui sert de contrôle sont autant de facteurs qui peuvent influencer les résultats obtenus, ce qui est d'autant plus marqué lorsque les capacités de reconnaissance des émotions sont testées chez les enfants [169].

## **Évitement social**

L'absence de contacts oculaires et la réduction de l'attention portée sur les yeux d'une autre personne est un signe précoce qui peut présager du développement de TSA. Durant les premières années de vie, les enfants qui par la suite seront diagnostiqués comme ayant des TSA, présentent déjà cette diminution d'attrait pour les contacts oculaires [188]. Par ailleurs, des études en eye tracking ont, pour certaines, validé cette diminution du temps passé à explorer la zone des yeux lors de présentation d'images de visages [161]. C'est ce qui a conduit Tanaka et son équipe à proposer le théorie de l'évitement des yeux [333]. Cette théorie, en lien avec le traitement des visages et l'exploration visuelle particulière dans l'autisme, provient du fait que les patients avec autisme décrivent un mal-être lorsqu'ils ont à regarder une personne dans les yeux. Des travaux ont ainsi été menés afin de tester cette hypothèse. Durant une tâche dans laquelle les participants avaient à catégoriser les visages suivant leurs expressions (peur, joie, neutre), Kliemann et ses collaborateurs [202] ont enregistré les déplacements oculaires ainsi que l'activation de l'amygdale. Pour effectuer cette tâche, ils ont demandé aux participants de fixer un point qui était placé soit au niveau des yeux soit sur la région de la bouche du visage. Lorsque les yeux étaient la cible, les individus avec autisme effectuaient davantage et plus rapidement des saccades hors de la zone des yeux que lorsqu'il s'agissait de la bouche comme cible. Lorsque la cible est la bouche, les sujets sains vont émettre des saccades vers les yeux, ce qui n'est pas décrit dans le groupe

avec des TSA (du moins, en plus faible proportion). De plus, l'activité de l'amygdale est plus forte que les sujets sains lorsque les patients doivent regarder les yeux [202]. Comme l'activité de l'amygdale a été liée au traitement des stimuli aversifs, les yeux causent des effets similaires dans l'autisme et pourrait provoquer ce sentiment de mal-être. De ce fait les patients TSA vont éviter la région des yeux dans le but de réduire les interactions sociales avec les autres perçues comme une menace et diminuer l'activation de l'amygdale [202].

La technique de conductance électrodermale permet, sur des populations plus jeunes, d'étudier les réponses émotionnelles liées aux stimuli présentés. Lorsque une stimulation induit une réponse émotionnelle plus forte, la conductance cutanée augmente. Alors que les enfants neurotypiques ne présentaient aucun changement de conductance cutanée à des visages au regard direct, les enfants avec autisme voyaient leur conductance augmentée à la vue de visages au regard direct par rapport à des visages au regard indirect [333]. Ce résultat vient valider ceux exposés précédemment et indiquent, eux aussi, une excitation hyperphysiologique des patients avec des TSA à la région des yeux, et plus précisément au regard direct.

### **Traitement configural**

Dernier point abordé dans ce paragraphe, le traitement holistique des patients avec autisme. Certaines études se sont focalisées sur les mécanismes du traitement holistique dans l'autisme puisqu'un déficit de traitement configural pourrait être à l'origine des difficultés de ces patients dans la reconnaissance des émotions. Je rappelle que le traitement holistique représente notre capacité à percevoir un visage, dans sa globalité et non comme une mosaïque de caractéristiques faciales. En appliquant les tests classiques (Part/Whole test, Composite Face Task ou l'effet d'inversion), les résultats s'avèrent encore une fois contradictoires. Cependant, il semblerait que les capacités de traitement holistique soient en partie préservées dans l'autisme. Les personnes atteintes de TSA possèdent des stratégies holistiques et locale (ou "featural") dans leur répertoire perceptuel et peuvent appliquer l'une ou l'autre approche lorsque cela leur est demandé. De plus les personnes autistes, tout comme les individus neurotypiques, ont des performances de reconnaissance altérée lorsque les visages sont inversés. Ils sont sensibles à l'illusion des visages composites donc, ont du mal à dissocier les moitiés inférieure et supérieure de visages; Enfin, ils montrent une reconnaissance supérieure des parties du visage présentées au sein d'un visage complet que lorsqu'elles sont présentées isolément [333].

### **3.3.2 Déficit de traitement des voix**

Les études qui ont spécifiquement traité des troubles de perception de la voix humaine dans l'autisme sont beaucoup plus rares. Alors que les visages représentent une part pléthorique des études de la perception sociale dans l'autisme, les voix ne repré-

sentent qu'une infime partie de celles-ci.

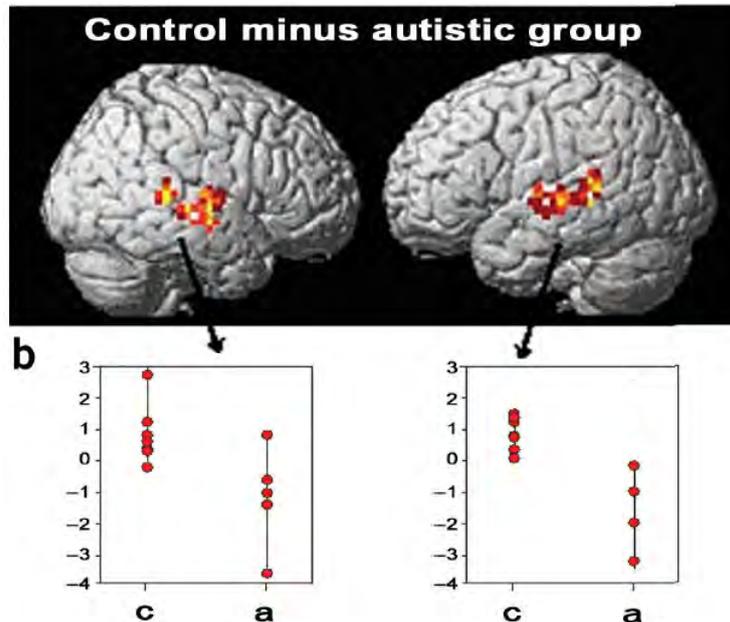


FIGURE 3.6 – Images obtenues par IRMf lors de tâche de présentation passive de sons vocaux ou non vocaux. Lorsqu'on effectue la différence entre les activations cérébrales des sujets contrôles et des patients avec autisme, on remarque que les patients ont une hypo-activité en réponse aux sons vocaux dans les régions temporales de la voix. Résultats issus des travaux de Gervais et al [144].

Dans l'étude dont sont issus les résultats de la Figure 3.6, les réponses cérébrales ont été enregistrées par IRMf durant une tâche passive d'écoute de sons présentés en bloc. Sur seulement 5 adultes avec autisme, l'équipe de Gervais et collaborateurs a montré que ces patients n'avaient pas de sur-activation de la TVA en réponse aux stimuli vocaux, ce qui est contraire à ce qui est retrouvé sur une population saine [144].

Une autre étude de la même équipe mais cette fois-ci menée sur des enfants en TEP, s'est intéressée aux activités cérébrales en réponse à des stimuli synthétiques langagiers dénués de sens [47]. Lorsqu'ils ont comparé directement les deux groupes d'enfants (autisme et sains) écoutant des stimuli ressemblant à la parole, les auteurs ont démontré une activation amoindrie dans les aires de la parole de l'hémisphère gauche, y compris l'aire de Wernicke, chez les enfants atteints d'autisme. De plus, ils rapportent que les enfants avec autisme activent des régions diffuses en dehors du lobe temporal (aire auditive), qui sont situées dans le cingulum bilatéral, le lobe pariétal postérieur, le tronc cérébral et le cervelet. Ainsi, chez les enfants autistes, l'écoute de sons complexes entraînerait une activation corticale anormale, plus large et qui impliquerait un réseau fonctionnel aberrant [47].

Enfin une dernière étude a mis en évidence des réponses précoces auditives (et visuelles)

atypiques dans une population avec autisme [49]. Ces réponses enregistrées en électrophysiologie, ont été corrélées avec la sévérité des troubles autistiques. Les réponses les plus pathologiques sont associées à des scores autistiques également plus élevés. Par ailleurs, durant une tâche de détection de stimuli en différentes modalités, aucune intégration multisensorielle n'est rapportée chez ces enfants, en atteste l'absence de violation du Race Model [49].

Les résultats chez l'enfant, ainsi que chez l'adulte, indiquent que l'autisme est associé à un dysfonctionnement de régions temporales spécifiques spécialisées dans la perception et l'intégration de sons complexes comme la voix par exemple. Cependant la pauvreté du nombre d'études et l'absence de réplification des résultats rendent les conclusions quant à un trouble de traitement des voix dans l'autisme, prématurées.

### 3.3.3 Un déficit plus global ?

Les deux parties précédentes ont permis de montrer que les patients atteints de TSA avaient des troubles de traitement des visages et probablement des voix. Ceci sous-entend que le déficit dans l'autisme pourrait être plus général et toucher plusieurs structures au sein du cerveau social. Il va être détaillé dans les paragraphes suivants, certaines des théories qui tentent d'apporter des explications aux troubles sociaux dans les TSA.

#### Motivation sociale

La première théorie est celle dite de la motivation sociale [71]. La motivation sociale peut être décrite comme un ensemble de mécanismes psychologiques et biologiques qui permettraient aux individus de s'orienter préférentiellement vers le monde social (orientation sociale), de rechercher et prendre du plaisir à interagir avec autrui (récompense sociale) et à chercher à favoriser et maintenir des liens sociaux (maintien social) [71]. Des preuves expérimentales suggèrent également que la préférence pour les activités de collaboration est diminuée dans les TSA. Elles révélant, en effet, que les enfants atteints de TSA sont moins susceptibles d'aider spontanément l'expérimentateur ou de le réengager lorsqu'il interrompt le jeu. De plus ces enfants sont moins sensibles aux récompenses sociales, telles que les congratulations verbales et il a été trouvée une corrélation entre le degré d'anhédonie (perte de la capacité à ressentir des émotions positives) sociale et la sévérité des TSA [71]. D'après cette théorie, les troubles des interactions sociales dans l'autisme proviendraient d'un manque d'envie, d'une diminution de l'activité des circuits de la récompense et non d'un déficit de traitement au niveau des aires sensorielles primaires. En effet, les patients avec autisme démontrent des anomalies fonctionnelles dans le réseau orbitofrontal-striatum-amygdale lorsque des situations sociales sont à traiter [71]. Ce réseau OFC-striatum-amygdalien (OSA) est impliqué dans le calcul de la valeur de la saillance des stimuli sociaux et dans le renfor-

cement positif des interactions sociales. Dans une population saine, la puissance de la réponse de ce réseau est associée à une meilleure motivation sociale et à l'inverse, des traits antisociaux sont corrélés à de plus faibles réponses de ce réseau [71].

Enfin, les réseaux de la récompense (sociale) sont dépendants de plusieurs neuropeptides. Les recherches chez l'homme et chez l'animal suggèrent, en outre, que ces mécanismes de motivation sociale sont en partie médiés par la signalisation neuropeptidique. La faible activation du réseau OSA serait liée à la diminution de synthèse de dopamine et/ou d'ocytocine. L'ocytocine (OT), par ses interactions avec la dopamine, aurait un impact sur l'orientation sociale en modulant la saillance sociale, la sélectivité visuelle via l'amygdale et la récompense sociale via le noyau accumbens [200]. La diminution de la synthèse et du taux circulant plasmatique d'ocytocine [10] dans l'autisme pourrait participer à la faible appétence de ces personnes pour les interactions sociales.

### Déficit de la cohérence centrale

La cohérence centrale est le terme qui se définit comme la tendance quotidienne et naturelle à traiter les informations entrantes dans leurs contextes, en globalité, en rassemblant ces informations pour en obtenir une signification de niveau supérieur, souvent au détriment de la mémoire pour le détail [167]. Dans l'autisme, cet aspect du traitement de l'information serait altéré, et les personnes avec autisme préconiserait un traitement basé sur le détail dans lequel les caractéristiques sont perçues et conservées au détriment de la configuration globale.

Frith insiste sur le fait que la cohérence centrale n'est pas un mécanisme mais un "style" de traitement. Dans l'autisme, le traitement local serait privilégié mais lorsque cela est nécessaire ou explicitement demandé, ces patients peuvent avoir recours à un traitement global [167]. Sur des tâches comme les lettres de Navon<sup>5</sup>, les performances entre les patients et les sujets neurotypiques sont sensiblement similaires. Ceci nous indique que les patients sont capables de rapidement et efficacement visualiser la forme globale, comme la population saine. Dans le cadre des interactions sociales, il est important d'avoir une vision globale de la multitude d'informations qui nous parviennent. La compréhension de l'interaction sociale est dépendante de notre capacité à en extraire le sens global et nous permet d'accéder aux pensées et aux intentions des autres individus afin d'adapter notre comportement [167].

La théorie de la cohérence centrale nous dit que les individus atteints d'autisme rencontrent des difficultés à intégrer les informations pour en percevoir un tout uniforme et global. Le défaut d'intégration multisensorielle a été décrit dans l'autisme et trouve tout son sens dans la théorie de la cohérence centrale [78]. En effet, afin d'avoir une vision globale d'une situation (sociale), il faut que nous soyons capables de traiter les informations séparément dans nos différents canaux perceptifs et ensuite de pouvoir

---

5. lettre de l'alphabet elle-même constituée de plusieurs petites lettres, les deux étant différentes

les unifier afin de leur donner un sens. Ce déficit d'intégration des informations n'est pas uniquement ciblé aux informations complexes sociales puisqu'il intervient lors d'une tâche de recherche visuelle simple, signifiant que dès le traitement primaire, les informations ne sont pas intégrées ensemble [78]. Dans la littérature, le STS a été décrit comme un carrefour cortical de l'intégration de plusieurs informations qu'elles soient visuelles ou auditives et est fortement interconnecté à de nombreuses régions au niveau frontal, temporal, ou limbique [382]. Ainsi, le STS serait une cible potentielle des difficultés d'intégration multimodales des informations. Diverses études en imagerie cérébrale ont montré une activation anormale voire absente du STS chez des sujets atteints de TSA lors de tâches impliquant la cognition sociale [382]. Une mauvaise intégration, de par une diminution de l'activation du STS ou un défaut de connectivité entre les aires, serait responsable des faibles capacités de ces patients dans l'extraction du contexte, et de ce fait, de la faiblesse en cohérence centrale.

### **Troubles du traitement spatio-temporel**

Enfin pour conclure cette partie, Gepner a lui aussi sa vision des déficits décrits dans l'autisme. Selon lui, l'autisme serait caractérisé par des troubles du traitement des stimuli changeants, rapides et multisensoriels, avec une faiblesse dans l'harmonisation et l'intégration de plusieurs informations simultanées pour en former un pattern final cohérent [142]. Cette théorie, exposée ainsi, se rapproche de celle du déficit de la cohérence centrale proposée par Frith mais rajoute un aspect temporel au traitement anormal dans l'autisme. De ce fait, l'autisme, toujours selon Gepner, est à classé dans les troubles du traitement spatio-temporel ou TSPD.

Dans les troubles du traitement spatio-temporel (TSPD), comprendraient des patients ayant des difficultés dans l'attention faciale (diminution des fixations oculaires sur la région des yeux, qui sont particulièrement mobiles), dans l'imitation faciale, dans la reconnaissance des émotions et dans l'imitation des actions [142]. C'est à dire, tous les mécanismes qui nécessitent une intégration rapide de plusieurs types d'informations. Gepner et son équipe ont proposé le concept dit de MBD pour "Multi-system Disconnectivity-Dissynchrony" afin de tenter d'apporter une explication aux bases neurophysiologiques des troubles spatio-temporel. La MBD se définit alors comme l'augmentation ou la diminution de la connectivité fonctionnelle (ou anatomique) et de la synchronisation neurale au sein d'un réseau cérébral étendu, qui englobe de multiples régions corticales et sous-corticales [142]. Le traitement cérébral des informations dites sociales, fait intervenir un réseau complexe et étendu au sein du cerveau social. Les troubles des interactions sociales pourraient alors provenir d'une mauvaise synchronisation de ces différentes aires entraînant une faiblesse dans le traitement séquentiel des informations dans le temps et conduisant les personnes avec autisme à préférer des situations moins énergivores cognitivement, c'est à dire des situations plus stables.

Cette théorie trouve-t-elle écho dans la littérature ? Lors du traitement de l'identité

faciale, Kleinhans *et al* ont constaté que des déficiences sociales plus importantes étaient corrélées à une connectivité réduite entre la FFA et l'amygdale et à une connectivité accrue entre la FFA et le cortex frontal inférieur droit chez les sujets atteints de TSA. Pour traiter des stimuli visuels dynamiques (tels que les mouvements du visage) et auditifs (tels que des trains de clics et la parole verbale), les sujets atteints de TSA présentent généralement une sous connectivité fonctionnelle ou une hypo-synchronisation neuronale. Cette théorie peut également expliquer les troubles du langage dans les TSA. Certains phonèmes ne sont pas compris par les personnes avec autisme. La séquence des phonèmes trop rapide pourrait ne pas être comprise par les individus avec des TSA car ils éprouvent des difficultés avec le traitement des informations rapides.

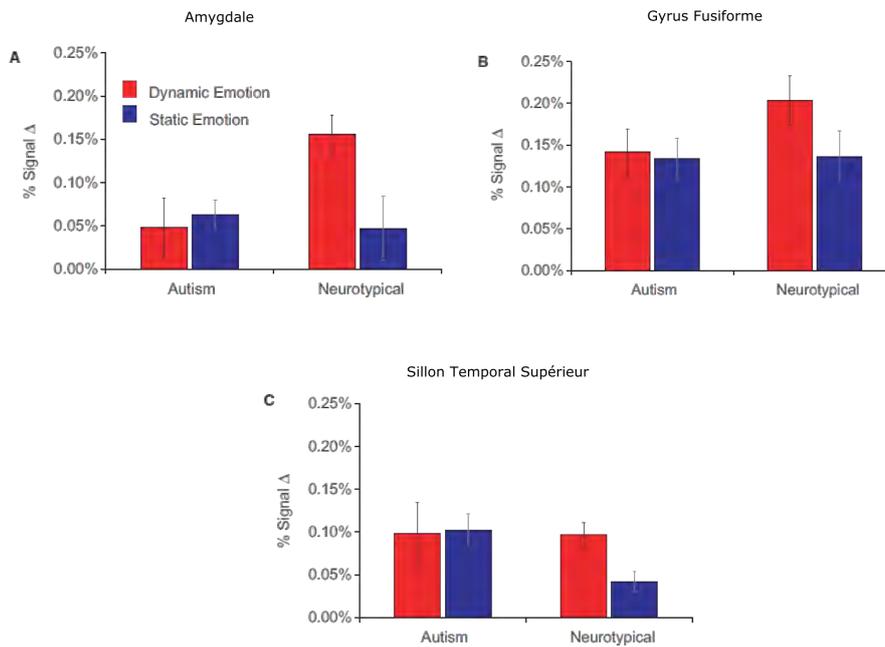


FIGURE 3.7 – Graphiques représentatifs des différences d'activité cérébrale dans l'hémisphère droit. Il s'agit du changement en pourcentages des activités BOLD par rapport à la condition de repos, après présentation d'images statiques, en bleu, et de stimuli dynamiques, en rouge. Ces résultats montrent que les patients avec autisme ont une modulation de l'activité de l'amygdale (A), du gyrus fusiforme (B) et du STS (C) similaire entre les stimuli statiques et les stimuli dynamiques. Résultats issus des travaux de Pelphrey *et al* [262].

Dans une étude en IRMf sur des patients souffrant de TSA, Pelphrey *et al* ont enregistré les réponses cérébrales lorsque des images statiques de visages exprimant une émotion ou lorsque des séquences dynamiques sont présentées [262]. Les auteurs se sont focalisés sur les régions du cerveau social, c'est à dire, le STS, l'amygdale et le gyrus fusiforme. Les participants voyaient 36 items de 4 catégories de stimuli : des images statiques neutres ou avec des émotions et des séquences dynamiques neutres ou expri-

mant une émotion. Dans cette étude, seulement deux émotions ont été choisies, la peur et la colère et la présentation se faisait de façon alternée, soit en statique soit en dynamique. Durant l'enregistrement, les participants avaient une simple tâche de détection de visages [262].

Dans chacune des régions considérées, les auteurs ont pu déceler, chez les individus sains, une modulation de la réponse hémodynamique aux expressions faciales émotionnelles, avec une plus forte activité pour les expressions faciales dynamiques par rapport aux expressions faciales statiques (Figure 3.7). En revanche, les réponses dans ces mêmes régions n'étaient pas augmentées par la présentation d'émotions dynamiques chez les participants atteints de TSA [262]. Ces anomalies de la réponse hémodynamique n'ont pas été retrouvées dans les aires visuelles MT/V5 de sujets avec des TSA. Ces aires du traitement visuel ne font pas partie intégrante du réseau de traitement des visages et semblent fonctionnelles. Ainsi, l'absence de modulation des régions du cerveau social ne provient pas d'un déficit plus précoce du traitement de l'information visuelle. Ces résultats indiquent que les expressions émotionnelles dynamiques entraînent un manque de modulation des régions cérébrales comme l'amygdale, le sillon temporal supérieur et le gyrus fusiforme (Figure 3.7), ce qui n'est pas le cas lorsque les expressions faciales sont statiques [262]. Cette constatation est cohérente avec les hypothèses concernant le dysfonctionnement des voies bidirectionnelles reliant ces trois aires importantes du cerveau social.

Enfin, Pelphrey et ses collègues montrent aussi dans leurs travaux que la réponse de l'amygdale aux stimuli émotionnels est plus restreinte dans la population avec autisme par rapport à la population contrôle, confirmant certaines études qui peuvent noter une modulation atypique de l'amygdale (sur ou sous fonctionnement) dans l'autisme.

De plus, de nombreuses études, regroupées dans une méta-analyse de Philip *et al* [265] ont validé cette hypothèse de dysconnectivité. En effet, une connectivité plus faible est retrouvée dans une grande variété d'aires cérébrales qui sont recrutées pour le traitement des fonctions exécutives, du traitement des émotions, du langage ou encore sur les processus moteurs. Parmi ces régions, durant des tâches impliquant les mécanismes de traitement social, les individus avec autisme ont une diminution de l'activité du gyrus fusiforme gauche, du cortex occipital droit (gyrus occipital inférieur) ou encore dans le gyrus temporal supérieur [265]. Cette théorie semble être plus complète que les deux autres exposées dans ce chapitre. Elle englobe de nombreuses difficultés et déficiences observées dans l'autisme. Néanmoins, elle n'explique pas quelles sont les origines de ces troubles.

### **3.3.4 Exploration visuelle faciale dans l'autisme : une base pour étudier le SPW**

Un autre aspect important dans le traitement des visages est l'exploration visuelle. Nous savons que notre attention est particulièrement captée par des stimulations sociales. Ainsi dans un scène dynamique présentée sur un écran, nous allons de façon

spontanée nous diriger vers les personnes, et plus spécifiquement vers les visages. De plus au sein même d'un visage, nous avons également un attrait important pour la zone des yeux. De nombreux travaux ont révélé que les yeux étaient un vecteur d'informations sociales, qu'elles soient émotionnelles ou intentionnelles. Par conséquent, dès la naissance, nous sommes tournés vers les yeux. Dans cette section, de manière non exhaustive, il sera détaillé que dans certaines pathologies comme l'autisme, l'exploration visuelle est atypique.

Une des premières études utilisant la technique d'eye tracking sur une population atteinte d'autisme est celle de Klin et collaborateurs en 2002 [204]. Ils ont ainsi pu mettre en évidence sur des adolescents atteints de TSA des profils exploratoires atypiques par rapport à une population contrôle (Figure 3.8.A).

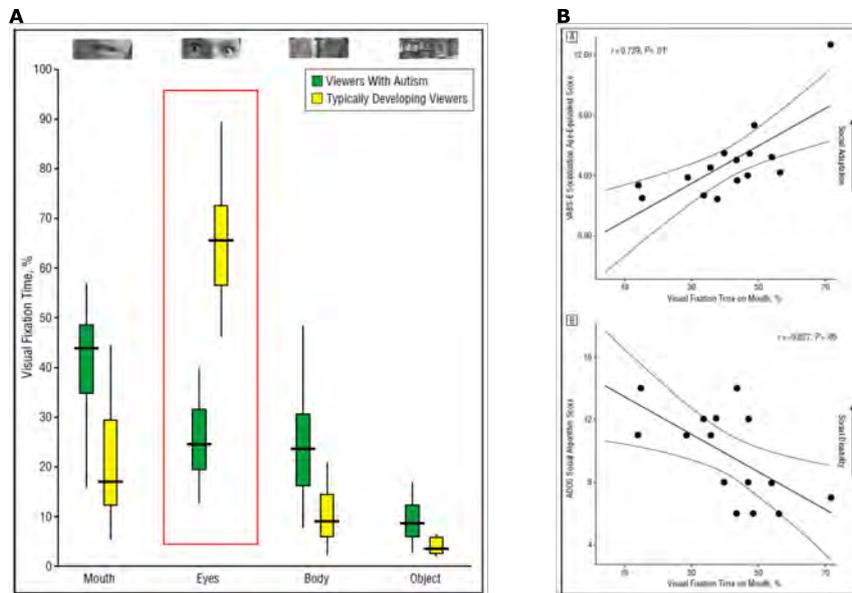


FIGURE 3.8 – A : Graphiques des pourcentages de fixation sur chaque région d'intérêt : la bouche, les yeux, le corps et les objets. On remarque une forte propension des sujets contrôles (en jaune) à se diriger vers la zone des yeux. Les adolescents avec autisme sont significativement moins sur les yeux et semblent préférer d'autres zones (la bouche notamment). B : le panel supérieur représente individuellement les pourcentages de fixation sur la bouche en fonction des scores de socialisation au VABS-E. Le panel du bas représente les pourcentages de fixation sur la bouche en fonction des scores individuels à l'ADOS. Résultats issus des travaux de Klin et al en 2002 [204].

En effet, en quantifiant les temps de fixation au niveau de région d'intérêt spécifiques (les yeux, la bouche, le corps et les objets de la scène visuelle), les adolescents avec autisme regardent deux fois moins souvent la zone des yeux que la population contrôle appariée [204]. À l'inverse, leur attention est dirigée davantage sur la zone de la bouche (41% du temps vs 21% pour les contrôles), le corps des personnages et sur

les objets (Figure 3.8) [204]. De plus, le pourcentage de fixation sur les yeux reste le meilleur prédicteur d'appartenance au groupe avec autisme ou au groupe contrôle. Enfin, les chercheurs ont également montré que les scores cliniques étaient corrélés aux pourcentages de fixation sur la zone de la bouche. Ce pourcentage est associé à une meilleure adaptation sociale c'est-à-dire que les patients sont plus aptes socialement, avec des scores au VABS<sup>6</sup> plus élevés et des troubles autistiques moins prononcés avec des scores à l'ADOS<sup>7</sup> plus faibles.

Par la suite, les études en exploration visuelle se sont multipliées et ont apporté énormément d'informations souvent contradictoires. Une revue complète de Guillon *et al* a recensé les études faites en exploration visuelle sur des populations avec autisme, que ce soit chez l'enfant (voire le nourrisson) ou chez l'adulte [161]. Certaines études ont ainsi révélé un manque d'attention et d'appétence pour les stimuli sociaux dans la population avec autisme. Par exemple, indépendamment de la nature du stimulus (statiques ou dynamiques), les adolescents souffrants de TSA passent moins de temps à regarder les visages comparativement à une population saine ou avec retard mental [161]. Cependant, l'inconsistance de la réplication de certains résultats ne permet pas de conclure de façon certaine sur la présence systématique des troubles de l'exploration sociale, bien que celle-ci semble atypique.

Une autre façon de considérer l'attention sociale est de s'intéresser, non plus à ce qui est fixé le plus dans une scène, mais aux saccades oculaires vers une cible, soit l'orientation sociale. En effet, la première saccade est dirigée par des processus bottom-up, et donc s'effectue sans influence de notre intention. En ce qui concerne la capacité des personnes atteintes de TSA à s'orienter vers des stimuli sociaux, des résultats intéressants émergent. Lorsque l'orientation sociale a été évaluée par la direction de la première fixation, des études ont révélé une capacité d'orientation sociale préservée chez les personnes atteintes de TSA. En effet, la première saccade se dirige préférentiellement vers les stimuli sociaux (bien souvent des visages). En revanche, des études mesurant la latence à laquelle les patients fixent les stimuli sociaux ont presque systématiquement signalé une latence plus élevée chez les personnes atteintes de TSA. [161].

Alors que les résultats sur l'exploration visuelle ne sont pas toujours en adéquation les uns des autres, certains auteurs ont proposé que l'exploration atypique dans l'autisme provienne de la microstructure du déplacement du regard. Dans leurs travaux, Nakano *et al* ont identifié des moments clés au sein d'interactions sociales durant lesquelles les enfants sains et les enfants avec autisme diffèrent dans leurs explorations visuelles [250]. Par exemple, pendant une vidéo de deux garçons qui parlaient à tour de rôle, alors que les participants sains suivaient la conversation en alternant entre les deux personnes, les jeunes enfants et adultes atteints de TSA, ont détourné leur attention du locuteur bien avant (les sujets contrôles) et sans nécessairement fixer leur attention sur

---

6. Échelle d'évaluation du comportement socio-adaptatif de Vineland

7. Autism Diagnostic Observation Schedule

le locuteur suivant (Figure 3.9) [250]. Ceci argumenterait en faveur d'un déficit dans l'anticipation des événements sociaux lors d'échanges complexes. Ils ont également rapporté dans leur étude, une diminution de la proportion de fixation sur la zone de la bouche dans le groupe avec autisme, d'autant plus marqué chez les enfants [250].

Par ailleurs Shultz *et al* ont présenté un court clip vidéo montrant deux enfants qui se disputent l'appartenance d'un jouet à des enfants de deux ans [315]. Ils ont enregistré le timing des clignements des yeux (blink) lors de la présentation de la séquence vidéo, et ont effectué une analyse frame par frame. Le nombre de clignements diminue lorsque notre attention est portée sur quelque chose. L'inhibition des clignements serait cruciale dans le but de minimiser la perte d'informations importantes pour la compréhension de la scène visuelle, et peut-être considérée comme un index de notre engagement attentionnel dans un stimulus. Donc, notre nombre de clignements est sensé diminué lors d'un échange social par exemple.



FIGURE 3.9 – Les deux photographies du dessus représentent les points de fixation d'enfants (points bleux) et d'adultes (points jaunes) lors de la présentation de la séquence dynamique. En bas, figurent les points de fixation d'enfants (triangles verts) et d'adultes (carrés rouges) avec autisme. On remarque que l'attention n'est pas nécessairement dirigée vers l'enfants qui parle (à gauche sur les photographies de gauche, et inversement pour celles de droite) et est davantage dirigée vers le corps et les objets de la scène. Résultats issus des travaux de Nakano *et al* [250].

Les données de Shultz ont ainsi révélé que des enfants sains de deux ans pouvaient inhiber leur fréquence de clignements des yeux, en réponse à des informations visuelles qu'ils jugent importantes [315]. En revanche, les enfants atteints de TSA ne parviennent pas à inhiber leurs clignements en prévision d'événements socio-affectifs. Il semblerait donc que les enfants sains anticipent les événements, en fonction du contexte de la scène, afin d'inhiber leurs clignements pour capter toute les informations nécessaires à la compréhension de l'échange social. Ce mécanisme ne semble pas être opérant dans l'autisme [315].

Les analyses par aires d'intérêt ne permettent pas de prendre en considération l'aspect temporelle de l'exploration visuelle. C'est dans l'optique de comprendre comment se distribue le regard au cours du temps que l'équipe de Falck-Ytter *et al* ont développé un nouvel outil de mesure. Il s'agit du D2R pour "Distance to Reference Point" [123]. Ce D2R est la distance euclidienne entre un point de fixation à un moment  $t$  de l'exploration par rapport à un point de référence. Pour chaque individu, et à chaque intervalle de temps régulier, la distance euclidienne est calculée et comparée entre des enfants avec autisme et des enfants sains appariés. Ils ont ainsi proposé à des enfants entre 5 et 6 ans de courtes séquences vidéos qui reflètent des interactions sociales et qui exposaient deux enfants (un garçon et une fille) dont un qui joue avec un objet et l'autre qui le convoite. De cette analyse, ils ont démontré que les enfants atteints de TSA avaient une tendance beaucoup moins spontanée à regarder la fille (point de référence) après avoir vu le geste du garçon (qui souhaite le jouet). Les sujets sains, eux, suivaient l'échange, en alternant entre la fille, le jouet et le garçon. Il semblerait donc que les enfants avec TSA ne puissent pas suivre les événements importants dans l'échange social, ou n'anticipent pas assez précocement la suite des événements (en lien avec les travaux de Schultz). Alors, ne pas regarder les endroits clés pendant les phases critiques d'une interaction sociale peut avoir des conséquences négatives sur les possibilités qu'ont les enfants d'apprendre de ce qu'ils voient, leur capacité à anticiper ce qui va se passer et leur capacité d'interaction avec d'autres personnes [123]. Nous pouvons toutefois noter une limite à cette analyse. En effet, le point de référence est défini par l'expérimentateur, en fonction de ce qu'il considère comme étant la zone la plus saillante (en l'occurrence dans cette étude, le visage de la jeune fille) et peut donc constituer un biais.

Enfin, une récente méta-analyse menée par Chita-Tegmark et collaborateurs s'est focalisée sur les études traitant de l'attention sociale dans l'autisme [72]. Ils rapportent que les participants avec autisme ont globalement une diminution de l'attention sociale, avec un  $d$  de Cohen moyen d'environ 0.55, soit un effet médian. Cette méta-analyse nous indique également que le contenu social est un facteur modulateur qui influence l'exploration visuelle. Nous avons vu dans la section précédente, que l'exploration des scènes sociales étaient influencées par le contenu de celles-ci [41]. En effet, lorsque la scène sociale se complexifie, nous allons alors diriger notre attention de façon prépondérante sur la zone des yeux, dans le but de capter les informations nécessaires à la compréhension de l'échange social.

De plus, on peut remarquer que les études qui obtiennent les effets les plus forts, sont des études qui ont utilisés des stimuli dynamiques. Speer et collègues avaient également rapporté ce fait, puisque des disparités d'exploration visuelle ne s'observaient uniquement lorsque les stimuli étaient dynamiques et non statiques. Ceci revient à ce que Guillon émettait comme hypothèse, à savoir que les stimuli statiques ne sont pas assez puissants pour capter de façon importante l'attention des enfants/adultes sains. Ceci a pour conséquence que les temps d'exploration ne soient pas différents statistiquement entre la population avec autisme et la population saine.

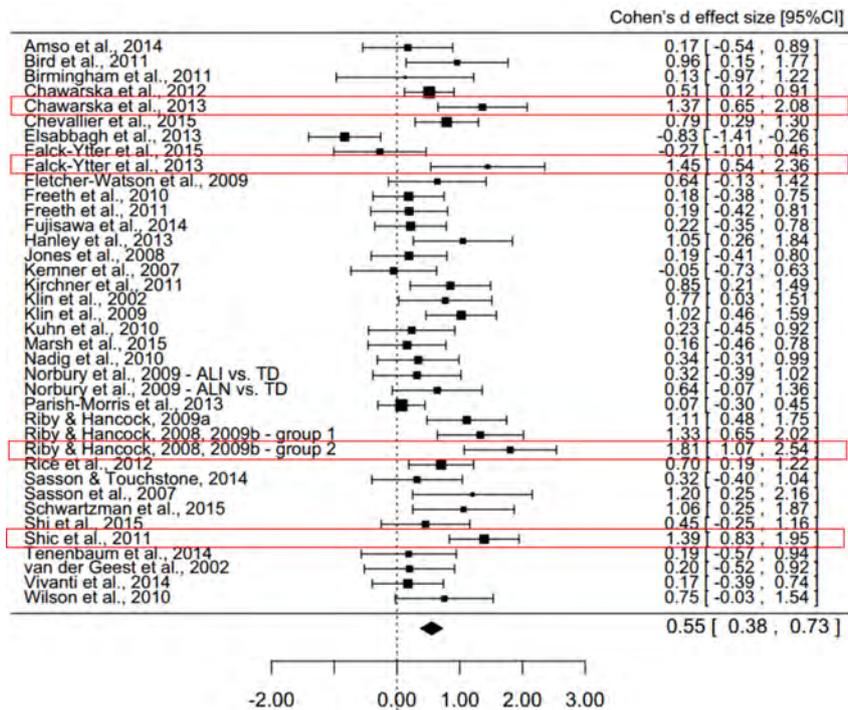


FIGURE 3.10 – Méta-analyse des études qui ont traité de l'exploration des visages. Cette figure indique les valeurs de  $d$  cohen (taille d'effet) ainsi que les intervalles de confiance à 95% de chaque étude. Dans les encadrés rouges ont été sélectionnées les études qui ont obtenus les effets les plus importants. Résultats issus des travaux de Chita-Tegmark et al [72].

Nous concluons ce revue de la littérature par une étude longitudinale menée par l'équipe de Klin en 2013 [188]. Au cours du développement classique, les mécanismes qui sous-tendent le fonctionnement des processus des interactions sociales apparaissent précocement, dès les premières heures de vie [128]. L'attention des enfants est alors guidée par les voix et les visages familiers, les stimuli face-like et les mouvements biologiques. Si dès la naissance des préférences sont déjà quantifiables, alors les enfants avec autisme devraient déjà montrer des divergences d'exploration des stimuli sociaux. L'étude de Jones et Klin en 2013, effectuée sur une cohorte de 110 enfants (59 diagnostiqués plus tard comme ayant des TSA, et 51 sains), a démontré que les enfants ayant été diagnostiqués tardivement comme souffrants de TSA affichent une diminution de la fixation au niveau des yeux visible à partir de 6 mois (Figure 3.11 b) [188]. Une comparaison inter-groupes des courbes d'évolution des fixations de 2 à 24 mois révèlent une différence significative dans le temps de fixation sur les yeux, du corps et des objets mais pas pour la fixation de la bouche (pas de différence entre population TSA et normaux, Figure 3.11).

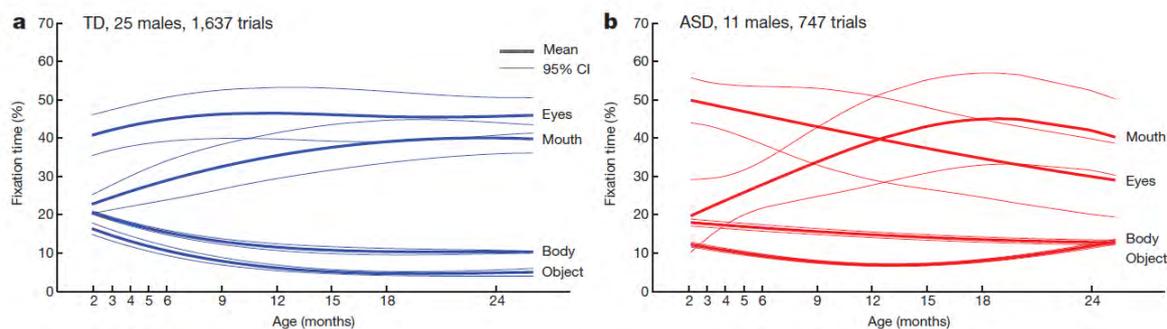


FIGURE 3.11 – Évolution des profils d’exploration sur la zone des yeux, de la bouche, du corps et des objets de 2 à 24 mois d’enfants sains (a) et d’enfants avec autisme (b). Les pourcentages de fixation sur les yeux diminuent fortement dans la population avec autisme, au détriment de celui sur la zone de la bouche. Résultats issus des travaux de Jones et al [188].

Jones rapporte qu’une diminution abrupte de la fixation au niveau des yeux, qui s’observe durant les deux premières années, est associée à une augmentation de la sévérité des symptômes autistiques, et donc à des troubles sociaux plus prononcés (Figure 3.11). Ces résultats suggèrent que les divergences entre l’exploration des visages et des scènes sociales pourraient intervenir très tôt durant le développement. De plus, jusqu’à 6 mois, les pourcentages de fixation entre les enfants sains et avec autisme ne sont pas statistiquement différents, ce qui laisse suggérer que les comportements de l’attention sociale ne soient pas altérés à la naissance (ce qui contredit les hypothèses d’une origine congénitale) [188].

Encore aujourd’hui il est difficile de démêler l’origine des troubles d’exploration des visages et scènes sociales dans l’autisme. L’hétérogénéité des populations testées (du syndrome d’Asperger, aux autistes plus profonds) ainsi que la grande diversité des stimuli utilisés, ne permet pas d’arriver à un consensus quant à des troubles précis. De plus, la limite des études en eye tracking se situe sur l’aspect pseudo-écologique des stimuli proposés. En effet, les expériences se font sur écran, dans des conditions parfois éloignées de celles retrouvées en condition naturelle. De ce fait, la variabilité des résultats obtenus pourrait diminuer en condition naturelle, lors de réels échanges sociaux avec des personnes physiques.

Qu’en est-il dans le SPW ? Avons-nous des indices qui nous permettent de situer ces patients entre population saine et population avec autisme ? À l’heure actuelle non. Cette question de l’exploration visuelle dans le SPW n’a jamais été abordée dans la littérature malgré la présence de TSA. C’est une partie de l’intérêt de cette thèse, d’étudier l’exploration des visages dans une population avec de forts liens avec les troubles autistiques. Nous pouvons supposer, au vu de la littérature, que l’exploration visuelle serait atypique dans le SPW. C’est que nous testerons au travers d’un test simple de reconnaissance des visages. Les résultats de notre étude en eye tracking seront

présentés dans le chapitre 8.

## Points Clés du Chapitre

- *La littérature qui fait référence à la cognition sociale dans le SPW est assez pauvre, et reste encore à développer*
- *Les patients SPW démontrent une relative faiblesse dans les tâches impliquant les processus de la cognition sociale*
  1. *déficit de discrimination de la voix*
  2. *traitement des visages atypique*
  3. *reconnaissance des émotions très compliquée*
  4. *déficit de la théorie de l'esprit et de l'empathie*
- *Nous retrouvons des liens à la fois génétiques et comportementaux entre population avec un SPW et population avec des TSA.*
- *L'autisme est caractérisé par des troubles du comportement, des troubles des interactions sociales et des troubles de la communication (également présents dans le SPW)*
- *De nombreuses théories tentent d'apporter une explication aux troubles sociaux dans l'autisme :*
  1. *théorie de la cohérence centrale*
  2. *théorie de la motivation sociale*
  3. *théorie de la disconnectivité-désynchronie cérébrale*
- *L'exploration visuelle faciale dans l'autisme :*
  1. *très peu d'attrait pour les stimuli sociaux*
  2. *évitement de la zone des yeux fréquemment décrit*
  3. *dépendante du contexte général*

# L'ocytocine : une hormone sociale

Découverte depuis plus d'un siècle et décrite pour la première fois dans les travaux de Du Vigneaud et Ressler en 1953, l'ocytocine fait office aujourd'hui d'un vif intérêt thérapeutique [103]. Cette petite neurohormone de seulement 9 acides aminés, est synthétisée au niveau de l'hypothalamus et sa présence est retrouvée dans de nombreuses espèces animales, parfois très anciennes sur l'arbre phylogénétique. Le gène à l'origine du peptide ocytocine-like aurait évolué il y a plus de 700 millions d'années et des précurseurs comme la nematocine sont détectables dans des espèces éloignées à celle de l'Homme comme *Caenorhabditis Elegans* [155]. Sa longévité témoigne de son rôle prépondérant dans la survie d'une espèce et nous verrons que ses actions sont multiples.

En 1984, la structure du gène de l'ocytocine (OT) fut découverte et la structure de son récepteur séquencée entièrement en 1992 [146]. L'OT tient son nom de son action sur les contractions du muscle utérin et signifie en grec "accouchement rapide" ("ocy" : rapide et "tocine" : accouchement). Puis son rôle a été étendu à un grand nombre d'effets centraux et périphériques. De par son action sur les comportements sociaux, elle est considérée comme une hormone pro-sociale qui diminue le stress. Ses actions sont nombreuses et se portent sur un ensemble conséquent de mécanismes physiologiques que nous détaillerons dans cette section. De plus, nous décrirons comment est synthétisée cette hormone et sa distribution (ainsi que celle de son récepteur) au sein de l'organisme.

## 4.1 Synthèse et structure

L'ocytocine (OT) est un polypeptide de 9 acides aminés dont le gène est situé sur le chromosome 20. Le gène OT-neurophysine I est constitué de 3 exons. Le premier code pour le signal de translocation, l'hormone nonapeptidique, le tripeptide GKR (qui est important à la transduction du signal) et les 9 premiers résidus de la neurophysine. Le second exon code uniquement pour la partie centrale de la neurophysine et enfin le troisième exon code pour la région terminale COOH de la neurophysine [146].

Les produits peptidiques de l'OT et de sa molécule de transport la neurophysine, sont stockés dans des vésicules situées au niveau des terminaisons axonales jusqu'à ce qu'un signal entraîne leur relargage [146].

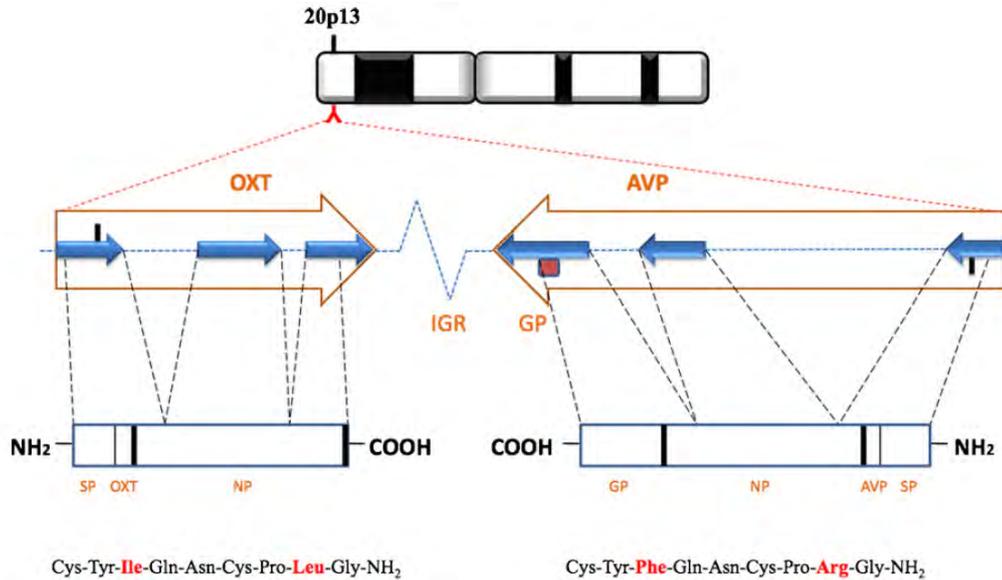


FIGURE 4.1 – Structure du gène de l'ocytocine localisé sur le chromosome 20. Dans cette région génique, deux molécules transcrites par deux cadres de lecture en sens inverse, l'ocytocine et la vasopressine sont retrouvées. Seul deux acides aminés diffèrent entre ces deux molécules. Schéma tiré des travaux de Lee et al [218]. SP : signal peptide ; OXT : oxytocin ; NP : neurophysin ; IGR : Intra-genic region ; AVP : Arginin-vasopressin.

L'ocytocine se compose de 9 acides aminés dont l'enchainement est le suivant : Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-Gly-NH<sub>2</sub> (Figure 4.1), avec un pont disulfure entre les deux cystéines ce qui lui confère sa conformation 3D [218]. L'ocytocine partage une grande homologie de séquence avec l'arginine-vasopressine (AVP) qui elle aussi est portée par le chromosome 20. Ces deux hormones sont séparées sur la région génique par une séquence d'environ 11kb nommée Intra-genic Region (IGR) dont la taille varie en fonction de l'espèce animale (chez l'Homme et le rat elle est 11kb mais de seulement 3.6kb chez la souris) [218].

Avant d'obtenir l'ocytocine mature, plusieurs clivages vont être nécessaires. La transcription du gène de l'OT va donner la préproocytocine qui se compose du peptide signal, du nonapeptide (OT) et de la neurophysine (Figure4.1).

Le récepteur à l'OT (OXTR) est un récepteur qui appartient à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG) à 7 domaines transmembranaires en hélices  $\alpha$ . Il est l'un des membres de la grande famille des RCPG de type rhodopsine, couplés à la protéine G du type G $_{\alpha q11}$  GTP binding protein. Lorsque l'OT se fixe sur son récepteur, elle entraîne son activation et donc celle de la protéine G couplée. Lorsqu'elle est active,

cette protéine G va stimuler (avec la protéine  $G_{\beta\gamma}$ ) l'activité de la phospholipase C- $\beta$ . La phospholipase C entraîne la génération par hydrolyse du PIP2 membranaire, d'inositol triphosphate ( $IP_3$ ) et de 1,2-diacylglycerol (DAG). L' $IP_3$  déclenche le relargage intracellulaire des cations  $Ca^{2+}$ , alors que le DAG activera une protéine kinase C qui à son tour phosphorylera sa cible [146].

L'augmentation de  $Ca^{2+}$  intracellulaire induit une cascade d'évènements cellulaires. Parmi ceux-ci, il est retrouvé la formation du complexe  $Ca^{2+}$  avec la calmoduline qui déclenche l'activation neuronale et endothéliale de l'acide nitrique (NO) synthase. À son tour, la NO stimule la portion soluble de la guanylate cyclase dans le but de produire de la  $GMP_c$ . Dans les cellules musculaires lisses, le complexe  $Ca^{2+}$ -calmoduline entraîne l'activation d'une partie de la chaîne de myosine qui initie la contraction des fibres musculaires. C'est par cette voie de signalisation, que l'OT induit une forte contraction du muscle utérin (myomètre) et provoque l'accouchement. C'est également par ce mécanisme que l'OT stimule la contraction de certaines fibres mammaires, importantes dans la lactation [146].

Dans les cellules neurosécrétrices, une élévation de la concentration intracellulaire en calcium  $Ca^{2+}$  permet le contrôle de l'excitabilité cellulaire, module les profils de décharge neuronale et entraîne le relargage des neurotransmetteurs. En outre, le calcium intracellulaire aura une influence sur la transcription génique et la synthèse protéique [146].

Il faut par ailleurs noter que l'OT peut également se fixer à d'autres récepteurs. Avec seulement deux acides aminés dissemblables, l'AVP partage une grande homologie de composition avec l'OT. Par conséquent, l'OT peut se lier aux récepteurs V1a, V1b et V2 de l'AVP bien qu'avec une affinité et une efficacité moindres. Ceci conduit à un enrichissement des actions et cibles potentielles de l'OT. Comme l'affinité de l'OT est nettement inférieure pour les récepteurs de l'AVP, les conditions d'action de l'OT sur ces récepteurs seront spécifiques, et probablement dans des régions avec de fortes concentrations locales en OT (saturation de l'OTR) ou dans des régions dans lesquelles l'OXTR est absent [146].

Afin que l'OT puisse agir, nous l'avons vu, il est nécessaire qu'elle se fixe à son récepteur. Nous verrons que ce récepteur est retrouvé dans de nombreuses régions dans tout l'organisme. Sa localisation aura, par conséquent, une influence sur l'action *in situ* de l'OT. De plus, une forte différence d'expression et de localisation à la fois de l'OT et de l'OTR est retrouvée entre les femmes et les hommes conduisant à un dimorphisme sexuel. L'implication des hormones stéroïdiennes dans l'expression de l'OT a été montrée, avec une expression plus importante chez les femmes que chez les hommes [218].

## Localisation cérébrale

Au sein du système nerveux central (SNC), l'OT est synthétisée par les neurones magnocellulaires et parvocellulaires du noyau paraventriculaire (PVN) et du noyau supraoptique (SON) de l'hypothalamus [238]. Les terminaisons axonales des neurones magnocellulaires vont se projeter sur l'hypophyse, d'où sera libérée l'OT dans la circulation sanguine (Figure 4.2).

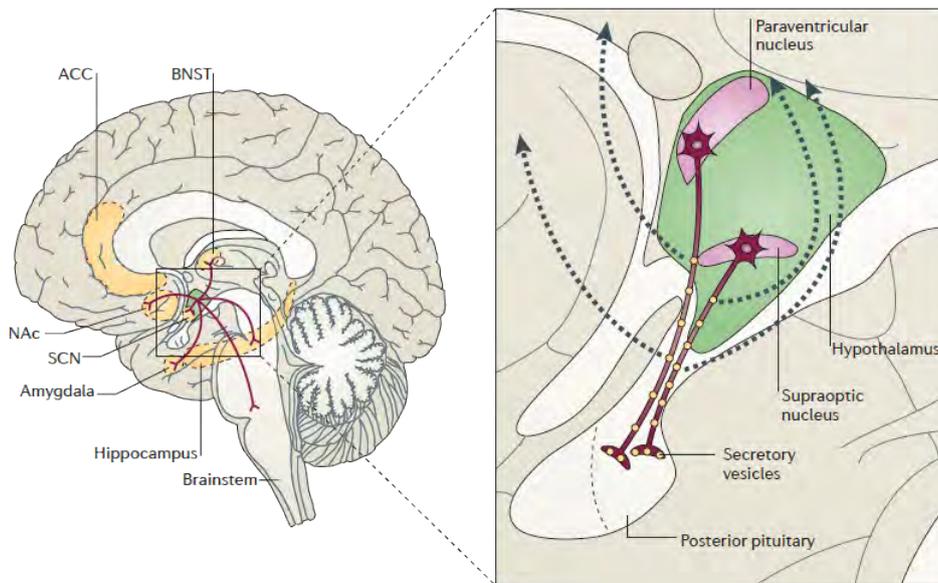


FIGURE 4.2 – Synthèse non exhaustive des aires cérébrales sensibles à la signalisation par l'OT. L'encadré noir permet de zoomer sur la région de l'hypothalamus, siège de la synthèse de l'hormone. ACC : cortex cingulaire antérieur ; NAc : noyau accumbens ; BNST : noyau du lit de la stria terminalis. Schéma tiré des travaux de Meyer et al [238].

Une fois libérée dans la circulation sanguine, l'OT est une hormone qui pourra induire ses effets à distance, sur de nombreuses cibles périphériques. L'OT plasmatique ne franchit que difficilement la barrière hémato-encéphalique (BHE) et il n'existe pas de relation entre la libération d'OT dans la circulation sanguine par l'hypophyse et les variations de concentrations en OT au sein du liquide céphalo-rachidien [146].

De ce fait, il est admis aujourd'hui que les actions de l'OT au sein du cerveau sont essentiellement le fait de l'OT sécrétée et relarguée *in situ*. Ainsi, bien que la grande majorité de l'OT sécrétée soit synthétisée par les neurones magnocellulaires de l'hypothalamus, une faible proportion va provenir des cellules parvocellulaires. Cette libération par les neurones parvocellulaires aura, plus particulièrement, un rôle au niveau du cerveau et permettra le contrôle de la décharge des neurones à OT. En plus de l'hypothalamus, en fonction de l'espèce animale, l'OT pourra être produite par des neurones parvocellulaires du noyau du lit de la stria terminale (BNST), de l'aire pré-optique et de

l'amygdale [218]. Du PVN, des "voies rapides" anatomiques se projettent directement sur l'amygdale ce qui permet à l'OT de rapidement induire ses effets et moduler les réponses émotionnelles de l'amygdale et du tronc cérébral [59].

Enfin, des projections neuronales vers la région CA3 de l'hippocampe ont été révélées par des techniques immunohistochimiques, documentant le rôle de l'OT dans les processus mnésiques, particulièrement dans la mise en mémoire des stimuli sociaux [59].

Par ailleurs, les neurones sécrétant l'OT sont capables de réguler leur synthèse par un contrôle rétroactif autocrine puisque des récepteurs OTR sont localisés sur les neurones à OT. Les cellules productrices d'OT sont sensibles à l'OT elle-même, ce qui explique que les variations de concentrations en OT régulent le relargage d'OT par les neurones [59].

Chez l'Homme, les récepteurs de l'OT sont retrouvés au niveau de la pars compacta de la substance noire (qui participe au contrôle de la motricité) ce qui n'est pas le cas dans toutes les espèces animales. En plus de cette localisation au niveau du tronc cérébral, les récepteurs de l'OT sont localisés au niveau limbique et au niveau du tractus du noyau solitaire. Enfin, une forte intensité de liaison de l'OT a également été observée dans le noyau basal de Meynert (attention visuelle, Figure 4.2) [146].

Enfin, des études anatomiques et immunohistochimiques ont révélé que les réseaux de la dopamine et de l'OT sont étroitement liés. La présence de récepteurs de la dopamine sur les cellules exprimant l'OT suggère une régulation directe de la dopamine sur la sécrétion de l'OT [23]. De plus, des neurones dopaminergiques ont été identifiés dans des régions comme la substantia nigra (SN), l'hypothalamus ou encore l'aire tegmentale ventrale (VTA) dans lesquelles sont également retrouvés des neurones à OT. Des fibres issues de la VTA vont se projeter au niveau limbique, dans l'amygdale et dans le noyau accumbens, lieux d'action également de l'OT. Ces régions sont impliquées dans les processus de récompense et des comportements de renforcement [23]. Par ailleurs, un des réseaux dopaminergique recrute deux noyaux de l'hypothalamus, que sont le SON et le PVN. Ces deux noyaux, comme indiqué précédemment, sont le lieu de synthèse de l'OT.

Nous le verrons par la suite que ces liens étroits entre les systèmes dopaminergique et ocytocinergique auront un impact sur les effets de l'administration d'OT. Ces effets se manifestent principalement sur les relations sociales et les comportements pro-sociaux, d'où l'intérêt de l'OT comme piste thérapeutique des pathologies qui expriment des troubles sociaux.

Au niveau cérébral, l'OT paraît être un acteur fondamental dans la régulation d'un grand nombre de mécanismes cérébraux impliqués dans le contrôle moteur, l'attention visuelle et plus largement dans la cognition sociale. Sa présence au niveau de l'amygdale, le cortex cingulaire et de l'hippocampe en font une neuro-hormone clé dans la régulation des comportements (Figure 4.2). Enfin la régulation ocytocinergique est associée aux

réseaux de la dopamine et des hormones sexuelles renforçant encore davantage son rôle central dans l'homéostasie comportementale.

Avant de clôturer cette partie, il est important de rappeler que l'expression de l'OT n'est pas identique entre hommes et femmes. Ce dimorphisme sexuel s'exprime par des niveaux d'expression différents en fonction du sexe dans certaines régions du cerveau. Par exemple, la présence d'OTR est variable au sein du noyau ventromédial hypothalamique (VMH) [218]. Le VMH est un noyau important pour la régulation du comportement sexuel. L'OTR est particulièrement sensible aux stéroïdes sexuels. D'autres sites cérébraux ne montrent pas ce dimorphisme, comme l'amygdale (et plus spécifiquement le noyau central) dans laquelle l'expression de l'OTR est similaire entre les deux sexes [218].

## 4.2 Effets périphériques

L'ocytocine fut initialement découverte et utilisée pour son action sur la contraction du muscle utérin. Nous avons vu précédemment que son mode d'action sur les fibres musculaires lisses étaient connus. Ainsi pendant la grossesse, l'action de l'OT est prépondérante lors de l'accouchement chez la plupart des espèces de mammifères, des œufs chez les poissons, les amphibiens, les reptiles et les oiseaux, ainsi que pour l'expulsion du lait [155]. Chez la femme, l'OT, lorsqu'elle est présente en fortes concentrations, induit le travail et déclenche les contractions utérines. Au moment de l'accouchement, la sensibilité utérine à l'OT s'amplifie de façon importante et la densité des OTR au niveau du myomètre augmente [146]. Ainsi, la réponse à l'OT est d'autant plus forte en fin de grossesse et induit plus facilement ses effets sur la contraction musculaire.

Outre ces effets sur le myomètre et la lactation, il existe un large panel d'effets physiologiques au niveau de l'organisme. Ces effets ont été définis par la présence abondante d'OTR dans des régions bien spécifiques. L'OT ainsi que la vasopressine (AVP) sont transportées vers l'hypophyse postérieure d'où elles sont relarguées dans la circulation sanguine et pourront induire leurs effets sur des cibles périphériques comme la réabsorption de l'eau par le rein et modulent les fonctions autonomes et métaboliques, la nociception, l'analgésie et la réponse immunitaire [155]. Ces dernières actions ne seront pas abordées dans ce manuscrit.

Chez plusieurs espèces animales dont l'Homme, les OTR sont présents dans certaines cellules des testicules et de la prostate. Il a été remarqué un pic de sécrétion d'OT hypothalamique associé à l'éjaculation. L'OT ainsi libérée, pourrait stimuler les cellules du muscle lisse de l'appareil reproducteur masculin et pourrait également refléter les effets centraux cérébraux sur la modulation du comportement sexuel [146]. En outre, des études *in vitro* ont également évoqué une activité contractile sur la prostate

des mammifères. De part ce résultat, il a été suggéré que l'OT participe à la contraction de la prostate et à l'expulsion des sécrétions prostatiques lors de l'éjaculation.

L'OT régule le métabolisme ainsi que la prise alimentaire. Nous verrons dans la partie suivante ces effets au niveau central. Ses récepteurs sont localisés le long du tractus gastro-intestinal et dans les terminaisons du nerf vagal gastrique et certains sont également présents au niveau des papilles gustatives [221]. Cette forte présence d'OTR au niveau gastro-intestinal permet la régulation de la motilité intestinale, que l'OT diminue [221]. De plus, chez le rat, l'OTR est retrouvé au niveau des cellules sécrétrices de glucagon et d'insuline dans le pancréas [155]. Ainsi, la cascade de signalisation de l'OT se révèle être nécessaire dans la régulation de la balance énergétique personnelle. Ceci est validé par des résultats obtenus sur des souris déficientes en OT ou en OTR qui présentent, au cours de leur développement, une obésité phénotypique. L'absence d'OT créerait un déséquilibre de la balance énergétique et d'une consommation excessive d'aliments. Plus précisément, l'OT aurait un rôle essentiellement sur la consommation de carbohydrates, en diminuant l'appétence pour les aliments sucrés [221]. Son action sur la consommation d'aliments est avérée mais semble plus forte pour les aliments glucidiques.

Dans les adipocytes<sup>1</sup>, l'OT a une activité insuline-like, c'est-à-dire qu'elle stimule l'oxydation du glucose, provoque la lipogénèse et augmente l'activité de la pyruvate déshydrogénase<sup>2</sup>. De plus, sur des adipocytes de rats, une forte concentration en OTR a été retrouvée, ce qui confirme l'action de l'OT sur les mécanismes de dégradation du glucose [146]. Lorsqu'elle est directement administrée au niveau du pancréas (sur des rats), l'OT stimule le relargage à la fois d'insuline et de glucagon [146]. En effet, on retrouve à la périphérie des îlots de Langerhans, au niveau des cellules alpha sécrétrices de glucagon, la présence d'OTR. L'ensemble de ces actions semble être au carrefour de nombreux processus métaboliques de la consommation, la dégradation et le stockage glucidique. Ainsi, l'OT participe au contrôle de la balance énergétique et a des effets anorégigènes et de contrôle de la satiété.

Enfin, l'ocytocine est également un agent natriurétique. Une administration localisée d'OT sur des rats conscients produit une augmentation substantielle de la filtration glomérulaire. L'effet natriurétique de l'OT est principalement dû à une réduction de la réabsorption tubulaire de sodium ( $\text{Na}^+$ ), probablement dans le tubule distal terminal ou dans le canal collecteur [146]. Il faut noter que, dans une lignée de souris spécifiques qui ont une déficience héréditaire en vasopressine, l'OT affecte l'excrétion d'ions sodium  $\text{Na}^+$  mais ne semble pas affecter celle du potassium, indiquant un rôle distinct entre ocytocine et vasopressine [162].

Pour conclure ce paragraphe sur les effets périphériques de l'OT, d'autres actions jusqu'ici moins documentées ont été aussi décrites. L'OT est impliquée dans la cardio-

---

1. cellules du tissu adipeux (graisse)

2. enzyme impliquée dans le métabolisme du pyruvate important dans la glycolyse

protection et dans le contrôle de la réponse inflammatoire [162]. Son rôle a notamment été retrouvé dans la diminution du stress oxydatif mitochondrial suite à un infarctus et renforce son action cardioprotectrice [162].

Dans ce paragraphe, il a été exposé succinctement certaines actions périphériques de l'OT. Il va être exposé dans le paragraphe suivant les actions de l'OT au niveau cérébral en particulier sur les comportements d'attachement sur la régulation du contrôle de la prise alimentaire au niveau cérébral et sur la réponse au stress.

## 4.3 Effets centraux et comportementaux

Les études menées après une injection intraveineuse d'OT n'ont pas permis d'obtenir des résultats définitifs. La barrière hémato-encéphalique est un frein au passage de l'OT au sein du cerveau [15]. C'est la raison pour laquelle son administration est souvent par voie intranasale dans les études, l'OT arrivant directement au niveau du bulbe olfactif avant d'être acheminée dans d'autres régions cérébrales ou étant absorbée par la muqueuse nasale avec un passage minime au niveau cérébral. Les résultats décrits ensuite ont fait suite à une administration intranasale, que ce soit chez l'Homme ou l'animal.

### 4.3.1 Sur le contrôle alimentaire

L'OT a des effets sur la prise et le comportement alimentaire. Un modèle murin qui a un déficit d'un gène essentiel au développement du PVN à savoir le gène *Single-minded homolog 1* (SIM1), présente une réduction de la production d'OT et du récepteur de la mélanocortine (Mc4r) [245]. L'activation de ce récepteur couplé à une protéine G permet le contrôle de l'homéostasie énergétique et diminue la prise alimentaire. Chez ces souris Sim1<sup>+/-</sup>, cette diminution va entraîner une hyperphagie, une obésité et augmente la susceptibilité de développer des troubles de la prise alimentaire. Lorsque ces souris adultes reçoivent de l'OT tous les jours durant une semaine, elles vont diminuer leur consommation d'aliments ce qui aura pour effet de diminuer la prise de poids (Figure 4.3) [245].

En administrant de l'OT à ces souris, Morton *et al* ont démontré son effet sur la régulation de la balance énergétique, bien que ces souris soient résistantes à la leptine (Figure 4.3).

La leptine est une hormone qui est exprimée par les adipocytes et qui joue un rôle primordial dans la régulation de la consommation alimentaire et dans le contrôle du métabolisme énergétique [191]. La signalisation de l'OT et celle de la leptine sont liées. En effet, les neurones à OT du noyau PVN font partie d'un circuit neurobiologique dans lequel la signalisation hypothalamique de la leptine est couplée à la réponse de satiété envoyée par l'intestin (implication de la cholécystokinine CCK). Dans l'étude précédente, les résultats, selon Morton, indiquent que la signalisation de l'OT a réussi à

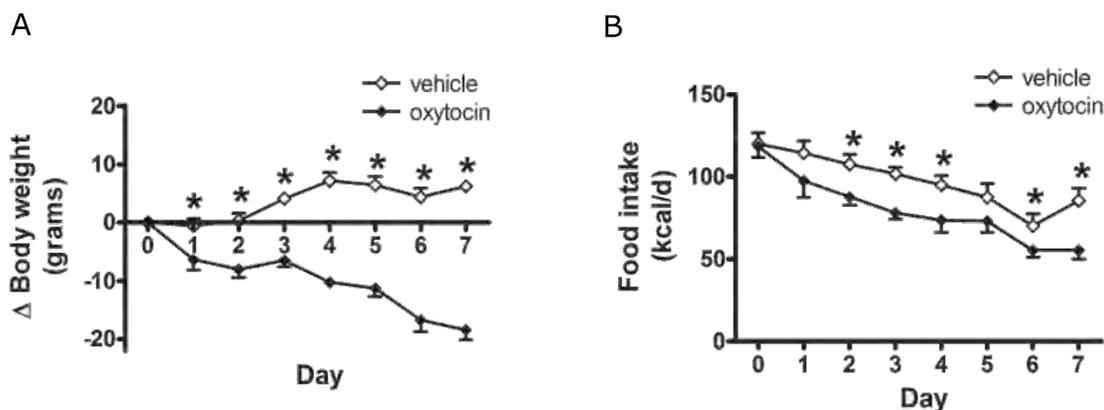


FIGURE 4.3 – Effet d’une administration périphérique répétée durant 7 jours sur le poids et la consommation d’aliments de souris qui ont une obésité induite. A : Évolution du poids sur des souris traitées par OT ou par placebo. B : Proportion d’aliments consommés durant les 7 jours de traitement. L’OT induit une diminution de la prise pondérale ainsi qu’une réduction de la consommation alimentaire par rapport aux souris ayant reçu le placebo. Résultats obtenus dans les travaux de Morton et al [245].

contourner cette résistance à la leptine en maintenant une forte activité dans des zones cérébrales postérieures qui régulent le bilan énergétique [245].

Chez l’Homme des études en neuroimagerie fonctionnelle ont, par ailleurs, étayées les données issues du modèle murin. Suite à la prise d’OT avant l’imagerie en IRMf, l’hypothalamus diminue son activité BOLD en réponse à des images de nourriture à haute valeur calorique comparé aux images à faible valeur calorique [201]. Cette étude a été conduite sur des volontaires sains n’étant pas en surpoids, ce qui signifie de l’OT agit également sur la régulation de la réponse à la valeur donnée à la nourriture dans la population saine. Néanmoins, aucun effet n’est rapporté sur la prise alimentaire *ad libitum*. Cette modulation anoréxigène de l’OT au niveau central est possiblement liée à la concentration importante d’OTR dans l’hypothalamus ventromédial, au niveau de la VTA, du noyau accumbens et de l’amygdale. Enfin, l’OT pourrait avoir une influence sur l’amélioration du contrôle cognitif de la prise alimentaire en modulant l’activité neuronale dans certaines aires préfrontales qui sont impliquées dans le contrôle de l’inhibition [201].

Si l’on récapitule les effets et les sites d’action de l’OT sur la régulation de la prise alimentaire, on peut constater qu’ils impliquent un ensemble conséquent d’aires cérébrales et de tissus périphériques (Figure 4.4). Plusieurs aires cérébrales qui sont à l’origine des processus de contrôle des mécanismes de récompense, de la prise alimentaire et de l’homéostasie glucidique viennent contrôler, via l’hypophyse et des sécrétions exocrines, des mécanismes à longue distance. Parmi ces mécanismes, on peut citer le

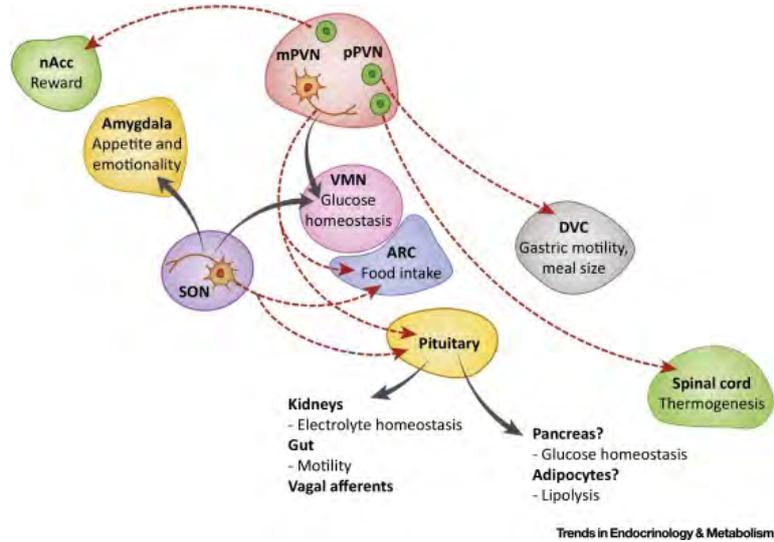


FIGURE 4.4 – Schéma récapitulatif de l'ensemble des structures et des actions de l'OT dans la régulation de l'équilibre énergétique et de la prise alimentaire. PVN : noyau paraventriculaire ; Acc : cortex cingulaire antérieur ; SON : noyau supraoptique ; VMN : noyau ventromédian ; ARC : noyau arqué ; DVC : complexe vagal dorsal. Schéma qui est publié dans la revue faite par Leng et al [221].

contrôle de la motilité intestinale, la lipolyse ou encore le stockage et le métabolisme du glucose (Figure 4.4). Cette symbiose entre régulation centrale et régulation au niveau des acteurs périphériques (pancréas, intestin ou encore le rein), permet à l'OT d'induire ces effets sur la régulation de l'équilibre énergétique et sur la consommation de carbohydrates [221].

Ces effets sur l'équilibre énergétique et la prise alimentaire sont particulièrement intéressants dans le cadre du SPW, qui est caractérisé par une diminution du nombre de neurones sécréteurs d'OT [62] d'une part, et d'autre part, par des troubles majeures de la satiété avec une hyperphagie sévère [111]. Au vu de ces effets, l'OT pourrait alors être une solution à la diminution de l'hyperphagie dans ce syndrome.

### 4.3.2 Sur les comportements d'attachement

Après cette partie traitant des actions de l'ocytocine sur les comportements alimentaires, l'équilibre énergétique et le métabolisme glucidique, nous allons maintenant aborder les effets de l'OT sur les comportements d'attachement et sur les liens entre congénères.

L'étude des effets comportementaux de l'OT a été largement développée chez l'animal, que ce soit sur les rats ou sur d'autres espèces comme les campagnols ou encore

les oiseaux. Ces études ont démontré que l'OT était une hormone prosociale, vulgarisée en "hormone de l'amour" et qu'elle favorisait les attitudes d'accouplement, les liens sociaux et le maintien de l'attachement mère-enfant. L'OT est apparue tôt au cours de l'évolution et on la retrouve chez de nombreuses espèces animales éloignées sur le plan phylogénétique [155]. Chez *Caenorhabditis elegans*<sup>3</sup> on retrouve déjà une action sur le comportement sexuel. À ce stade de l'évolution, l'OT n'est pas présente, mais se retrouve sous la forme d'un précurseur appelé nematocine [155]. Cette molécule est localisée sur des neurones spécifiques et agirait sur la plasticité du système gustatif de *C.elegans*, et participerait à l'élaboration de comportements d'accouplement chez le mâle [155]. Enfin, la nematocine interagit avec les systèmes de la dopamine et de la sérotonine, à la base de la plasticité observée dans le système gustatif de *C.elegans*. Ce lien fort entre ces neuromodulateurs est un phénomène important pour la régulation de nos comportements sociaux qui est apparu longtemps auparavant dans l'évolution et qui n'est pas seulement l'apanage de l'espèce humaine [155].

Dans d'autres espèces animales, comme chez les femelles campagnols, le système ocytocinergique interagit avec celui des estrogènes et favorise les comportements sociaux, le fait d'être disposé à se rencontrer et accepter un compagnon [218], et les comportements d'accouplement. Lorsque ces femelles sont traitées par une molécule chimique qui perturbe certains acteurs endocriniens (methoxychlore), le couplage entre l'OT et son récepteur dans le cortex cingulaire diminue ce qui a pour conséquence de réduire les activités sociales de ces femelles [218]. Enfin, les espèces animales monogames ont, par rapport aux espèces polygames, des taux d'OT plus élevés, ce qui suggère que l'OT agit sur le maintien des relations de couple (pair bonding) et sur l'établissement de liens forts en deux partenaires.

Outre ces effets sur les comportements prosociaux chez la souris et la recherche et l'établissement de relations de couple, l'OT aurait un effet sur le comportement maternel. Cette interaction mère-enfant est fondamentale pour le développement de l'enfant puisque le contact physique et les interactions sociales précoces sont des moyens de transmission de comportements adaptés socialement [352] et impactent, par la suite le comportement social adulte.

Tout d'abord, sur des rats femelles, il a été enregistré une augmentation de la concentration cérébrale d'OT et d'OTR durant la grossesse et après la parturition dans le SON, le PVN et le septum ventral [218] (également observée dans d'autres espèces comme les lapins ou les campagnoles). Selon Lee *et al*, l'élévation d'OT participe à l'initiation et au maintien des comportements maternels chez ces espèces animales [218]. L'OT pourrait induire ces effets par son interaction avec les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques afin de contrôler certains aspects du comportement maternel, en incluant par exemple le toilettage des petits, la construction d'un nid ou encore la protection des rejetons [218].

Ensuite, L'OT jouerait un rôle important dans le développement et la régulation des

---

3. ou nématode, un ver de terre

relations parents-enfants. Une revue de la littérature s'est intéressée à cette facette de l'OT et plus particulièrement à 8 travaux menés chez l'Homme [139]. Les taux plasmatiques d'OT ont été mesurés sur des mères après ou avant des interactions avec leurs enfants, durant et après l'accouchement. Même si la corrélation entre concentration périphérique et centrale d'OT est incertaine [139], les comportements maternels sont modulés par l'OT.

L'OT (ainsi que l'AVP), outre ses effets sur l'attachement mère-enfant, va voir son expression modulée par l'environnement social dans lequel l'enfant va se développer. En effet, l'OT et l'AVP sont exprimées et libérées dans le cerveau et sont d'importants régulateurs du comportement social. Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'environnement social précoce pourrait modifier les comportements sociaux adultes via des modifications des systèmes d'OT/AVP [352]. Pour tester cette hypothèse des modèles murins ont été mis au point en imitant un environnement social précoce défavorisé (par exemple, séparation de la mère) ou enrichi (par exemple, manipulations néonatales). Les résultats montrent en effet, que les différences de qualité de l'environnement (pauvre ou enrichi) social précoce sont associées à des altérations spécifiques de la région cérébrale de l'expression de l'OT et de l'AVP ainsi que sur la force des liaisons entre OT/AVP et leurs récepteurs respectifs [352]. Par ailleurs, ils ont observé que ces changements précoces induits par l'environnement social dans les systèmes d'OT/AVP étaient associés à des modifications de plusieurs formes de comportement social [352]. Les plus impactés étaient notamment ceux liés aux soins maternels, mais une augmentation de l'agressivité était relevée et une altération de la reconnaissance sociale également [352]. Ces expériences menées chez le rat ont permis d'associer l'environnement social au bon développement des systèmes OT/AVP au cours de l'enfance qui par la suite, se répercuteront sur nos comportements adultes et les variations individuelles observées dans ces comportements.

### **4.3.3 Sur les processus mnésiques et l'axe du stress**

#### **Mémoire sociale**

Dans certains travaux menés chez l'animal, il a été proposé que l'OT jouerait un rôle dans la mémoire sociale. Lorsque un nouveau mâle est introduit dans la cage d'une souris et que celle-ci est en gestation, sa grossesse est interrompue en lien avec des signaux chimiosensoriels présents dans les urines du nouveau mâle : il s'agit de l'effet Bruce [366]. Les souris hétérozygotes et les souris sauvages bloquent spontanément leur grossesse lorsque un nouveau mâle est introduit dans la cage (et pas quand il s'agit du mâle habituel), comme ce qui peut être attendu. Les souris OT KO, elles bloquent leur gestation même lorsque l'ancien mâle (leur compagnon précédent) est rencontré, ce qui indique un déficit de mémoire sociale [218]. Sur des rats mâles, l'OT influence également la mémoire sociale ce qui se répercute sur les capacités en reconnaissance sociale. Cet

effet se fait via l'action de l'OT sur le bulbe olfactif de ces rats, ce qui améliore leurs capacités de traitement des odeurs, et la mémoire qui y est associée. Une administration localisée au niveau du bulbe olfactif va faciliter la reconnaissance sociale des rats, et ce même avec un délai de 120 minutes [218]. Ainsi la reconnaissance d'un autre rat, même si celui-ci n'a été présenté qu'une seule fois au rat testé, sera meilleure, ce qui implique l'OT dans la phase d'acquisition de la mémoire sociale. L'OT pourrait agir sur la région CA2 de l'hippocampe, cette région ayant été décrite comme agissant sur les mécanismes de la mémoire de reconnaissance sociale [225].

Chez l'Homme, certaines études ont montré l'action de l'OT dans les mécanismes mnésiques. Rimmele *et al* ont testé 44 hommes sains (en deux groupes, traité et placebo) lors d'une tâche divisée en deux parties [282]. 40 minutes précédant l'expérience, 22 hommes ont reçu 24UI d'OT par voie intranasale. Dans un premier temps, ils devaient indiquer sur une échelle allant de 1 à 7, dans quelle mesure ils aimeraient approcher le stimulus présenté, soit un visage soit un objet. Puis 24 heures après cette première tâche, les participants devaient effectuer un test de reconnaissance sur les stimuli rencontrés la veille (sans avoir été prévenus initialement). Les sujets devaient alors indiquer s'ils se souvenaient du stimulus, s'ils l'avaient déjà vu, ou si celui-ci était totalement nouveau. Les auteurs de cette étude, ont ainsi pu mettre en évidence que l'OT améliorait les performances de reconnaissance des visages mais pas des objets usuels [282]. Une analyse plus fine des résultats a révélé que l'OT n'a pas affecté la recollection mais les jugements de familiarité (traduit par une diminution des False Alarm), selon que le stimulus était un visage ou non. Par conséquent, l'OT agit sur la familiarité des visages précédemment rencontrés [282]. Il faut mentionner que, comme l'étude de Rimmele *et al*, l'amélioration des performances s'est traduite par une diminution du nombre de fausses alarmes.

Dans une autre étude, la mémoire de reconnaissance faciale a été testée 30 minutes et 24 heures après l'administration intranasale d'OT. À la différence de l'étude précédente qui s'intéressait aux effets de l'OT lors de la phase d'encodage des visages, celle-ci se focalise sur les effets lors de la consolidation mnésique [300]. La première phase repose sur l'observation de 60 images d'hommes exprimant deux émotions différentes (la joie et la colère) et des visages neutres. À la fin de la phase d'encodage, les participants (hommes et femmes) ont reçu une dose intranasale de 20UI d'OT. Puis, les performances de reconnaissance ont été testées 30 minutes et 24 heures après la phase d'encodage. On présentait aux sujets 50 images de visages neutres. La consigne était d'indiquer si le visage était familier et si il exprimait une émotion [300]. Les auteurs démontrent que les participants, après avoir visionné les visages masculins, améliorent considérablement la mémoire de reconnaissance. Par ailleurs, cette amélioration est retrouvée pour des visages neutres et pour des visages exprimant la colère mais pas pour les visages joyeux [300]. Ces résultats indiquent que l'OT agit sur les processus de consolidation des informations en mémoire.

Toutes ces études ont apporté des preuves de l'action de l'OT sur les processus mnésiques, de reconnaissance sociale et des émotions. Ces actions sont spécifiques aux visages et ne sont pas retrouvées pour des stimuli non-sociaux. L'OT agit à la fois sur les processus d'encodage et sur ceux de consolidation de l'information, qu'elle améliore. Néanmoins, l'OT semble agir préférentiellement sur les jugements de familiarité. Lorsque les participants ont reçu de l'OT, ils considéraient moins régulièrement que des visages n'ayant jamais été vus l'avaient déjà été lors de la phase d'encodage. Par conséquent, les participants ne se souviennent pas spécifiquement des visages mais ont moins tendance à considérer un visage inconnu comme étant connu.

## Réponse au stress

Nous avons vu que l'OT agissait sur la prise alimentaire, sur les comportements sociaux et plus particulièrement sur les relations mère-enfant. Ces effets, vont pour certains, être en relation avec l'interaction de l'OT avec l'axe du contrôle de la réponse au stress, c'est-à-dire, l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS). Cette interaction entre axe du stress et OT aura pour conséquence d'atténuer la réponse stressante, en diminuant les taux de cortisol circulant. De plus, l'OT va induire des effets anxiolytiques en inhibant la réponse cardiovasculaire et en limitant la réaction de l'amygdale à des stimuli émotionnels [207], que nous verrons dans le paragraphe suivant. Chez la souris, le lien entre OT et l'axe HHS a été démontré de façon robuste. En règle générale, les concentrations plasmatiques en OT augmentent fortement suite à des stress, qu'ils soient physiologiques et/ou psychologiques. Par exemple, les taux d'OT plasmatiques augmentent fortement lorsque la souris subit plusieurs types de stress comme un stress au froid, un stress social, un choc d'hyperosmolarité, lors d'un test de nage forcé ou en réponse à un stress de contention [218].

Chez l'Homme, le PVN a été impliqué dans la régulation de la réponse au stress. Il est un site important de convergence et d'intégration des communications neurales entre le système nerveux central et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien. Cette communication serait à la base des réponses au stress, des troubles affectifs et de la régulation cardiovasculaire [59]. On peut donc penser que l'OT agit de manière endocrine sur le PVN afin de tempérer les réponses au stress.

En conclusion de ce paragraphe, depuis son apparition au cours de l'évolution il y a plusieurs dizaines de millions d'années, le système OT/AVP est maintenant divisé en deux systèmes distincts au travers desquels les nombreux effets du système OT/AVP transitent [155]. Il est admis, aujourd'hui, que les récepteurs OT/AVP sont exprimés dans chaque classe de vertébrés dans au moins deux réseaux qui, ensemble, ont été proposés pour constituer les réseaux décisionnels sociaux mésolimbiques [155]. Le premier de ces réseaux régule les comportements agressifs et sexuels ainsi que les soins parentaux qui englobe le septum latéral, le noyau du lit de la strie terminale (BNST), l'amygdale médiale, la région préoptique, l'hypothalamus antérieur et ventromédial et la substance grise périaqueducale et centrale (Figure 4.2). Le deuxième réseau régule la

saillance des stimuli entrants et comprend un large ensemble d'aires cérébrales parmi lesquelles l'amygdale, le BNST, le septum latéral, le noyau accumbens, le striatum, le pallidum ventral, la région de la VTA et le cortex préfrontal chez les mammifères [155] sont retrouvés.

## 4.4 Ocytocine et cognition sociale

### 4.4.1 Données comportementales

Les multiples fonctions de l'OT décrites précédemment sur les comportements sociaux impactent nos actions dans les relations à autrui. De ce fait, l'OT faciliterait la cognition sociale et favoriserait la recherche de relations avec nos pairs. Nous allons aborder dans cette section, l'implication de l'OT dans les processus liés au traitement des émotions et des visages, que ce soit sur l'exploration visuelle ou sur des processus impliqués dans la reconnaissance.

#### Relation à autrui

Tout d'abord, quelques études ont abordé la relation entre l'OT et la confiance à autrui. Dans une expérience impliquant les participants dans un jeu économique avec des personnes fictives, l'effet de l'OT a été testée. Suite à une administration intranasale d'OT, la confiance portée au sein du groupe (in-group) et la coopération avec ces membres augmentent sous traitement. Néanmoins, ces effets positifs sont absents ou faibles lorsque les autres joueurs ou destinataires étaient membres de groupes externes [15]. Par conséquent l'OT améliore la confiance portée à autrui mais ces effets ne sont bénéfiques que pour des membres appartenant à notre groupe. Selon Bakermans, comme dans l'évolution l'OT stimule les comportements parentaux à protéger leur progéniture contre les prédateurs, l'OT augmenterait les comportements agressifs vis à vis des membres d'un groupe externe [15]. Par conséquent, l'administration d'OT semble favoriser la confiance et la coopération avec les personnes considérées comme faisant partie du groupe (parce qu'elles sont connues, rencontrées ou décrites positivement) alors que ses effets sont plus faibles, absents ou mixtes lorsque le partenaire est inconnu, voire incite à la non-coopération lorsque le partenaire est perçu comme une menace potentielle [15].

Ainsi cette étude mentionne que l'OT améliore certains comportements de confiance et pourrait également agir sur la coopération entre individus [59]. D'autres études ont mentionné l'effet de l'OT sur la générosité envers une tierce personne et également sur la coopération [59]. En utilisant deux jeux économiques (l'Ultimatum game et le Dictator Game), Zak *et al* ont quantifié les effets d'une administration intranasale d'OT sur la générosité et l'altruisme d'individus sains [377]. Ils ont ainsi pu démontrer que

l'OT avait comme effet d'augmenter les dons d'environ 20% (dans le groupe contrôle les dons proposés étaient de 4\$ alors que sous OT ils étaient de 4.9\$). L'offre minimale qui est jugée acceptable est de 80% plus élevée sous OT, ce qui signifie que les participants traités ont le sentiment qu'ils ne sont pas assez généreux et, par conséquent, qu'ils doivent donner plus s'ils veulent qu'une autre personne accepte l'offre (si cette dernière refuse, les gains sont perdus pour la personne qui offre et celle qui reçoit). L'élévation de la générosité pourrait être en lien avec une meilleure perception des émotions (déception) de la personne qui reçoit [377]. En effet, si la personne qui reçoit refuse l'offre du donateur, car elle l'a jugée trop faible, alors les deux personnes perdent le montant proposé. L'OT pourrait alors améliorer la compréhension du donateur envers les états d'esprit et le ressenti des personnes qui reçoivent leurs offres [377] et ainsi augmenter le montant des donations.

## Reconnaissance des émotions et exploration visuelle

Nous l'avons vu précédemment, l'OT module l'activité de l'amygdale, qui est impliquée dans le traitement émotionnel. De ce fait, il est possible de considérer l'OT comme modulateur également de la reconnaissance des émotions. Certaines études ont montré que l'OT améliorerait la reconnaissance de la joie ou de la peur [310], mais l'ensemble des travaux ne parviennent pas à établir de façon précise et claire l'effet systématique de l'OT sur les performances de reconnaissance. Une méta-analyse a spécifiquement traité de l'effet de l'OT sur la reconnaissance des émotions faciales en groupant l'ensemble de travaux menés sur le sujet.

Sur 7 études, ils ont pu calculer une taille d'effet globale pour la reconnaissance de la colère, de la joie, de la tristesse et de la peur (ils ont aussi comptabilisé la reconnaissance dans sa globalité) [310]. Shahrestani et ses collègues ont alors démontré que l'OT agissait favorablement sur la reconnaissance de la joie et de la peur. De plus, ils rapportent que les effets sont toutefois bien réduits lorsque les images de visages sont présentées plus longtemps que 300 ms, présageant d'un effet plafond. Cependant, ces effets restent de taille assez modeste ( $g=0.29$ ) dans la population saine.

Cette influence de l'OT sur le traitement des expressions faciales pourrait, selon certains auteurs, provenir de l'exploration visuelle des visages. C'est pour cela que Guastella et son équipe ont enregistré les déplacements oculaires d'hommes volontaires sains après avoir reçu une dose de 24UI d'OT [160]. Dans un paradigme de regard passif, ils ont montré aux participants des images de visages 45 minutes post-administration. Les hommes qui ont reçu l'OT ont davantage regardé la zone des yeux, marqué par un nombre accru de fixations au sein de cette zone et par un temps de visite également plus long [160]. Néanmoins dans cette étude, les images présentées étaient des visages neutres, qui n'exprimaient aucune expression faciale. L'expression portée par un visage modifie notre exploration visuelle des visages [306]. Ainsi la modulation de l'attirance du regard par l'OT vers la zone des yeux pourrait aussi dépendre de l'émotion portée

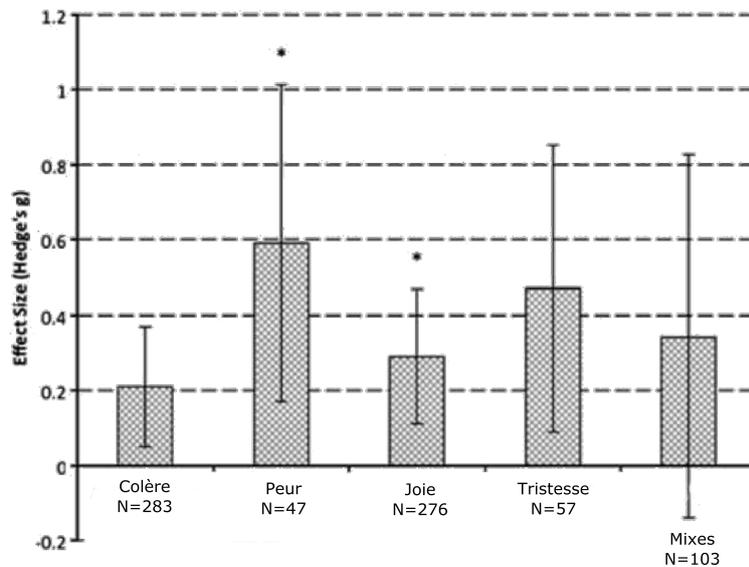


FIGURE 4.5 – Méta-analyse des études sur l'efficacité de l'ocytocine sur les performances de reconnaissance des émotions. Les résultats sont exprimés en taille d'effet avec les intervalles de confiance à 95%. Pour la peur et la joie, l'ocytocine améliorerait les performances de façon significative. Figure issue des travaux de Shahrestani et al [310].

par le visage. Dans une autre étude de Domes et collaborateurs, l'attention visuelle a été mesurée durant la présentation de séquences dynamiques présentant des visages exprimant une émotion (la joie ou la colère) [102]. Les séquences pouvaient se diviser en deux parties, la première qui dure deux secondes durant laquelle ne figurait qu'un visage neutre ; la seconde qui était un morphing du visage neutre vers l'émotion considérée. Durant la phase d'exposition (seulement le visage neutre), l'OT augmente la durée de fixation au niveau de la zone des yeux. Durant la phase de reconnaissance, l'émotion portée par le visage va influencer les conséquences d'une administration d'OT. Lorsqu'il s'agit de la joie, l'OT induit une proportion de fixations oculaires plus élevée sur les yeux. Cependant, lorsqu'il s'agit de la colère, l'OT diminue l'attention portée sur la zone des yeux [102]. Cet effet différentiel en fonction de l'émotion perçue pourrait favoriser les comportements sociaux, en accentuant la perception de la joie, tout en diminuant celle liée à la colère. Néanmoins, dans cette étude de Domes, l'OT n'avait aucune influence sur les performances de reconnaissance.

Lors d'une tâche de détection suivant un paradigme de recherche visuelle (visual search paradigm), Guastella et son équipe ont testé les performances des participants dans la reconnaissance des émotions [158]. Dans ce paradigme, le participant doit indiquer parmi 8 visages schématisés, lequel est différent des 7 autres (Figure 4.6). Dans cette étude, les auteurs ont séparé leur expérience en trois conditions : tous les visages sont identiques, tous les visages expriment la joie et un seul exprime la colère et inver-

sement, et tous les visages sont neutres, un seul exprime la joie ou la colère comme ce qui est présenté en Figure 4.6 [158]. Durant la réalisation de cette tâche, les auteurs ont enregistré les temps de réaction ainsi que l'exploration visuelle des stimuli [158]. En condition placebo, les participants étaient plus rapides et plus précis lorsqu'ils détectaient un visage en colère parmi des visages heureux ou neutres. Les participants ont également regardé plus longtemps et plus fréquemment vers le visage en colère lorsque celui-ci était incongruent, confirmant que ces visages bénéficient d'une attention plus prononcée que les visages heureux [158]. Dans cette configuration, Guastella *et al* ne rapportent pas d'effet de l'OT ni sur les temps de réaction, ni sur l'exploration visuelle, les résultats des participants après une dose d'OT sont restés inchangés [158]. Selon ces auteurs, l'OT n'agirait pas à un stade précoce du traitement de l'information, mais sur des mécanismes plus complexes de la cognition sociale ce qui pourrait expliquer l'absence de résultats dans cette étude (pas d'effet sur la détection).

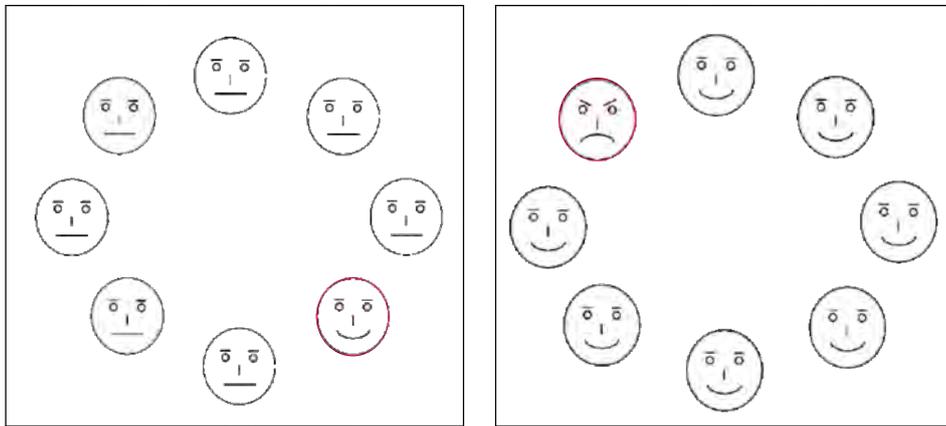


FIGURE 4.6 – Exemple de présentations lors de la tâche en recherche visuelle. Les affichages de visage différents ont été contrebalancés de manière à ce que le visage "divergent" soit présenté un nombre égal de fois dans chaque position possible du cercle. Figure issue des travaux de Guastella *et al* [158].

Dans le but de clarifier à la fois l'influence de l'OT sur la reconnaissance des expressions faciales et l'exploration des visages, Hubble *et al* ont proposé à leurs participants une tâche de reconnaissance en eye tracking [181]. Il s'agissait d'un test simple de reconnaissance des émotions faciales à partir d'images de visages, avec différentes intensités expressives. Par la suite le participant devait indiquer sur une échelle de Likert son degré de certitude quant à sa réponse. Grâce à ce design expérimental, Hubble et son équipe ont mis en évidence que l'OT augmentait la rapidité à donner une réponse alors que les performances en soi n'étaient pas améliorées [181], comme dans l'étude de Domes *et al* [101]. Ils mettent également en évidence que l'exploration des visages est inchangée sous OT et quelque soit l'émotion faciale. Malgré la volonté d'apporter des éclaircissements sur l'action de l'OT, les résultats en exploration faciale ne semblent pas tendre vers une conclusion consensuelle. Certains travaux ne démontrent pas de modulation

de l'OT sur les explorations faciales alors que d'autres avancent un effet dépendant de l'émotion. Quoi qu'il en soit, d'autres travaux sont probablement nécessaires afin de comprendre dans quels mécanismes de l'exploration des visages l'OT est impliquée.

Un autre aspect de l'oculométrie est de ne plus considérer l'aspect macroscopique de l'exploration (temps de fixation et aire d'intérêt) mais de s'intéresser à la microstructure des changements oculaires, comme par exemple la dilatation pupillaire. Elle serait le reflet de notre charge cognitive et de l'attention que nous portons à un stimulus [269]. Lors d'un exercice d'empan mnésique le diamètre de la pupille s'accroît proportionnellement à mesure que le nombre de chiffres à conserver en mémoire à court terme augmente. Le diamètre de la pupille augmente alors jusqu'à ce que les individus atteignent leur limite de ressources cognitives disponibles. Prehn et son équipe ont mis au point une expérience de reconnaissance des émotions faciales suivant une évolution graduelle de l'intensité de l'émotion. Ainsi les visages (féminins ou masculins) passaient de neutres à exprimant une émotion (joie, tristesse, colère et peur). Le participant devait presser un bouton réponse dès qu'il avait reconnu l'émotion, sachant que l'évolution de neutre à 100% "d'émotion" s'effectuait par pas de 5%. Une fois le bouton réponse pressé, alors, le participant devait choisir parmi 4 items l'émotion véhiculée par le visage. Parallèlement, durant cette tâche, ils ont mesuré la dilatation pupillaire des participants.

Les résultats de cette étude révèlent que les participants qui ont reçu 24 UI d'OT avant l'expérience ont reconnu des expressions émotionnelles à des niveaux d'intensité plus faibles, quelle que soit l'émotion représentée. Les niveaux d'expressivité de l'émotion faciale nécessitent donc d'être moins élevés pour que les participants puissent identifier correctement l'émotion. Couplée à cette amélioration de la rapidité de reconnaissance, Prehn *et al* détectent que la taille des pupilles a augmenté dans toutes les conditions de la tâche de reconnaissance des émotions (après un rétrécissement initial causé par l'apparition de la première image de chaque essai et le changement correspondant des conditions d'éclairage) [269]. Cette augmentation du diamètre pupillaire est plus importante dans le groupe OT que dans le groupe placebo. Selon ces auteurs, la dilatation subséquente (à la présentation des stimuli) indique qu'une meilleure performance comportementale dans la tâche de reconnaissance des émotions était associée à une plus grande allocation des ressources attentionnelles. L'OT agirait alors davantage sur les systèmes attentionnels que sur les processus liés au traitement des émotions.

Toutes ces études qui ont été présentées dans cette section, semblent converger vers un effet bénéfique de l'OT sur les processus de traitement et de reconnaissance des émotions (à des niveaux variables entre les émotions de base). Néanmoins, les mécanismes qui sous-tendent cette amélioration restent aujourd'hui encore, sujet à débats. Elle pourrait provenir d'une exploration faciale plus fine et adaptée à l'émotion. L'OT module l'exploration faciale lors de tâche de reconnaissance, mais les différentes études ne parviennent pas à un consensus. La seconde hypothèse est que l'OT permet une redistribution de l'allocation des ressources attentionnelles, révélée par l'étude sur la

dilatation pupillaire. Il n'est pas à exclure une action de l'OT à plusieurs niveaux de traitement de l'information du niveau perceptif au niveau cognitif puis intégratif.

### Effets sur les mécanismes de la théorie de l'esprit

La théorie de l'esprit et les mécanismes de mentalisation font partie intégrante des capacités humaines qui permettent l'établissement et le maintien des interactions sociales. Au vu des actions décrites précédemment, L'OT agit-elle sur ces processus ? Domes et ses collègues ont tenté de répondre à cette question. Ils ont pris comme hypothèse que par les yeux nous sommes capables d'inférer les états mentaux d'autrui, comme ce qu'a pu être défini par les travaux de Baron-Cohen [20], encore appelé empathie émotionnelle [101]. En proposant le classique test du "Reading the Mind in the Eyes Test", Domes et son équipe ont comparé les performances de participants avant et après délivrance intranasale d'OT [101]. Les sujets, lorsqu'ils recevaient l'OT voyaient leurs performances à ce test s'accroître. Une analyse plus fine révèle que l'amélioration s'observe uniquement pour les items les plus compliqués (un effet plafond empêche probablement de recenser un effet sur les items les plus simples). L'OT semble donc améliorer les capacités à comprendre les indices sociaux localisés dans les yeux. De part cette action, l'OT favorise l'accès aux états mentaux d'autrui, et réduit l'ambiguïté qu'il peut y avoir lors d'interactions sociales complexes [101].

Une étude de Rodrigues et collaborateurs s'est intéressée au polymorphisme de l'OTR. Chez l'Homme, un variant SNP (single-nucleotide polymorphism) a été associée à des troubles du spectre de l'autisme et aux habiletés empathiques des parents vis-à-vis de leurs progénitures [285]. Ce SNP nommé *rs53576*, est situé dans le 3<sup>ème</sup> intron du gène de l'OTR [285]. Par conséquent, soit un individu est homozygote GG (les deux allèles portent une guanine), soit il a une ou deux copies de l'allèle adénine A (AA ou AG).

Dans cette étude, les auteurs ont examiné les réponses d'empathie et les réponses au stress chez des participants sains en fonction du génotype. Pour ce faire, ils ont demandé aux participants d'effectuer la tâche du "Reading the Mind in the Eyes Task" (RMET), développée par Baron-Cohen [22]. De plus, ils ont enregistré le rythme cardiaque des sujets lors d'une tâche auditive de réactivité au stress (le principe était de faire sursauter les participants avec un bruit puissant et bref à des intervalles de temps fluctuants). Ces auteurs ont pu démontrer un lien entre les génotypes des participants et les résultats aux deux tâches. Ainsi, les individus homozygotes GG obtiennent de meilleures performances au test RMET que les individus AG ou AA. Les scores d'empathie sont ainsi améliorés de près de 23% pour les individus GG (qui commettent moins d'erreurs). De plus, les rythmes cardiaques, suite à une situation stressante, sont moins élevés pour les individus homozygotes GG que pour les individus AA ou AG [285].

Ces résultats démontrent que les individus homozygotes pour l'allèle G, comparés à ceux avec une ou deux copies de l'allèle A, semblent être plus adaptés à inférer des états mentaux à autrui et sont rapportés comme ayant des niveaux d'empathie plus

élevés. Il semblerait donc, que les variations géniques naturelles au sein de l'OTR aient des conséquences sur les traitements neuraux et physiologiques qui impactent à la fois les réseaux sociaux et émotionnels [285]. Cette étude valide les effets de l'OT, et plus largement du système OT/OTR sur les processus d'empathie et de théorie de l'esprit.

#### 4.4.2 L'amygdale : une cible majeure

Les modèles animaux suggèrent fortement que le rôle central de l'OT dans la médiation des comportements sociaux complexes est sous la dépendance de l'activité de l'amygdale. L'OT agirait sur cette aire cérébrale pour réduire la réponse à la peur et moduler les comportements agressifs [200]. De plus, l'OT agit aussi sur la partie médiale de l'amygdale ce qui a pour effet de faciliter la reconnaissance sociale, démontrée par une activation de c-fos (facteur de transcription) au niveau de la partie médiale de l'amygdale de souris WT (sauvage) alors que cette activation n'est pas retrouvée sur des souris OT KO [218]. De plus, ce phénomène précédent n'est observable que lors de la phase d'exposition à la nouveauté, c'est à dire durant la phase d'encodage des informations à retenir en mémoire, ce qui sous-entend que l'OT agit sur la reconnaissance sociale grâce à ces effets mnésiques [218]. Enfin, une dernière étude a démontré que les souris KO en ocytocine avaient des troubles sévères de reconnaissance sociale malgré des capacités d'apprentissage olfactives et spatiales normales qui peuvent être entièrement restaurées par injection d'OT dans l'amygdale médiale [200]. Cette étude renforce l'implication de l'amygdale dans les processus de reconnaissance sociale.

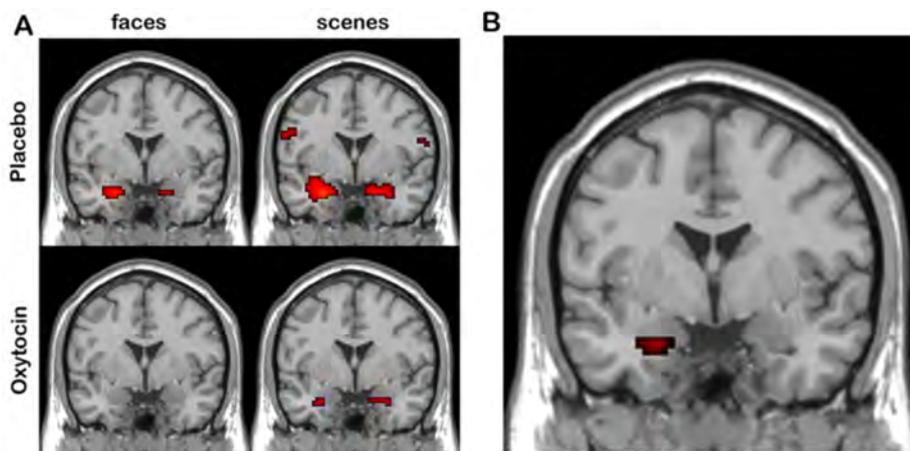


FIGURE 4.7 – Images IRMf obtenues sur 13 participants sains, qui ont reçu 30 minutes avant les imageries, soit le placebo soit une administration intranasale d'OT. A : Vue coronale de l'activité des amygdales bilatérales en réponse aux stimuli émotionnels. B : Activation significative lorsque la comparaison placebo-ocytocine est effectuée. Figure issue des travaux de Kirsh *et al* [200].

Chez l'Homme, sur une population de 13 hommes adultes, Kirsch *et al* en 2005, ont

enregistré l'activation de l'amygdale suite à une administration intranasale d'OT. Le paradigme expérimental était très simple et les participants devaient effectuer 3 tâches de match-to-sample. La première était avec des visages exprimant la peur et la colère, la seconde dépeignait soit des scènes agressives soit des scènes neutres et enfin, en condition contrôle des formes géométriques simples [200]. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que l'activité de l'amygdale était diminuée dans la population traitée (Figure 4.7.A), que ce soit lors de la présentation de visages ou des scènes visuelles. Par ailleurs, Kirsch et collaborateurs rapportent également une diminution de la connectivité fonctionnelle entre l'amygdale et la partie supérieure du tronc cérébral [200]. Cette action sur l'amygdale pourrait avoir un rôle dans la réduction de l'anxiété vis à vis des événements sociaux dans certaines pathologies comme l'autisme ou les troubles anxieux. Nous verrons dans le prochain paragraphe que l'action de l'OT dans le contrôle de l'amygdale est plus étendue et touche de nombreux processus liés à la cognition sociale [218].

L'activation de l'amygdale en réponse à une dose d'OT est dépendante de plusieurs facteurs. Le premier est la valence émotionnelle du stimuli et le second le genre. En effet, lorsque des stimuli (sociaux) aversifs sont présentés aux personnes, l'OT diminue la réponse (l'activation) de l'amygdale droite, principalement chez les hommes [281]. *A contrario*, lorsque des stimuli positifs vont être présentés, l'OT augmentera la réponse de l'amygdale gauche. Par ailleurs, une forte influence du genre se retrouve dans les profils d'activation de l'amygdale suite à une administration d'OT. En conclusion, l'OT agit comme modulateur des réponses aux stimuli émotionnels, en réduisant la saillance des stimuli sociaux négatifs et en augmentant celle des stimuli sociaux positifs [281].

L'amygdale semble être un acteur central des actions de l'OT sur de nombreux mécanismes sociaux et comportementaux. Il sera détaillé dans le paragraphe suivant que, via ces nombreuses connexions au sein du cerveau, l'amygdale induit les effets de l'OT sur d'autres aires cérébrales.

### 4.4.3 Données d'imagerie fonctionnelle

Les effets comportementaux précédemment exposés sont sous-tendus par des mécanismes cérébraux impliquant de nombreuses aires cérébrales. Dans cette section, un panel non exhaustif d'études en imagerie fonctionnelle va être présenté. Ces études ont pour objectif de démontrer l'action d'une administration intranasale d'OT sur les activations de certaines régions cérébrales. Pour la plupart, ces régions font partie intégrante des processus de traitement des signaux sociaux et plus largement du cerveau social [172].

Notre attention, dès notre naissance, est particulièrement attirée par les stimuli sociaux et plus spécifiquement par les visages. La détection de stimuli saillants est régulée par le système dopaminergique avec une augmentation aiguë (de dopamine) 70 à 100 ms après la présentation des stimuli. L'OT modulerait leurs saillances en régulant le co-

dage dopaminergique et le signal permettant la réorientation de l'attention [311]. Son action intervient avant l'orientation du regard qui a une latence de 150 à 220 ms, indiquant un rôle de l'OT dans la réorientation de l'attention. Cette action sur le contrôle attentionnel via les voies dopaminergiques aurait pour origine l'amygdale. En effet, au sein de cette région, l'interaction entre l'OT et la dopamine est particulièrement importante [311].

Outre la modulation des mécanismes de l'attention, l'OT aurait un rôle dans l'attribution de la valence d'un stimulus ou d'une situation. Ce rôle a été suggéré par l'action de l'OT sur l'augmentation du couplage fonctionnel entre l'amygdale postérieure, le colliculus supérieur et des régions préfrontales et temporales [192]. L'élévation de ce couplage inter-régional suggère une amélioration des effets de l'OT sur les processus neuronaux impliqués dans la valence des stimuli positifs.

Par ailleurs d'autres études ont fait le lien entre un couplage accru entre l'amygdale postérieure, le colliculus supérieur et les mouvements oculaires [15] (dans quelles circonstances?). Dans leur méta-analyse, Bakermans et collaborateurs ont démontré que l'OT avait accru la proportion d'orientation visuelle vers les yeux, lors de présentations de visages exprimant des émotions positives et négatives [15]. Selon ces auteurs, le changement d'exploration faciale observé lors de présentation de visages émotionnels, est à mettre sur le compte de la corrélation entre l'amygdale postérieure et le colliculus supérieur. Une autre étude a confirmé ces résultats. Kanat *et al* ont également retrouvé un effet de l'OT sur l'orientation des saccades oculaires [192]. Elle a eu pour effet d'accroître la probabilité des saccades vers la région des yeux. Ils rapportent également que l'action de l'OT est indépendante de l'émotion portée par le visage. Enfin, ces auteurs indiquent que l'effet le plus marqué est associé à une augmentation de l'activité de l'amygdale postérieure [192].

La Figure 4.8 reprend les grands effets de l'OT sur la modulation des fonctions cérébrales dans la cognition sociale [172]. Ainsi, l'OT agirait sur plusieurs aires cérébrales qui en réponse modulerait nos aptitudes dans certains mécanismes sociaux. Par exemple, nous l'avons vu, de par son action sur l'amygdale, l'OT diminue la réactivité vis à vis des stimuli stressants et conduit à des comportements pro-sociaux, d'échange avec d'autres personnes. Nous pouvons considérer que l'OT promeut l'adaptation sociale en modulant l'activité cérébrale de processus importants dans la régulation émotionnelle, dans le système de récompense ou encore dans le système de saillance sociale [229]. Globalement, l'OT a des effets positifs sur les comportements sociaux et nous allons voir que de part ces effets, l'OT peut être une piste thérapeutique intéressante dans les pathologies sociales.

Toutefois, malgré le nombre important d'études qui ont prouvé l'efficacité de l'administration d'OT dans l'amélioration des compétences sociales et pro-sociales, la question de son fonctionnement persiste. En effet, l'OT ne passe que difficilement la BHE, ce qui pose la question des voies par lesquelles l'OT atteint le cerveau et particulièrement les

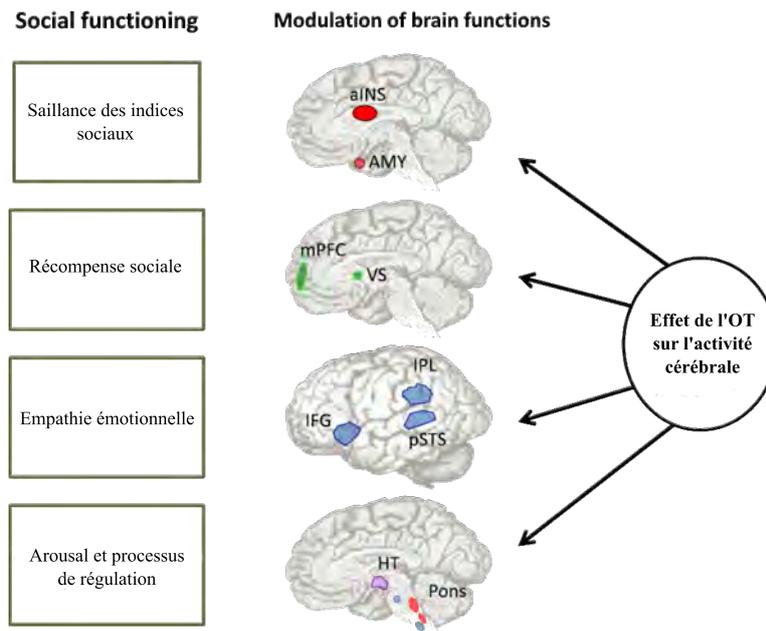


FIGURE 4.8 – Schéma qui reprend les actions potentielles de l’OT sur le fonctionnement social ainsi que les aires cérébrales associées au mécanisme ciblé. aINS : anterior insula ; AMY : amygdala ; HT : hypothalamus ; IFG : inferior frontal gyrus ; IPL : inferior parietal lobules ; mPFC : medial prefrontal cortex ; pSTS : posterior superior temporal sulcus ; sTG : superior temporal gyrus ; VS : ventral striatum. Ce schéma est tiré des travaux de Herpertz et al [172].

régions cérébrales impliquées dans la cognition sociale et le comportement La réponse à cette question reste largement inconnue encore aujourd’hui [172].

## 4.5 Ocytocine : la panacée pour les troubles sociaux ?

Nous l’avons vu précédemment, l’OT a un effet modulateur sur la réponse au stress et à l’anxiété ce qui semble favoriser les interactions sociales. Ces actions pro-sociales pourraient être bénéfiques dans des pathologies comme les TSA ou du fait des troubles des interactions sociales et des déficits de communication verbale et non-verbale associés. En outre, l’OT a également été utilisé dans la dépression, dans l’anxiété et dans la schizophrénie [327]. Dans ce paragraphe, je n’aborderai que des études qui ont traitées des effets de l’OT dans les TSA et dans le SPW.

Des études en IRMf ont montré que les effets comportementaux de l’OT dans les troubles du spectre de l’autisme, sont associés à une activité cérébrale accrue dans le

cortex cingulaire antérieur (ACC) et le cortex préfrontal médial dorsal (dmPFC), ainsi qu'à une meilleure connectivité fonctionnelle entre ces deux aires [363]. Menée sur 40 patients avec des TSA (ici des autistes de haut niveau ou syndrome d'Asperger) cette étude a apporté des résultats sur un potentiel bénéfique de l'OT sur les réponses comportementales typiques à la communication sociale verbale et non verbale [363]. Dans l'autisme il a été proposé qu'une disconnectivité entre plusieurs aires cérébrales appartenant au cerveau social [142] soit à l'origine des troubles sociaux et comportementaux. Un traitement par OT pourrait alors permettre d'augmenter la réponse de certaines aires et permettre de rétablir une bonne connexion inter-régionale afin d'améliorer la qualité de la compréhension des interactions sociales.

Sur une population de 13 adultes Asperger, Andari et ses collègues ont testé les effets de l'OT sur les compétences sociales de ces patients [10]. Ils ont utilisé une version adaptée d'un jeu avec 3 autres joueurs fictifs, dit le "Social Ball Tossing Game". Dans ce jeu *in silico*, le participant interagit avec soit un joueur qui renvoie souvent la balle au participant, soit un autre qui est neutre (probabilité égale entre les différents joueurs) ou soit un mauvais joueur qui ne renvoie jamais la balle au participant. Les participants sains vont majoritairement comprendre qu'il est plus agréable de jouer avec quelqu'un qui vous renvoie la balle plutôt que quelqu'un qui vous ignore (Figure 4.9.B).

Les sujets avec autisme, eux ne vont pas privilégier les échanges avec un joueur en particulier. La distribution des échanges entre les trois joueurs est homogène que le joueur fictif soit égoïste ou altruiste. Les patients traités par OT (une dose de 24UI 40 minutes avant le testing) vont augmenter leur proportion à échanger avec le "bon" joueur au détriment du "mauvais" joueur. Ils vont donc préférer s'engager dans un échange coopératif que l'inverse. Ainsi, l'administration d'OT pourrait avoir augmenté la confiance que les patients TSA portent au joueur altruiste et pourrait favoriser les échanges sociaux. Par ailleurs, dans cette étude, les auteurs rapportent également, que l'OT module l'exploration visuelle des visages des sujets avec autisme, en augmentant le temps passé à fixer la zone des yeux [10].

En 2013, l'équipe de Bakermans [15] a recensé les études qui ont spécifiquement traité des effets de l'OT sur des populations pathologiques, comme l'autisme, le SPW, les troubles de l'anxiété et la dépression. Dans cette méta-analyse des études qui ont traité de l'effet de l'OT sur les compétences sociales, le niveau d'effet le plus important est souvent retrouvé dans les TSA et dans le SPW. En effet, plusieurs travaux ont mis en avant le bénéfice d'un traitement par OT sur la cognition sociale dans l'autisme [159].

Ainsi, l'ensemble des études menées sur plusieurs populations avec des TSA ne parviennent pas à une conclusion unique, certaines démontrant une efficacité de l'OT et d'autres non. Il faudrait tester sur des enfants et coupler l'administration d'OT avec des programmes de réhabilitation sociale afin d'accroître l'efficacité du traitement [159]. Au vu de ces actions, l'OT semble réguler les mécanismes de fonctionnement du cerveau social, soit en augmentant l'activité de régions ou aires cérébrales qui sont hypo-

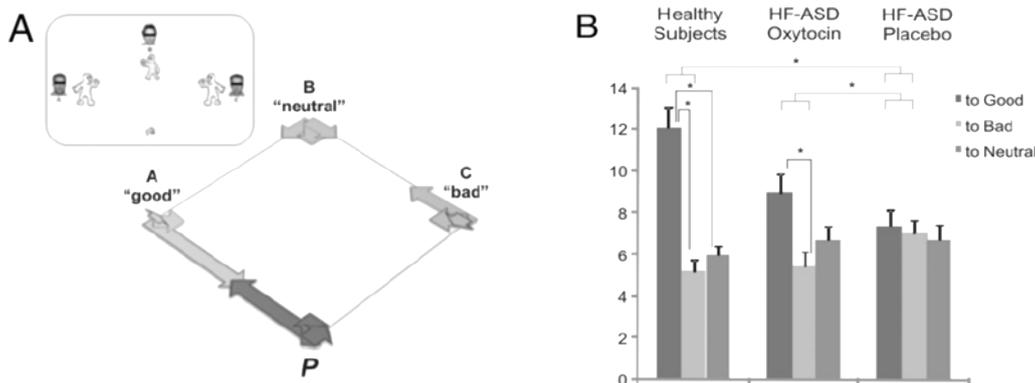


FIGURE 4.9 – A : Principe du "Social Ball Tossing Game". Le participant va jouer virtuellement avec 3 autres joueurs fictifs, un qui est très altruiste, un qui est neutre et un qui est égoïste. B : Graphique des proportions d'échange avec les différents joueurs fictifs. Sous OT, les participants Asperger vont augmenter leur nombre d'échanges avec le bon joueur. Résultats issus de l'étude d'Andari et al [10].

activées, soit au contraire, en réduisant celles qui sont hyper-activées. L'OT serait alors un médiateur de l'équilibre entre excitation et inhibition, ce qui permettrait d'unifier les activités dans une norme qui est adéquate pour la recherche et le maintien d'interactions sociales [225].

Un des objectifs de cette thèse est de démontrer que l'OT peut avoir sa place comme traitement du SPW. D'une part, il a été montré que les patients avec un SPW avaient une anomalie de la production d'OT avec une réduction du nombre de cellules exprimant l'OT au sein de l'hypothalamus [62]. Cependant, des taux élevés d'OT plasmatique ont été retrouvés chez des enfants SPW [242] et que des troubles rencontrés durant l'enfance pourraient provenir d'une mauvaise signalisation du récepteur à l'OT (OTR) ou d'une surexpression d'une forme inactive d'OT [242]. Ainsi, l'administration exogène de la forme active pourrait conduire à l'amélioration des symptômes dans le SPW.

Par ailleurs, l'OT agit sur la prise alimentaire. Dans un syndrome comme le SPW, dans lequel l'hyperphagie et les troubles de la satiété représentent des aspects majeurs de la symptomatologie, l'administration d'OT pourrait réduire la consommation de nourriture. À l'inverse, à la naissance, une seule étude a montré que l'OT améliore la tétée des nourrissons et leur appétit [335]. Dans une étude preuve de concept menée sur des adultes atteints d'un SPW (24 adultes divisés en deux groupes, traités et placebo), les effets d'une administration d'OT ont été évalués sur les comportements alimentaires et sociaux [338]. Ces personnes ont reçu une seule dose de 24UI d'OT (ou de placebo) et ont été testées 45 minutes après avoir pris le spray nasal pour les compétences sociales, alors que les comportements globaux ont été évalués durant deux jours consécutifs.

Premièrement, aucune amélioration des scores évaluant les comportements alimentaires n'est observée entre les deux groupes de patients (traités vs placebo). Deuxièmement,

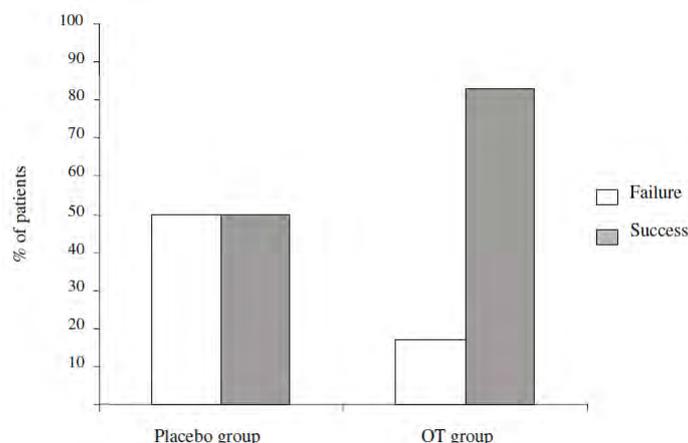


FIGURE 4.10 – Pourcentages de patients avec un SPW n’ayant pas (barres blanches) ou ayant (barres grises) réussi à aller au bout du test de Sally et Ann. À gauche sont représentées les proportions du groupe placebo et à droite celles du groupe traités. On remarque que la proportion de patients qui ont réussi le test est plus élevée dans le groupe traité (83%) [338].

les auteurs retrouvent une tendance à l’amélioration des compétences sociales au test d’Ann et Sally. En effet, alors que dans le groupe de patients ayant reçu le placebo, 50% d’entre eux réussissent à effectuer le test, ce pourcentage grimpe à 83% dans le groupe traité, résultat illustré par la Figure 4.10 [338]. Cette différence n’est pas statistiquement significative mais il semblerait que l’administration d’OT agissent de façon bénéfique sur les compétence sociales et ce test nécessite d’être répliqué sur une population plus large. De plus, une amélioration notable est décrite au cours de deux jours qui ont suivi l’administration. Les patients traités par OT présentaient une plus grande confiance aux autres ( $p=0.02$ ), une tendance moins marquée à la tristesse et présentaient moins de crises de colère. En outre, les comportements d’automutilation ont également significativement diminué, les patients ayant moins de grattages cutanés [338].

Une autre étude s’est intéressée aux effets de l’utilisation d’OT dans l’amélioration des troubles dans le SPW [242]. Dans un design expérimental de type cross-over, dans lequel les patients qui ont été inclus ont reçu successivement le placebo et l’OT dans un ordre différent. Pour moitié, les patients ont d’abord reçu le placebo puis l’OT et pour autre moitié, d’abord l’OT puis le placebo. Les deux périodes d’administration ont été séparées par une intervalle de temps de 4 semaines (période proposée pour éliminée le produit : wash out). L’objectif principal de cette étude était de valider l’utilisation d’OT et de s’assurer que la tolérance au médicament est bonne. En parallèle, ils ont examiné l’effet de l’OT sur le comportement, la socialisation et l’anxiété [242]. Globalement, le produit était très bien toléré par les patients puisqu’aucune variation des constantes physiologiques n’était rapportée après administration d’OT. Comme dans l’étude précédente, les différences dans les scores comportementaux et de socialisation

n'étaient pas significativement différents au sixième jour d'administration. Néanmoins, dans leur ensemble, les comportements s'améliorent sous OT et des études ultérieures sur un plus grand nombre de patients sont nécessaires. Toutefois, les parents ont observé une diminution de l'anxiété et des automutilations chez leurs enfants, résultats également retrouvés dans l'étude de Tauber *et al.*

Quelques années après ces premiers travaux chez l'adulte, l'équipe de Tauber *et al.* a évalué les effets de l'OT sur les capacités de succion de nourrissons SPW et leurs compétences sociales [335]. Ces nourrissons rencontrent des difficultés à s'alimenter durant les premiers mois de vie, et l'OT pourrait améliorer la prise alimentaire de ces enfants. Ainsi, sur 18 nourrissons atteints d'un SPW, les compétences en alimentation orale et les compétences sociales ont été évaluées et des IRMf ont été réalisées [335]. Trois paliers de doses successives ont été utilisées, soit l'OT était donnée tous les deux jours, soit tous les jours durant 7 jours, soit deux fois par jour. Les nourrissons ont parfaitement toléré le médicament, aucun effet secondaire n'a été détecté quel que soit le dosage. Après le traitement par OT, les nourrissons étaient plus alertes, moins fatigables, plus expressifs et avaient moins de retrait social. Ils ont davantage initié des activités mutuelles avec leur mère et étaient plus engagés dans les relations par le regard et les vocalisations. Enfin, au repos, les nourrissons ont une connectivité avec le cortex orbitofrontal (OFC) augmentée. L'OFC participe à l'élaboration des comportements de motivation, tels que manger et boire, prendre des décisions émotionnelles et adopter un comportement social en mettant en œuvre des mécanismes d'apprentissage et cette augmentation de connectivité pourrait avoir un rôle important sur les mécanismes de contrôle alimentaire et récompense sociale [335]. Très récemment, il a été montré que des neurones au sein de l'OFC de souris, étaient fortement impliqués dans les compétences sociales et les comportements alimentaires [185], renforçant l'implication de l'OFC dans les troubles du SPW.

Cependant, une autre étude d'Einfeld *et al.*, à l'encontre des trois précédentes, n'est pas en faveur d'une amélioration notable des comportements (alimentaires et/ou sociaux) sous OT [116]. Les patients ont reçu durant 8 semaines deux fois par jour, 24IU d'OT (puis 8 semaines de placebo). Les résultats apportés dans cette étude sont assez succins et ne révèlent pas d'effets positifs de l'OT, à l'inverse, les crises de colères augmentent sous traitement et en particulier dans le groupe recevant les doses les plus élevées [116]. Il se pourrait que l'administration prolongée d'OT ait entraîné un effet plafond, avec une saturation des récepteurs à l'OT qui pourrait favoriser une liaison de l'OT sur les récepteurs de l'AVP. Cette liaison non-spécifique aurait alors masqué les effets de l'OT dans cette étude.

À l'exception des travaux d'Einfeld *et al.*, les trois autres études semblent démontrer que l'OT est bien tolérée par les patients sans effets secondaires à court terme (certains parents rapportent tout de même une légère augmentation de l'agressivité). Les effets sur les comportements, bien qu'ils ne soient pas validés statistiquement, semblent réels.

Les questions nombreuses qui se posent aujourd'hui sont de savoir quelle est la posologie de l'OT, faut-il pour que ces effets soient visibles, l'administrer tous les jours ? Pendant combien de temps ? Et à partir de quel âge ? Est-ce différent en fonction de l'âge, la même chose pour les nourrissons que pour les enfants, les adolescents et les adultes ?

Durant ma thèse, j'ai participé à deux essais cliniques réalisés par l'équipe qui a été à l'initiative des premiers essais cliniques dans le SPW. Ces essais thérapeutiques étudiaient les effets de l'OT sur les comportements alimentaires et sociaux chez les adultes (étude PRADOTIM) et chez les enfants (étude OT2suite). Ce dernier avait pour but d'explorer les effets à long terme d'une administration précoce d'OT (avant l'âge de 6 mois [335]). Ces deux essais cliniques seront détaillés dans la partie thérapeutique.

## Points Clés du Chapitre

- *L'ocytocine (OT) est une neuro-hormone de 9 acides aminés.*
- *Synthétisée par le noyau paraventriculaire (PVN) et le noyau supraoptique (SON) de l'hypothalamus.*
- *Rôles de l'OT au niveau périphérique :*
  1. *contraction du muscle utérin important lors de l'accouchement*
  2. *permet la lactation*
  3. *rôle important dans la prise alimentaire*
- *Rôles de l'OT au niveau central (dans une population saine) :*
  1. *améliore les relations à autrui et augmente la confiance portée aux autres*
  2. *améliore la reconnaissance des émotions (effet plus fort pour la colère et la joie) et l'exploration visuelle*
  3. *effet sur les mécanismes de la théorie de l'esprit*
- *L'amygdale comme cible majeure des effets de l'OT :*
  1. *réduction de l'anxiété vis-à-vis d'évènements stressants (diminution de l'activité de l'amygdale)*
  2. *lien avec les réseaux de la dopamine et implication dans l'orientation attentionnelle et dans l'attribution des saillances aux stimuli.*
- *L'OT comme piste thérapeutique :*
  1. *Effets positifs sur des patients atteints de TSA : compétences et échanges sociaux améliorés, sur l'anxiété et les épisodes dépressifs*
  2. *Peut être utilisée également dans la schizophrénie, les troubles sociaux et les troubles de l'anxiété*
  3. *Utilisée dans le SPW chez les nourrissons et les adultes : résultats encourageants sur la prise alimentaire des nourrissons et sur les comportements, la socialisation et l'anxiété*

# Population et Méthodologie générale

## 5.1 Description générale de la population

Au cours de ma thèse j'ai eu à tester un ensemble de 96 patients adultes et 20 enfants atteints du SPW. Ces patients adultes sont à diviser en 4 groupes expérimentaux différents : le premier groupe est celui le plus conséquent (35 patients) puisqu'il s'agit des patients qui ont participé à l'essai clinique Pradotim qui sera détaillé plus tard. Le second groupe composé de 11 sujets ont été testés afin d'implémenter nos données issus de mon année de Master 2 et ces passations ont été menées à l'hôpital d'Hendaye. Puis une population de patients avec un SPW composée de 26 patients a participé à l'expérience sur les puzzles ainsi que sur la catégorisation sociale, toujours au sein de l'hôpital d'Hendaye. Enfin, les derniers patients inclus l'ont été dans le cadre de l'expérimentation sur les interactions voix-visages et sont au nombre de 27 patients. Il faut noter que certains patients ont été recrutés pour participer à plusieurs protocoles expérimentaux.

L'hôpital marin d'Hendaye est une structure d'accueil, de prise en charge et de réhabilitation pour les patients atteints du SPW. Régulièrement, au sein de l'hôpital une trentaine de patients sont présents et nous avons une convention liant le CHU de Toulouse avec celui d'Hendaye nous permettant, évidemment avec le consentement du patient, de proposer des tests simples et ludiques à ces patients.

Il faut noter que la grande majorité des patients avec SPW (adultes et enfants) ont été testés sous contrôle des acceptations par les Comités de Protection des Personnes (CPP). L'ensemble des patients inclus dans les essais cliniques (Pradotim et OT2suite) ont été testés au laboratoire CerCo sur le site du CHU de Purpan dans le pavillon Baudot. Tous les patients de ces protocoles ont été évalués par le même expérimentateur.

La population avec SPW se compose de 58 femmes et 38 hommes de moyenne d'âge au moment du test de 28,6 ans (18 ans ; 53 ans). Le QIt moyen est de 56.7 et les scores normalisés au DBC\_A atteignent 0,36. Nous avons évalué 61 patients avec une délétion (les 2 types confondus), 27 avec une disomie, 3 avec un défaut d'empreinte et 2 patients n'avaient pas de renseignements sur l'origine génétique. Notre population correspond à ce qui est décrit dans la littérature sur la fréquence des sous-types génétiques, à savoir 60% pour les délétions, 35% pour les disomie et 5% pour les défauts d'empreinte génétique [60]. Les deux grandes populations de patients avec SPW sont présentées dans 2 tableaux différents. Si vous souhaitez avoir des détails de chaque population je vous renvoie aux tables 1 et 2 situées en Annexes. Les histogrammes présentés ici reprennent graphiquement la distribution des scores de l'intégralité de la population SPW (Figure 5.1 et Figure 5.2). On peut préciser que les deux populations sont relativement proches l'une de l'autre, en termes d'âge, de scores au DBC\_A ainsi que des scores de QIt.

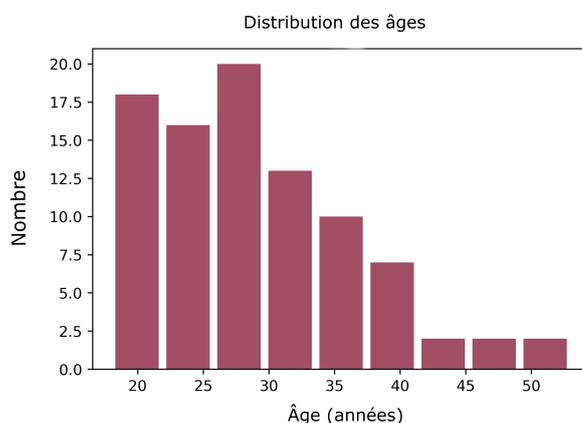


FIGURE 5.1 – *Histogramme de la distribution de l'âge des patients au moment de la passation des tests.*

Enfin les derniers tableaux reprennent les valeurs obtenues pour les différents sous scores standardisés au DBC\_A. Le DBC\_A ou "Developmental Behaviour Checklist for Adults", est la version adulte d'une échelle clinique qui vise à quantifier les déficits sociaux et émotionnels. Il s'agit d'un questionnaire rempli par les parents ou par le personnel soignant pour l'évaluation des problèmes comportementaux et émotionnels chez les adultes présentant des troubles du développement ou des troubles sociaux et un retard mental. Il a été initialement développé comme un instrument d'évaluation psychopathologique conçu spécialement pour les enfants et les adolescents souffrant de retard mental [117].

Le questionnaire a été adapté du CBC (Child Behaviour Checklist) de sorte à ce que chaque description comportementale soit notée sur une échelle de 0, 1 ou 2 où 0 signifie "pas vrai à votre connaissance", 1 : "plutôt ou parfois vrai", et 2 : "vrai ou souvent

vrai". Il peut être utilisé dans la pratique clinique dans les évaluations et le suivi des interventions, ainsi que dans les études de recherche.

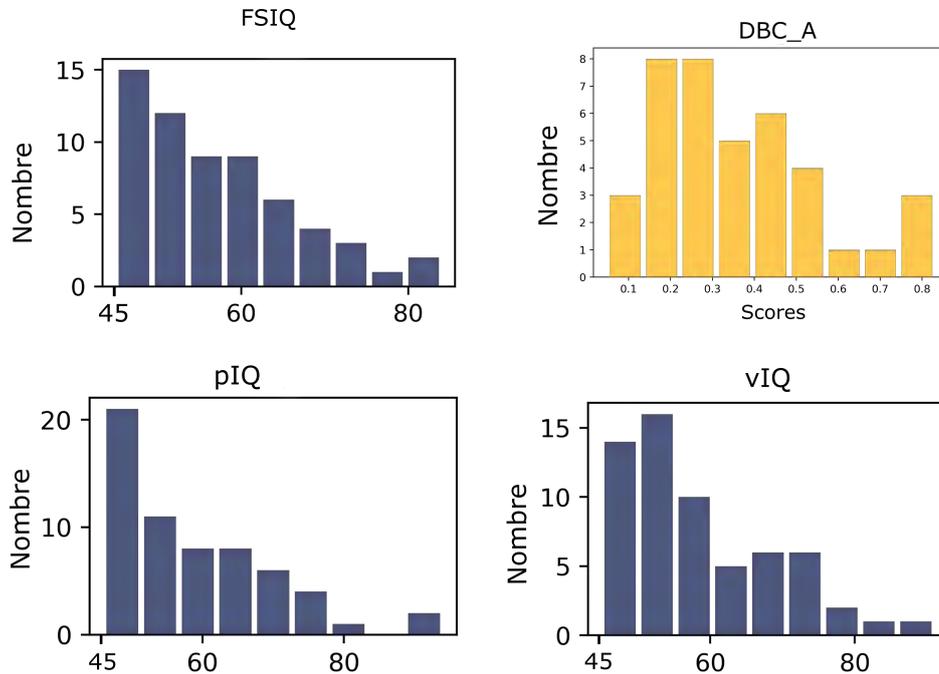


FIGURE 5.2 – Histogrammes des distributions des scores de *QIt*, des scores totaux au *DBC\_A* puis des scores au *QIp* et au *QIv* des patients.

Le questionnaire total contient 107 items répartis en six catégories différentes : troubles perturbateurs, troubles de la communication et de l'anxiété, troubles antisociaux, auto-absorbés, dépressifs et relations sociales. Cette échelle est effectuée au sein de l'hôpital d'Hendaye mais celui-ci n'est pas dispensé en routine. Par conséquent, un nombre important de patients n'ont pas de scores au *DBC\_A*, ce qui implique que certaines analyses de corrélation n'ont pu être menées.

## 5.2 Principes expérimentaux et description méthodologique

Pour chaque expérience, nous nous sommes assurés de leur faisabilité par des patients comportant divers troubles. Ainsi, lorsque nous avons pensé les designs de chaque test, la priorité était la bonne compréhension de la tâche par les patients. Nous tâchions également de ne pas être en trop grand nombre lors des passations de tests. En

effet, des observations cliniques nous ont poussé à limiter le nombre de personnes présentes qui peuvent provoquer une gêne chez le patient et entraîner des biais d'analyse. De plus, ces patients avec un SPW ont des difficultés d'attention et de motivation. Les tests se devaient d'être courts afin d'éviter les problèmes liés à la grande fatigabilité de ces patients. Ainsi, chaque test essayait de ne pas dépasser les 10 minutes de passation et était construit de manière à pouvoir faire des pauses.

Au cours de cette thèse, plusieurs expériences ont été menées sur des individus avec un SPW dans le but de parfaire nos connaissances fondamentales sur le traitement des signaux de communication. Un deuxième volet important de ce travail a été mené sur l'efficacité d'un traitement par administration intranasale d'ocytocine à la fois sur des adultes mais également sur des enfants présentant un SPW.

Nous avons décidé d'aborder la question de la perception des signaux de communication de façon très large en englobant plusieurs processus différents. Tout d'abord nous nous sommes intéressés à des processus perceptifs de simple détection audiovisuelle. Ceci a été conduit en proposant une tâche de détection de stimuli qui se base sur le principe d'intégration multisensorielle. Lorsque plusieurs sources d'informations nous parviennent, nous sommes capables de les unifier pour nous permettre une meilleure perception de ces stimuli et donc une meilleure compréhension de ces signaux. Il s'agit du premier niveau d'analyse des capacités des adultes atteints du SPW.

Nous nous sommes ensuite intéressé aux capacités de reconnaissance *per se* qui représentent une autre étape dans la hiérarchie cognitive du traitement des informations. Pour ce faire nous avons proposé aux patients 2 types de tâche : une tâche auditive à choix forcé durant laquelle les sujets devaient discriminer des sons de l'environnement de sons de la voix humaine. Comme les processus de traitement de la voix et du visage sont liés [31], nous avons également proposé une tâche de reconnaissance visuelle des visages et d'émotions. Ce test simple, reprenait les principes d'un test classique de reconnaissance faciale (le Benton Face Recognition Test), la notion de mémoire de travail en moins puisque le visage à reconnaître restait présent à l'écran.

Afin d'approfondir notre approche sur la perception de visages, nous nous sommes intéressés au traitement holistique des patients via une approche particulière et ludique. Conscient de l'attraction de ces patients pour les puzzles [109], nous avons abordé la question du traitement holistique/configural en proposant des puzzles représentant des images de visages. Par ailleurs deux autres catégories de puzzles étaient à reconstituer : des images de maisons paréidoliques et des images abstraites. Nous avons également appréhender les capacités de reconnaissance des émotions via ce test. Les patients devaient alors recréer les émotions qui leur étaient présentées en assemblant les bonnes moitiés faciale entres-elles. Cette approche nous a permis d'approfondir les résultats généraux obtenus lors de la tâche de reconnaissance des visages/émotions.

Les capacités de reconnaissance des visages et des émotions ont été évaluées par une expérience d'appariement. Les sujets devaient indiquer les visages similaires ou les visages exprimant une émotion semblable. En parallèle des tests de reconnaissance des visages et des émotions, nous avons axé notre étude sur l'exploration visuelle de ces visages. L'étude du regard a été largement menée dans plusieurs pathologies comme par exemple dans les troubles du spectre de l'autisme [161]. Ces études ont, pour la plupart, démontré que l'exploration des visages ainsi que des scènes sociales influait sur la perception et le traitement des signaux de communication. C'est la raison pour laquelle, en plus de la présence de nombreux TSA dans le SPW, nous nous sommes intéressés à l'exploration visuelle de ces patients. Pour ce faire nous avons enregistré les déplacements oculaires des participants avec l'utilisation d'un eye tracker (Tobii X2-60) lors de la tâche de reconnaissance des visages/émotions. Ces enregistrements ont été effectués sur des images statiques ainsi que sur des présentations dynamiques de vidéos rendant cette analyse complète.

En dernier lieu, afin d'étudier d'autres aspects du traitement des informations sociales, nous avons proposé une tâche de catégorisation libre. Cette tâche simple consiste à grouper des stimuli suivant ces propres critères décisionnels. Le sujet a, à sa disposition, autant de temps qu'il souhaite pour catégoriser les stimuli présentés et peut faire autant de catégories qu'il le souhaite. La catégorisation libre (ou Free Sorting Task FST), s'est déroulée en 2 étapes : la première porte la catégorisation de sons divisés en plusieurs groupes bien distincts (environnement, humain et instruments). La deuxième était une catégorisation sociale portant uniquement sur la présentation de visages (également divisés en 3 groupes au préalable, émotion, âge et genre). Au travers de ces deux tâches de catégorisation, nous avons pu tester les capacités de reconnaissance implicite des voix et définir la hiérarchie des informations portées par un visage.

Outre ces expériences menées sur une population adulte, nous avons également eu l'opportunité d'étoffer notre approche chez le jeune enfant (entre 3 et 4 ans). Comme il est impossible d'imposer une tâche nécessitant une réponse à un enfant de cet âge, aussi volontaire soit-il, nous avons testé les préférences de regard (par eye tracker) d'enfants avec un SPW, en présentant des images de visages, sous différentes conditions. Le regard est un reflet fidèle de ce qui attire notre attention et dès le plus jeune âge nous sommes attirés davantage par certains types de stimuli visuels comme les visages notamment [127]. Au travers de cette étude chez l'enfant, nous sommes en mesure d'apporter une dimension pseudo-développementale à l'apparition des troubles sociaux dans le SPW. Ces données permettront, dans une certaine mesure de mettre en place des programmes de réhabilitation qui seront axés spécifiquement sur les déficits de ces enfants.

## 5.3 Aspects thérapeutiques

Dans ce travail de thèse, j'ai également participé activement à deux essais cliniques qui testaient les effets de l'administration d'ocytocine chez des patients atteints de SPW. Nombre des tests présentés dans la section précédente ont été utilisés dans ces protocoles. Les données de la littérature sur les compétences sociales dans le SPW, bien qu'en cours de développement, restent néanmoins encore insuffisantes. C'est la raison pour laquelle, les tests utilisés dans l'aspect thérapeutique, afin de quantifier de potentiels effets, sont identiques à ceux de l'aspect fondamental.

L'ocytocine représente, à l'heure actuelle, une piste thérapeutique prometteuse dans l'amélioration des signes cliniques liés à la cognition sociale mais pas seulement. Ces dernières années les études sur les effets d'une administration d'ocytocine, que ce soit sur une population saine, mais également sur des populations pathologiques n'ont cessé d'augmenter. Marqué par une déficience au niveau hypothalamo-hypophysaire entraînant un déficit de synthèse d'hormone et une diminution du nombre de cellules exprimant l'ocytocine [62], le SPW représente une cible idéale pour bénéficier de ce traitement. Les effets de l'OT sur la prise alimentaire [221] viennent renforcer son utilisation dans ce syndrome.

Le premier essai clinique intitulé Pradotim, étudiait les effets de l'administration intranasale répétée d'ocytocine chez des patients adultes présentant un SPW. Ce protocole complet mené en double-aveugle, incluait des observations cliniques sur le comportement alimentaire, des tests en neuroimagerie ainsi qu'une batterie de tests neuropsychologiques. Ce protocole était divisé en trois jours de tests, avant et après administration d'ocytocine/placébo. Les patients étaient testés de façon identique aux trois jours de passation. À compter de la première injection, les patients partaient pour un séjour à l'hôpital d'Hendaye, au sein duquel ils recevaient le traitement de façon journalière ou bi-hebdomadaire. Après un mois de séjour, les patients revenaient à Toulouse pour être testés.

Le second essai clinique évalue les effets à long terme d'une administration d'OT sur des enfants avec un SPW âgés de 3 à 4 ans. Ces enfants avaient déjà participé à un essai thérapeutique durant lequel l'effet de l'OT entre 0 et 6 mois avait été étudié [335]. Cette étude préliminaire avait démontré des résultats importants et prometteurs quant à l'effet et l'utilisation de l'ocytocine chez des enfants. Par ailleurs aucun effet secondaire n'avait été relevé ce qui valide l'utilisation de l'ocytocine comme traitement systématique dans le SPW. Ces enfants seront comparés à un groupe d'enfants avec SPW de même âge mais qui n'ont pas reçu d'ocytocine. On retrouve dans ce protocole, des enregistrements cliniques, des données en neuroimagerie ainsi que des tests sur les compétences sociales. Ces études thérapeutiques seront intégralement décrites dans la partie sur les effets de l'administration d'ocytocine en chapitre 9.

**RÉSULTATS DE LA  
SECTION  
FONDAMENTALE**

---



# Intégration Multisensorielle

## 6.1 Hypothèse et problématique

L'intérêt ici se porte sur la qualité de traitement des informations multisensorielles dans le SPW. Dans l'autisme, certains auteurs ont démontré que les patients atteints de TSA, avaient des facultés d'intégration multisensorielle déficientes [49]. Les enfants atteints d'autisme présentent des réponses altérées à des stimuli bimodaux durant une tâche de détection, ce que les auteurs ont rapproché d'une altération neuronale à intégrer les informations de plusieurs modalités sensorielles [49].

Il est donc intéressant de traiter cet aspect sur des patients avec un SPW, de part les nombreux traits autistiques présents dans ce syndrome [111]. Il est alors possible d'envisager que des interactions sociales moins efficaces pourraient provenir d'une intégration des informations, de la voix et des visages, déficiente. En effet, afin de comprendre les échanges sociaux et d'interagir de façon adaptée avec le monde social, notre cerveau doit en permanence traiter un grand nombre d'informations simultanément. Si ce traitement est déficitaire, il pourrait en résulter une mauvaise compréhension des signaux sociaux et aboutirait, dans le cadre du SPW, à des troubles des interactions sociales.

Pour traiter spécifiquement des mécanismes multimodaux, nous avons décidé d'étudier l'intégration des informations durant une simple tâche de détection de stimuli sous trois modalités différentes (auditive, visuelle et audiovisuelle). Nous sommes partis du postulat que si un déficit est observé à des bas niveaux comme dans cette tâche, alors ces troubles devraient se répercuter à des stades plus élevés du traitement des informations. Nous avons choisis des stimuli naturels provenant de la base de données IAPS pour leurs valences émotionnelles clairement définies. En supplément, nous avons pris le parti de mettre des stimuli visuels en lien avec la nourriture, puisque ce syndrome est principalement marqué par une hyperphagie et une obsession pour la nourriture [108].

Afin d’analyser les bénéfices potentiels d’une présentation bimodale, nous avons appliqué la méthode du Race Model. Ce modèle considère que la réponse motrice est initiée sur la base de la modalité la plus rapide (qu’elle soit auditive ou visuelle). Si la réponse est plus rapide en bimodalité qu’en unimodalité, alors l’intégration des différentes informations a permis d’améliorer la rapidité de réponse des sujets. Ce modèle sera détaillé dans la section méthodologique. Enfin, il a été montré que la séquence de présentation des stimuli avaient des conséquences sur les temps de réaction des sujets. En effet, le changement de modalité entraîne un coût cognitif qui peut ralentir les temps de réaction [189]. Nous avons donc considéré les temps de réaction en fonction de la présentation précédente qu’elle soit auditive, visuelle ou audiovisuelle.

## 6.2 Méthodologie

### 6.2.1 Populations testées

Les adultes avec un SPW ont été évalués dans le cadre du protocole Pradotim. En effet, ces patients étaient testés avant de recevoir l’administration du traitement ou de placebo. Ceci nous permettait de recueillir leurs performances de bases. Ainsi nous avons constitué une population de 26 patients adultes SPW dont deux patients ont été exclus, n’ayant pas réussi à terminer la tâche. Dans cette population avec un SPW, nous avons testé 18 patients avec une délétion (DEL) et 9 patients avec une disomie maternelle (UPD) (Table 6.1).

Population	Age	Genre		<b>Total</b>	QIt	DBC
	moyenne(SD)	M	F		moyenne(SD)	
PWS	27.1 (7.3)	12	14	<b>26</b>	54.6 (5.4)	0.31 (0.13)
TD	24.6 (2.2)	9	9	<b>18</b>		
DEL	27 (6.8)	9	8	<b>17</b>	53 (3.6)	0.28 (0.14)
UPD	27.4 (9.7)	4	9	<b>9</b>	57.3 (8.3)	0.37 (0.09)

TABLE 6.1 – *Table descriptive de la population de test à la tâche de détection de stimuli. PWS : Prader-Willi Syndrome; TD : Typically Developed; DEL : Deletion; UPD : Uniparental Disomy.*

À cette population SPW, nous avons recruté 26 sujets neurotypiques, étudiants au sein du CerCo. Après analyses, nous nous sommes aperçus qu’un délai de présentation entre l’image et le son rendait les résultats inutilisables pour 8 d’entre eux, réduisant la population à 18 sujets neurotypiques (Table 6.1).

## 6.2.2 Description de la tâche

La tâche consiste en la présentation de stimuli sous différentes modalités sensorielles : soit en visuel, soit en auditif, soit en audiovisuel. Le sujet avait pour consigne d'appuyer le plus rapidement possible sur un bouton réponse dès qu'il percevait un stimulus.

Les stimuli visuels proviennent d'une base de données IAPS (International Affective Picture System) et les sons proviennent de l'IADS (International Affective Digital Sounds). Ces bases de données sont contrôlées pour les valences émotionnelles et permettent de classer les sons et images selon 3 critères : agréables, neutres et désagréables.

Les images étaient divisées en 3 catégories :

- Images de visages humains
- Images d'objets de l'environnement ou de nourriture
- Images dites « scrambled » obtenues en moyennant toutes les images de visages décomposés

Ces images étaient présentées aléatoirement en deux sets distincts : un set d'images de forte saillance avec des images à 70% de contraste et un set de faible saillance avec des images à 30% de contraste. L'expérience comportait 36 images sous 2 conditions soit 72 stimulations visuelles.

En ce qui concerne les sons, ils étaient également divisés en 3 catégories :

- Voix humaines
- Bruits de l'environnement (animaux, objets et nature)
- Sons vocodés (dégradés)

Comme pour les images, les sons étaient également présentés soit en condition de forte saillance c'est-à-dire à 60dB, soit en condition de faible saillance à 35dB. Les sons étaient d'une durée égale à 800ms.

Enfin pour la partie audio-visuelle, les sons et les images étaient présentés de façon aléatoires, entre forte et faible saillance, et de façon congruente (le son est associé à l'image) et non congruente (le son et l'image non accordés).

Nous proposons un total 288 stimuli divisés en 4 blocs. Au total, 144 stimuli audiovisuels, 72 images et 72 sons étaient présentés aléatoirement. Entre chaque stimulus, une croix blanche était visible, permettant aux participants de rester concentrés sur l'écran et de se préparer à la présentation suivante. Entre chaque bloc, des pauses étaient possibles compte tenu des difficultés attentionnelles et motivationnelles des patients SPW. Ce test était réalisé à l'aide du logiciel Eprime 2.0 pour la présentation des stimuli et

l'enregistrement des temps de réaction.

### 6.2.3 Méthode d'analyse

Ce test se focalise essentiellement sur l'enregistrement des temps de réaction liés à chacune des stimulations. De ce fait nous enregistrons les temps de réaction en auditif, en visuel et en audiovisuel.

Avant de procéder à l'analyse des temps de réaction moyens, nous avons ôté des données les valeurs aberrantes. En effet, nous avons considéré comme de l'anticipation les temps de réaction inférieurs à 50ms. Ensuite, pour chaque sujet, nous avons considéré comme des erreurs (sujets pensant avoir appuyer sur le bouton, ou distrait) l'ensemble des temps de réaction supérieurs à la moyenne plus trois écarts types. Ces temps de réaction étaient alors supprimés et l'analyse ne portait uniquement que sur les temps restants.

À l'aide de ces temps de réaction, nous avons calculé le gain multisensoriel, qui correspond à la variation des réponses en audiovisuel par rapport à la modalité la plus rapide (auditive ou visuelle en fonction du sujet). Comme ce gain reflète l'amélioration des performances en bimodalité, plus il sera élevé, plus le sujet aura bénéficié de cet apport bimodal.

La formule du gain audiovisuel (MSG), exprimée en pourcentage, est la suivante :

$$MSG = \frac{RT(Unimodal) - RT(AV)}{RT(Unimodal)} * 100 \quad (6.1)$$

#### *Race Model*

Afin de connaitre si les sujets bénéficiaient d'une intégration multisensorielle, nous avons utilisé le Race Model (décrit par Raab en 1962 [240]). Ce modèle postule que la réponse comportementale est médiée par la modalité la plus rapide (« the faster, the winner ») de la composante bimodale. Lorsque les informations sont redondantes, alors la réponse motrice est initiée par le plus rapide des deux modules de détection [80]. Selon ce même modèle, les informations n'ont pas nécessairement besoin de converger pour entraîner une facilitation de réponse. Ce Race Model se base sur l'inégalité de Miller qui teste si la probabilité cumulative des temps de réaction en bimodalité (audiovisuelle) est supérieure à la somme des probabilités des temps de réaction en unimodal. On calcule la distribution cumulative pour chaque condition que l'on divise en intervalles (ou bins) de 5%. Pour chaque intervalle on applique la formule suivante qui est égale à la somme des probabilités de chaque modalité à laquelle on retranche la différence de

la probabilité conjointe :

$$p(AV) \leq p(A) + p(V) - p(A) * p(V) \quad (6.2)$$

Si l'inégalité est vraie, le Race Model est vérifié, dans le cas contraire, on considère alors qu'il y a violation du Race Model. Elle indiquera que la réponse n'est pas initiée par la modalité la plus rapide, mais résultera de l'intégration des informations qui aboutit à l'accélération des réponses.

L'analyse statistique repose sur l'utilisation de la méthode de Bootstrap qui est une méthode d'itération et qui permet de s'affranchir des problèmes de normalité des données. Cette méthode permet de calculer des intervalles de confiance simulés sur la base des données enregistrées. Nous avons définis un seuil de significativité à  $p < 0.05$  et nous considérons une différence comme significative lorsque les bornes des intervalles de confiance ne se chevauchent pas entre deux mesures ou entre deux populations.

Afin de comparer les effets d'un changement de modalité sensorielle sur les temps de réaction, nous avons étudié les variations de ces temps en fonction de la présentation précédente. De ce fait neuf combinaisons sont possibles (AV, V, A qui peut précéder une présentation AV, V ou A). Pour permettre la comparaison entre les deux populations (patients SPW et contrôles), nous avons normalisé les temps de réaction obtenus en fonction de la modalité précédente par les temps de réaction totaux pour une modalité. Une analyse par modèle linéaire mixte a été conduite sur les temps de réaction globaux et normalisés afin de s'assurer de la significativité des résultats obtenus. Dans ce modèle la variable considérée est le temps de réaction et nous avons utilisé comme variables aléatoires le sujet. Nous avons ensuite utilisé des tests post-hoc afin de comparer les temps de réaction par catégorie en fonction du groupe.

## 6.3 Résultats

### 6.3.1 Temps de réaction

En premier lieu, le pourcentage de temps de réaction exclu n'excède pas les 5%. En moyenne, environ 97% des temps de réaction ont été analysés dans la population SPW et 98% dans la population normotypique. Ceci nous permet par la suite d'obtenir des résultats fiables et solides.

Comme indiqué précédemment, les gains ont été calculés par rapport à la modalité la plus rapide individuelle. Dans notre population de test, 53.9% des individus avec un SPW sont plus rapides en modalité visuelle contre 72.7% dans la population contrôle. Alors que les sujets contrôles semblent majoritairement avoir un avantage de la modalité visuelle, la proportion dans la population avec SPW est plus homogène entre les

deux modalités sensorielles.

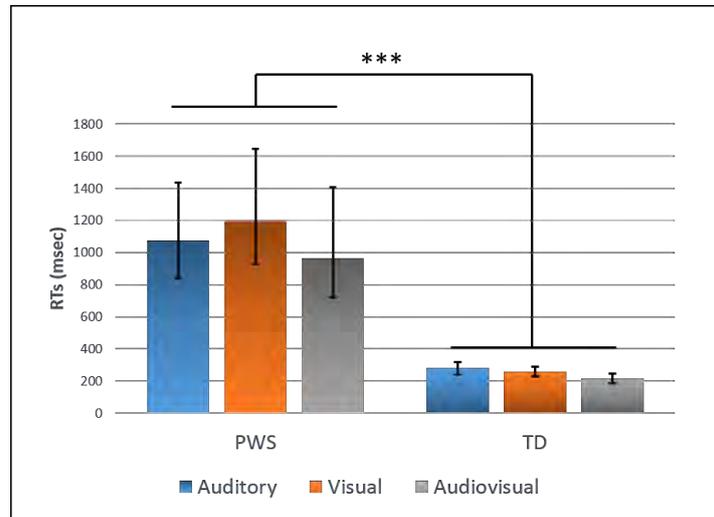


FIGURE 6.1 – Temps de réaction globaux à la tâche de détection de stimuli. Les RTs sont exprimés en millisecondes et chaque modalité est significativement différente entre la population avec SPW et la population TD ( $p < 0.001$ )

La première mesure obtenue au cours de cette tâche est la mesure des temps de réaction à la détection de stimuli. La Figure 6.1 reprend les résultats obtenus. Nous pouvons constater que quelque soit la modalité (auditive, visuelle ou audiovisuelle), les patients SPW sont significativement plus lents que la population contrôle ( $p < 0.001$ ). Si l'on regarde au détail, les temps de réaction, en modalité auditive sont de 1218 ms pour les patients contre 263 ms pour les contrôles. En modalité visuelle, les patients détectent les stimuli en moyenne à 1293 ms contre 248 ms pour les contrôles. Enfin en bimodalité audiovisuelle, la détection s'effectue en moyenne à 1065 ms pour les patients alors que les contrôles détectent à 210 ms seulement (Figure 6.1).

Nous avons également comparé les temps de réaction en fonction de la catégorie du stimulus présenté. Je rappelle que les stimuli étaient divisés en 4 groupes : un groupe de stimuli abstraits, un groupe de stimuli humains, un groupe stimuli environnementaux et un groupe de stimuli en lien avec la nourriture.

L'analyse de comparaison a été menée en utilisant un test de Kruskal-Wallis à une variable. En comparant les temps de réaction par catégorie, nous ne retrouvons pas de différence significative que ce soit pour le groupe SPW, ou pour le groupe TD (Figure 6.2, PWS :  $p = 0.93$ , TD :  $p = 0.26$ ). Ainsi les temps de réaction ne sont pas dépendants de la catégorie visuelle à laquelle appartient l'image.

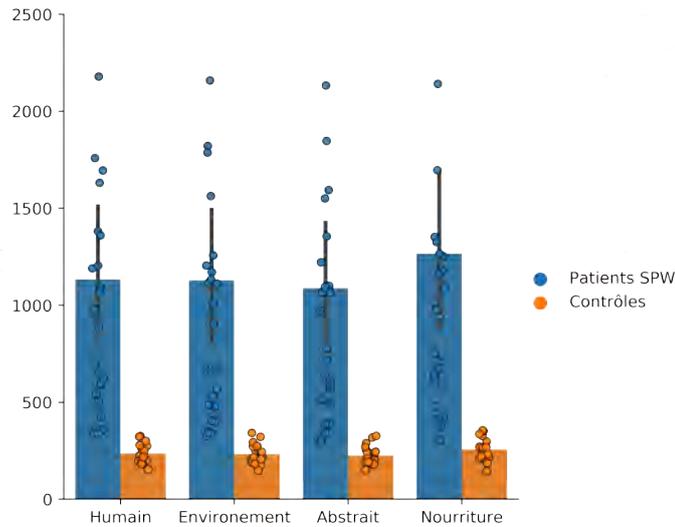


FIGURE 6.2 – Graphiques des temps de réaction globaux en millisecondes par catégorie d'images. Les barres noires indiquent les déviations standard de chaque groupe. Aucune différence significative n'est retrouvée entre chaque catégorie par population.

Enfin, nous avons regardé si les valeurs de valence et "d'arousal" de chaque image pouvait avoir un impact sur les temps de réaction. Pour chaque image, les temps de réaction moyens ont été calculés puis corrélés aux valeurs d'arousal et de valence. De cette analyse, il en ressort que ni les valeurs de valence, ni les valeurs d'arousal n'influent pas sur la vitesse de réponse. Ce résultat est observable dans la population contrôle et au sein de la population SPW.

L'analyse en fonction des sous-types génétiques a été menée et révèle que les patients DEL semblent être plus rapides que les patients UPD. Toutefois, la grande variabilité des résultats et le faible nombre de patients avec une disomie ne permet pas d'atteindre un seuil de significativité, cette différence restant à l'état de tendance (DEL : RTA = 1189.7 ms, RTV = 1244.7 ms, RTAV = 1003.3ms; UPD : RTA = 1273.9 ms, RTV = 1383.9 ms, RTAV = 1180.5ms). De plus, la catégorie d'images ne semble pas influencer sur la réponse des deux sous-types génétiques comme aucune différence n'est retrouvée entre les valeurs de temps de réaction.

### 6.3.2 Gains

Les gains sont le reflet de l'amélioration des temps de réponse suite à une présentation audiovisuelle. Ils sont calculés par rapport aux temps de réaction moyens obtenus pour la modalité la plus rapide.

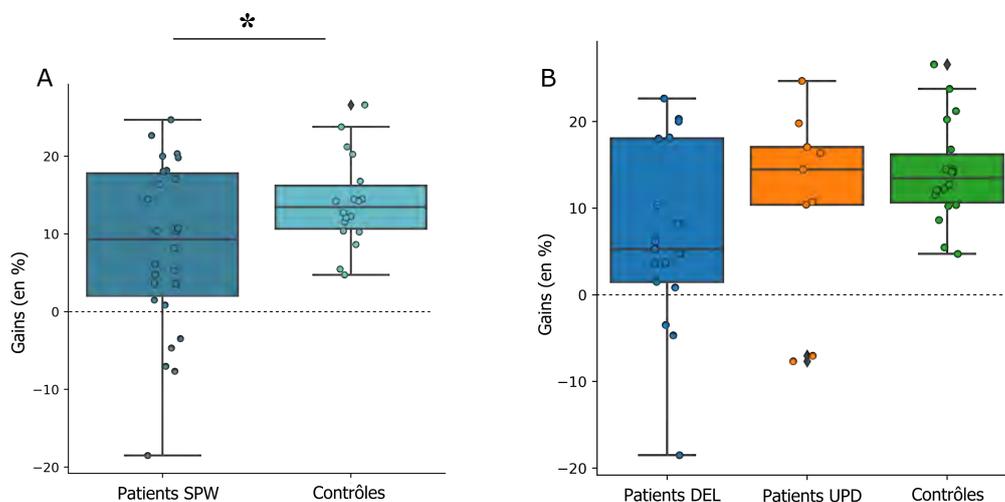


FIGURE 6.3 – Graphiques illustrant des gains multisensoriels médians exprimés en pourcentages. A : Gains Multisensoriels pour les populations globales (SPW et contrôle). B : Gains Multisensoriels (MSG) de chaque groupe.

Nous observons ici que les gains multisensoriels (MSG) sont de l'ordre de 15% (IC95 16.97%-11.7%) dans la population contrôle (Figure 6.3.A). Ils sont plus faibles dans la population SPW, qui ont des gains moyens de 8.3% (IC95 12.02%-3.84%). Malgré le chevauchement des intervalles de confiance à 95% obtenus par la technique du Bootstrap, l'analyse complémentaire par modèle linéaire à effets mixtes (puis test post-hoc de type Tukey), révèle une différence significative entre les valeurs de gains des sujets sains et des patients SPW ( $p = 0.039$ ). Les patients bien qu'ayant des gains plus faibles, bénéficient tout de même d'un raccourcissement des temps de réaction en condition audiovisuelle.

En séparant la population SPW par les génotypes, les patients avec une DEL ont un bénéfice moindre de la présentation audiovisuelle par rapport à une présentation unimodale comparés aux participants sains ( $p = 0.051$ ) et aux patients UPD. Ces derniers obtiennent des valeurs de gains élevées, comparables à celles de la population saine (Gains médians de 14.5%,  $p = 0.68$ ). Néanmoins, que ce soit dans le groupe de patients DEL ou dans le groupe de patients UPD, une large variabilité individuelle est présente. Elle empêche, par conséquent, une conclusion statistique quant aux différences observées (Figure 6.3.B).

### 6.3.3 Race Model

Le Race Model permet de savoir si les sujets ont intégré les informations provenant des deux canaux sensoriels différents avant de donner leur réponse. Ainsi pour chaque percentile, nous avons calculé la différence de probabilité issue de l'inégalité de Miller.

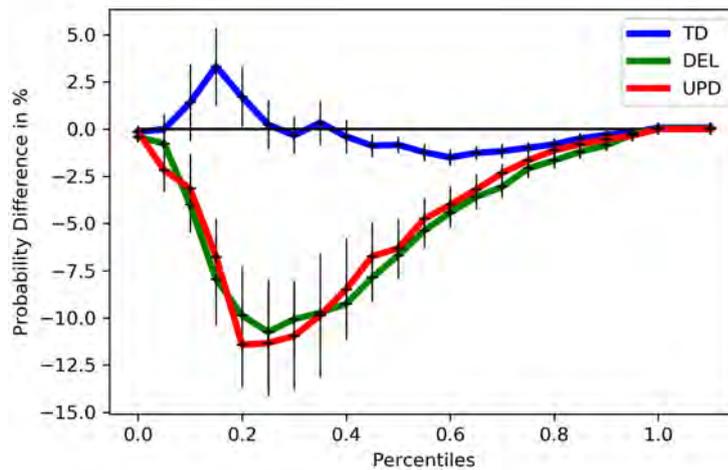


FIGURE 6.4 – Courbes de la différence des probabilités cumulatives en bimodalité et en unimodalité (somme de l'auditif et du visuel) suivant la formule de l'inégalité de Miller. La différence de probabilité pour chaque percentile (ou bins) a été rapportée à un pourcentage. Les barres noires représentent les déviations standard.

Les sujets normotypiques, représentés par la ligne bleue, ont une intégration multisensorielle au quatrième percentile soit aux alentours de 150ms. À l'inverse, bien que les gains multisensoriels soient relativement proches, voire dans la norme, le Race Model s'applique aux patients SPW (Figure 6.4). Les patients SPW semblent déclencher leur réponse en fonction de la modalité la plus rapide, soit auditive ou visuelle et ne semblent pas baser leur réponse sur l'intégration des informations simultanées provenant de deux modalités. Enfin, nous ne retrouvons pas de différences entre les deux génotypes, la différence de probabilité étant très fortement négative pour les deux populations.

### 6.3.4 Effet de précéence

La présentation des stimuli dans cette tâche se faisait de façon aléatoire. De fait, deux stimuli successifs pouvaient être de la même modalité, ou de modalité différente (par exemple un son qui précède une image). Il est alors envisageable de penser que le changement (switch) de modalité peut influencer les temps de réaction. C'est la raison

pour laquelle nous avons analysé les temps de réaction en fonction de la présentation qui précédait.

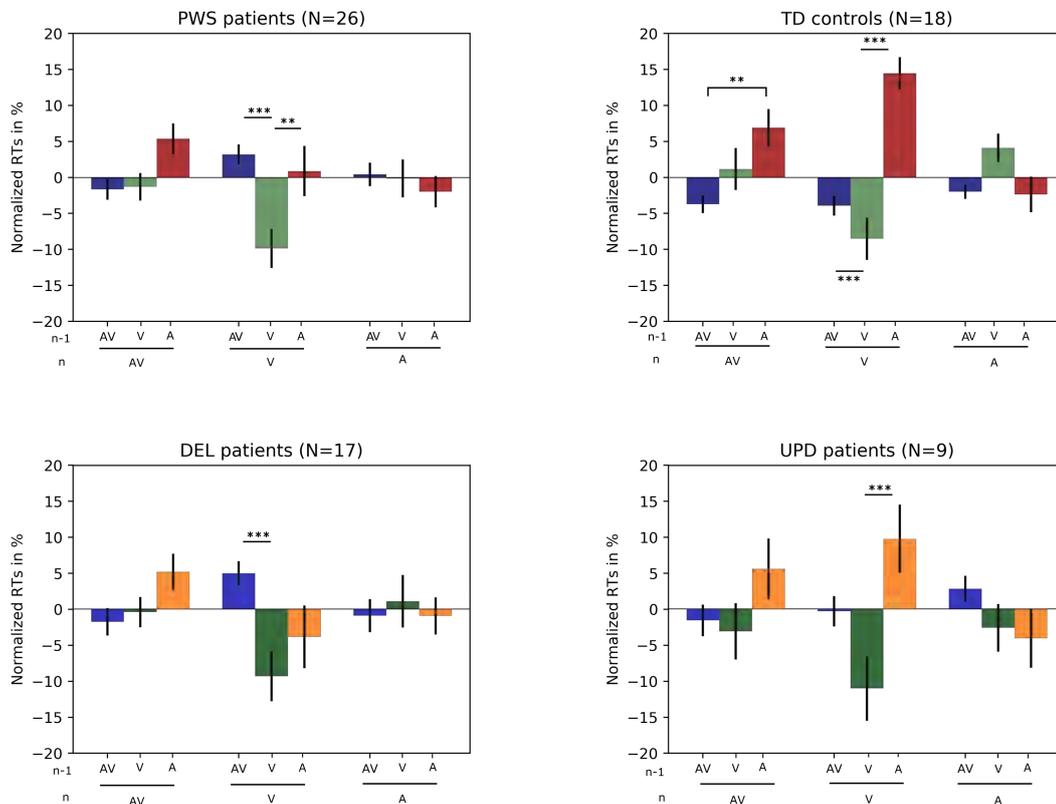


FIGURE 6.5 – Temps de réaction normalisés en fonction de la modalité de l'essai précédent exprimés en pourcentages. Les barres noires représentent les erreurs standard. Les graphiques du haut représentent les résultats pour les populations globales, les graphiques du bas renvoient les résultats issus des deux principales populations de patients avec un SPW. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ . AV : audiovisuel, A : auditif, V : Visuel.

Dans la population contrôle, quelque soit la modalité, lorsqu'un stimulus audiovisuel précède, les temps de réaction sont plus courts. Néanmoins lorsqu'une présentation auditive précède une présentation visuelle ou audiovisuelle, les temps de réaction sont significativement plus longs. Cet effet est particulièrement visible lorsqu'un stimulus auditif précède un stimulus visuel (RTs allongés en moyenne de 15%, Figure 6.5). La condition de switch pour la modalité auditive (visuel précède l'auditif), ne semble pas influencer sur les temps de réaction, bien qu'une tendance soit visible. Dans la population SPW, lorsque des stimuli auditifs précèdent des stimuli audiovisuels, on retrouve

également une augmentation des temps de réaction. En revanche, on ne retrouve pas d'influence du changement de modalité en condition visuelle (auditif en n-1 puis visuel en n), les temps de réaction n'étant pas rallongés (Figure 6.5, panel en haut à gauche).

Par ailleurs, en scindant notre population de patients par le type génétique, on s'aperçoit que ces populations sont assez proches sauf sur la condition visuelle. En effet, les patients UPD obtiennent des résultats similaires à ceux de la population contrôle avec un allongement des temps de réaction en condition de switch (auditif précède le visuel). Les patients DEL semblent être perturbés lorsqu'un stimulus audiovisuel précède une stimulation visuelle. Il semblerait donc, que comme dans la population saine, les patients avec un SPW soient ralentis par le changement de canal perceptif. Néanmoins, la puissance de l'effet de précédence est moins important dans la population de patient, n'excédant que rarement les 5%.

## 6.4 Discussion intermédiaire

De part l'utilisation de cette simple tâche de détection de stimuli sous plusieurs modalités, nous avons montré que les patients avec un SPW étaient beaucoup plus lents que les individus normotypiques et qu'ils ne bénéficiaient pas de l'intégration multisensorielle. Ces résultats confirment les précédents de notre équipe [298] qui avaient également montré des temps de réaction sensiblement rallongés ainsi qu'un défaut d'intégration multisensorielle. On confirme donc, sur une population différentes de patients, que ces résultats sont fiables et robustes. Enfin, d'autres résultats sont venus enrichir notre précédente étude. Tout d'abord, nous relevons que, dans la population saine, la modalité la plus rapide est souvent la modalité visuelle. Or, dans la population SPW, les proportions s'équilibrent entre patients visuels et patients auditifs. De plus, la catégorie d'images n'influe sur les temps de réaction. En effet, ils sont similaires entre les différentes catégories de stimuli utilisées. La vue d'images de nourriture n'accélère pas la prise de décision. Dans cette configuration expérimentale, les patients (et les sujets sains), ne sont pas affectés par les images utilisées.

Par ailleurs, nous obtenons des résultats contradictoires en ce qui concerne les gains multisensoriels. En effet, dans notre précédente étude, les gains étaient très faibles et les patients avec une disomie semblaient être les patients les plus déficitaires. Nous ne retrouvons pas ceci dans cette nouvelle population puisque les gains sont proches de la norme et plus particulièrement ceux de la population avec une disomie. Cette différence peut être liée au niveau d'attention des patients durant la tâche. En effet, ces patients souffrent d'une grande fatigabilité avec des défauts de motivation, qui pourraient diminuer l'efficacité des effets d'une présentation des stimuli en visuo-auditif. De plus, les conditions dans lesquelles ces patients étaient testés étaient différentes. Dans nos précédents travaux, ces patients effectuaient cette tâche durant leurs séjours de réha-

bilitation et dans des conditions plus confortables avec moins de stress. Ces présents résultats ont été obtenus dans le cadre d'un protocole de recherche complet et qui sollicitait ces patients durant une journée entière.

Ces gains obtenus sont à mettre en lien avec l'analyse par Race Model et nous ne retrouvons pas de violation de ce modèle par l'inégalité de Miller dans la population SPW. Des valeurs positives sont seulement retrouvées dans la population typique au quatrième percentile, ce qui signifie que la probabilité des temps de réaction bimodaux (audiovisuel) est supérieure à la prédiction obtenue par le Race Model. Ceci suggère que les informations provenant des deux canaux perceptifs ont convergé et ont été intégrées avant d'initier la réponse. Cette convergence ne semble pas s'opérer dans le SPW (quelque soit le type génétique). Bien que bénéficiant d'un avantage par l'ajout d'informations sur une autre modalité (reflété par les gains et le principe de "redundant signal effect" [257]), les patients SPW n'intègrent pas ces informations et semblent induire leur réponse motrice sur la base de la modalité la plus rapide.

Le fait que ces patients n'intègrent pas plusieurs informations provenant de modalités différentes pourraient être une explication aux troubles des interactions sociales. En effet, interagir avec autrui nécessite de traiter une multitude d'informations rapidement et efficacement afin de réagir et de répondre de façon adéquate aux sollicitations externes. De plus, comme les différents signaux sensoriels se complètent, la compréhension de l'environnement peut être améliorée en considérant les signaux combinés. Pour adapter ses actions en fonction de l'environnement, il est nécessaire de disposer de fonctions cognitives flexibles qui analysent et interprètent la multitude de combinaisons possibles de signaux en fonction des exigences de la tâche [257]. Une intégration multisensorielle atypique pourrait alors contribuer, du moins en partie, aux difficultés d'adaptation (sociale) de ces patients. Par conséquent, ils éviteraient les situations dans lesquelles un trop grand nombre de stimulations sont présentes, et se focaliseraient sur des environnements répétitifs [298].

Nous avons également montré que les patients avec un SPW sont sensibles au changement de modalité. Dans la population normotypique, nous retrouvons des résultats similaires à ceux obtenus dans une autre étude [189], à savoir que la présentation d'un stimulus influence la présentation suivante, ceci pouvant se répercuter sur les gains en bimodalité. En d'autres termes, lorsqu'on est "branché" sur la modalité auditive, il faut un temps légèrement plus long avant de répondre à une stimulation visuelle. Le changement d'allocation d'attention ralentit nos décisions.

Il faut toutefois noter que les patients SPW, ne semblent pas être plus affectés par le fait de changer de canal perceptif que les individus contrôles. Ceci est contraire aux études qui ont démontré des difficultés dans des processus impliquant un changement de consigne, ce qui peut traduire la rigidité d'esprit présente dans ce syndrome [374]. En effet, ces patients rencontrent des difficultés à basculer d'une tâche à une autre (task switching) et démontrent des capacités en fonction exécutives en-deça de la norme [69].

De ce fait, le changement de modalité (et donc de canal perceptif), au niveau cérébral, pourrait ralentir encore davantage ces patients. Il s'avère que, nous retrouvons un léger ralentissement, or, celui-ci est du même ordre de grandeur, voire plus faible que dans la population normotypique.

En conclusion, nous avons validé les précédents résultats de notre équipe en confirmant que les patients SPW détectent moins rapidement les stimuli (auditifs, visuels, ou audiovisuels) que les sujets sains. Ce ralentissement est associé à un défaut d'intégration multisensorielle, qui peut se répercuter sur l'analyse des informations de l'environnement, et conduire à l'isolement de ces patients.

## Points Clés du Chapitre

- *Détection de stimuli, intégration multisensorielle :*
  1. *Ralentissement des temps de réaction dans la population SPW : temps de réaction 3 à 4 fois plus lents*
  2. *Pas d'effet de la catégorie d'image présentée dans les deux populations testées*
  3. *Pas de lien avec les niveaux d'arousal et de valence des images sur les temps de réaction (dans la population saine et des patients)*
  4. *Gains multisensoriels plus faibles dans le groupe SPW : les patients DEL obtiennent des scores plus bas que ceux des patients UPD*
  5. *Pas de violation du Race Model chez les patients : pas d'intégration des informations*
  6. *Effet de précedence : les patients et les sujets sains sont ralentis lorsque s'opère un changement de canal perceptif (du canal auditif vers le canal visuel)*

# Études du traitement de la voix humaine et interactions voix-visages

Dans la section précédente, nous avons démontré que les patients atteints d'un SPW ne bénéficiaient pas nécessairement d'une intégration des informations de plusieurs canaux sensoriels. Le fait de ne pas intégrer ces informations pourrait constituer un frein dans le bon traitement des signaux sociaux qui ferait que ces patients souffrent de troubles des interactions sociales [62].

Nous allons étudier dans cette section, les mécanismes de traitement de la voix humaine ainsi que les interactions entre voix et visages. En effet, comme il a été développé dans l'introduction, les voix peuvent être considérées comme un "visage auditif" [31] et participent donc à l'élaboration de nos interactions sociales quotidiennes et à l'établissement de l'identité d'une personne. Par conséquent, le traitement cérébral des voix et des informations qu'elles véhiculent doit se dérouler de façon adéquate afin de comprendre correctement les échanges sociaux. Les voix vont donc représenter un indice social majeur qui, comme les visages, sont considérées par notre cerveau comme un stimulus dissemblable des autres. Par ailleurs, il apparaît également important que, de part la redondance des informations portées par les voix et les visages, nous puissions mettre en œuvre des mécanismes cérébraux nous permettant de combiner ces informations [57], ou dans le cas de forte incongruence, d'en occulter.

Comme dans le SPW, il est fréquemment décrit des troubles des interactions sociales et des troubles comportementaux apparentés à l'autisme [111], l'étude du traitement des voix pourrait permettre de mieux cibler le déficit social. Ainsi, nous avons proposé aux patients une expérience de discrimination de la voix humaine ainsi qu'une tâche de catégorisation auditive. Enfin, en lien avec les interactions multimodales, nous allons explorer comment ces patients combinent les informations des voix et celles des visages afin d'améliorer leurs performances lors de tâches de reconnaissance du genre et de l'émotion.

## 7.1 Discrimination Voix/Non Voix

### 7.1.1 Hypothèses et problématique

La voix est importante pour comprendre les échanges sociaux. Au delà de l'aspect sémantique, elle transporte des informations fondamentales sur le locuteur (genre, âge, ethnique) ainsi que sur ses états mentaux, ses émotions et ses buts [214]. Certaines études ont démontré que le traitement cérébral de la voix pouvait être altéré dans des neuropathologies comme l'autisme [144]. Ces difficultés de traitement des voix pourraient causer des troubles des interactions sociales ou être en lien avec le peu de motivation sociale retrouvée dans l'autisme [71].

Dans le SPW aucune étude ne s'est focalisée sur les compétences de traitement et de perception de la voix. Ces patients sont décrits comme ayant des difficultés dans les tâches auditives [70], mais on ne sait pas si les voix sont considérées comme une catégorie à part, comme c'est le cas pour une population saine. Nous proposons donc d'explorer les compétences de reconnaissance de la voix chez ces patients, en leur proposant une simple tâche de choix forcé adaptée à leur déficience intellectuelle.

Nous avons déjà utilisé ce type d'expérience par le passé. Nous avons alors rapporté que les patients avec un SPW démontraient une certaine difficulté à différencier des sons humains de sons de l'environnement [298]. De plus, il nous était apparu que le déficit de discrimination de la voix était plus marqué dans la population UPD que dans la population DEL, résultats que nous avons associés à la plus forte proportion de troubles autistiques dans la population UPD [298].

Nous proposons de répliquer cette expérience sur une nouvelle population de patients adultes atteints d'un SPW confirmé et d'approfondir les techniques d'analyse en apportant des données cognitives sur les processus mis en jeu.

### 7.1.2 Méthodologie

#### Participants

Nous avons proposé cette expérience à 35 patients avec un SPW âgés en moyenne de 26.9 ans. Sur ces 35 patients, 22 avaient une délétion paternelle et 13 avaient une disomie maternelle (Table 7.1). La population contrôle est la même que celle qui a participé à l'étude sur la reconnaissance des visages et l'exploration visuelle en eye tracking.

Par ailleurs, afin d'augmenter notre pouvoir statistique, les résultats des patients de l'étude de Salles *et al* [298] ont été rajoutés (n=21). Ceci porte la population globale à 56 patients parmi lesquelles 38 ont une délétion paternelle et 18 ont une disomie maternelle. Les résultats exposés par la suite seront sur cette population globale.

Population	Age	Sex		<b>Total</b>	FSIQ	DBC
	Mean( <i>SD</i> )	M	F		Mean( <i>SD</i> )	
PWS	28.9 (7.02)	23	33	<b>56</b>	56.5 (10.6)	0.33 (0.19)
TD	30.1 (5.36)	16	22	<b>38</b>		
DEL	28.6 (7.0)	14	24	<b>38</b>	57.3 (11.7)	0.27 (0.17)
UPD	27 (7.17)	9	9	<b>18</b>	54.8 (7.65)	0.44 (0.19)

TABLE 7.1 – Table récapitulative des populations testées. Au total nous avons recruté 35 patients atteints d'un SPW, 22 avec une délétion et 13 avec une disomie. À ces patients nous avons rajouté ceux qui ont été recrutés précédemment par J.Salles, ce qui porte la population totale à 56 participants. Les résultats de ces patients ont été comparés à ceux de la population saine constituée de 38 participants. Les deux populations de patients ne diffèrent pas statistiquement l'une de l'autre, que ce soit sur le *QIt*, sur l'âge ou sur les scores au *DBC\_A* (Test de Wilcoxon,  $p > 0.05$ ).

## Protocole expérimental

L'expérience de discrimination de la voix humaine consiste en la discrimination entre deux types de sons : des sons de la voix humaine et des sons de l'environnement suivant un paradigme de choix forcé (two-alternative forced choice task, 2AFC).

La participant était installé face à un écran sur lequel était présenté les consignes. Suite à l'appui d'un bouton, un intervalle inter-trial d'une seconde était symbolisé par un croix blanche puis apparaissait le son. La participant devait ensuite indiquer si il avait entendu un son de la voix humaine ou si il avait entendu un son de l'environnement en pressant le bouton correspondant. Aucun feedback sur les réponses n'était donné au sujet. Les sons étaient présentés via un casque et l'intensité du son était égalisée pour tous les participants.

Au total 110 présentations auditives ont été proposées en un seul bloc et se divisaient comme suit :

- 55 sons environnementaux (sonnerie de téléphone, écoulement d'eau, coup de marteau)
- 26 sons vocaux non langagiers (toux, bâillement)
- 29 sons vocaux langagiers sans contenu sémantique (syllabes, pseudo-mot)

L'ensemble des stimuli utilisés ont été ceux développés par l'équipe de Pascal Belin et proviennent d'une base de données déjà référencée dans des études précédentes [34]. La présentation des stimuli se faisait grâce à l'utilisation du logiciel E-prime, qui en-

registrait également les réponses et les temps de réaction pour chaque présentation. Chaque son est d'une durée de 500 ms et nous nous intéressons aux caractéristiques sémantiques et non acoustiques de ces sons.

## Analyses statistiques

L'analyse de nos données reposent sur deux méthodes distinctes. La première sur les performances brutes est réalisée par l'utilisation d'un modèle linéaire généralisé mixte. la seconde, nous a permis de rajouter des aspects cognitifs à la prise de décision, et il s'agit de l'estimation Bayésienne du modèle de diffusion ou HDDm.

**Modèle linéaire à effets mixtes :** Afin de comparer les performances des participants recrutés dans cette étude nous avons mené une analyse par modèle linéaire généralisé à effets mixtes. Ainsi les hits rates (pour les sons de la voix et de l'environnement) et les temps de réaction ont été analysés par cette méthode. Nous avons utilisé un package spécialement dédié à ce type d'analyse sous R appelé le Lme4. Nous avons défini comme facteur l'appartenance au groupe (contrôle, patients DEL, patients UPD), le type de stimulation (voix, environnement) et l'interaction groupe :stimulation. Pour les comparaisons, nous avons utilisé des tests post-hoc de type II wald chisquare, et pairwise qui permettent d'automatiquement corriger les valeurs de p dans le cas de comparaisons multiples.

**HDDm :** En dernier lieu nous avons utilisé une estimation bayésienne du modèle de diffusion (HDDM pour Hierarchical Drift Diffusion Model) [371]. Cette estimation permet d'apporter des aspects cognitifs à de simples pourcentages de réussite et temps de réaction. Ce modèle indique qu'avant de donner une réponse, un participant doit accumuler un certain nombre d'évidences (indiquée comme le *seuil a*), et que cette accumulation se fait à une certaine vitesse, nommée *drift rate v*. Lorsque l'accumulation d'évidences atteint le seuil a, alors le participant déclenche sa réponse. De plus, ce modèle prend également en considération le temps qui n'est pas lié aux processus cognitifs, nommé le *nondecision time t*. Ce temps correspond la vitesse de détection du stimulus présenté et du temps nécessaire pour initier et effectuer la commande motrice de la réponse. Enfin, il est possible aussi d'avoir un *a priori* sur la prochaine présentation, qui est symbolisé par *z le biais*. De ce fait, le participant peut s'attendre à donner une réponse particulière et donc sera plus rapide à répondre.

Ainsi le temps de réaction global peut s'illustrer par une combinaison de l'ensemble de ces paramètres et est la résultante de la somme de ceux-ci :

$$RT = a(\text{seuil}) + v(\text{vitesse}) + t(\text{perception/action}) \quad (7.1)$$

### 7.1.3 Résultats

#### Taux de réussite et temps de réaction

Tout d'abord, nous pouvons voir que cette tâche est relativement simple puisque les sujets sains obtiennent des scores proches du maximum avec un taux de réussite au dessus de 97%, que ce soit pour la reconnaissance des sons vocaux que des sons environnementaux (Figure 7.1.A).

Dans les deux groupes de patients SPW, les performances globales sont inférieures à 95% en moyenne (90% voix et 88% environnement pour les patients DEL et 87% et 86% pour les patients UPD). On peut également observer une grande variabilité dans les taux de réussite individuels dans le groupe SPW (Figure 7.1.A). Pour quantifier les différences de performance entre les sous-groupes de patients et le groupe contrôle, nous avons analysé les taux de réussite par modèle linéaire à effets mixtes. Cela nous a permis d'estimer les différences significatives de performance à la fois pour les stimuli vocaux et les stimuli environnementaux au sein de chaque groupe et les différences de performance entre les groupes pour chaque type de stimulation.

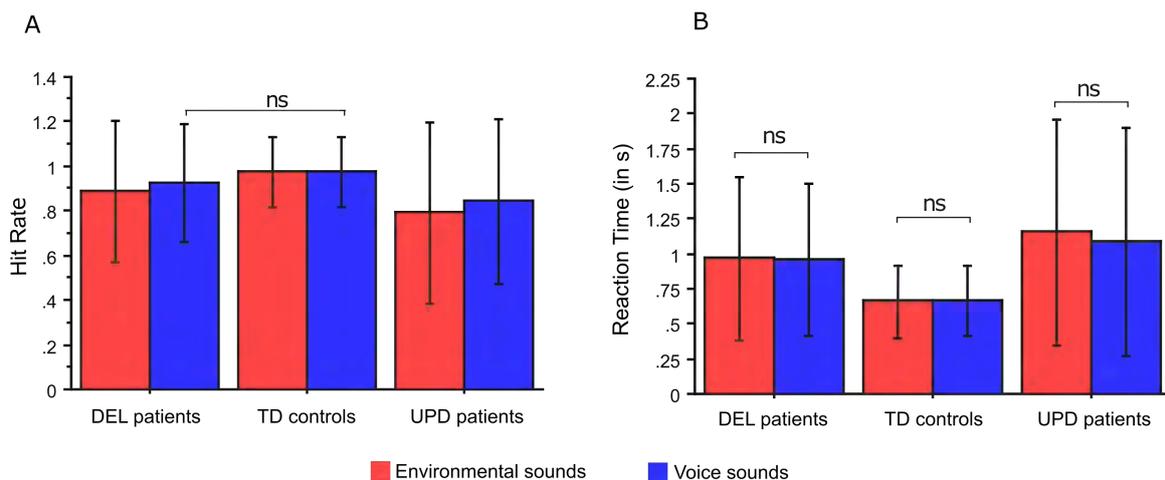


FIGURE 7.1 – Performances globales à la tâche de discrimination des sons (voix/non voix). A : Barplot des Hit Rates qui représentent les performances de reconnaissance pour chaque catégorie de stimuli et pour chaque groupe expérimental. Les barres noires désignent la déviation standard. B : Temps de réaction moyens ainsi que les écarts types pour chaque catégorie de stimuli et pour chaque groupe. ns : not significant.

Tout d'abord, l'analyse par modèle linéaire rapporte un effet significatif du groupe ( $p < 0.001$ ). En utilisant des tests post-hoc, nous trouvons que les patients UPD ont des taux de réussite plus faibles pour les voix que les participants sains (respectivement 84% contre 97%,  $p < 0.001$ ). Cependant, les performances de reconnaissance de la voix sont

à la limite de la significativité entre les patients DEL et les sujets contrôles (HR=92% pour les patients DEL,  $p=0.052$ ). Ainsi, le déficit de perception de la voix était plus prononcé pour les patients UPD mais assez faible pour les patients DEL. Cette observation est validée par le fait que la différence est significative entre les performances de perception de la voix entre les deux sous-groupes de patients. En effet, les patients UPD présentaient un taux de réussite inférieur à celui des patients DEL (respectivement 84% et 92%,  $p < 0,001$ ). Cela confirme que les patients UPD sont plus déficients dans la perception de la voix que les patients DEL.

Concernant les performances de discrimination des sons environnementaux, les patients SPW (que ce soit les patients DEL ou UPD) ont des performances moyennes plus faibles que celle obtenues par les participants sains (HRDel=89%, HRUpd=79%; HRTd=97%, voir Figure 7.1.A). Comme pour les performances de reconnaissance de la voix, les patients UPD sont aussi davantage en difficulté dès lors qu'il faut discriminer des sons de l'environnement par rapport aux patients DEL ( $p < 0.001$ ). Ce résultat révèle que le déficit serait plus prononcé dans la population UPD, pas uniquement sur la reconnaissance de la voix, mais plus largement à l'ensemble des stimulations auditives de cette expérience.

Les observations précédentes sont validées par l'analyse par modèle linéaire qui révèle un effet de stimulation significatif ( $p < 0.001$ ). En effet, alors que dans le groupe des sujets contrôles aucune différence de discrimination n'est retrouvée entre les deux catégories de sons ( $p=0.84$ ), les patients, eux sont statistiquement moins performants à discriminer les sons de l'environnement que les sons vocaux (Figure 7.1.A).

Enfin, nous avons cherché de possibles liens entre les scores cliniques et les performances de discrimination. Nous ne retrouvons aucune corrélation significative entre les QIt, les scores au DBC\_A et les taux de réussite.

Passons maintenant aux résultats des temps de réaction. De nouveau, les patients sont plus lents à donner leurs réponses, les temps de réaction étant 50% plus longs que ceux des sujets contrôles (RTPWS = 1005 ms, RTTD = 660 ms,  $p < 0.001$ ). En outre, nous ne relevons pas d'effet de stimulation. En effet, que ce soit dans n'importe quelle population, les temps de réaction en réponse aux sons vocaux ou environnementaux sont identiques (Figure 7.1.B). Enfin, que ce soit en réponse aux sons vocaux ou à ceux de l'environnement, les patients UPD sont plus lents que les patients DEL ( $p < 0.05$ ). Dans leur globalité ces résultats indiquent que les patients UPD sont davantage impactés sur les processus de discrimination des sons. Ils démontrent une faiblesse dans la reconnaissance de la voix, mais semblent être également en difficulté dans la reconnaissance des sons environnementaux. Par ailleurs, ils ne mettent pas à profit des temps de réponse plus longs afin d'améliorer leurs performances.

## Paramètres de l'HDDM

Nous avons réalisé deux modèles distincts afin de prendre en compte les différences qu'il pouvait y avoir entre les deux catégories de stimuli, et chercher une éventuelle facilitation de réponse pour les stimuli vocaux. Ainsi nous avons estimé les différences des paramètres du HDDM entre les patients SPW (patients DEL et UPD séparément) et les sujets contrôles.

En ce qui concerne l'identification de la voix, l'ensemble des patients avec un SPW ont des seuils plus élevés et qui sont accompagnés d'une vitesse d'accumulation plus lente que les sujets contrôles (Table 7.2). Un seuil plus élevé suggère que ces patients ont besoin d'accumuler davantage d'évidences et ce à une vitesse moindre avant de donner leur réponse, puisque le déclenchement de la réponse ne sera effectué que lorsque ce seuil sera atteint. De plus, les paramètres de temps de "non-décision" pour les patients sont également plus élevés que celui des sujets contrôles. Ces résultats impliquent que les processus de perception et de commande motrice sont également ralentis dans le SPW.

Paramètres	Catégorie	TD controls	DEL patients	UPD patients
		Moyenne [Intervalles de confiance à 95%]		
<b>Threshold a</b>	v	3.06 [2.76-3.55]	4.19 [3.77-4.82]	4.00 [3.59-4.61]
	NV	3.07 [2.76-3.55]	4.02 [3.61-4.64]	4.12 [2.70-4.76]
<b>Drift Rate v</b>	v	3.43 [3.33-3.54]	2.29 [2.20-2.40]	2.09 [1.97-2.23]
	NV	3.24 [3.14-3.35]	2.25 [2.15-2.35]	1.85 [1.74-1.97]
<b>Non Decision Time t</b>	v	0.03 [0.01-0.05]	0.16 [0.14-0.18]	0.11 [0.09-0.13]
	NV	0.02 [0.007-0.04]	0.13 [0.11-0.15]	0.11 [0.09-0.13]
<b>Bias z</b>	v	0.88 [0.87-0.90]	0.84 [0.82-0.86]	0.84 [0.82-0.86]

TABLE 7.2 – Table des valeurs obtenues pour chaque paramètre calculé par le modèle de diffusion. Sont indiquées dans cette table les moyennes de chaque paramètre ainsi que leurs intervalles de confiance correspondants entre crochets. Enfin, les valeurs ont été séparées entre les deux catégories de stimuli, les stimuli vocaux symbolisés par la lettre V, et les stimuli environnementaux symbolisés par les lettres NV.

Par ailleurs, nous avons obtenus des résultats similaires des paramètres HDDM pour les stimuli environnementaux. Les patients présentent également un seuil plus élevé, un drift rate plus faible et un temps de non-décision plus long que les sujets contrôles (Table 7.2). Ainsi, les patients ont utilisé des stratégies similaires pour la perception vocale et non vocale.

Sur un modèle séparé qui incluent l'ensemble des stimuli sonores présentés (vocaux

et environnementaux), nous avons trouvé que le biais initial était davantage tourné vers les voix (Table 7.2.Bias). Cependant, bien qu'il soit plus proche des sons vocaux, ce biais reste plus faible dans la population SPW que dans la population contrôle. Ce résultat indique que les sujets contrôles sont davantage prédisposés à percevoir les voix, un biais qui est moins fortement présent chez les patients. L'ensemble des résultats sont synthétisés dans le schéma de la Figure 7.2.

Enfin, nous avons comparé les deux groupes de patients. Après analyses, nous ne retrouvons aucune différence sur l'ensemble des paramètres considérés pour les stimuli vocaux. Les patients DEL et les patients UPD semblent privilégier des stratégies similaires pour donner leurs réponses lors de cette tâche de discrimination. Pour les sons de l'environnement, les valeurs du paramètre de drift rate sont inférieures pour les patients UPD par rapport aux patients DEL. Les patients UPD accumulent donc plus rapidement les évidences, pour les sons de l'environnement que les patients DEL sans pour autant commettre moins d'erreurs.

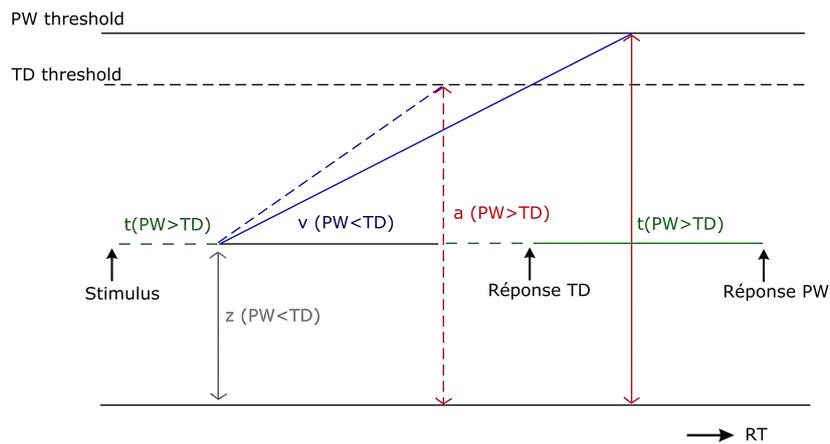


FIGURE 7.2 – Schéma explicatif qui synthétise l'ensemble des résultats issus de l'analyse par estimation Bayésienne. Les patients SPW ont un seuil plus élevé et une vitesse d'accumulation plus faible que les sujets contrôles. De plus, ils ont un temps de réponse et de perception plus long que les contrôles. Enfin, malgré un biais vers les stimuli vocaux, celui-ci reste inférieur à celui des contrôles.

#### 7.1.4 Discussion intermédiaire

Alors que dans notre étude précédente, nous avons conclu sur un déficit spécifique de reconnaissance de la voix, il semblerait que les difficultés soient plus générales. En regroupant les données issues d'une population précédente, et de celle recrutée pour

cette thèse, nous avons tout de même validé le déficit de discrimination des sons (voix vs environnement) dans la population atteinte d'un SPW. En effet, les deux populations de patients (DEL et UPD) ont des performances plus faibles que celles de la population contrôle. Néanmoins, après avoir approfondi notre analyse, nous nous sommes aperçus que les performances pour les stimuli environnementaux étaient elles-aussi plus faibles dans la population SPW que dans la population contrôle. Ainsi, le déficit de discrimination semble global, et pourrait s'expliquer par la courte présentation des sons (500 ms) qui ne permettrait pas à ces patients d'engranger assez d'informations pour être sûrs de leurs choix.

Enfin, les analyses par estimation Bayésienne du modèle de diffusion, nous a permis de renforcer la relative lenteur de ces patients, que ce soit sur le plan cognitif ou sur le plan moteur. En effet, ces patients doivent accumuler un plus grand nombre d'évidences pour atteindre leur seuil de réponse. Par ailleurs, la vitesse de traitement de ces évidences est également plus lente comparée aux sujets sains, ce qui renforce cette sensation de lenteur.

Dans des interactions sociales journalières classiques, la lenteur de traitement pourrait représenter un frein, un blocage, au développement de bonnes relations sociales. En effet, les interactions sociales nécessitent de traiter séquentiellement un grand nombre d'informations variables dans un timing bien précis. Les patients avec un SPW, semblent avoir des difficultés à intégrer de grandes quantités d'informations et à les traiter rapidement. Ceci pourrait occasionner des difficultés de compréhension et être à la base des faibles capacités de ces patients à reconnaître les émotions. Le monde irait alors trop vite, ce qui les pousserait à préférer des situations plus stables, et donc à éviter les situations qui nécessitent un effort cognitif trop important [142].

## 7.2 Catégorisation Auditive

### 7.2.1 Hypothèses et problématique

Dans la partie précédente, nous avons vu que les patients rencontraient des difficultés à rapidement discriminer un son de l'environnement et un son qui provient de la voix humaine. Cependant, cette tâche pouvait se révéler compliquée pour les patients que ce soit à cause des présentations brèves des sons ou à cause des difficultés à se remémorer la consigne. Nous avons montré que ces patients avaient besoin de plus de temps et de plus d'informations avant d'acquiescer la certitude de leurs réponses. Cette nouvelle expérience va donc laisser le temps à ces patients d'analyser les sons proposés. De plus, il ne s'agira plus d'une tâche pouvant faire appel à la mémoire de travail, mais une tâche basée sur l'analyse des similitudes, peut-être plus abordable pour ces patients. Ainsi, nous leur avons demandé de participer à une expérience de catégorisation libre. Cette expérience nous a permis d'apporter de nouvelles données sur les forces et les faiblesses de ces patients dans le traitement des voix.

En effet, nous pouvons nous attendre que, pour ces patients, il soit ardu de grouper des sons vocaux, puisqu'ils sont difficilement reconnaissables. De plus, la ségrégation des sons pourrait se faire suivant les caractéristiques acoustiques et non sémantiques comme des patients ayant un implant cochléaire [77]. Ces patients sourds arrivent à grouper tous les sons de la voix humaine entre eux mais sont incapables de décrire ces sons comme appartenant à la voix humaine (nommé dans ces travaux comme l'écoute "musicale" par opposition à l'écoute sémantique). Ils ont donc procédé à une analyse acoustique afin de catégoriser ces sons, délaissant l'aspect sémantique qui n'est pas accessible. Par ailleurs, cette expérience fait intervenir des processus de traitement implicite. En effet, il n'est pas explicitement exposé de catégoriser les sons suivant des catégories bien précises, mais d'effectuer les catégories de son choix. Il a été montré dans l'autisme des difficultés lors de tâche de reconnaissance implicite [56] des émotions par exemple faisant intervenir des mécanismes comme ceux liés à la théorie de l'esprit. Ainsi, nous pouvons nous attendre à ce que chez des patients avec un SPW, les mêmes troubles soient retrouvés.

Au travers de cette courte expérience, qui ne nécessite pas de compétences intellectuelles dans la norme, nous souhaitons approfondir notre compréhension du déficit de traitement des voix dans le SPW. Elle nous permettra, d'une part, de savoir si les voix ont un statut différent des autres sons en regardant les priorités de classification [54] et d'autre part, d'établir si ces patients sont capables d'implicitement reconnaître des sons.

## 7.2.2 Méthodologie

### Participants

Les résultats qui vont être présentés sur la catégorisation libre des sons sont issus d'une étude précédente menée par J.Salles au cours de sa deuxième année de Master. Les données ont donc été retraitées et approfondies depuis.

21 patients avec un SPW et 21 sujets contrôles ont participé à cette étude. Les patients ont été testés à l'Hôpital Marin d'Hendaye, dans un environnement calme et adéquat. Les sujets contrôles ont été vus au sein du laboratoire CerCo dans le pavillon Baudot au CHU Purpan.

La table ci-dessous décrit les caractéristiques des populations incluses dans cette étude. Sur 21 patients SPW, 16 ont une délétion paternelle et 5 une disomie maternelle. L'âge moyen est 30.4 ans, et la population se divise en 14 femmes et 7 hommes (Table 7.3). Ces patients ont été comparés à un groupe de 21 sujets contrôles qui ont été appariés en âge et en genre aux patients.

Population	Age	Sex		<b>Total</b>	FSIQ	DBC
	Mean(SD)	M	F		Mean(SD)	
PWS	30.4 (6.82)	7	14	<b>21</b>	59.35 (13.5)	0.27 (0.19)
TD	30 (6.94)	8	13	<b>21</b>		
DEL	31 (6.57)	3	13	<b>16</b>	61.6 (14.71)	0.21 (0.13)
UPD	28.8 (7.3)	4	1	<b>5</b>	52.6 (4.27)	0.43 (0.24)

TABLE 7.3 – *Table descriptive des populations expérimentales lors du test de catégorisation libre sonore. 21 patients SPW ont été comparés à un groupe de 21 sujets contrôles appariés en âge et en genre.*

## Protocole expérimental

Le test consiste en la catégorisation libre de sons selon leurs propriétés communes, qu’elles soient sémantiques ou acoustiques. L’expérimentateur proposait aux participants 18 sons qu’ils devaient grouper en fonction de leur propre choix. Les sons étaient représentés par des carrés colorés numérotés de 1 à 18 avec lesquels le participant pouvait interagir. Les sons provenaient d’une base de données développée par le laboratoire PETRA à l’Université Jean Jaurès de Toulouse. Ils ont été choisis pour couvrir un large spectre d’informations acoustiques et sémantiques et représentent des sons régulièrement entendus. Nous avons choisis des sons très fréquents dans l’environnement quotidien et qui peuvent être facilement décrits par les participants. Ces sons ont été divisés en 3 catégories :

- un groupe de sons environnementaux : sonnette, porte, papier, klaxon, vache et oiseau
- un groupe de sons musicaux : violon, tuba, flûte, contrebasse, timbale, batterie
- un groupe de sons vocaux (non langagiers) : toux d’homme, toux de femme, rires de femmes, bâillement, pleurs et babillages

La tâche du participant consistait à écouter les 18 sons et de les grouper, en créant des catégories selon les caractéristiques qu’ils choisissaient. Il s’agit d’une tâche basée sur l’analyse des similitudes qui a déjà été utilisée par notre équipe sur des enfants de 6 ans [37]. Nous ne donnions aucun retour (auditif ou visuel) au participant pour ne pas influencer sur la catégorisation. L’écoute des sons se faisait par un double clic de la souris sur le carré correspondant et le participant pouvait créer des catégories en faisant glisser et en plaçant les carrés ensemble à l’écran. Lorsque le participant considérait sa catégorisation terminée, nous recueillions une brève description de chaque catégorie (pour les patients, la description se faisait oralement). Aucune limite de temps n’a été imposée au sujet, qui pouvait écouter autant de fois qu’il le souhait les sons, les déplacer autant

que nécessaire et faire autant de catégories qu'il voulait.

L'expérience a été menée en utilisant un logiciel open-source TCL-LabX (<http://petra.univ-tlse2.fr/tcl-labx/>), qui est une interface graphique pour la catégorisation. Ce logiciel permet la présentation des sons, mais également le recueil de données. Ainsi le logiciel enregistrait le nombre d'écoute par sons, le temps total de l'expérience et le nombre de catégories effectuées.

## Analyse des résultats

Nous avons analysé les résultats en utilisant deux approches via le logiciel R : l'analyse des correspondances multiples (MCA) et une analyse par Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (HCPC). Cette dernière permet de faire ressortir des groupes ou cluster d'une quantité importante de composantes, et est particulièrement recommandée pour l'analyse de données multivariées. Ces deux approches nous ont permis de représenter les associations de stimulus sous forme de dendrogramme hiérarchique (HCPC) et d'obtenir les statistiques, au niveau du groupe, des associations préférées de stimuli (MCA).

L'analyse de correspondance multiple a été appliquée à la table de catégorisation multi-sujets générée par le logiciel TCL LabX. Cette table représente les résultats sous forme d'un tableau de variables qualitatives (participants) sous forme de colonnes et d'éléments catégoriels (stimuli visuels) sous forme de lignes. Chaque cellule contient un nombre définissant l'appartenance de chaque son à une catégorie pour chaque participant (par exemple 1 pour le son 18 car il appartient au groupe 1 défini par le participant).

La MCA utilise l'analyse par correspondance dans le but de représenter chaque son comme un point dans un espace Euclidien à  $n$ -dimensions basé sur les valeurs catégorielles, c'est-à-dire, les différentes catégories effectuées par le participant. Chaque dimension est définie comme couvrant la plus grande quantité de variance possible à l'intérieur du jeu de données et les dimensions sont affichées par ordre décroissant de variance expliquée [77]. La MCA effectue également une analyse sur les participants afin de déterminer dans quelle mesure les résultats individuels coïncident avec les dimensions. Au total, quinze dimensions ont été utilisées dans l'analyse, ces dimensions couvrant au moins 8% de la variance totale des données. En dessous de ce seuil, les dimensions n'ont pas été considérées dans l'analyse par HCPC. Les deux dimensions les plus significatives (Dim 1 et Dim 2) ont été ciblées car elles expliquent la plus grande variance dans les données.

La classification hiérarchique sur composantes principales a été utilisée dans le but de concevoir une version simplifiée des catégories de sons sous la forme d'arbres de

classification. Lorsque cette analyse est utilisée, l'intégralité de la variance ou encore l'inertie à l'intérieur du jeu de données (qui représente la variabilité des réponses des participants) ne peut être prise en compte. En augmentant le nombre de catégories attendues, l'inertie peut alors être réduite. Le choix du nombre de branches sur l'arbre de classification se définit par : si le nombre de catégories est  $Q$ , alors le nombre optimal de divisions dans l'arbre est trouvé lorsque le changement d'inertie est plus important de  $Q-1$  vers  $Q$  que de  $Q$  vers  $Q+1$ .

Les descriptions des catégories faites par les participants ont également été analysées afin d'évaluer si la catégorisation a été effectuée sur la base de critères sémantiques ou sur d'autres critères perceptifs. Pour ce faire, nous avons uniformisé les descriptions en supprimant tous les mots de liaison présents dans la description (par exemple, sur une description telle que : voix de femmes qui rient, nous avons supprimé les mots voix, de et qui) et uniformiser les verbes et les noms (au singulier et à l'infinitif). Les descriptions seront alors illustrées à l'aide d'un "word cloud", qui met l'accent sur les mots les plus utilisés (plus la fréquence du mot est importante, plus ce mot sera gros) et ainsi permet de faire ressortir les définitions des catégorisations.

### 7.2.3 Résultats

La première étape de notre analyse porte sur les performances globales de la catégorisation. Nous constatons que le nombre d'écoute par son est significativement plus élevé dans le groupe de patients par rapport aux sujets sains ( $p < 0.05$ ). Ceci est vrai pour les trois catégories (environnement, voix et instruments, Figure 7.3.B). Par exemple, les patients ont effectué 30 écoutes pour les sons vocaux contre 16.7 pour les sujets sains, ce qui représente, environ, 5 écoutes par son pour les patients contre 3 écoutes par son pour les contrôles. De plus, nous ne retrouvons pas de différence du nombre d'écoute entre les trois catégories de sons, que ce soit dans la population des patients ou dans la population contrôle.

En ce qui concerne les temps d'exécution de la tâche, nous trouvons une différence significative entre les deux groupes, les patients étant plus lents ( $TE_{pw} = 479.9$  s,  $TE_{td} = 188.2$  s,  $p < 0.05$ ), soit 8 minutes pour les patients contre environ 3 minutes pour les sujets contrôles (Figure 7.3.A). Enfin, en dernier lieu, le nombre de classes est lui, statistiquement identique entre les deux populations testées, avec en moyenne, 5.2 classes effectuées par les patients et 4.7 classes pour les sujets sains.

#### Arbres de catégorisation

Comme ce qui avait pu être rapporté dans les travaux précédents de l'équipe sur les patients sourds implantés cochléaire, les sujets contrôles effectuent majoritairement la catégorisation des sons sur des indices sémantiques. Sur les arbres de catégorisation, nous pouvons voir que les sujets contrôles ordonnent les stimuli suivant les trois cri-

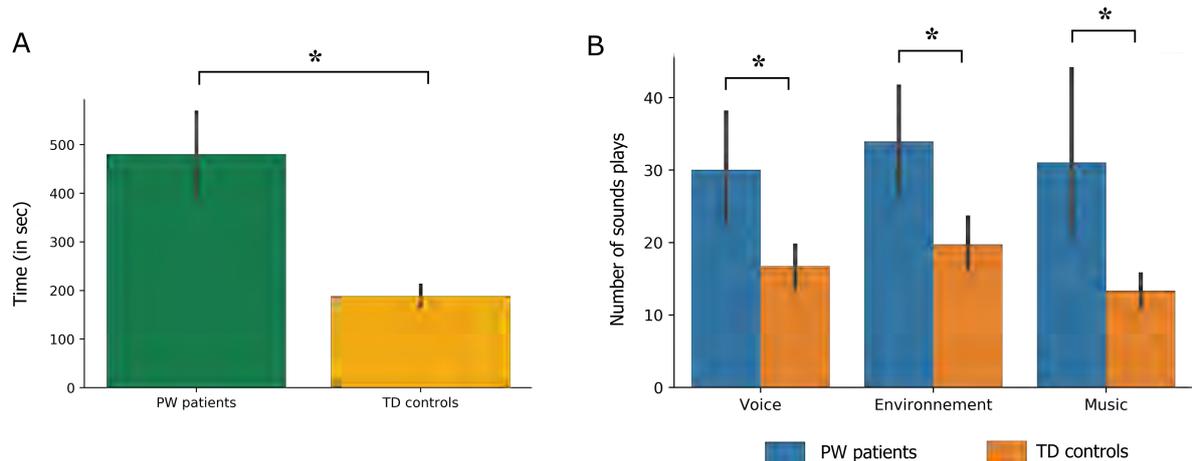


FIGURE 7.3 – Performances de base lors de la tâche de catégorisation auditive. A : Temps d'exécution de la tâche exprimés en secondes ainsi que les écarts types. B : Nombre d'écoutes par catégories de sons. \*  $p < 0.05$ .

tères pré-définis, à savoir, les sons vocaux, les sons environnementaux et les instruments (Figure 7.4). Concernant les arbres de catégorisation des patients SPW, les trois catégories sont également présentes. Ce résultat suggère que les patients, comme les sujets contrôles effectuent leur catégorisation sur les critères sémantiques des sons (Figure 7.4).

Cependant, la représentation du dendrogramme montre clairement que la distance inter-catégorie (axe des ordonnées) est plus grande pour les sujets contrôles que pour les patients SPW, la première séparation des stimuli sonores étant toujours présente chez les sujets contrôles (axe des ordonnées à 1). Ce résultat reflète une stratégie de catégorisation plus homogène dans le groupe contrôle puisque les catégories sont plus fortement séparées.

## Factor Map

L'analyse des correspondances multiples (MCA) a été appliquée à la catégorisation effectuée par les deux groupes de participants afin d'évaluer la stratégie de catégorisation globale. L'analyse a été limitée aux dimensions permettant d'expliquer la plus grande variance dans les données d'origine (en l'occurrence les 6 premières). Dans cette section de résultats, nous avons limité notre présentation des résultats aux deux premières dimensions qui correspondent ensemble respectivement à 54% et 39% de la variance totale chez les sujets contrôles et les patients avec un SPW. Les autres dimensions ne sont que peu représentatives des données, et certaines sont visibles dans la table 7.4

Dans les cartes MCA (Figure 7.5), il devient évident que la première dimension chez les patients et chez les sujets contrôles reflète la distinction entre les sons de la voix et les sons instrumentaux (Dim1). En ce qui concerne la seconde dimension, dans le groupe

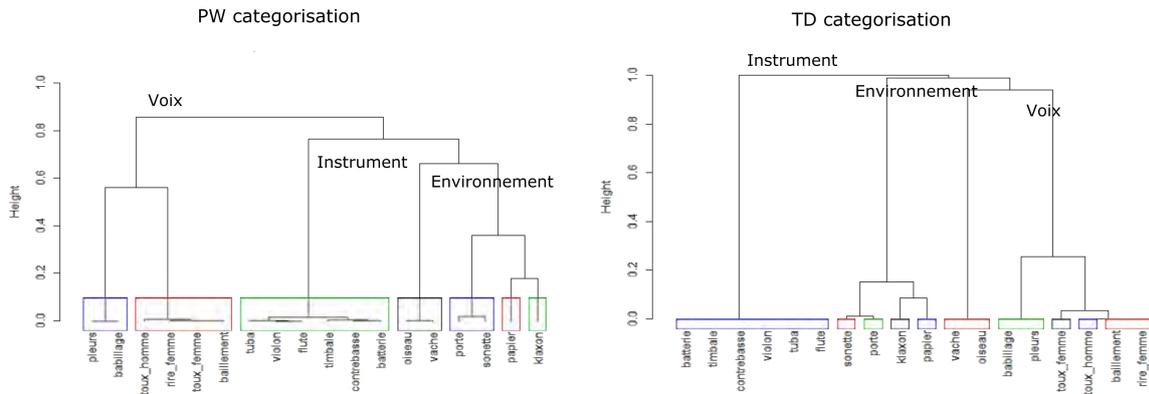


FIGURE 7.4 – Arbres de catégorisation qui ont été obtenus par l'analyse par HCPC. À gauche, l'arbre de classification des patients avec un SPW sur lequel la première branche divise les sons vocaux des autres sons. Puis vient ensuite la catégorie des instruments de musique enfin les sons de l'environnement. À droite, l'arbre des sujets contrôles, la première branche divise les instruments des autres sons, puis la catégorie des sons de l'environnement apparaît et enfin celle de la voix.

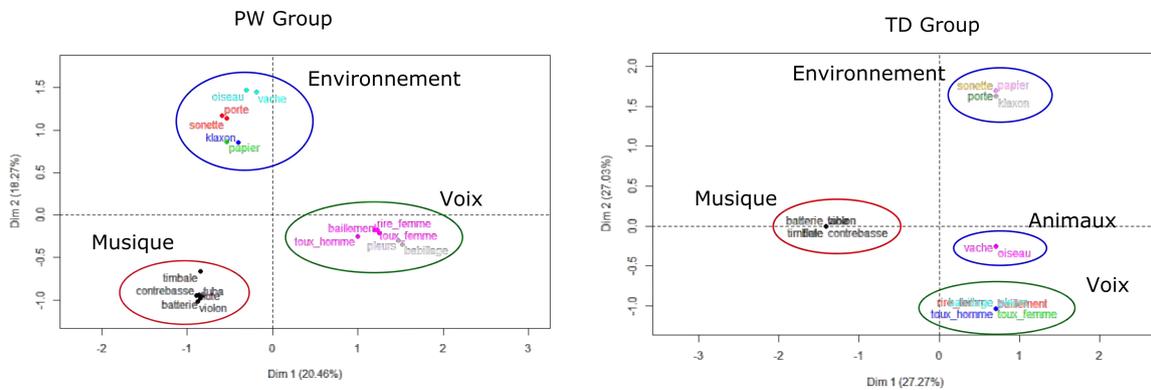


FIGURE 7.5 – Factor Map qui organise les différents sons en fonction des dimensions définies par les résultats à la catégorisation. Ici nous ne montrons seulement que les deux premières dimensions, qui à elles seules représentent plus de la moitié de la variance des résultats pour le groupe contrôle. Dans le cercle rouge, les sons de la catégorie des instruments, en bleu celle des sons de l'environnement et en vert les sons humains.

contrôle elle distingue les sons environnementaux des sons animaliers (Dim2) alors que les patients regroupent les animaux avec le reste des sons environnementaux (Figure 7.5, cercles bleus). Il s'agit de la seule différence apparente de stratégie de catégorisation entre les deux groupes de participants.

Participants	Variance expliquée (exprimée en %)					
	D1	D2	D3	D4	D5	Autres
Patients PW	20.5	18.3	16.1	13.3	8.2	23.6
TD controls	27.3	27	25.6	7.8	4.2	8.1

TABLE 7.4 – *Table descriptive des pourcentages de variance explicative des données. Nous avons fait figurer les 5 premières dimensions qui à elles 5 décrivent plus de 90% des catégorisations des sujets sains et près de 80% des sujets SPW.*

Néanmoins, lorsqu'on additionne les valeurs de variance qui expliquent les données pour les 5 premières dimensions, il reste encore plus de 20% des données qui ne sont pas représentées par ces dimensions dans le groupe des patients SPW, alors que ce total ne dépasse pas les 10% dans le groupe contrôle (Table 7.4). Ce résultat argumente encore en faveur d'une catégorisation plus hétérogène dans le groupe des patients SPW.

Enfin, dans le but d'analyser comment les stimuli vocaux ont été clairement catégorisés, nous avons comparé la distance euclidienne entre les stimuli du groupe des voix et ceux des autres groupes (sur la Factor Map, la distance entre les différentes catégories ou groupes). La distance inter-catégories n'est statistiquement pas différente entre sujets contrôles et sujets SPW ( $p > 0.05$ ). Cependant, lorsqu'on analyse la distance euclidienne intra-catégories (la distance entre les différents sons), alors il apparaît que cette distance est significativement plus élevée dans le groupe des patients ( $p < 0.05$ ) que dans le groupe des contrôles. Ce résultat renforce le fait que les patients effectuent la catégorisation avec davantage de variabilité dans les groupes que les participants sains.

## Subject Map

Les Subject Map permettent d'ordonner les participants en fonction des dimensions. Nous ne regardons plus comment les stimuli ont été groupés mais comment la population a utilisé les principales dimensions qui expliquent les données. Pour ce faire nous avons classé les participants en fonction des dimensions issues de l'analyse par MCA, en plaçant une limite arbitraire à 0.8 au-delà de laquelle nous considérons que la dimension a été appliquée (Figure 7.6).

Ainsi nous pouvons constater que l'ensemble des participants sains ont utilisé les deux premières dimensions dans leurs catégorisations puisque tous sont au-dessus de

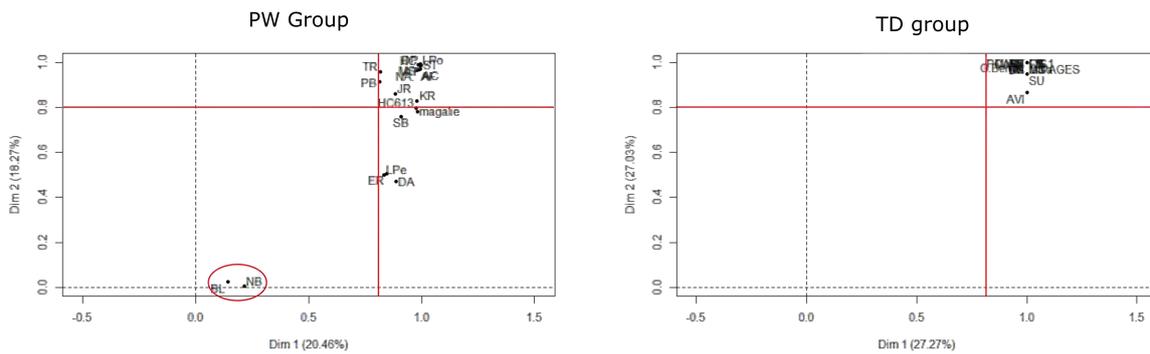


FIGURE 7.6 – *Subject Map qui organise les participants en fonction des dimensions considérées. Nous avons placé une limite arbitraire à 0.8, au delà de laquelle nous considérons que la personne a utilisé la dimension. Dans le groupe de sujets sains, tous les participants ont utilisé au moins les deux premières dimensions. Dans le groupe des patients, seuls deux participants n'ont utilisé ni la première, ni la deuxième dimension symbolisés par le cercle rouge.*

0.8. Dans le cas des patients atteints d'un SPW, 90% (19 sur 21) ont utilisé la première dimension et 76% (16 sur 21) ont utilisé les deux premières dimensions (Figure 7.6). Nous pouvons remarquer qu'un sous-groupe de deux patients (entouré en rouge) n'ont utilisé ni la première dimension, ni la seconde. Il est intéressant de noter que les deux sous-groupes distincts de patients (ceux qui n'ont utilisé ni la première ni la deuxième dimension, et ceux qui n'ont pas utilisé la seconde dimension) présentent des valeurs de QI dans la plage la plus basse (entre 45 et 51) de la population. Toutefois, lors de la recherche de corrélations entre le QI, les scores au DBC et l'utilisation des dimensions de classification, aucune d'entre elles n'atteint un niveau statistiquement significatif. Nous n'avons pas relevé d'influence de sous-type génétique car parmi les 5 patients précédents, 3 ont une délétion et 2 ont une disomie (Figure 7.6).

Pour terminer, nous avons souhaité faire un lien entre les résultats obtenus lors de la tâche de discrimination (présentés au début de ce chapitre) et les résultats à la catégorisation. Alors qu'aucune corrélation n'est retrouvée dans la population saine, chez les patients, la dimension 1 est significativement corrélée à leur taux de réussite pour les voix ( $r = 0,55$ ,  $p < 0,01$ , Figure 7.7), ce qui prouve que cette dimension décrit la séparation des stimuli vocaux des stimuli non vocaux et que cette stratégie de catégorisation est fondée sur la capacité des patients à distinguer les deux types de stimuli.

## Word Cloud

La dernière étape de notre analyse s'est tournée vers les aspects sémantiques afin d'obtenir une représentation générale de l'établissement des catégorisations. Ainsi nous avons appliqué l'analyse par nuages de mots, qui permet de faire ressortir les mots les

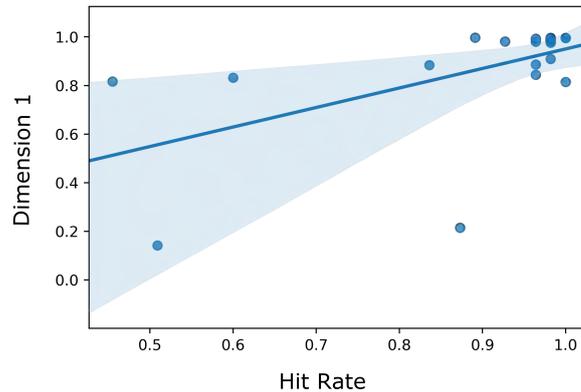


FIGURE 7.7 – *Corrélation entre les valeurs de Hit Rate et les valeurs de catégorisation de la dimension 1 pour les patients avec un SPW. En bleu est tracée la droite de régression linéaire. Autour de la droite de régression sont représentés, en bleu clair, les intervalles de confiance à 95%.*

plus employés pour la description des catégories. Cette analyse est basée sur le fréquence d'apparition des mots, plus celle-ci est élevée, plus le mot sera affiché en grand.

Nous pouvons constater dans ces nuages de mots que les sujets SPW et les sujets contrôles attribuaient des descriptions assez similaires aux catégories de sons puisque les mots les plus utilisés étaient liés à la musique et aux animaux (Figure 7.8). Cela indique clairement que les sons classés par les patients sont basés sur des critères sémantiques et non sur des critères acoustiques. Cependant, nous pouvons également observer que les patients utilisaient fréquemment les mots "sons ou "bruit", qui ne sont que très peu représentés dans les nuages de mots des sujets sains (Figure 7.8). Ce résultats pourrait correspondre aux capacités lexicales inférieures des patients, qui ont un répertoire de mots plus restreint que les participants sains appariés.

## 7.2.4 Discussion intermédiaire

Nous avons démontré initialement que les patients rencontraient des difficultés à vite catégoriser un son comme appartenant à la voix humaine ou à une autre catégorie comme celle de l'environnement. Dans un de nos travaux précédents, nous avons déjà noté un déficit de discrimination de la voix chez ces patients avec une plus forte lacune pour les patients qui ont une disomie maternelle [298]. Nous avons validé ces résultats et approfondi le déficit de ces patients à l'ensemble des sons présentés puisque leurs performances de discrimination des sons de l'environnement sont également en deçà de la norme. Nous avons émis l'hypothèse que leur ralentissement global, qu'il soit moteur et/ou cognitif, est un des facteurs qui peut influencer la reconnaissance des sons. Nous avons alors demandé à ces patients de catégoriser des sons sans imposer de consignes



## 7.3 Interactions Voix/Visages

### 7.3.1 Hypothèses et problématique

La dernière partie de cette section sur la perception des voix dans le SPW portera sur les interactions entre les voix et les visages. Ces deux signaux sociaux sont intriquement liés car lorsque nous voyons un visage, nous entendons par la même occasion une voix et *de facto* nous groupons ces informations redondantes en un percept cohérent et unifié [257]. D'un point de vue cérébral, les mécanismes neuraux à la base de leurs traitements sont eux aussi imbriqués [31] et par exemple l'interaction des voix et des visages au niveau cérébral pourrait se faire dans des "zones de convergence" comme le pSTS [364].

Nous avons vu dans le chapitre 6 que les patients avec un SPW rencontraient des difficultés lorsqu'il fallait intégrer plusieurs sources d'informations simultanément. Nos analyses n'ont pas révélé d'intégration multisensorielle symbolisée par une absence de violation du Race Model. En d'autres termes, les patients avec un SPW perçoivent les informations des deux canaux perceptifs (auditif et visuel), mais sont dans l'incapacité de les unifier en un nouveau percept facilitateur (sur les temps de réponse). Il semblerait que l'intégration des informations de bas niveau soit déjà altérée chez ces patients. Nous pouvons penser que cette difficulté de fusion de modalités se répercute sur des stades plus élevés, lors de jugements plus complexes comme de la reconnaissance identitaire ou émotionnelle.

Ainsi nous nous sommes demandés si ces patients étaient capables d'unifier des informations redondantes provenant de la voix et des visages. De plus, lorsque les informations provenant d'une modalité sensorielle sont ambiguës, sont-ils capables d'extraire les informations d'une autre modalité afin de prendre une décision correcte? De plus, nous savons que les visages sont des stimuli qui captent notre attention, et attirent notre regard plus que tout autre stimulus visuel [40]. De ce fait, à travers cette expérience nous nous attendons à observer un fort effet de l'ajout d'un visage lors de tâche de reconnaissance. Au vu des troubles du spectre de l'autisme présent dans le SPW [111], cet effet de l'ajout d'un visage pourrait se révéler être moindre que dans une population saine.

C'est afin de répondre à ces questions que nous avons développé une expérience de reconnaissance du genre et des émotions suivant deux modalités. Les stimuli présentés étaient soit auditifs, soit audiovisuels et variaient en ambiguïté. De plus, la présentation s'opère alors en deux conditions : l'image et le son sont congruents ou bien l'image et le son sont incongruents.

## 7.3.2 Méthodologie

### Participants

Nous avons recruté 28 patients atteints du SPW que nous avons comparés à une population saine composée de 30 sujets. L'ensemble des patients ont été évalués durant leur séjour au sein de l'hôpital d'Hendaye soit dans une pièce calme, soit directement dans la chambre du patient quand celui-ci ne pouvait pas se déplacer. Sur ces 28 patients, 18 ont été diagnostiqués comme ayant une délétion (les deux types confondus) et 7 comme ayant une disomie maternelle. Deux patients avaient une translocation et un patient n'avait pas eu son génotypage complet.

Population	Age	Sex		<b>Total</b>	FSIQ
	Mean(SD)	M	F		Mean(SD)
PWS	30.3 (6.99)	13	15	<b>28</b>	55.4 (6.5)
TD	25.9 (5.48)	13	17	<b>30</b>	
DEL	30.4 (5.89)	7	11	<b>18</b>	55.5 (6.63)
UPD	31.4 (9.56)	3	4	<b>7</b>	56.3 (7.59)

TABLE 7.5 – *Table descriptive des populations expérimentales lors des expériences voix/visages de reconnaissance du genre et des émotions . 28 patients avec un SPW ont été comparés à un groupe de 30 sujets contrôles.*

En ce qui concerne la population contrôle, elle a été recrutée en deux temps. D'abord un sous-groupe de 24 sujets contrôles appariés, au niveau du groupe en âge et en genre à la population des patients. Puis 6 participants supplémentaires ont été recrutés afin d'augmenter le pouvoir statistique au moment de l'analyse. Il faut noter toutefois que la population finale des participants sains a un âge qui est significativement inférieur à celui des patients (Mann et Whitney Test,  $p < 0.05$ ).

### Protocoles expérimentaux

Deux tâches ont été proposées aux participants de cette étude. Ces deux tâches sont similaires dans la construction, seul varie la consigne. La consigne donnée au participant était d'indiquer si la personne était un homme ou une femme (reconnaissance du genre), ou si la personne exprimait de la joie ou de la tristesse (reconnaissance des émotions). Nous n'orientons pas le participant vers une modalité en particulier et il avait le choix en condition bimodale, d'opter pour une réponse au son ou à l'image. Ces deux tâches ont été présentées en deux blocs distincts et les participants commençaient par l'une ou par l'autre de façon aléatoire.

L'expérience consistait en la reconnaissance du genre ou de l'émotion en uni (auditif A) ou bimodalité (audiovisuel AV). Les stimuli étaient présentés soit uniquement en auditif (sons vocaux), soit accompagnés d'une présentation visuelle (visages). Au total le participant avait à répondre à 99 présentations divisées comme suit :

- 33 stimuli vocaux (3 répétitions de chaque son du continuum de 11 niveaux)
- 33 stimuli audiovisuels congruents (3 répétitions pour chaque son avec le visage correspondant)
- 33 stimuli audiovisuels incongruents (3 répétitions pour chaque son avec le visage opposé)

Les présentations se faisaient de façon aléatoire. Le temps interstimuli était de 2 secondes et était symbolisé par l'apparition d'une croix de fixation. Chaque expérience (genre et émotion) se divisait en 3 blocs durant lesquelles le participant avait le choix de faire ou non une pause. Pour donner sa réponse, le participant n'avait pas de limite de temps.

Deux banques de sons ont été utilisés pour ces expériences. Pour le genre les sons avaient une durée fixe de 500 ms et représentaient un homme ou une femme disant le phonème "ah". Afin de créer le continuum de sons d'une voix très féminine à une voix très masculine, le pitch et le timbre [263] de chaque son ont été modifiés afin de créer un continuum de 11 sons, avec un pas de 10% entre chaque son.

Pour les émotions, les sons avaient une durée variable entre 1 et 1.4 secondes. Il s'agissait d'un homme qui répétait le phonème "ah". Le changement de rythmicité permettait ainsi de passer d'une voix heureuse à une voix triste. Le morphing des sons a permis de créer un continuum de 11 sons allant de la joie à la tristesse. Comme pour le genre, le pas était de 10%. L'ensemble des stimuli provenaient d'une banque de sons développée par l'équipe de Pascal Belin.

Pour la condition audiovisuelle, deux images différentes, soit une d'un homme et une d'une femme, soit une image de visage joyeux ou triste, ont été présentées. Ces images ne démontraient aucune ambiguïté, pouvant être considérées comme les extrêmes du continuum. À chaque niveau de continuum sonore, une des deux images était proposée.

Les sons étaient présentés à une intensité identique de 60dB pour chaque participant à l'aide d'un casque (Sennheiser HD 280 pro). Les images ont été présentées au centre d'un écran de 17 pouces de définition 1920x1080p. Afin de donner leurs réponses, les patients utilisaient un clavier adapté avec des indices de couleur qui avaient été placés sur deux touches du clavier et des pictogrammes étaient collés afin que les patients se souviennent de la consigne. Avant le lancement de l'expérience, un ou plusieurs entraînements étaient effectués avec les patients. Le test ne démarrait que lorsque la consigne était parfaitement assimilée.

## Analyse des résultats

Afin de comparer les temps de réaction ainsi que les gains entre nos deux populations et en fonction des différentes conditions, nous avons construit un modèle linéaire généralisé à effets mixtes. Nous avons mis en variables dépendantes les temps de réaction ou les gains et nous avons étudié l'interaction entre groupe (patients, contrôles) et condition (auditif, congruent, incongruent). Nous faisons varier le groupe et les participants dans la partie aléatoire du modèle.

Nous avons utilisé pour la représentation de nos données une fonction de régression sigmoïdale : la "four parameter logistic regression". Ce modèle de régression est particulièrement efficace dans la gestion des données biologiques et immunochimiques entre-autre. Elle peut néanmoins s'appliquer à n'importe quel type de données non linéaires sigmoïdales. Cette régression, comme son nom l'indique est constituée de 4 paramètres qui permettent au mieux de donner une approximation aux résultats (principe du fitting). L'équation est la suivante :

$$y = d + \frac{a - d}{1 + \left(\frac{x}{c}\right)^b} \quad (7.2)$$

**y** est la variable dépendante, donc celle que l'on mesure

**x** est la variable indépendante (dans le cas présent, le niveau du continuum auditif)

**a** valeur minimale qui peut être obtenue (au niveau 0 du continuum)

**b** pente de Hill de la courbe (qui est liée à la pente de la courbe au point c)

**c** point d'inflexion (c'est-à-dire le point sur la courbe en forme de S entre a et d)

**d** valeur maximale qui peut être obtenue (au niveau 10 du continuum)

Lorsque nous avons conduit notre analyse par la notion de congruence/incongruence, nous n'avons pas considéré les résultats à 50% du continuum auditif. En effet, à ce niveau de continuum, il n'y a ni congruence ni incongruence avec le stimulus visuel, puisque nous sommes à la moitié du continuum.

Enfin pour définir les profils de modalité, c'est-à-dire, sur quel canal perceptif le participant s'est basé pour répondre, nous avons calculé un index de préférence. Cet index a été construit en prenant les performances en condition d'incongruence par rapport à la modalité auditive. Puis l'ensemble de ces performances ont été moyennées, les scores au dessus de 55% définissent le profil visuel et les scores en-dessous de 45% ; les profils auditifs. Ensuite les proportions de participants dans chaque profil ont été comparées à l'aide d'un test de comparaisons des proportions sous R (pour plus d'informations je renvoie le lecteur à cet article [252]). Il s'apparente à un test du Chi square et indique si les proportions sont différentes entre deux conditions ou entre deux groupes.

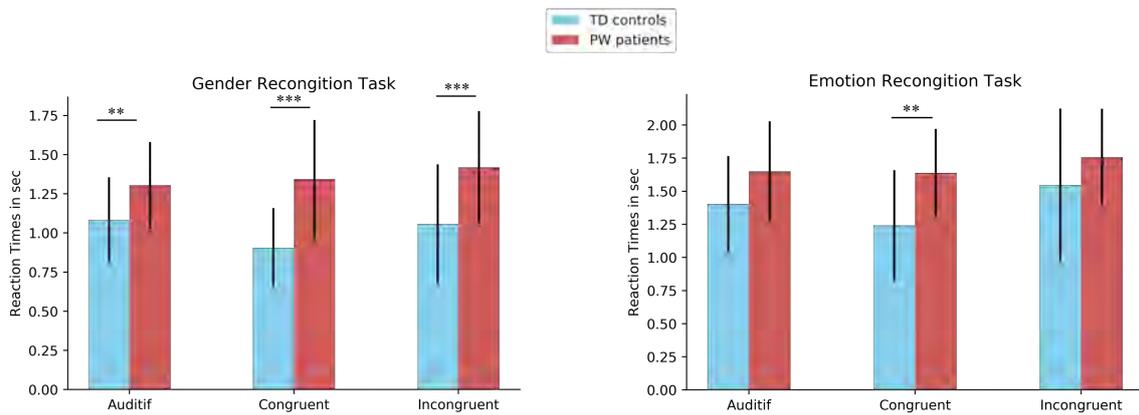


FIGURE 7.9 – Graphiques des temps de réponse pour chaque test et pour chaque population. Les résultats de la population contrôle sont en bleu, ceux de la population de patients en rouge. Les barres noires renvoient les déviations standards. \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

### 7.3.3 Résultats

Nous avons choisi d'exclure de l'analyse 4 patients qui ont rencontré des difficultés de compréhension et d'exécution de la tâche malgré un entraînement préliminaire. Les résultats qui vont suivre portent sur une population finale de 24 patients atteints du SPW.

#### Temps de réaction

La première étape de l'analyse porte sur les temps de réaction dans les différentes conditions, auditive, audiovisuelle congruente et audiovisuelle incongruente. La Figure 7.9 illustre les résultats obtenus, pour la tâche de reconnaissance du genre (à gauche) et pour la tâche de reconnaissance des émotions (à droite).

Nous pouvons constater que les patients sont plus lents à donner leurs réponses que les sujets sains, surtout dans la tâche de reconnaissance du genre. Pour l'expérience avec les émotions, seule en condition audiovisuelle congruente, les patients sont significativement moins rapides que les sujets sains (Figure 7.9). La longueur des stimuli auditifs pourrait expliquer en partie ce résultat, puisque les stimuli sonores émotionnels étaient plus longs que les autres sons, ce qui pourrait ralentir la prise de décision des sujets sains et lisser la différence de temps de réaction entre les deux populations.

#### Continuum

**Auditif seul** : Tout d'abord, nous nous sommes intéressés aux performances de reconnaissance brutes, en condition unimodale, donc en condition auditive. Nous avons comparé les pourcentages de réussite entre les deux groupes, et pour chaque niveau

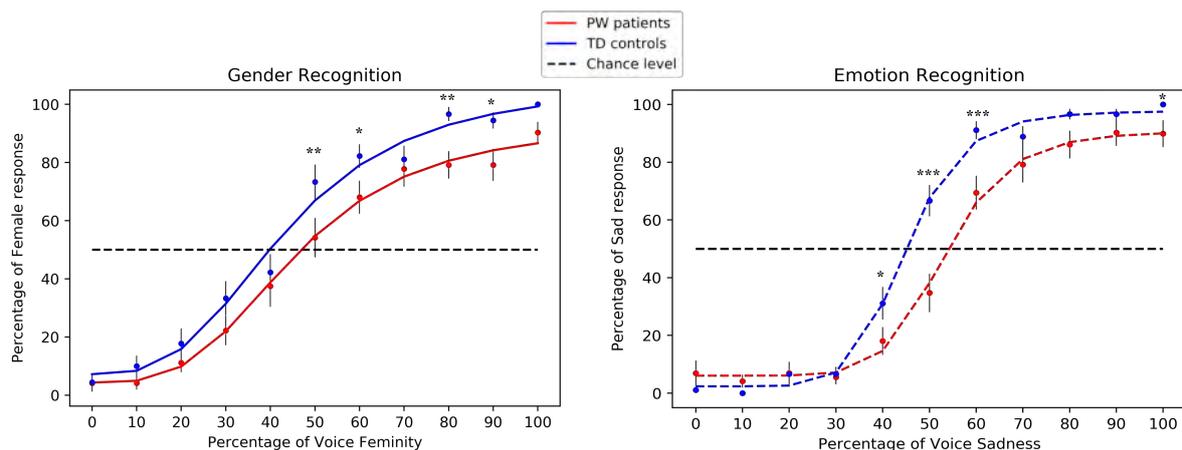


FIGURE 7.10 – Courbes des performances de reconnaissance en modalité auditive seulement. En bleu sont représentées les performances des sujets sains et en rouge celles des patients. Les barres noires indiquent les déviations standards. \* $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$ .

du continuum. Nous ne retrouvons aucune différence significative aux extrema pour la tâche de reconnaissance du genre (PW0 = 95.5%, TD0 = 95.8% et PW100 = 90.3%, TD100 = 100%). Nous avons, tout de même, à certain niveau du continuum, les performances des patients qui sont statistiquement plus faibles que celles des sujets sains (Figure 7.10).

Ensuite, en ce qui concerne les performances auditives à la reconnaissance des émotions, l'analyse par modèle linéaire mixte révèle que les performances sont similaires entre sujets contrôles et patients pour la reconnaissance de la joie (niveau 0 du continuum, Figure 7.10). Cependant, nous montrons que les performances en reconnaissance vocale de la tristesse sont déficitaires chez les patients (PW100 = 88.9%, TD100 = 100%,  $p < 0.05$ , Figure 7.10).

Dernièrement, si l'on regarde au niveau d'ambiguïté maximale, c'est-à-dire, à 50% du continuum, les performances entre patients et contrôles sont nettement différentes que ce soit pour la reconnaissance du genre que pour la reconnaissance des émotions (genre : PW50 = 54.2%, TD50 = 73.3%,  $p < 0.01$  ; émotion : PW50 = 34.7%, TD50 = 66.7%,  $p < 0.001$ , Figure 7.10). Ces résultats peuvent indiquer que les participants sains ont des biais de réponse. En effet, à 50% du continuum, on pourrait s'attendre à ce que les réponses soient données au hasard, donc au niveau de la chance. Or, les sujets sains sont au-delà du niveau de la chance. En cas d'incertitude, les sujets sains vont donc préférentiellement répondre femme ou tristesse.

**Effet du visage** : Dans un deuxième temps, nous avons estimé l'effet de la présentation du visage sur les réponses des participants. Pour ce faire nous avons comparé

les performances en condition purement auditive aux performances en condition d'incongruence. L'analyse par modèle linéaire mixte nous a permis de dégager un effet très fort de continuum et de condition pour les deux groupes de participants ( $p < 0.001$  dans tous les cas). En utilisant un test post-hoc nous avons pu comparer les performances auditives avec celles obtenues pour la condition audiovisuelle incongruente par niveau de continuum.

Pour l'expérience de reconnaissance du genre, l'effet de l'ajout d'un visage est très fort pour la population contrôle. À chaque niveau de continuum, la différence entre les performances auditives et la condition incongruente est toujours significative ( $p < 0.001$ , Figure 7.11.A). Lorsque des visages sont présentés en même temps que des sons, alors les réponses des participants sains se tournent majoritairement vers les visages. En effet, les réponses au niveau 0% de féminité en condition incongruente (courbe bleue) sont au delà des 50% de réponses "femme", c'est-à-dire que les sujets ont préféré indiquer le genre porté par le visage que celui porté par la voix. Le même effet est observé à l'autre extrémité du continuum (à 100% de féminité) où les réponses sont également préférentiellement choisies en fonction du genre du visage et non de la voix (40% de réponse femme à 100% de féminité, Figure 7.11.A).

Pour le groupe des patients, bien que significatif, l'effet est moindre. Alors que dans la population saine, les pourcentages de réponse "femme" à 0% de féminité étaient supérieurs à 60%, ils ne sont qu'à peine de 20% pour les patients. Suite au test post-hoc (pairwise), il apparaît que les effets les plus puissants s'échelonnent du niveau 10% au niveau 60% de féminité (Figure 7.11.A). Il semblerait donc que les patients sont moins impactés par la présentation du visage, qui n'influencent que très peu leurs choix de réponse. Ces patients privilégient les réponses sur la modalité auditive principalement.

Pour les émotions, il s'avère que dans le groupe des sujets contrôles, sur l'ensemble des niveaux du continuum, les performances en condition d'incongruence sont significativement différentes de celles en condition auditive (Figure 7.11.B). Néanmoins, comparé à la tâche de reconnaissance du genre, la présence du visage impacte toujours les réponses mais de façon moins puissante (à 0% de tristesse, les réponses en condition incongruente sont d'environ 40% de "tristesse", Figure 7.11.B). Ainsi, contrairement à la tâche du genre, les réponses ne sont pas données majoritairement en fonction de l'émotion du visage.

Pour le groupe des patients, seuls les niveaux de continuum 1, 2, 8, et 10 (qui correspondent à 0, 10, 90 et 100% de tristesse) ne démontrent pas de significativité. De plus, l'effet du visage est de nouveau restreint. Les patients semblent être focalisés sur la condition auditive, et évitent les visages qui n'influencent que très sporadiquement les réponses (Figure 7.11.B).

**Profils** : Comme nous l'indiquions dans la description des expériences, le participant avait le choix dans la modalité qu'il préférait afin de répondre. Par conséquent, nous

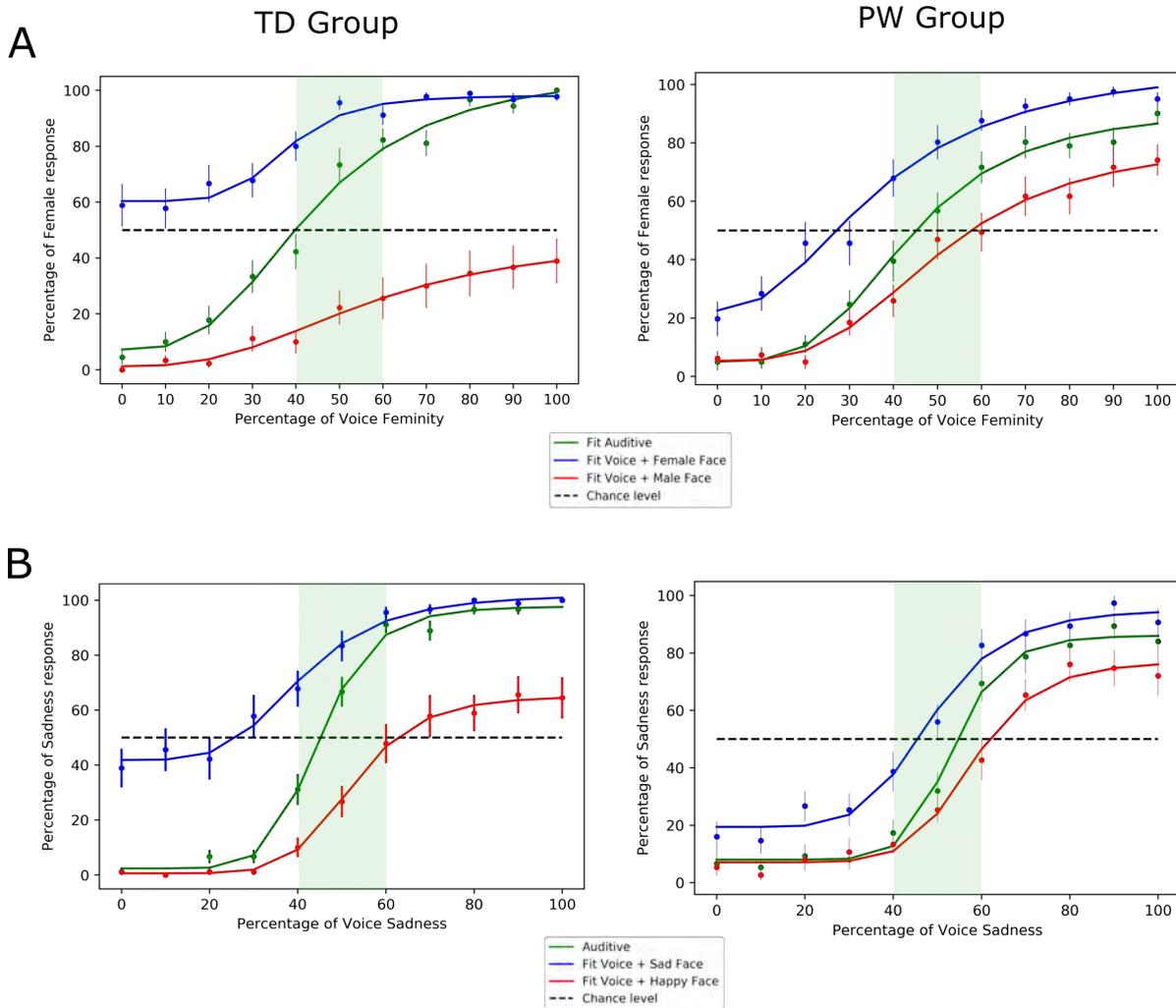


FIGURE 7.11 – Ces courbes représentent les performances de reconnaissance en fonction du niveau de continuum, en condition auditive (courbe verte) et les deux conditions audiovisuelles (courbes en bleu et rouge). A : courbes des résultats obtenus dans la tâche de reconnaissance du genre. La courbe bleue est obtenue en prenant les performances en condition auditive et avec une présentation d'un visage féminin. La rouge est obtenue en prenant les performances en condition auditive plus un visage masculin. B : courbes des résultats obtenus dans la tâche de reconnaissance des émotions. La courbe bleue est obtenue en prenant les performances en condition auditive avec une présentation d'un visage exprimant tristesse. La rouge est obtenue en prenant les performances en condition auditive plus un visage exprimant la joie. Chaque point représente la moyenne exprimée en pourcentages des performances de réussite et les barres correspondent à l'erreur standard.

avons cherché à identifier les différents profils en fonction de la modalité choisie. Grâce à la table 7.6, nous pouvons constater que les patients avec un SPW présentent davantage de profils auditifs que les sujets contrôles. Par exemple, ils sont 83.3% à privilégier la modalité auditive pour la tâche de reconnaissance des émotions alors qu'ils sont, en proportion, moitié moins dans le groupe contrôle. Pour la tâche de reconnaissance du genre, bien que nous n'atteignons pas la significativité, il y a en proportion, plus de patients qui se basent sur la modalité auditive que sur la modalité visuelle (Table 7.6).

	Genre				Emotion			
	V	A	Chi <sup>2</sup>	p value	V	A	Chi <sup>2</sup>	p value
TD Controls	63.3%	30%	5.42	0.02	40%	43.3%	1.44e <sup>-30</sup>	1
PW patients	29.1%	58.3%	3.05	0.08	12.5%	83.3%	21.37	<0.001
	Chi <sup>2</sup> 4.94				Chi <sup>2</sup> 3.75			
	p value 0.03				p value 0.05			

TABLE 7.6 – Table qui présente les proportions en pourcentage de participants en fonction de leur profil, auditif ou visuel. Il a également été indiqué dans cette table les valeurs de Chi<sup>2</sup> et les p value des comparaisons entre profil (lecture horizontale) et entre groupe (lecture verticale). À noter que pour les comparaisons entre les deux groupes, nous n'avons considéré que les proportions de participants au profil visuel.

Il semblerait que les patients ne soient focalisés que sur une modalité, en majorité l'auditive et ignorent la présentation de visages. Néanmoins, lorsque le stimulus auditif ne permet pas d'être certain de la réponse, les patients parviennent tout de même à extraire des informations du visage présenté. En effet, nous retrouvons une modulation des réponses suite à la présence d'un visage (en particulier en condition d'incongruence), et cette modulation est particulièrement forte chez les patients au niveau de l'ambiguïté.

## Gains visuels

Les gains multimodaux ont été calculés par rapport aux temps de réaction. Nous avons soustrait les temps de réaction auditifs aux temps de réaction en bimodalité que nous avons pondérés par les temps de réaction en condition auditive. Ils sont exprimés en pourcentage, et ce sont sur ces valeurs qu'a été appliquée l'analyse statistique.

La Figure 7.12 illustre ces gains pour les deux conditions audiovisuelles, à savoir en condition de congruence et d'incongruence. Les sujets sains démontrent un fort gain de vitesse par l'ajout de la stimulation visuelle en condition congruente par rapport à la condition incongruente (Genre : MSGcong = 15.3%, MSGincog = 2.41%, p<0.001, Emotion : MSGcong = 12.25%, MSGincog = -8.16%, p<0.001). Lorsque les présentations visuelle et auditive véhiculent des informations similaires, on observe alors un effet facilitateur chez les sujets sains. Cet effet disparaît lorsque les informations sont discordantes (en condition incongruente), voire peu ralentir les sujets sains, notamment

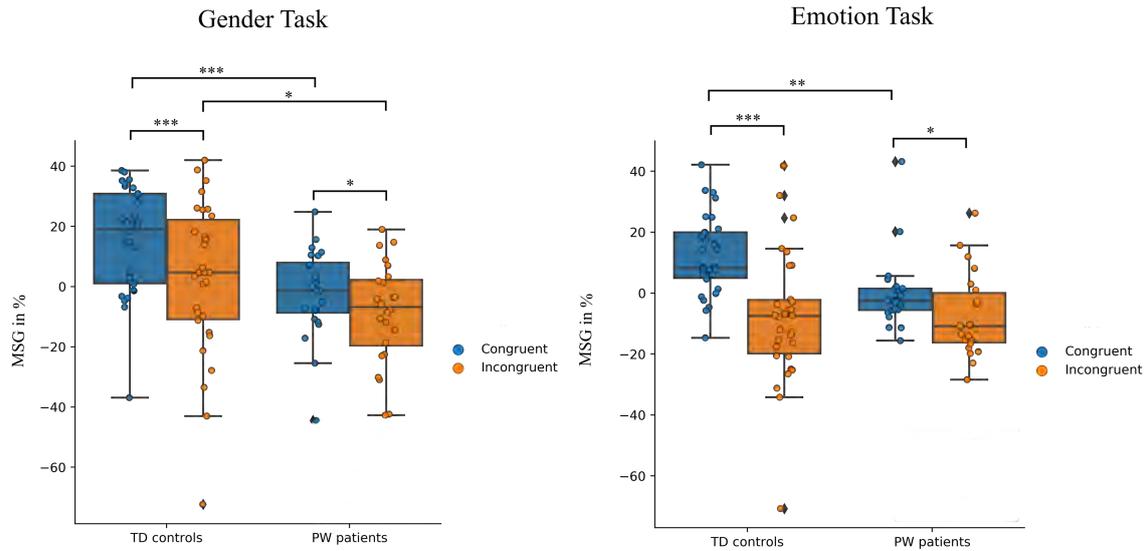


FIGURE 7.12 – Graphe des gains en pourcentage, illustrés par la médiane et les différentes quartiles. Ces gains ont été calculés en considérant les temps de réaction en bimodalité (visages et voix) par rapport aux temps de réaction unimodaux (voix). \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

lors de la reconnaissance des émotions.

Pour les patients avec un SPW, en condition de congruence, les gains sont très faibles, voire nuls (Genre :  $MSG_{cong} = -2.36\%$ , Emotion :  $MSG_{cong} = -0.23\%$ ). Ce résultat indique que l'effet facilitateur de la condition congruente n'est pas présent chez ces patients. Par ailleurs, la condition d'incongruence semble ralentir ces patients car nous relevons une différence significative avec la condition de congruence audiovisuelle ( $p < 0.05$ , Figure 7.12).

Enfin, lorsque nous comparons les deux populations de participants, il apparaît que les sujets sains bénéficient d'une facilitation des présentations des visages (en congruence), ce qui n'est pas observable chez les patients ( $p < 0.001$  pour la reconnaissance du genre, et  $p < 0.01$  pour la reconnaissance des émotions).

Ces résultats confirment que les participants sains sont grandement influencés par la présentation des visages, que ce soit de façon négative (en condition d'incongruence), ou de façon positive (accélération des temps de réponse en condition de congruence). Ils confirment également que les patients n'utilisent pas nécessairement les informations visuelles disponibles, en l'occurrence des visages afin de clarifier les voix qui sont ambiguës.

### 7.3.4 Discussion intermédiaire

Cette expérience de reconnaissance en bimodalité apporte de nouvelles perspectives et de nouveaux résultats. Nous avons montré que les patients avec un SPW n'intégraient pas des informations redondantes lors d'une simple tâche de détection. Dans cette étude, la consigne demande une analyse plus poussée des informations auditives et visuelles. Il s'avère que ces patients ne sont focalisés que sur une seule modalité. L'ajout d'une image de visage ne modifie pas (ou très peu) leurs réponses. Les patients se comportent comme si ils évitaient, ou ne prenaient pas en compte les informations faciales. En outre, nous avons mis en évidence que les patients SPW affichaient des performances de reconnaissance du genre très bonnes, et que seule la reconnaissance de la tristesse se trouve être légèrement affectée.

Dans un premier temps, nous avons montré que les patients étaient très bons à reconnaître le genre sur la modalité auditive. De plus, la joie est très bien reconnue, seule la reconnaissance de la tristesse est légèrement déficitaire. Dans la littérature, les patients SPW sont décrits comme étant davantage déficients dans les tâches auditives que dans les tâches visuelles [62]. Dans notre étude, les performances en condition auditive sont dans la norme. Les performances de reconnaissance basée sur la modalité auditive, sont souvent dépendantes des capacités en mémoire de travail. Alors que la présentation d'une image est infinie, celle du son est brève, et il faut être en mesure de stocker toutes les informations en mémoire. Dans le cas du SPW, des troubles en mémoire de travail sont décrits [70]. Ainsi, les plus grands déficits dans les tâches auditives prêtés à ces patients, pourraient provenir des limites des ressources cognitives mises en jeu par les individus SPW et non d'un traitement auditif moins performant.

Par ailleurs, la reconnaissance des émotions varient selon l'émotion considérée. Ainsi, les patients reconnaissent parfaitement la joie mais éprouvent des difficultés à identifier la tristesse. Ce résultat est fréquent, puisque dans l'autisme ou dans d'autres populations pathologiques, la joie est l'émotion la mieux perçue [345], y compris dans le SPW [367]. Bien souvent ces études sont en condition visuelle, et reposent sur la reconnaissance d'émotion faciale. Dans notre étude, nous montrons que la reconnaissance vocale de la joie n'est pas déficitaire. Toutefois, ce dernier point nécessite d'être répliqué à l'aide d'un paradigme expérimental plus complexe, sur une autre population de patients.

Dans un deuxième temps, l'intérêt de cette étude était d'observer l'impact d'une présentation visuelle sur les réponses. L'ajout de la modalité visuelle n'a que peu d'effets sur les patients. Alors que la population saine est majoritairement influencée par l'ajout d'un visage, les patients semblent être focalisés sur la modalité auditive. Il est possible de se demander si le fait de rester concentré sur la modalité auditive est dû au fait d'éviter les visages ou de ne pas allouer d'attention à ces visages. En situation d'incongruence, les sujets sains vont utiliser la modalité sur la plus saillante, à savoir le

visuel et donc le visage. Lorsque l'analyse des informations se fait sur l'aspect temporel, la modalité auditive est priorisée [273]. Ce constat peut expliquer que la puissance de l'effet du visage dans la tâche de reconnaissance des émotions est diminuée. L'évolution de voix heureuses vers des voix tristes, dans notre étude, est essentiellement basée sur le paramètre temporel. Par conséquent, la modalité auditive est la plus appropriée dans cette condition.

Le fait que ces patients ne soient pas ou peu impactés par la présence de visages entraîne que ceux-ci ne bénéficient pas des informations véhiculées par le visage. Lorsque le choix est laissé aux sujets, les patients vont majoritairement rester focalisés sur la modalité auditive. Ceci est en opposition avec les stratégies des sujets sains, qui privilégient les visages pour effectuer la tâche. Donc, dans la population contrôle, reconnaître le genre ou les émotions, est plus aisé avec un visage qu'avec une voix. Par ailleurs, l'attention sélective sur un canal perceptif peut entraîner des difficultés lors du traitement des informations de l'environnement et lors d'interactions sociales. Si les patients n'accèdent pas aux informations faciales, ou les négligent, ils diminuent ainsi la quantité d'informations disponibles et réduisent, par conséquent, la compréhension de l'environnement. Cette stratégie peut conduire, *in fine*, aux troubles des interactions sociales causés par manque de compréhension des signaux faciaux.

En conclusion, quand plusieurs types d'informations sociales sont présentes, la population typique va privilégier les visages pour les tâches de reconnaissance. Les patients SPW vont ignorer les visages et se baser sur les indices vocaux. Bien qu'elle soit hautement informative, la voix est associée au visage ce qui permet de renforcer et de solidifier la perception des indices sociaux pour la prise de décision et l'adaptation des comportements. Ce ne sera que par la redondance des informations que le monde social et les échanges sociaux pour être idoines et adaptés.

## Points Clés du Chapitre

- *Discrimination de la voix humaine dans le SPW :*
  1. *Validation des anciens résultats de l'équipe avec un déficit de discrimination des voix dans le SPW*
  2. *Déficit de discrimination également retrouvé pour les sons de l'environnement*
  3. *Ralentissement global cognitif et moteur chez les patients (paramètres issus de l'HDDm)*
  4. *Déficit plus prononcé chez les patients UPD*
  
- *Catégorisation auditive :*
  1. *Priorité dans la catégorisation donnée aux sons vocaux*
  2. *Hiérarchie de catégorisation identique entre patients et sujets sains (Voix, Instrument, Environnement)*
  3. *Influence du QI sur les catégories : patients avec les QI les plus faibles n'utilisent pas les mêmes stratégies de catégorisation*
  4. *Plus grande variabilité des catégorisations dans le groupe des patients*
  5. *Catégorisation effectuée sur les propriétés sémantiques des sons*
  
- *Interactions Voix/Visages :*
  1. *Performances de reconnaissance (auditive) très bonnes chez les patients sauf pour la tristesse*
  2. *Fort effet de l'ajout d'un visage sur la perception de la voix dans le groupe contrôle qui est plus faible voire absent chez les patients*
  3. *Prédominance des profils auditifs dans le groupe de patients*
  4. *Les patients ignorent la présentation des visages et se focalisent sur les présentations auditives*

## Études du traitement des visages dans le Syndrome de Prader-Willi :

Les patients atteints du SPW, ont des déficits marqués dans de nombreux aspects cognitifs et sociaux parmi lesquels des interactions sociales atypiques sont fréquemment décrites. À l'heure actuelle, peu d'études mentionnent l'origine de ces troubles des interactions sociales. Le but de cette partie de thèse est de se focaliser sur les compétences perceptives des visages dans le SPW. Nous aborderons cette question via une approche globale, allant de la simple tâche de reconnaissance, en passant par des aspects plus perceptifs comme le traitement holistique et enfin en étudiant des niveaux de traitement plus élevés avec une tâche de catégorisation libre. De plus, nous nous sommes basés sur de nombreux travaux menés sur des patients souffrants de troubles du spectre de l'autisme (TSA). Cette approche nous est apparue pertinente de part les nombreux troubles du comportements présents dans le SPW qui peuvent être associés à ceux rencontrés dans les TSA.

En dernier lieu, les patients avec un SPW n'ont pas tous la même origine génétique puisque le syndrome peut être causé par une micro délétion paternelle ou bien par une disomie maternelle du chromosome 15. De nombreux travaux ont fait état de différences tant sur le plan cérébral que comportemental entre ces deux populations [110, 243]. Il nous est apparu important alors de différencier ces deux groupes lors de nos travaux. Nous avons donc procédé à une analyse complète en considérant à la fois le groupe SPW dans son ensemble, et à la fois l'origine génétique (délétion ou disomie) des patients quand cela était possible.

## 8.1 Reconnaissance des visages et des émotions

### 8.1.1 Hypothèses et Problématiques

Les signaux sociaux comme les voix et les visages sont des indices importants à détecter et à traiter avec succès afin d'interagir avec notre monde social de façon adaptée. Les réseaux cérébraux impliqués dans le traitement des visages et des voix ont été largement étudiés et impliquent un grand nombre de structures appartenant au cerveau social [165].

Notre intérêt pour les compétences sociales dans le SPW a été initié par le manque cruel d'étude portant sur ce sujet. Les quelques travaux qui ont été menés, en lien avec le traitement des visages et des émotions ne parviennent pas obtenir des résultats concourants [166, 196]. Néanmoins, tous s'accordent à dire que les patients SPW souffrent d'altérations du traitement des signaux de communication qui pourraient être à la base des faibles interactions sociales dans ce syndrome. Une étude de notre équipe a ainsi pu mettre en évidence une faiblesse dans la discrimination de la voix lors d'une tâche de choix forcé [298]. Ce résultats renforcent le déficit observé de ces patients dans les tâches impliquant la cognition sociale et argumentent en faveur d'une insuffisance sociale.

Par ailleurs, de nombreux troubles du spectre de l'autisme (TSA) sont décrits dans le SPW. La littérature sur les compétences sociales et le traitement des visages dans les TSA est riche et a apporté de nombreux résultats. À la lumière de cette large littérature, nous avons tenté d'appliquer ces approches aux patients avec un SPW. Ainsi, nous avons mis au point une simple tâche de reconnaissance des visages et des émotions, que nous avons adapté aux patients ayant un retard mental. De plus, l'exploration visuelle étant atypique dans l'autisme [204], nous avons, simultanément lors de la tâche de reconnaissance, enregistré les stratégies et les déplacements oculaires des patients atteints d'un SPW.

Enfin, nous avons considéré les deux types génétiques indépendamment dans notre étude. La fréquence des TSA est plus élevée dans la population UPD que dans la population DEL [176]. Comme dans l'autisme il a été rapporté des déficits de traitement des visages, nous nous attendons à ce que les patients UPD soient davantage déficitaires que les patients DEL.

Les objectifs de cette étude sont les suivants : i) compléter et approfondir nos données antérieures sur les signaux sociaux dans le SPW, ii) étudier les compétences de traitement des visages dans le SPW en analysant les stratégies oculomotrices, iii) comparer les compétences de reconnaissance des visages et des émotions entre les deux sous-types génétiques.

## 8.1.2 Méthodologie

### Participants

Nous avons inclus dans cette étude 39 patients ayant un SPW ainsi que 20 participants volontaires sains. Le groupe SPW est constitué de 15 hommes et 24 femmes avec une moyenne d'âge de 28 ans. La population SPW se divise en 2 groupes de 26 patients ayant une microdélétion paternelle et de 13 patients atteints d'une disomie maternelle. Les 2 populations de patients sont homogènes en termes d'âge, de QIt et de scores sociaux (les détails des populations sont consultables dans la Table 8.1).

L'évaluation des patients s'est déroulée en deux étapes. 11 d'entre eux ont été évalués au sein du centre de réhabilitation à l'hôpital Marin d'Hendaye, alors que les 28 autres patients ont été inclus dans le cadre d'un protocole de recherche et testés au laboratoire du CerCo.

L'étude a été approuvée par les comités d'éthique du Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse (CHU 13687203 de Toulouse, National EudraCT 201300437-33), et tous les participants ont donné leur consentement écrit préalable avant leur inclusion dans l'étude.

Population	Age	Gender		<b>Total</b>	IQ <sub>t</sub>	DBC
	mean(SD)	M	F		mean(SD)	
PWS	28.02 (8.03)	15	24	<b>39</b>	57.03 (10.2)	0.24 (0.12)
TD	24.1 (2.61)	8	12	<b>20</b>		
DEL	28.1 (7.4)	11	15	<b>26</b>	57.9 (10.37)	0.20 (0.14)
UPD	28.4 (9.7)	4	9	<b>13</b>	55.4 (10.15)	0.29 (0.09)

TABLE 8.1 – *Table récapitulative des populations testées. Au total nous avons recruté 39 patients atteints d'un SPW, 26 avec une délétion et 13 avec une disomie. Les résultats de ces patients ont été comparés à ceux de la population saine constituée de 20 participants. Les deux populations de patients ne diffèrent pas statistiquement l'une de l'autre, que ce soit sur le QIt, sur l'âge ou sur les scores au DBC\_A.*

### Protocoles expérimentaux

Nous avons adapté la tâche proposée aux capacités intellectuelles et cognitives des patients avec un SPW. Nous avons donné les instructions avant chaque test (c'est à dire avant le test de reconnaissance des visages et avant le test de reconnaissance des émotions). De plus, la test ne commençait pas avant que le patient n'ait parfaitement

réussi l'essai d'exemple.

*Tâche de reconnaissance des visages et des émotions* : Le participant devait reconnaître soit deux visages identiques, soit deux visages présentant la même émotion. Tout d'abord, le visage exemple apparaissait seul en haut de l'écran durant deux secondes. Ensuite, de façon simultanée, deux autres visages étaient présentés dans la partie inférieure de l'écran (le visage cible et le visage distracteur). À partir de ce moment là, le participant devait indiquer les deux visages similaires ou les deux visages ayant la même expression faciale. Pour ce faire, ils avaient à leur disposition un clavier réponse adapté (seulement deux touches étaient accessibles) afin de limiter le temps passé à regarder les touches du clavier. Enfin, nous n'avions imposé aucune limitation de temps pour répondre. Au total, 15 présentations différentes pour la reconnaissance des visages et 20 présentations pour la reconnaissance des émotions ont été proposées, en deux blocs distincts. À l'intérieur de chaque bloc, la présentation des visages se faisait de façon pseudo-aléatoire (suivant la méthode des carrés latin). Enfin, nous avons choisi 3 émotions de bases différentes : la joie, la tristesse et la peur/surprise (représentation globale des passations en Figure 8.1 A et B).

### Analyses statistiques

Parce que nos données ne suivent pas une distribution normale, nous avons utilisé la méthode dite du Bootstrap pour nos analyses statistiques. Cette méthode consiste à créer une distribution normale basées sur le ré-échantillonnage de nos propres jeux de données. Il s'agit donc d'une méthode d'itération basée sur le recueil de données réelles. Chaque données enregistrées aura été tirées puis remises 10 000 fois. Ensuite, grâce à la technique BCA pour "Bias Corrected and Accelerated Percentile", nous avons pu calculer les intervalles de confiance à 95% de notre distribution simulée. Nous considérerons une différence significative lorsqu'il n'y aura aucun chevauchement entre les intervalles de confiance de deux groupes.

Pour nos analyses de corrélation nous avons utilisé le test de Spearman. Ce test revoie un coefficient de corrélation ainsi que la valeur p correspondante. les corrélations ont été effectuées entre les différents score cliniques (FSIQ et le DBC\_A) et les performances aux tests. Il faut noter que nous avons seulement pu récolter 15 scores au DBC\_A sur les 39 patients inclus.

En dernier lieu nous avons utilisé une estimation bayésienne du modèle de diffusion (HDDm pour Hierarchical Drift Diffusion Model) [371]. L'explication de ce modèle et ses implications ont été décrites dans la paragraphe précédent sur la discrimination de la voix. Ce modèle indique qu'avant de donner une réponse, un participant doit accumuler un certain nombre d'évidences (indiqué comme le *seuil a*), et que cette accumulation se fait à une certaine vitesse, nommée *drift rate v*. De plus ce modèle prend également en considération les temps qui sont liés aux processus perceptifs et moteurs, nommé le

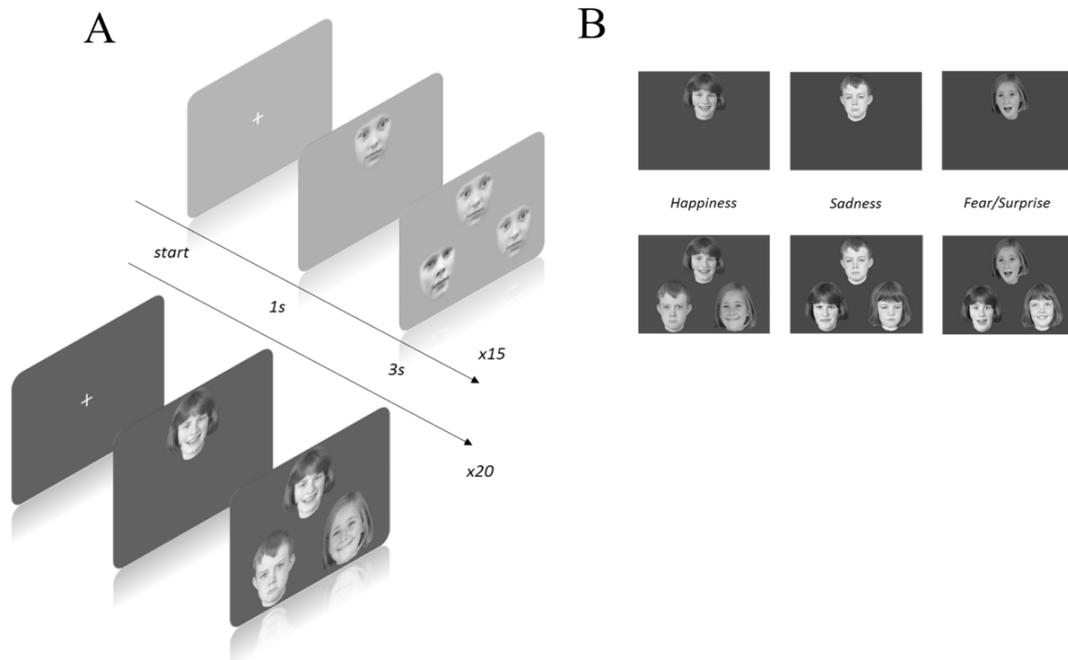


FIGURE 8.1 – Schéma des protocoles expérimentaux de cette étude ainsi que les stimuli utilisés. A : En haut la tâche de reconnaissance des visages durant laquelle durant 2 secondes le visage à reconnaître apparaît. Par la suite deux autres visages sont présentés et le participant doit indiquer quels sont les deux visages similaires. Au total 15 stimulations différentes sont présentées de façon pseudo-aléatoire. En bas, la tâche était d'indiquer quels étaient les visages qui présentaient une expression faciale similaire. Nous avons proposé 20 combinaisons différentes. B : images des visages exprimant les trois émotions utilisées, la joie, la tristesse et la peur ou la surprise.

*nondecision time t*. Ce temps correspond la vitesse de détection du stimulus présenté et du temps nécessaire pour initier la commande motrice de la réponse. Enfin, il est possible aussi d'avoir un a priori sur la prochaine présentation, qui est symbolisé par *z* le *biais*. De ce fait, le participant peut s'attendre à donner une réponse particulière et donc sera plus rapide à répondre. Ainsi le temps de réaction peut s'illustrer par une combinaison de ces quatre paramètres :

$$RT = a(\text{seuil}) + v(\text{vitesse}) + t(\text{perception/action}) \quad (8.1)$$

## Résultats

Dans un premier temps nous avons analysé les temps de décision avant de donner une réponse ainsi que les pourcentages moyens de réussite. Cette analyse s'est faite en fonction du type de la tâche (visage ou émotion) et fonction du sous-type génétique des patients.

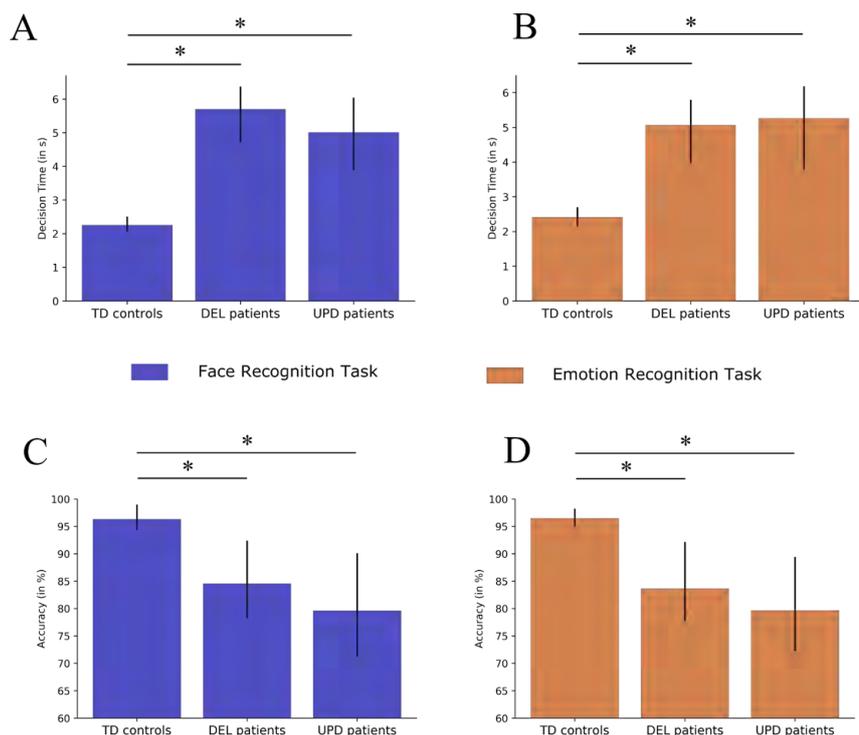


FIGURE 8.2 – Performances obtenues lors des tests de reconnaissance des visages et des émotions. A : temps de décision moyens lors de la tâche de reconnaissance des visages présentés avec les IC95. B : temps de décision moyens lors de la tâche de reconnaissance des émotions présentés avec les IC95. C : pourcentages de réussite moyens avec les IC95 lors de la reconnaissance des visages. D : pourcentages de réussite moyens avec les IC95 lors de la reconnaissance des visages. Les astérisques représentent une différence significative entre deux groupes à  $p < 0.05$ .

Les participants sains ont des temps de décision courts (2.1 sec). Les patients SPW obtiennent des temps de décision deux à trois fois plus longs que ceux de la population saine (RTDEL = 5.4 sec, RTUPD = 5.2sec). Enfin, nous notons aucune différence statistique des temps de décision entre les deux types de tâche pour chaque population (Figure 8.2.A et B).

Pour les performances de reconnaissance, il s'avère que cette tâche est une tâche simple puisque les sujets sains obtiennent des pourcentages de reconnaissance proche du maximum (Visage : 96.3%, Emotion : 96.5%). Malgré cette relative facilité, les patients avec un SPW ont des difficultés à reconnaître deux visages identiques ou deux visages qui expriment la même émotion (Figure 8.2.C et D). En effet, que ce soit pour les patients DEL ou les patients UPD, nous retrouvons une différence significative des performances de reconnaissance avec celles de la population typique. Nous pouvons, de

plus, constater que les patients UPD ont tendance à être encore moins performants que les patients DEL (UPD : Visage : 79.6%, Emotion : 79.7%). Par ailleurs, nous ne relevons pas d'effet de la tâche, les performances étant identiques entre les deux expériences.

Dans un deuxième temps, nous avons corrélé les scores cliniques aux performances totales. Une très faible corrélation est retrouvée entre les performances et les valeurs de QIt ( $\rho = 0.33$ ,  $p = 0.09$ ), ce qui signifie que les performances obtenues ne sont pas à mettre en lien avec le retard mental de ces patients (qui sont identiques entre les deux sous-types génétiques). De plus nous ne retrouvons pas de lien entre les scores au DBC\_A et les pourcentages de réussite.

Ensuite, nous avons voulu apporter des aspects cognitifs aux prises de décision et aux performances obtenues. Pour ce faire nous avons utilisé l'estimation bayésienne du modèle de diffusion.

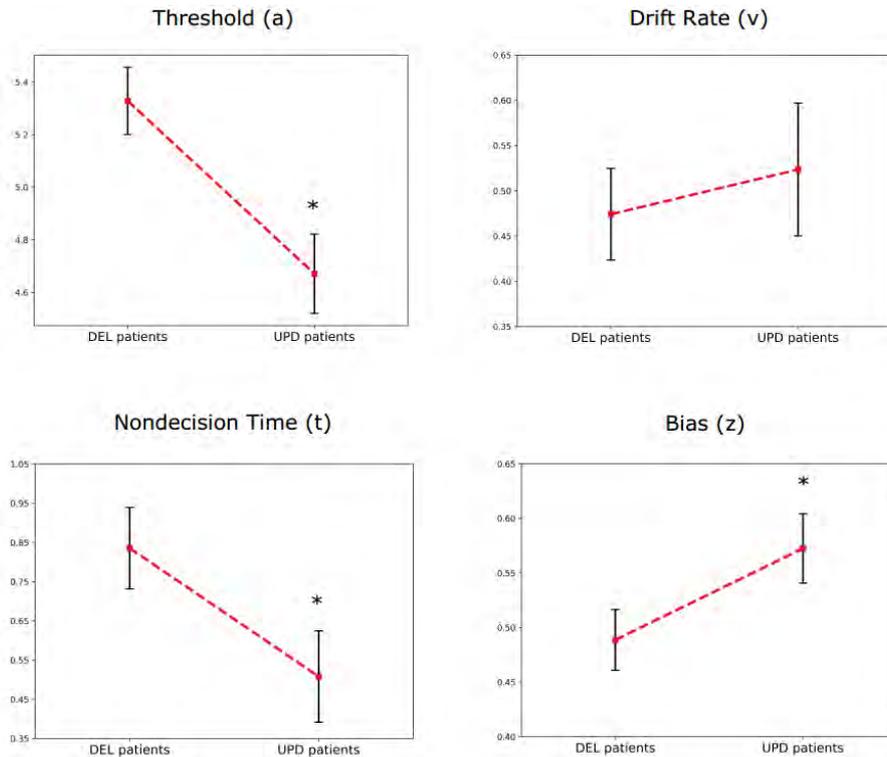


FIGURE 8.3 – Résultats obtenus pour les 4 paramètres accessibles par l'utilisation de l'estimation bayésienne du modèle de diffusion, à savoir le seuil ou threshold (a), la vitesse ou drift rate (v), le temps de perception/action ou nondecision time (t) et le biais (z). Ne sont présentés ici, que les résultats de la comparaison entre les patients DEL et les patients UPD. L'astérisque renvoie une différence significative du paramètre entre les deux populations.

Ce modèle ne permet pas de directement comparer à la fois le groupe de patients

dans son ensemble avec les participants sains et ensuite de comparer les sous-types génétiques entre eux. Nous avons donc procédé en deux étapes. Nous avons d'abord comparé tous les patients avec un SPW à la population contrôle. Puis, dans un modèle séparé, nous avons comparé les deux sous-types génétiques entre eux. La première comparaison nous a montré que les patients avec un SPW étaient différents dans tous les paramètres du modèle. Ils ont un seuil de réponse plus élevé qui indiquent qu'ils ont besoin de plus d'informations ( $a = 5.76$ ). Ils ont une pente plus faible qui correspond à une vitesse d'intégration des informations plus lente ( $v = 0.62$ ) que la population contrôle. Par ailleurs ils ne sont pas biaisés vers la bonne réponse ( $z = 0.39$ ) et démontre une lenteur dans l'exécution motrice ( $t = 0.84$ ).

Lorsque l'on a comparé les deux sous-types de patients, nous avons trouvé que les patients DEL ont un seuil plus élevé que les patients UPD, ce qui signifie qu'ils ont besoin de plus d'informations avant de donner leur réponse (Figure 8.3). De plus, les patients UPD démontrent un léger biais dirigé vers la bonne réponse, qui n'est pas présent dans la population DEL (respectivement  $z = 0.57$  vs  $z = 0.49$ , c'est à dire au niveau de la chance). La réponse motrice est plus lente chez les patients UPD que chez les patients DEL. Enfin nous n'avons pas retrouvé de différences entre les vitesses d'accumulation des deux sous-types génétiques (Figure 8.3). Ces résultats suggèrent que les deux populations diffèrent en termes de stratégies cognitives pour la prise de décision, c'est-à-dire pour indiquer les deux visages identiques et les deux visages qui expriment une émotion commune.

## 8.2 Exploration visuelle

Durant les tâches de reconnaissance des visages et des émotions qui ont été décrites précédemment, nous avons enregistré le déplacement oculaire des patients avec un SPW. De plus nous avons proposé aux participants de courtes séquences sociales dynamiques issues du film "Qui a peur de Virginia Woolf".

### Enregistrements en Eye Tracking

Nous avons analysé durant les tâches de reconnaissance les déplacements oculaires des participants. Nous avons abordé notre approche en deux temps : tout d'abord, nous nous sommes intéressé aux stratégies exploratoires pour effectuer la tâche. Ainsi, nous avons calculé le temps passé sur chacun des visages présentés (exemple, cible et disc-tacteur) par rapport au temps total de fixation en quantifiant chaque point fixation sur chaque visage divisé par le nombre total de points de fixation. Puis nous avons analysé les déplacements oculaires entre les 3 différents visages à l'écran, que nous avons appelé ici "saccades". Il s'agit d'un aller-retour entre deux visages, sans prendre en considération la direction du mouvement oculaire. De ce fait, 3 combinaisons sont possibles : des mouvements entre le visage en exemple et la cible, entre le visage en exemple et le

distracteur et enfin entre le visage cible et distracteur.

Ensuite, nous avons utilisé une approche via l'utilisation et la définition d'aires d'intérêt. Sur chaque visage nous avons défini au préalable 3 AOIs : l'aire des yeux (séparée en œil droite et gauche), l'aire du nez et l'aire de la bouche (Figure 8.4 A). Pour calculer le pourcentage de fixation dans chaque aire d'intérêt, nous avons considéré une fixation comme une succession d'au moins 3 points enregistrés, soit une fixation d'environ 50ms. Puis ce nombre de fixations dans chaque AOI est divisé par le nombre total de points de fixation dans l'ensemble des AOIs.

Par ailleurs, dans cette étude nous avons enregistré les comportements oculaires via deux type d'eyetracker différents. Au sein de l'hôpital marin d'Hendaye, nous avons utilisé un Mirametrix cadencé à 60Hz et les vidéos enregistrées ont ensuite été traitées par un découpage vidéo en utilisant Matlab. Au sein du laboratoire CerCo, les expériences ont été menées en utilisant un Tobii X260. Il faut préciser que nous avons analysé séparément les données obtenues par les deux types d'eyetracker. Comme nous n'avons pas rapporté de différences significatives entre les deux appareils, nous avons groupé les données ensemble.

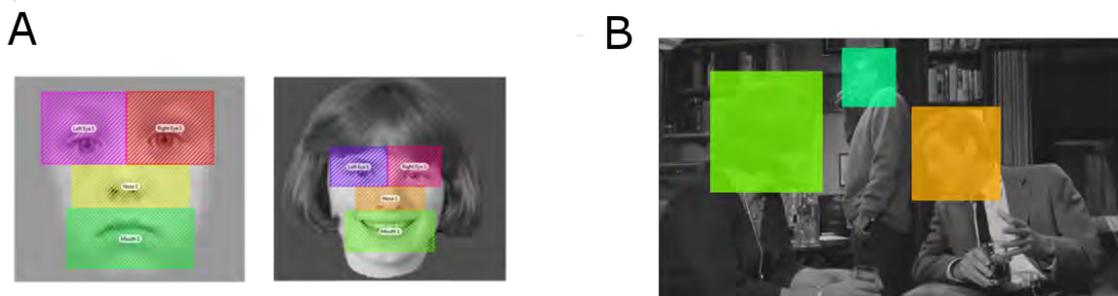


FIGURE 8.4 – Schéma explicatif des aires d'intérêt qui ont été définies pour l'analyse des stratégies oculaires. A : Aires d'intérêt lors de la tâche de reconnaissance des visages à gauche et des émotions, à droite. B : Exemple des aires d'intérêt délimitées pour la première partie de la première séquence audiovisuelle. Seule l'aire totale de l'écran ne figure pas sur cette représentation.

## Vidéos

En complément des enregistrements effectués lors de la tâche de reconnaissance, nous avons proposé aux participants de courtes séquences vidéos. Ces séquences, issues du film "Qui a peur de Virginia Woolf", ont déjà fait l'objet d'une étude en eyetracker en 2002 [204] sur une population d'adolescents avec autisme. Elles ont été choisies du

fait des nombreuses interactions sociales entre les personnages.

Les participants avaient comme consigne de regarder librement les séquences vidéos, sans instructions plus précises. Afin de nous assurer que les participants étaient concentrés sur la séquence vidéo, nous avons posé une question à la fin de chaque séquence (Combien de personnages y-avait-il? ; Qu'est-ce que mangeait la femme dans cet extrait? ; Qu'est-ce que s'échangent les personnages dans cette séquence?). Aucune séquence ne dépassait 40 secondes de présentation.

Nous avons divisé la première séquence en deux parties. Dans la première partie, trois personnages interagissent. Un homme à droite de l'écran, assis sur un canapé parle avec une femme assise sur sa gauche. Le troisième personnage est un homme qui se déplace en arrière plan et boit un verre d'alcool (l'image de la séquence est visible sur la Figure 8.4 B). Cette partie dure environ 15 secondes. Puis en deuxième partie, ne sont présents seulement que deux personnages, en gros plan, face caméra. La femme interrompt son mari et fait un monologue sur le reste de la séquence. Cette deuxième partie dure environ 20 secondes.

Ensuite nous avons choisi la deuxième séquence parce qu'elle contient une situation intéressante, durant laquelle une femme mange une cuisse de poulet tout en parlant à son mari. Le choix de cette séquence a été dicté par la présence de nourriture qui est une préoccupation prégnante dans le SPW. Cet extrait dure 35 secondes.

Enfin dans la troisième séquence seulement deux personnages sont présents. Au début de l'extrait, un homme est assis et lit son journal et tenant une cigarette. Puis sa femme arrive, prend la cigarette des mains de son mari et lui pose plusieurs questions. Cette dernière séquence dure environ 38 secondes.

Pour chaque séquence, nous avons opté pour une analyse par l'établissement d'aires d'intérêt que nous avons jugé importantes (Figure 8.4 D). Pour la première partie de la première séquence 4 AOIs ont été définies : les visages des 3 personnages et le fond. Pour la deuxième partie de la première séquence nous avons identifié 5 AOIs : les visages et corps de deux personnages ainsi que le fond. Pour la deuxième séquence nous avons défini 5 AOIs : le visage et le corps de la femme, l'homme, la cuisse de poulet ainsi que le fond. Enfin pour la dernière séquence nous avons également 5 AOIs : l'homme, le corps et le visage de la femme, la cigarette ainsi que le fond. Vous pouvez retrouver les images correspondantes ainsi que l'ensemble des résultats obtenus sur chaque séquence dans la partie en Annexe.

## Résultats

Tout d'abord, nous avons exclu 12 patients de l'analyse des déplacements oculaires (soit moins de 31%) . Nous avons considéré que les participants qui n'obtenaient pas un pourcentage de "frames" enregistrés supérieur à 50% ne pouvaient pas être inclus dans cette analyse. En deçà de ce seuil, la précision de l'enregistrement eye tracker ne

nous permettait pas de rendre compte avec efficacité de l'emplacement d'une fixation sur l'écran.

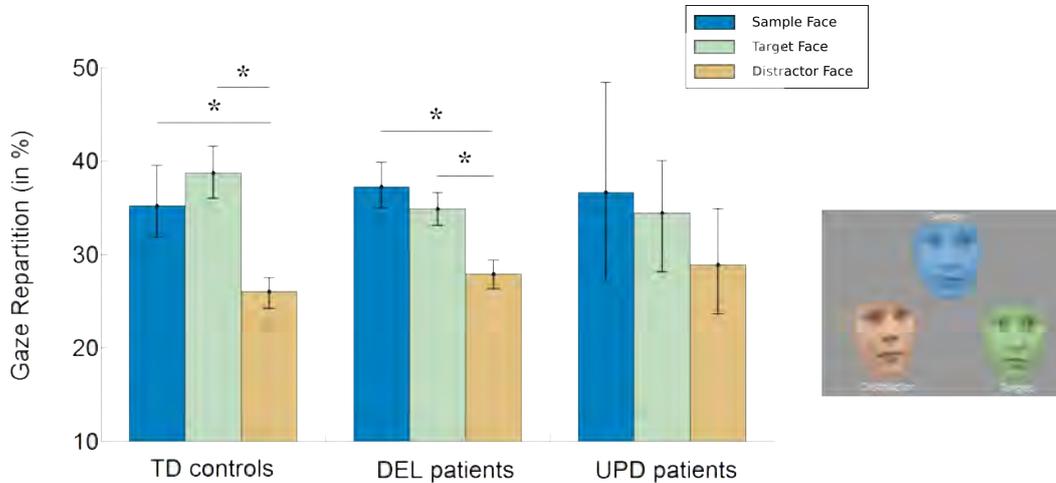


FIGURE 8.5 – Graphique de la répartition du regard des participants sur chaque visages à l'écran exprimée en pourcentages de fixation moyens. Les barres noires indiquent les intervalles de confiance à 95%. Les astérisques représentent une différence significative à  $p < 0.05$ .

La première partie de l'analyse porte sur la distribution du regard entre les trois visages présents à l'écran. Nous avons montré des différences de comportements exploratoires entre les sujets sains et sujets avec un SPW (voire entre les deux principaux sous-types génétiques). Les sujets sains et les patients DEL ont passé moins de temps à explorer le visage distracteur (26.1% et 27.9% respectivement) que le visage cible et le visage exemple (Figure 8.5). En raison de la variabilité des comportements dans la population UPD, l'analyse statistique n'a pas révélé de différence dans la distribution des fixations pour ce sous-type, bien qu'il y ait une tendance à ignorer le visage distracteur. Nous pouvons tout de même remarquer que les profils exploratoires sont proches entre les patients DEL et UPD, cependant que la variabilité très importante dans la population UPD empêche une conclusion statistique (Figure 8.5).

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressé à la proportion d'aller-retours entre les différents visages, que nous avons défini par le terme de "saccades". Tout d'abord, nous observons que les patients DEL et les sujets sains effectuent davantage de "saccades" entre les visages cible et exemple (39,6 % [43,1-36,8] et 41,9 % [45,2-39,4] ; Figure 8.6). Ensuite, alors que la proportion de "saccades" est similaire entre les visages exemple/distracteur et cible/distracteur dans la population saine, les patients DEL effectuent significativement plus de d'aller-retours entre les visages exemple/distracteur qu'entre les visages cible/distracteur (32,8% [35,2, 30,5]). Ce comportement pourrait refléter la relative difficulté de ces patients à identifier les visages similaires ou présentant

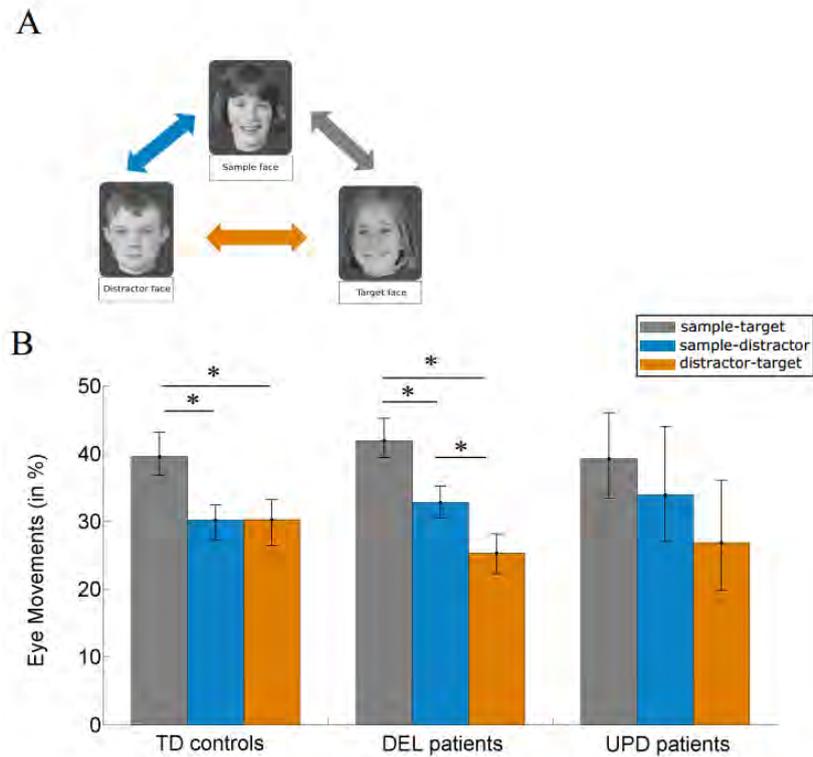


FIGURE 8.6 – A : Schéma explicatif de ce que nous avons défini comme une saccade, à savoir un aller-retour sans considération de la direction entre deux visages. Les couleurs se rapportent à celles utilisées dans le graphe en-dessous. B : Graphique représentant les pourcentages moyens de "saccades" entre deux différents visages ainsi que les intervalles de confiance à 95%. Les astérisques représentent une différence significative à  $p < 0.05$ .

la même émotion. De ce fait, ils auraient alors besoin d'effectuer plus de comparaisons (donc plus d'informations) entre les différents visages avant de donner leurs réponses. Enfin, toujours en raison de la variabilité des mouvements oculaires de la population UPD, le nombre de saccades entre les trois visages sont statistiquement similaires (les profils ayant tendance à se ressembler entre patients DEL et UPD, Figure 8.6).

Les résultats exposés précédemment reflétaient les stratégies employées afin d'effectuer la tâche. Nous allons dorénavant voir l'exploration visuelle au sein d'un visage, c'est à dire, qu'elles sont les caractéristiques faciales qui sont les plus fréquemment observées ?

Sur la Figure 8.7.A sont visibles des cartes d'exploration obtenues pour un sujet représentatif de chaque population testée. Visuellement, nous pouvons nous apercevoir que les profils exploratoires semblent différents, notamment ceux des patients UPD qui semblent se focaliser plus longuement sur la bouche.

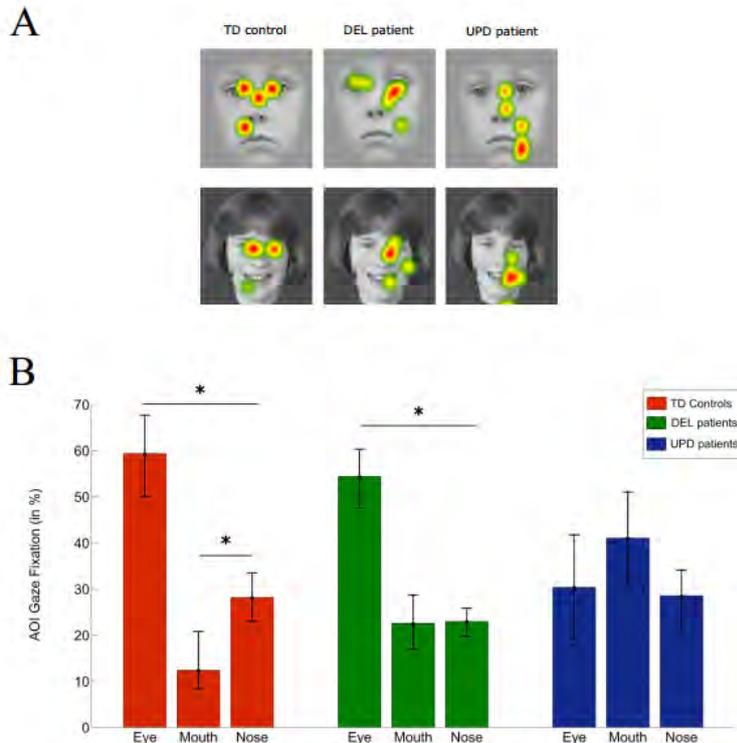


FIGURE 8.7 – A : Cartes de chaleur représentatives des explorations faciales d'un sujet type ; avec à gauche un sujet sain, au centre un patient DEL et à droite un patient UPD. B : Barplots des pourcentages moyens des temps de fixation sur chaque AOI. En rouge, sont représentés les pourcentages obtenus dans la population saine, en vert dans la population de patients DEL et en bleu dans la population de patients UPD. Les astérisques représentent une différence significative entre deux AOIs à  $p < 0.05$ .

L'analyse quantitative valide cette impression. En effet, les sujets sains et les patients DEL sont tous les deux plus attirés par la région des yeux (59,4% et 54,4% respectivement) au détriment des autres zones du visages (Figure 8.7.B). Alors que la région de la bouche est la moins regardée par les sujets sains, les patients DEL distribuent leur regard de façon similaire entre la bouche (22,6%) et le nez (23%). Par ailleurs, une nette différence est apparue lorsque nous avons comparé les deux sous-types génétiques. Les patients UPD ne se focalisent pas spécifiquement sur la zone des yeux. Si l'on regarde la Figure 8.7, nous pouvons constater que les intervalles de confiance à 95% sur les pourcentages de fixation des trois zones du visage se chevauchent. On retrouve néanmoins une légère tendance à ce que la zone de la bouche soit la plus fixée (41,1% sur la bouche, 30,4% sur les yeux et 28,6% sur le nez).

Enfin, par soucis de clarté et de compréhension, nous avons groupé les résultats des deux tâches de reconnaissance. Avant, nous nous étions assurés qu'aucune différence

significative n'était présente.

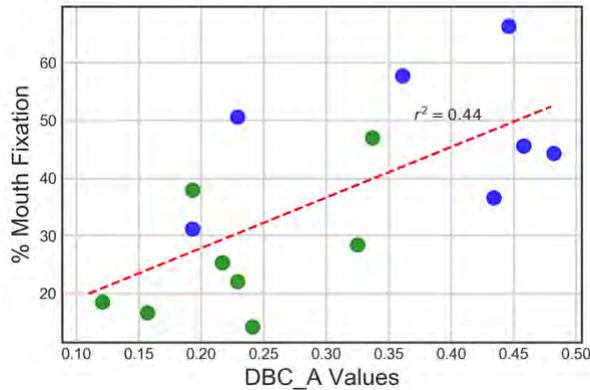


FIGURE 8.8 – *Corrélation entre les scores individuels au DBC\_A et les pourcentages de fixation sur la bouche. Les scores n'ont été recueillis que sur 15 patients. Les points verts représentent les valeurs des patients DEL et les points bleus, les patients UPD. La droite de régression linéaire est représentée par la courbe en pointillés rouges.*

Pour conclure cette section, nous avons procédé à des analyses de corrélation entre les scores cliniques et nos résultats. Nous avons retrouvé une corrélation entre les scores au DBC\_A et les pourcentages de fixation sur la bouche ( $\rho = 0.61$ ,  $p < 0.05$  Figure 8.8). Cette corrélation positive nous renseigne sur le fait que plus les pourcentages de fixation sur la bouche sont importants, plus les scores du DBC\_A sont élevés, synonyme de difficultés sociales. Par ailleurs, nous ne relevons aucune autre corrélation.

La dernière partie de cette étude faisait référence à l'exploration visuelle de séquences dynamiques. Pour rappel, nous avons proposé aux participants 4 séquences de courts extraits d'un film. Durant ces séquences, nous avons enregistré les déplacements oculaires de ces participants. Ainsi nous avons montré que durant la première partie de la première séquence, les sujets contrôles étaient plus attirés par le locuteur et les fixations oculaires sur les deux autres personnages étaient faibles (Figure 8.9). Néanmoins les patients avec un SPW (DEL et UPD) présentaient un profil d'exploration radicalement différent en regardant la femme écoutant la conversation autant que l'orateur (l'homme à droite de l'écran, Figure 8.9), partageant leur attention entre les deux visages au premier plan. Pour les trois populations, l'homme en arrière-plan a été ignoré dans des proportions semblables.

De façon surprenante, dans la deuxième partie de la première séquence, les résultats ont montré que les patients SPW avaient le même comportement exploratoire que les sujets contrôles. Les participants ont principalement fixé le visage de la femme à gauche (la locutrice) et ont ignoré le reste de la scène (Annexe).

Enfin, pour l'ensemble des autres séquences, aucune différence significative n'a été

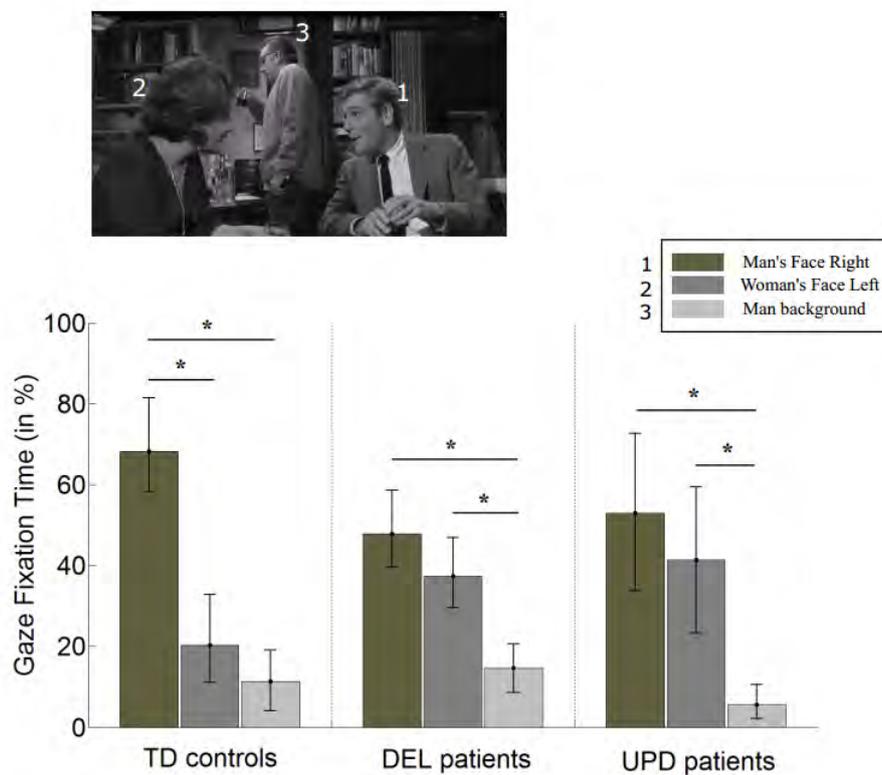


FIGURE 8.9 – Pourcentages de fixation moyens sur les AOIs que nous avons définies ainsi que les intervalles de confiance à 95%. Les astérisques représentent une différence significative entre deux AOIs à  $p < 0.05$ .

constatée dans les comportements d'exploration visuelle entre les patients SPW (DEL et UPD) et les sujets contrôles. Vous pouvez retrouver la table des résultats en Annexe.

Ces résultats indiquent que les patients avec un SPW n'explorent pas toujours les scènes visuelles sociales de façon inadaptée. En effet, pour les séquences dans lesquelles deux personnages sont présents, l'exploration des visages et des personnes est comparable à celle d'une population saine. En revanche, lorsque trois personnages sont visibles, alors les différences apparaissent. Il semblerait donc que le nombre de personnes figurant dans une scène visuelle influence l'exploration des patients. En conclusion, ces résultats témoignent de l'importance du contenu social lors de présentation dynamique. Ce constat avait également été fait sur des populations avec autisme [161] et il semblerait que cela soit applicable aux patients avec un SPW.

## 8.2.1 Discussion Intermédiaire

Dans cette étude qui mêlait à la fois tâche de reconnaissance des visages/émotions et enregistrements des déplacements oculaires, nous avons pu apporter plusieurs résultats qui viennent enrichir notre connaissance de ce syndrome. Premièrement, les patients atteints d'un SPW ont effectué les tâches deux fois plus lentement que les contrôles, probablement en raison du ralentissement général du traitement cognitif révélé par l'estimation Bayésienne du modèle de diffusion (HDDM). Deuxièmement, nous avons démontré un déficit de reconnaissance des visages et des émotions bien que la tâche employée ici soit d'une relative facilité (97% de réussite dans la population saine). Ce résultat est en accord avec les études précédentes sur la reconnaissance faciale en utilisant une version adaptée de la tâche de reconnaissance faciale de Benton, qui montrait que les patients atteints du SPW avaient des difficultés à associer des visages non-familiers [130]. En outre, comme dans notre étude, les auteurs n'ont observé aucune différence entre les génotypes. Dans notre étude, on remarque toutefois, une tendance à ce que les patients UPD soient davantage déficients que les patients DEL, sans pour autant le valider statistiquement. Notre tâche pourrait s'avérer ne pas être assez sensible et des différences pourraient apparaître entre les deux sous-types génétiques avec une expérience plus complexe.

Sur l'aspect exploratoire, nous avons divisé notre analyse en deux temps. Le premier portait sur les stratégies (saccades et distribution du temps de fixation sur les visages) ; le second sur les aires d'intérêt visitées le plus fréquemment. Tout d'abord, par rapport aux sujets contrôles, les patients DEL et UPD ont multiplié les saccades entre le visage exemple et le visage distracteur. Une première explication possible serait que les patients doivent extraire des informations solides pour effectuer les tâches de reconnaissance, entraînant une augmentation de la proportion de saccades. Cette hypothèse a été confirmée par l'estimation bayésienne du DDM, qui a révélé que le seuil de déclenchement de réponse (lié à la quantité d'informations nécessaires) était plus élevé, associé à une vitesse d'accumulation plus lente. Cela suggère qu'avant de prendre une décision, les patients SPW doivent coder et emmagasiner plus d'informations qui pourrait conduire à un traitement cognitif plus lent et moins précis. Deuxièmement, ce résultat pourrait refléter la difficulté causée par de mauvaises compétences en mémoire de travail dans le SPW [361], ce qui rend plus fastidieux le stockage d'un grand nombre de traits du visage. Ceci entraîne que les patients SPW ont peut-être dû comparer plus de caractéristiques individuelles, augmentant ainsi le nombre de saccades.

L'analyse des AOIs a révélé qu'à l'intérieur de la population SPW, les deux sous-types génétiques diffèrent en termes de préférences de regard. Alors que les patients DEL se comportent comme la population typique (essentiellement attirés sur la zone des yeux), les patients UPD préfèrent examiner la région de la bouche. Nous pouvons supposer que si les patients UPD déplacent leur regard vers la région de la bouche, ils rencontrent des difficultés à comprendre et à déchiffrer les indices sociaux ou bien, à

extraire toutes les informations nécessaires aux échanges sociaux quotidiens qui sont principalement localisés au niveau des yeux.

Cette absence de préférence de regard sur la zone des yeux n'est pas sans rappeler les nombreuses études dispensées dans l'autisme, qui pour certaines ont relevé également cette tendance [204]. Ainsi les résultats de patients UPD se rapprochent de ce qui a pu être décrit dans l'autisme, en accord avec une proportion de TSA qui est plus importante dans cette population [62]. De plus, nous retrouvons une corrélation entre les scores sociaux et l'attirance vers la zone de la bouche, qui augmentent proportionnellement. Ce résultat nous indique que le développement social est lié à notre exploration faciale et que dans la population SPW les déficits sociaux sont liés à l'attirance sur la bouche.

Enfin, certaines études ont pu démontrer que dans une population avec autisme, les capacités langagières étaient associées à la proportion de fixations sur la bouche [254]. Dans le cas des patients UPD, ce déplacement d'attention vers la bouche pourrait être la conséquence de leurs QIs verbaux supérieurs à ceux des patients DEL.

Nos résultats apportent de nouvelles précisions sur les différences existantes entre les deux sous-types génétiques de patients avec un SPW. Nous avons démontré que les patients UPD avaient plus de difficultés dans les tâches nécessitant une analyse de stimuli sociaux. En outre, nous révélons également que ces patients, ont des comportements exploratoires sensiblement proches de ceux décrits dans l'autisme, à la différence des patients DEL qui semblent avoir une exploration des visages semblable à une population typique.

En dernier lieu, nous avons montré que durant la présentation de séquences sociales dynamiques, l'exploration des patients n'était pas nécessairement atypique. Durant un épisode dyadique (c'est-à-dire seulement deux acteurs face caméra), les patients et les sujets contrôles passaient un temps similaire à examiner les éléments sociaux de la scène (en l'occurrence le visage de la locutrice). Cependant, lorsqu'il y avait trois acteurs présents à l'écran, l'exploration visuelle devenait atypique. Nous avons conclu que, dans le cas du SPW, comme dans le cas des TSA, l'augmentation du contenu social entraîne des divergences dans la manière d'explorer visuellement une scène sociale dynamique [161]. Ainsi, l'exploration visuelle serait dépendante du contenu et du type de stimulations proposées aux patients [324], mais également aux participants sains [40]. La présence d'un trop grand nombre de signaux sociaux à traiter pourrait entraîner chez ces patients une contrainte trop importante et une demande cognitive trop lourde. Il en résulterait que les patients avec un SPW privilégient les situations dans lesquelles un nombre restreint de personnes sont présentes et évitent les situations trop denses socialement.

## 8.3 Traitement holistique

### 8.3.1 Hypothèses et Problématiques

Le traitement holistique des visages est défini comme la capacité à réunir un ensemble de caractéristiques en une représentation perceptive globale [289]. Ainsi, ce traitement permet de rapidement et d'automatiquement détecter un visage dans un environnement visuel [290].

De nombreuses études ont révélé que dans certaines pathologies comme la prosopagnosie ou l'autisme ce traitement holistique des visages serait altéré [29] provoquant un déficit de reconnaissance faciale. Certaines études ont même démontré une corrélation positive, dans une population typique, entre les performances de reconnaissance des visages au Cambridge Face Memory Test et le traitement holistique [280]. De ce fait, notre perception globale d'un stimulus influencerait sur la reconnaissance de ce stimulus. Nous savons que les patients atteints du SPW ont un déficit de reconnaissance et de traitement des visages et des émotions (cf résultats précédents). À l'instar des études dans l'autisme, des travaux en EEG menés dans le SPW, ont montré que ces patients ne présentaient pas de modulation des composantes faciales en réponse à des présentations d'images de visages [196]. Malgré des contradictions dans les résultats obtenus, tous s'accordent à dire que les patients avec SPW ont des troubles pour traiter les visages. Néanmoins nous ne connaissons pas précisément l'origine ce déficit. De par la présence de nombreux troubles comportementaux associés aux TSA dans le SPW, le lien entre les difficultés de reconnaissance faciale et les facultés holistiques nous est apparu pertinent.

L'intérêt dorénavant se porte les processus perceptifs du traitement configural ou holistique des patients atteints du SPW. Les paradigmes expérimentaux utilisés dans le traitement holistique des visages reposent sur la rupture de la perception globale d'un visage comme, par exemple, le test des visages composites [290]. C'est ce que nous allons développer via la mise au point d'un test ludique, basé sur la réalisation d'un puzzle. Ce test permettra d'étudier comment ces patients traitent des informations locales (pièces du puzzle) afin de les harmoniser pour reconstituer un visage.

En complément du test des puzzles, nous avons, sur le même principe, étudié la reconnaissance des émotions. Les émotions sont un important centre dans les troubles des interactions sociales décrits dans le SPW [367]. Plusieurs études ont montré que ces patients présentaient des difficultés à identifier les émotions faciales en particulier la colère et la tristesse [369]. L'équipe de Batty *et al* [234] ont proposé un test dans lequel des enfants atteints de TSA devaient reconstruire une émotion à partir de 4 paires d'yeux et 4 bouches montrant un déficit de reconnaissance. Dans notre étude, l'émotion ne sera pas dite oralement mais figurera sur le visage type qui sera présent à l'écran. Le patient devra reconnaître l'émotion afin de la recréer complètement en assemblant des moitiés de visages.

En résumé, le but de cette étude est i) de tester les capacités de traitement holistique de patients atteints du SPW et ii) d’approfondir la compréhension du déficit de reconnaissance des émotions. Nous considérerons les 2 principaux types génétiques séparément pour savoir s’ils diffèrent sur ces types de processus.

### 8.3.2 Méthodologie

#### Participants

Nous avons testé une population globale de 21 patients que nous avons comparé à une population contrôle appariée en âge. Parmi ces patients, 14 ont une délétion, et 7 une disomie maternelle. Le détail des populations figure dans la table ci-dessous (Table 8.2). L’ensemble des patients avec un SPW a été testé à l’hôpital Marin d’Hendaye après avoir effectué une pré-sélection en fonction de leur niveau intellectuel et de leurs troubles comportementaux au moment de la passation expérimentale. Les sujets normotypiques ont été testés au sein du laboratoire de recherche CerCo sur le site du CHU Purpan à Toulouse.

Population	Age	Sex		<b>Total</b>	FSIQ
	Mean( <i>SD</i> )	M	F		Mean( <i>SD</i> )
PWS	32.9 (9.38)	4	17	<b>21</b>	61 (12.1)
TD	27.4 (6.56)	7	14	<b>21</b>	
DEL	33.8 (8.95)	2	12	<b>14</b>	60.7 (12.7)
UPD	31 (9.9)	2	5	<b>7</b>	58.6 (10.15)

TABLE 8.2 – *Table descriptive des populations de test. Au total 21 patients avec un SPW et 21 sujets sains appariés en âge ont été recrutés.*

Les sujets normotypiques étaient essentiellement des étudiants issus du laboratoire. Ils ont été appariés en fonction de l’âge moyen des patients. Nous obtenons une population de 21 sujets sains de moyenne d’âge 27.4 ans. Nous retrouvons une différence significative entre les âges des patients et ceux de sujets sains (Wilcoxon rank sum Test,  $p = 0.036$ ). Il s’avère donc que les sujets contrôles sont légèrement plus jeunes.

#### Tâche de reconstruction faciale des puzzles

Le test des Puzzles se divise en 3 catégories d’objets à assembler : des visages, des maisons paréidoliques et des figures abstraites.

Pour les visages, le participant a, à sa disposition, un visage type (exemple à reconstituer) et 20 pièces de puzzle : 15 issues du visage type, et 5 leurres issus d'un visage différent. À chaque présentation, les pièces sont distribuées de façon aléatoire. Les leurres portent sur des parties du visage à fortes informations visuelles et sociales telles que les yeux et la bouche. La consigne est de reconstituer l'exemple dans la grille centrale à l'aide des pièces situées à gauche de l'écran, sans limite de temps ni de déplacements. Lorsque le participant juge que le puzzle est terminé, il valide son choix et un autre puzzle est automatiquement présenté (Figure8.10).

En complément des visages, les patients devront effectuer des puzzles sur des maisons paréidoliques, c'est-à-dire, partageant une structure commune avec un visage (comme les visages composites d'Arcimboldo). Elles conservent une forme globalement ovale (pour éviter les biais de stratégie causés par les bords) ainsi que des parties pouvant faire référence à la zone des yeux du nez et de la bouche. Cette catégorie nous servira de contrôle aux stratégies qui pourront être mises en place pour reconstruire un visage. Enfin, pour s'assurer que les patients n'avaient pas de troubles visuo-spatiaux pour construire ces puzzles, nous avons ajouté une catégorie de dessins ovales abstraits (Figure8.10). Ces images nécessitent une analyse de l'exemple et ne peuvent être effectués par notion sémantique de l'objet présenté. Pour chaque catégorie, 20 pièces sont affichées (15 bonnes et 5 leurres), et 5 puzzles différents sont définis par bloc. L'ordre de passation des catégories (bloc) est aléatoire entre les participants.

Les paramètres suivant ont été enregistrés :

- le nombre de déplacements total
- le nombre de leurres déplacés
- le temps mis pour effectuer un puzzle
- les stratégies pour déposer les pièces
- les erreurs commises

Afin d'éviter que les participants ne passent trop de temps à aligner parfaitement l'ensemble des pièces, celles-ci se disposaient automatiquement dans la case correspondante de la grille la plus proche lorsque le participant relâchait le bouton de la souris.

Pour chaque puzzle, nous avons défini les stratégies en attribuant pour chaque pièce un rang qui est calculé par rapport à l'ordre de reconstruction des pièces dans la grille. Puis, la moyenne des rangs est calculée pour les 5 présentations. Chaque puzzle a été construit de façon à ce que toutes les mêmes pièces représentent une caractéristique faciale précise (par exemple, la 4ème pièce représente toujours l'œil gauche, la 6ème l'œil droit, etc). Ceci nous permet de connaître exactement les stratégies de placement. Elles ont été calculées en considérant toutes les pièces, les leurres étant inclus.

## Tâche des puzzles émotionnels

La consigne est de recréer l'émotion du visage type à l'aide de 5 moitiés supérieures et de 5 moitiés inférieures d'un même visage. Le visage type sera sous forme d'émoticons pour éviter toute confusion avec le test précédent de reconstruction faciale et afin d'éviter que les patients ne cherchent à former un visage au détriment de l'émotion. De plus, le patient ne pourra mettre en place des stratégies d'appariement en fonction des caractéristiques du visage mais devra conceptualiser l'émotion afin de la reconstituer. Le patient devra effectuer 4 présentations de 3 émotions différentes (joie, peur et colère) dans un ordre aléatoire (Figure 8.10).

Les pourcentages de réponses correctes, les erreurs ainsi que les temps moyens pour chaque essai seront enregistrés. Une analyse sera également menée en fonction de l'émotion. Nous avons considéré l'émotion comme fautive, lorsqu'au moins une des 2 parties du visage ne correspond pas à l'émotion présentée. Les notes globales (toutes les émotions confondues) et les notes par émotions sont exprimées en pourcentages. Enfin, nous regarderons si les erreurs commises portent davantage sur la partie supérieure ou sur la partie inférieure du visage en fonction de l'émotion à reconstituer.

Les exemples ci-dessous illustrent les 4 catégories de « puzzles » utilisées dans cette étude

### Analyse statistique

L'analyse de cette expérience est divisée en deux parties : la première porte sur les performances globales (temps de réalisation, déplacements) et la seconde porte sur les stratégies pour reconstruire les puzzles (l'ordre des pièces). Pour les performances globales nous avons analysé le nombre total de déplacements, le nombre de déplacements des lettres et les temps de reconstruction.

Nous avons choisi d'utiliser pour nos analyses statistiques un modèle linéaire généralisé mixte (package lme4 sous R). Pour estimer le modèle, des analyses en ANOVA sont réalisées, et des tests post-hoc sont effectués (pairwise) afin de corriger les valeurs de p dans le cadre de comparaisons multiples [24]. Dans ce modèle nous avons inclus les valeurs brutes de chaque donnée (déplacements, temps de réalisation). Ce modèle nous permet de tester si la variable considérée (par exemple le nombre de déplacements) est différent entre les populations (contrôles et patients) ainsi qu'entre les catégories de puzzles (visage, maison, abstrait).

En parallèle, nous avons créé un deuxième modèle linéaire mixte séparé pour comparer les stratégies de réalisation du puzzle. Au sein d'une même catégorie, nous avons comparé les rangs des patients avec les rangs de la population contrôle, et cette analyse a été effectuée sur chaque pièce.

Enfin, afin de s'assurer que les stratégies étaient spécifiques au type de puzzle,

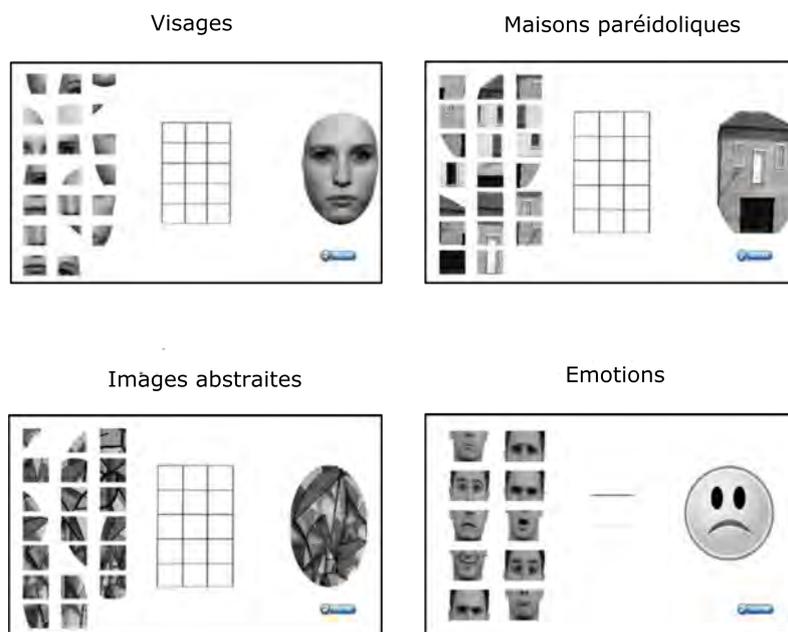


FIGURE 8.10 – Exemples des présentations de puzzles. Pour chaque présentation de puzzles (aux 3 conditions différentes), 20 pièces sont mises à disposition, parmi lesquelles 15 bonnes pièces et 5 leurres. En ce qui concerne les émotions, 5 moitiés supérieures et 5 moitiés inférieures d'un même visage exprimant plusieurs émotions sont disponibles. Chaque entité peut être bougée à l'aide de la souris autant de fois que nécessaire.

nous avons regroupé les pièces en fonction de ce qu'elles représentaient en définissant 5 catégories de pièces :

- catégorie des yeux : pièces A4 et A6
- catégorie du nez : pièce A5 et A7
- catégorie de la bouche : pièce A11 et A14
- catégorie autre : ensemble des pièces restantes

Les pièces utilisées dans ces catégories ont été appliquées aux deux autres types de puzzles (maison paréidoliques et images abstraites) et les rangs ont été comparés. Cette analyse nous permettait de connaître si les stratégies étaient globales ou spécifiques à l'image représentée.

En ce qui concerne les résultats issus de l'expérience de reconstruction des émotions, nous avons procédé également par modèle linéaire mixte généralisé, d'abord sur les performances globales (déplacements, temps) puis sur les performances de réussite.

### 8.3.3 Résultats

#### Performances de reconstruction des puzzles

**Erreurs :** Nous avons étudié dans un premier temps les erreurs commises dans les différentes catégories de puzzles pour la population des patients et des contrôles. Les sujets contrôles ne rencontrent aucune difficulté à effectuer les différents puzzles car aucun ne commet d'erreurs quelque soit la catégorie. Il s'avère que 30% des patients effectuent au moins une erreur sur les puzzles visages, et que 24% font plus de 2 erreurs. On retrouve également des erreurs pour reconstruire les maisons, mais aucune erreur n'est commise sur la catégorie des images abstraites. De plus, sur l'ensemble des patients UPD, plus de 50% d'entre eux (4/7) ont commis des erreurs, ce qui représente 67% des patients se trompant pour la catégorie des visages (4 UPD et 2 DEL). La Figure 8.11 illustre les fautes qui ont pu être commises par les patients. Nous pouvons y voir plusieurs types d'erreurs : sur la première, deux pièces sont erronées mais celles-ci ont du sens. Sur la deuxième image, les pièces de l'œil droit sur mauvaises ainsi que celles des bords. Enfin, la troisième image est un cas exceptionnel dans lequel le visage est totalement déstructuré.

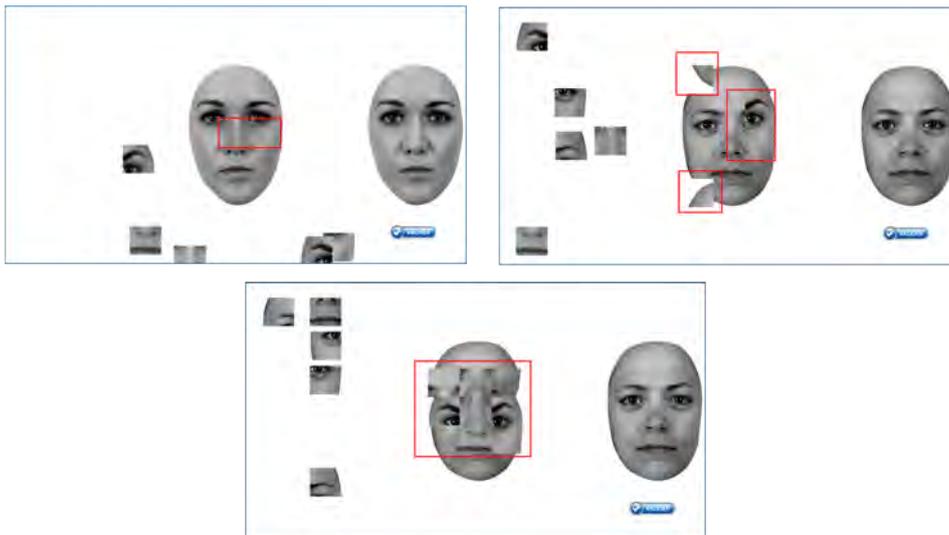


FIGURE 8.11 – Images représentatives des erreurs qui ont pu être commises par les patients.

**Nombre de déplacements :** Par ailleurs, nous avons analysé le nombre de déplacements pour effectuer le puzzle ainsi que le temps moyen par présentation. Les résultats indiquent que les sujets sains ont besoin d'à peine 20 déplacements pour reconstituer intégralement le puzzle (Visage : 19.1, Maison : 18.7 et Abstrait : 19.4), c'est-à-dire proche du nombre minimal (15 déplacements, puisqu'il y a 15 pièces). Les patients avec

un SPW effectuent 2 à 3 fois plus de déplacements que les sujets sains. Cette différence est significative à l'exception des puzzles des images de maisons (Figure 8.12 A) où la significativité n'est pas atteinte mais le nombre de déplacements restent élevé. Si l'on regarde par génotype, les patients DEL et UPD ne diffèrent pas par rapport au nombre de déplacements pour les trois conditions (Figure 8.12 A). Dû à un faible effectif et une variabilité plus importante, l'analyse par modèle linéaire mixte ne révèle pas de différence significative entre les patients UPD et les sujets sains (TD controls) alors qu'elle l'est pour les patients DEL. On peut noter également que les patients DEL augmentent sensiblement le nombre de déplacement pour la catégorie des images abstraites (Visage-Abstrait,  $p=0.02$  et Maison-Abstrait  $p<0.001$ ).

En ce qui concerne le nombre de déplacements des leurres uniquement, les sujets sains ne déplacent que très peu les mauvaises pièces (Visages : 2.6, Maison ; 1.1, Abstrait : 2.6). Les patients avec un SPW (les deux types confondus), déplacent sensiblement plus de leurres que les sujets sains (près de 10 déplacements de leurres pour la catégorie des visages), ce qui est d'autant plus flagrant pour la condition des images abstraites (Figure 8.12 B). Ces résultats suggèrent que les sujets sains sont capables de repérer facilement les mauvaises pièces, alors que les patients semblent privilégier une autre approche pour construire leur puzzle.

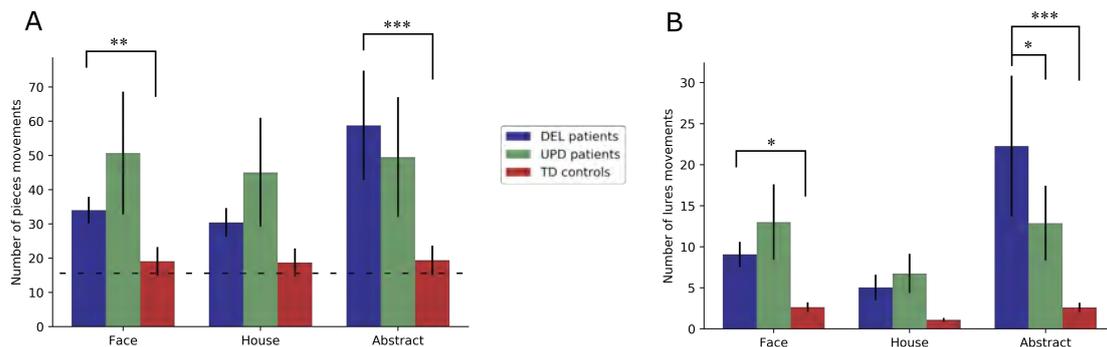


FIGURE 8.12 – Performances globales obtenues pour l'effection des puzzles visages/maisons/abstrait. A : Nombre total de déplacements de pièces pour les trois populations (DEL/UPD/TD), le nombre minimal étant de 15. B : Nombre de déplacements des leurres uniquement. Pour les deux graphiques, sont représentées les valeurs moyennes ainsi que l'erreur standard. Les astérisques représentent une différence significative entre deux populations à \*  $p<0.05$ , \*\*  $p<0.01$ , \*\*\*  $p<0.001$ .

Ces résultats obtenus pour le nombre de déplacements de pièces nous indiquent que les patients avec un SPW ont des difficultés à reconstruire les puzzles. De plus, les patients semblent privilégier des stratégies différentes de celles employées par les sujets sains. En effet, le nombre élevé de déplacements, à la fois de bonnes et de mauvaises pièces, indiquent que les patients procèdent par essai/rejet.

**Temps de reconstruction :** Les participants normotypiques ont besoin d'un peu plus d'une minute pour effectuer une présentation d'un puzzle (RTvisage = 71.1 sec, RTmaison = 73 sec, RTabstrait = 86.5 sec). Les temps moyens de reconstruction sont nettement supérieurs dans la population SPW, soit environ 2 à 3 fois plus longs que ceux des sujets sains (pour les visages, RTDel = 208.3 sec, RTUpd = 268.6 sec, Figure 8.13). Il est à noter que pour la population normotypique, une différence observée se dégage vers une augmentation des temps moyens pour la catégorie abstraite mais qui n'atteint la signifiante (71.1s pour les visages, 72,9s pour les maisons et 86.6s pour les images abstraites). Par ailleurs, pour les patients DEL, la catégorie des maisons est la catégorie la plus rapidement effectuée par rapport à celle des visages ( $p=0.01$ ) et cette différence n'est qu'à l'état de tendance dans le groupe UPD du fait de la variabilité et du faible effectif ( $p=0.09$ ). L'analyse différentielle en fonction du type génétique n'a révélé aucune différence notable, les temps moyens de reconstruction sont identiques entre les patients DEL et les patients UPD (Figure 8.13).

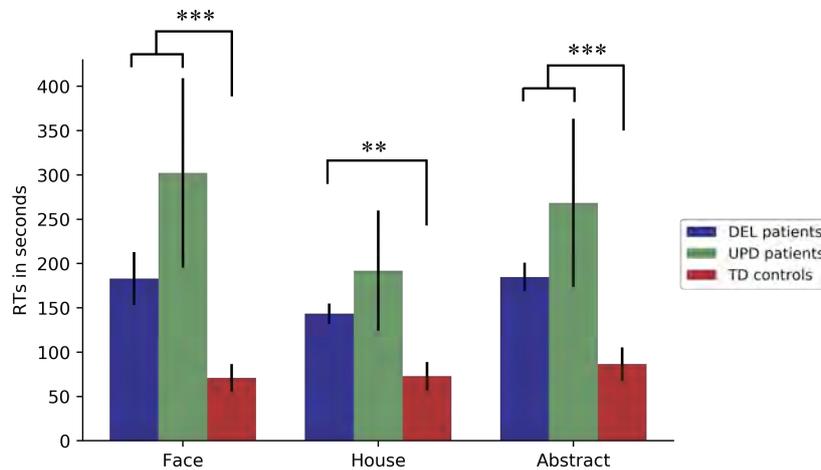


FIGURE 8.13 – Temps de reconstruction moyens exprimés en secondes. Les barres noires indiquent la déviation standard. Les astérisques représentent une différence significative entre deux populations à \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

## Stratégies

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressé aux stratégies mises en place pour effectuer chaque puzzle en définissant un ordre de placement des pièces dans la grille d'assemblage. La Figure 8.14 nous montre des cartes d'isodéplacement qui représentent les ordres dans lesquels les pièces ont été disposées, plus la couleur est rouge, plus la pièce a été sélectionnée précocement et à l'inverse plus la couleur est bleu, plus la pièce a été déposée tardivement.

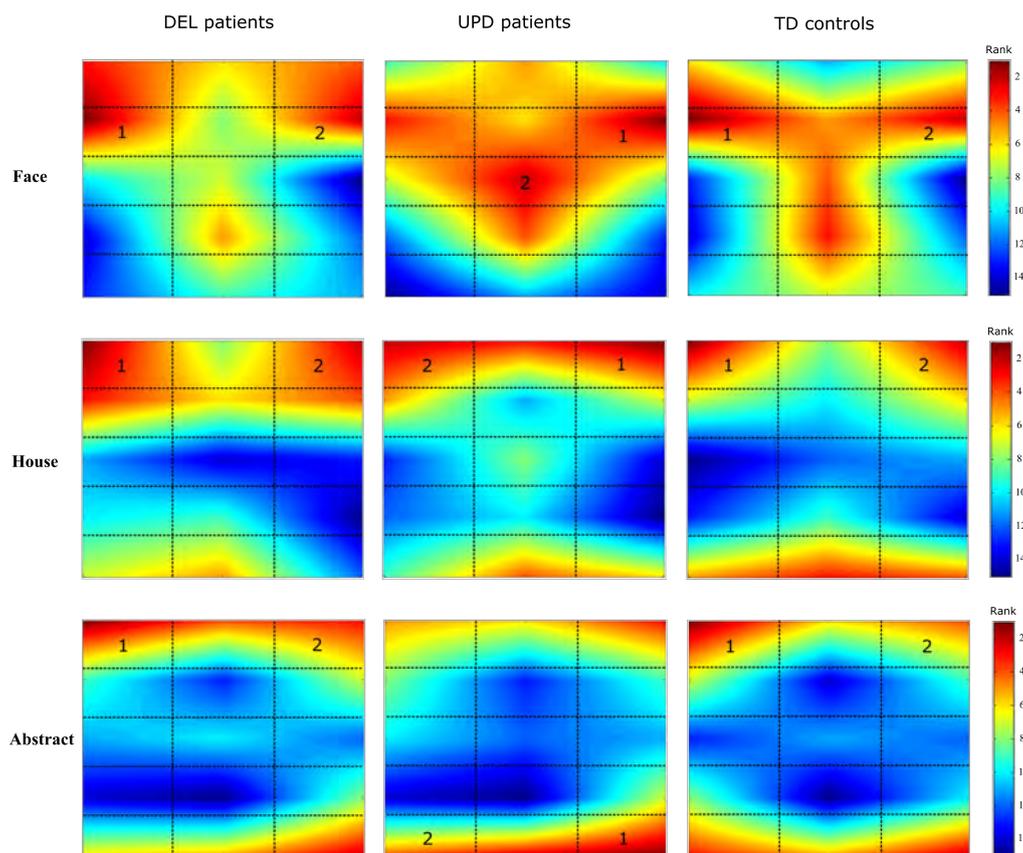


FIGURE 8.14 – Cartes d'isodéplacement obtenues par interpolation des rangs moyens de chaque pièce de puzzle. À gauche les trois cartes de la population DEL, au centre celles de la population UPD et à droite celles de la population saine. Sur la première rangée nous retrouvons les cartes pour la catégorie des visages, sur la deuxième celles des maisons et enfin sur la troisième celle des images abstraites. Plus la couleur est rouge, plus la pièce a été posée précocement. À l'inverse, plus la couleur est bleu, plus la pièce est déposée tardivement.

Pour la condition des visages, nous pouvons remarquer que les premières pièces posées sont les pièces des yeux, chez les contrôles mais aussi chez les patients SPW (pièce A6 et A4). Les participants sains vont ensuite déposer les pièces qui correspondent au nez et à la bouche pour terminer par le contour du visage (Figure 8.14). Cependant, les patients semblent privilégier une stratégie différente des normotypiques, en faisant dans un premier temps, le haut du visage (pièce 1 à 3), pour ensuite placer les pièces correspondant au nez et à la bouche et pour finir par le bas du visage (Figure 8.14 panel du haut).

Cette disparité d'ordre de dépôt de pièces a été validée par l'analyse par modèle linéaire mixte qui révèle plusieurs différences de stratégies entre les patients SPW et les sujets contrôles, puisque nous retrouvons un fort effet de la pièce ( $\text{ChiSq} = 263.7, p < 0.001$ ) et un effet de groupe ( $\text{ChiSq} = 24.8, p < 0.05$ ). En effet, suite à une analyse post-hoc de

comparaisons des rangs des pièces entre chaque groupe, la pièce numéro A2, qui correspond à la partie du front, est placée dans la grille bien plus tôt chez les patients, juste après les pièces des yeux ( $p = 0.004$ ). À l'inverse, les pièces A11 et A13, situées dans la partie basse du puzzle, sont déposées plus tardivement chez les patients (respectivement  $p = 0.09$  et  $p = 0.07$ , Figure 8.14). Après avoir posé les yeux, les patients semblent donc privilégier une stratégie alternative en posant d'abord les pièces adjacentes pour finir par le bas du visage laissant supposer une approche locale. Les sujets contrôles se basent sur les parties importantes d'un visage à savoir les yeux, puis la bouche et enfin le nez privilégiant une approche générale.

Par ailleurs, les rangs des pièces d'une catégorie de puzzle (par exemple les visages) ne sont pas statistiquement différents entre les patients DEL, les patients UPD et les sujets sains. Il serait intéressant d'augmenter le nombre de patients UPD afin d'analyser plus finement les différences de stratégies pour la réalisation des puzzles.

En ce qui concerne les deux autres catégories de puzzles (images de maisons paréidoliques et images abstraites), on s'aperçoit que visuellement, les stratégies ne paraissent pas être différentes, les personnes testées privilégient essentiellement les bords de l'image (Figure 8.14). En effet, les premières pièces déposées dans la grille d'assemblage pour les 2 populations (patients SPW et sujets sains) sont les pièces 1 et 3 pour la catégorie des images de maisons paréidoliques, qui correspondent aux parties du toit. Pour la catégorie des images abstraites ce sont les pièces 1 et 15 qui représentent les bords opposés qui sont priorisées. L'analyse statistique confirme cette observation visuelle puisque les patients SPW et les sujets contrôles débutent par les bords puis finissent par combler le centre de la grille (Figure 8.14). Néanmoins, comme pour les puzzles des visages, la stratégie des patients SPW semble être dépendante de la première pièce posée. Alors que les sujets contrôles préfèrent déposer les coins, pour ensuite terminer par le centre, les patients SPW placent les pièces du milieu avant les pièces du bas. Les pièces dont les rangs sont statistiquement différents entre la population avec un SPW et la population contrôle sont synthétisées dans la Table 8.3.

En dernier lieu, nous avons étudié la spécificité stratégique en fonction de la condition. Pour ce faire, nous avons regroupé les pièces en fonction de ce qu'elles représentaient (les yeux, le nez, la bouche et le reste du visage). Nous avons retrouvé une forte significativité entre les rangs au sein des différentes catégories (catégorie des yeux, du nez, de la bouche) entre les différents puzzles. Ceci permet de valider que les stratégies mises en place pour effectuer le puzzle sont bien dépendantes de ce qui est présenté et non d'une stratégie globale pour effectuer un puzzle. Ainsi, les stratégies vont dépendre de l'image à reconstituer et du dessin figurant sur la pièce et ne reflètent pas une stratégie commune qui s'applique à n'importe quels types de puzzles à reconstruire.

PWS-TD	Face	House				Abstract		
	A2	A7	A10	A13	A15	A7	A10	A13
Estimate	-3.324	-2.438	-2.062	2.425	3.787	-2.033	3.933	2.133
Std Error	1.139	1.009	1.009	1.009	1.009	0.967	0.967	0.967
T value	-2.918	-2.416	-2.044	2.403	3.753	-2.102	4.067	2.206
p value	0.00366	0.0161	0.0415	0.0166	0.000194	0.036	5.54e-5	0.0279

TABLE 8.3 – Table récapitulative des différences statistiques entre les rangs des pièces pour chaque condition (visage, maison, abstrait). Il s’agit des valeurs obtenues après avoir procédé à une comparaison des rangs entre les patients SPW et les sujets contrôles via l’utilisation du modèle linéaire mixte. Ne sont mentionnées dans cette table que les pièces ayant un rang différent entre les patients et les participants sains.

## Émotion

Comme pour les puzzles précédents, nous avons étudié le nombre de déplacements et le temps mis pour recréer l’émotion en conservant la dichotomie entre patients DEL et patients UPD. Ce nombre de déplacements n’est pas dépendant de la réussite à reconstruire l’émotion et est calculé indépendamment des performances. Par ailleurs, nous avons analysé les performances et les résultats obtenus en fonction de l’émotion présentée.

**Nombre de déplacements et temps de reconstruction :** Les sujets contrôles déplacent que peu de pièces avant de valider leurs réponses. Pour la joie, ils sont à peine au dessus du nombre minimal de déplacements avec en moyenne 2.5 déplacements de pièces. Par rapport à la joie, ce nombre est plus élevé pour la colère avec en moyenne 4.4 déplacements ( $p < 0.05$ ) et encore plus pour la tristesse ( $Nb = 5.9$ ,  $p < 0.001$ , Figure 8.15.A).

Pour les patients, à l’exception de la tristesse, les patients DEL effectuent 2 à 3 fois plus de déplacements pour reconstruire une émotion que les sujets sains (Joie :  $Nb_{DEL} = 5.7$ ,  $Nb_{TD} = 2.5$ ,  $p < 0.01$ , Figure 8.15.A). Ces patients déplacent plus de pièces pour reconstruire la colère que pour reconstruire la joie ( $Nb_{colère} = 7.3$ ,  $p = 0.07$ ). Les patients UPD déplacent un nombre équivalent de pièces à la population contrôle, c’est-à-dire entre 2 et 4 pièces ce qui est proche du minimum. L’émotion à reconstruire n’a pas d’incidence sur le nombre de déplacements de ces patients qui reste stable entre les trois émotions (Joie : 3.6, Tristesse : 3.7, Colère : 3.1). De plus, les deux populations de patients divergent puisque les patients DEL déplacent davantage de pièces que les patients UPD pour la colère ( $p = 0.019$ ) et des tendances apparaissent pour les deux autres émotions (Tristesse :  $p = 0.23$ , Joie :  $p = 0.44$ , Figure 8.15).

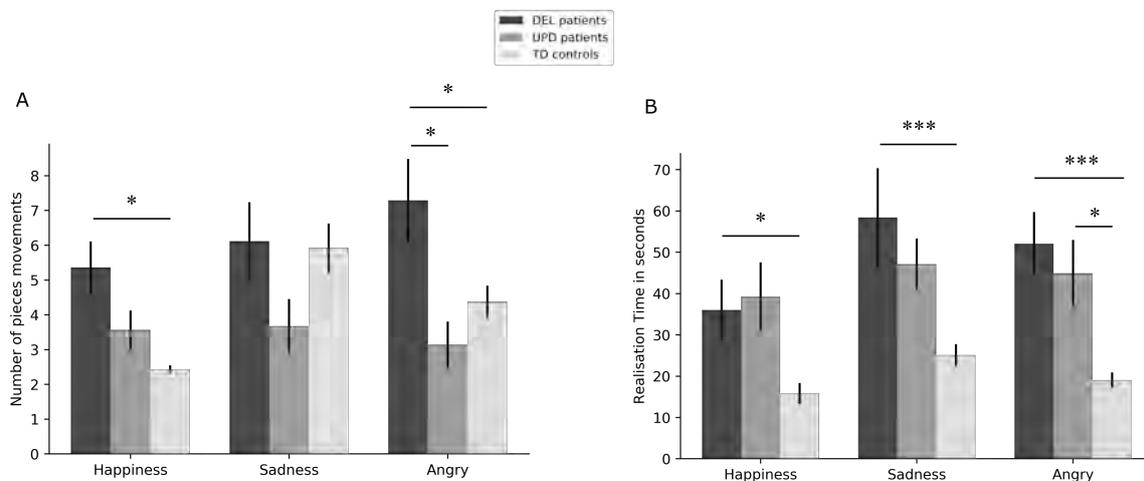


FIGURE 8.15 – A : Temps de réalisation moyens au test des émotions, pour les patients DEL, UPD et les sujets sains (TDcontrols). B : Nombre de déplacements moyens par présentation. Pour les deux graphes, les barres noires représentent les erreurs standard par rapport à la moyenne. Les astérisques indiquent une différence significative entre deux groupes à \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

Dans un deuxième temps, nous avons analysé les temps mis à recréer l'émotion présentée. Les sujets sains mettent entre 10 et 20 secondes par émotion avant de donner leur réponse (RT joie = 15.9sec, RTtristesse = 25.1sec, RTcolère = 19.1sec). Les temps de réalisation sont significativement identiques entre les trois émotions dans la population contrôle (Figure 8.15.B). Pour les patients, nous retrouvons un allongement des temps de réalisation quelque soit l'émotion considérée et quelque soit le sous-type génétique. Les patients DEL ont des temps plus élevés pour la tristesse que pour la joie (RTjoie = 36sec, RTtristesse = 58.4sec,  $p < 0.05$ ) mais pas pour la colère (Figure 8.15.B). Dans la population UPD, un faible effectif associé à une variabilité importante entraîne des différences ne dépassant pas le seuil de significativité. Nous pouvons toutefois noter que les temps de réalisation sont plus longs dans la population UPD que dans celle des sujets sains.

**Performances :** Pour les performances de reconstruction des émotions, les sujets sains obtiennent de très bonnes performances pour reconstruire la joie (HR = 94%). Ensuite, il s'agit de la colère qui est la mieux définie et enfin la tristesse est l'émotion la plus complexe à assembler (HRcolère = 80.9%, HRtristesse = 59.5%). Ainsi, la tristesse est l'émotion la plus difficilement reconstruite, à la fois par rapport à la joie ( $p < 0.001$ ) et par rapport à la colère ( $p < 0.05$ , Figure 8.16). Pour les patients DEL, la joie est l'émotion qui est la mieux perçue. En effet, nous ne

retrouvons pas de différence significative avec les résultats des normotypiques (DEL = 73.1% et TD = 94.1%  $p = 0.052$ ). Néanmoins, la reconstruction des deux autres émotions est particulièrement complexe. Les patients DEL dépassent le seuil de la chance pour la colère (HR = 32.7%) et sont en dessous de ce seuil pour la tristesse (HR = 13.5%).

Pour les patients UPD, les pourcentages de réussite sont déficitaires sur l'ensemble des émotions. Comme pour les patients DEL, les pourcentages de réussite ne dépassent pas le niveau de la chance pour la tristesse (HR = 10.7%) et pour la colère (HR = 17.9%). Toutefois, malgré des résultats en dessous de ceux des sujets sains et des patients DEL, la joie reste l'émotion la mieux reconstruite (HR<sub>joie</sub> = 42.9%, Figure 8.16).

En résumé, toutes émotions confondues, les patients UPD ont une tendance à être davantage affectés que les patients DEL (40% vs 25%). Si on regarde les résultats en fonction des émotions, on remarque que la tristesse, comparativement aux autres émotions, est la plus difficilement reconnue que ce soit pour les patients avec SPW que pour les contrôles (DEL = 13.5%, UPD = 10.7% et TD = 59.5%). À l'inverse, la joie est l'émotion qui est la mieux perçue puisqu'on observe que les patients DEL obtiennent des résultats relativement proches de ceux des sujets sains.

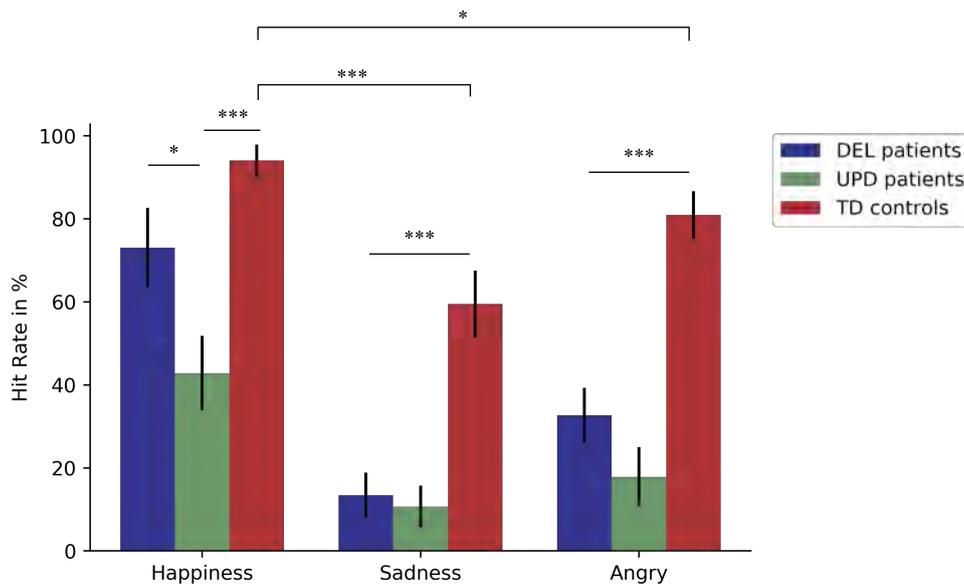


FIGURE 8.16 – Pourcentages de reconnaissance pour chaque émotion présentée. En bleu les performances des patients DEL, en vert, celles des patients UPD et en rouge celles des sujets sains. La ligne en pointillée représente le niveau de la chance. Les barres noires renvoient l'erreur standard. Les astérisques indiquent une différence significative entre les groupes. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

**Performances par partie faciale :** Les performances qui ont été décrites dans le paragraphe précédent ont été calculées en considérant que les deux moitiés du visage devaient correspondre à la bonne émotion afin que la reconstruction soit jugée comme correcte. De ce fait, nous avons, par la suite, étudié les réponses en fonction des moitiés supérieures ou inférieures du visage. Ainsi, un participant peut avoir commis une erreur mais peut, toutefois, avoir une moitié faciale de correcte.

En considérant les performances de reconnaissance des émotions par moitié du visage, les sujets contrôles ne commettent aucune erreur sur la partie inférieure du visage pour la reconnaissance de la joie, ont plus de facilité à sélectionner la bonne partie supérieure du visage pour la colère (UP = 95.8%, Down = 82%,  $p = 0.0014$ ) et rencontrent autant de difficultés à choisir la bonne partie inférieure ou supérieure pour la tristesse (UP = 72.3%, Down = 69.5%,  $p = 0.595$ ).

Les patients DEL reconnaissent bien la joie sur la partie inférieure du visage (DOWN = 86.4%) et la proportion d'erreurs est plus importante sur la moitié supérieure (UP = 75%). Pour la colère, ils sont meilleurs à reconnaître cette émotion sur la moitié supérieure (UP = 61.5%) que sur la moitié inférieure (DOWN = 38.5%). Enfin pour la tristesse, les performances sont identiques quelque soit la partie faciale (Figure 8.17).

Les patients UPD obtiennent des profils de résultats identiques à ceux des patients DEL. Pour la joie, les performances sont meilleures sur la moitié inférieure (DOWN = 85.7%) que sur la moitié supérieure (UP = 46.4%). Pour la colère, la reconnaissance est plus simple sur la partie supérieure (UP = 53.6%) que sur la partie inférieure (DOWN = 21.4%). Enfin, pour la tristesse, les performances sont toutes aussi mauvaises sur la partie supérieure et sur la partie inférieure (Figure 8.17).

En conclusion, les patients sont capables de sélectionner la partie inférieure du visage qui correspond à la bouche dans le but de reconstruire la joie. Ils ont donc connaissance que la joie est essentiellement portée par la partie basse du visage. De plus, lorsque l'information est portée par la partie supérieure du visage, comme c'est le cas pour la colère, les patients sont également capables de sélectionner les yeux correspondant à l'émotion (les performances restent moins bonnes que dans la population contrôle mais augmentent par rapport à la moitié inférieure). Malgré un déficit de reconnaissance et de reconstruction des émotions, les patients semblent toutefois avoir une notion des zones faciales importantes pour l'identification de certaines émotions. Toutefois, ils ne semblent pas tirer avantage de la reconnaissance d'une partie de l'émotion faciale afin de retrouver la deuxième partie correspondante.

Pour terminer, nous avons procédé à une analyse de corrélation entre les scores cliniques et les performances de reconnaissance des émotions. Nous retrouvons une corrélation entre les scores au DBC\_A (seulement 7 valeurs) et les performances globales de reconstruction des émotions ( $\rho = -0.65$ ,  $p = 0.12$ ) bien que celle-ci ne soit pas significative. Il semblerait cependant que les patients qui souffrent de troubles sociaux plus prononcé, aient une perception des émotions plus atypique. Cette observation reste à

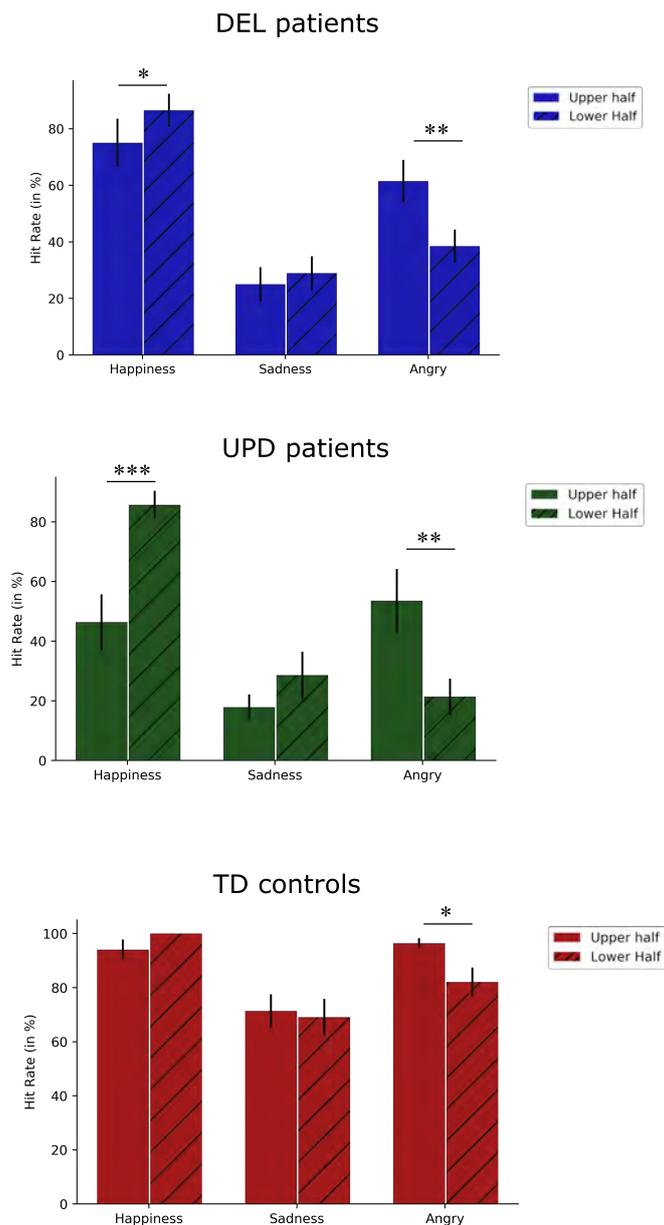


FIGURE 8.17 – Graphiques des performances de reconnaissance des émotions par moitié faciale, qui sont exprimés en pourcentage. Les barres noires représentent l'erreur standard. En bleu, les résultats de la population des patients DEL. En vert, les résultats de la population des patients UPD. En rouge, les résultats de la population contrôle. \*  $p < 0.05$ ; \*\*  $p < 0.01$ ; \*\*\*  $p < 0.001$ .

valider avec un nombre de plus importants de patients et de scores sociaux.

### 8.3.4 Discussion intermédiaire

Ce protocole de traitement holistique des visages basé sur la réalisation de puzzles, nous a permis de démontrer que les patients avec un SPW rencontraient des difficultés à structurer un visage. De plus, les stratégies semblent être différentes puisque le nombre de déplacements est anormalement élevé dans le groupe des patients. Par ailleurs, nous avons montré un déficit de reconstruction et de reconnaissance des émotions, la tristesse étant la plus difficilement recréée.

Tout d'abord, les patients avec SPW sont plus lents à effectuer les puzzles quel que soit la catégorie (visage, maison, abstrait et émotion). Ceci est une observation classique puisque ces patients rencontrent un ralentissement global dans toutes les tâches cognitives.

Les patients effectuent davantage de déplacements de pièces et ont un pourcentage de mauvais déplacements plus élevé. Cependant, ce nombre élevé de déplacements est également corrélé à des temps de réalisation plus grands. De ce fait, lorsque l'on définit la vitesse de déplacement, soit, la division du nombre de déplacements par le temps, on ne retrouve pas de différence entre les patients et les contrôles ni entre les différents puzzles. Ceci pourrait laisser suggérer que l'allongement du temps de réalisation des puzzles chez les patients n'est pas dû au fait qu'ils doivent davantage analyser mais simplement d'une stratégie différente pour réaliser les puzzles, par exemple par essai/rejet.

En outre, nous avons également démontré que ces patients commettent des erreurs principalement sur les visages. Ces erreurs ne sont pas à mettre sur le compte d'un déficit de représentation spatiale et de l'intégration des pièces dans la grille. En effet, les patients parviennent à recréer, sans erreurs, les images abstraites. Ils sont donc parfaitement capables d'unir les différentes pièces du puzzle suivant une logique et un schéma adéquats. Des études se sont intéressées aux capacités des patients SPW à effectuer des puzzles et ont rapporté que ces patients étaient particulièrement doués, plus de que sujets sains [109]. Dans notre étude, il s'avère que ces patients conservent de bonnes capacités visuo-spatiales (catégories des images abstraites) mais rencontrent des difficultés lorsque l'image à reconstruire est un visage. La stratégie des patients pour reconstruire un puzzle est de faire correspondre la forme de la pièce, en omettant le fond (ce que représente la pièce) [354]. Par exemple, ils sont particulièrement performants lorsqu'il faut imbriquer des pièces blanches entre elles. Dans notre étude, toutes les pièces étaient carrées et ne pouvaient être assemblées qu'en analysant les caractéristiques de la pièce. Il pourrait s'agir pour ces patients d'une stratégie ultra-locale, basée essentiellement sur la correspondance entre deux pièces. L'image globale est ainsi galvaudée et le patient valide une représentation schématique d'un visage (la consigne) sans comparer ce qu'ils ont validé avec l'image originelle.

La capacité à intégrer les informations fait référence au traitement holistique des

visages, qui entraîne que nous percevons d'abord un visage dans sa globalité avant de remarquer les détails. Dans notre étude, à l'exception d'un cas exceptionnel, les patients atteints du SPW semblent concevoir un visage selon un schéma typique, à savoir qu'ils reconstituent parfaitement l'architecture globale du visage (par exemple, les yeux au-dessus du nez, qui lui-même est au-dessus de la bouche etc). Néanmoins, certains patients (environ 30%) se trompent en plaçant dans la grille des leurres. Lorsque les patients déposent les pièces dans la grille, la perception globale devrait leur permettre de se rendre compte que cette pièce n'est pas la bonne. Les participants sains ont également déplacé des leurres, mais lorsqu'ils étaient inclus dans une configuration générale (déposés dans la grille avec les autres pièces), l'erreur devenait évidente. En d'autres termes, les patients ne semblent pas tirer un bénéfice de la forme générale de l'image et restent focalisés sur l'information locale. De plus, l'image en exemple n'est pas considérée, comme c'était déjà le cas dans cette étude sur les compétences visuo-spatiales [354]. En conclusion, les patients, pour reconstruire un visage, se basent sur une approche locale et ne parviennent pas à retirer une signification globale. Ceci pourrait entraîner les erreurs retrouvées sur les visages mais pas sur les images abstraites.

La deuxième partie de l'analyse des puzzles portait sur les stratégies mises en place et l'ordre des pièces posées. Lorsqu'un visage est présenté, les premières pièces posées sont celles représentant les yeux. Lorsque le puzzle porte sur des maisons, les pièces représentant le toit sont priorisées. Enfin lorsque le puzzle ne représente aucun objet avec une valeur sémantique, alors la stratégie se tourne vers les bords de l'image pour finir vers le centre. Ces stratégies sont bien dépendantes de l'image à reconstituer, ce qui signifie que nous sommes conscients de la localisation des informations importantes qui facilitent la réalisation du puzzle. Pour les visages, ce sont les yeux qui portent les informations essentielles que ce soit pour la reconnaissance de l'identité que la reconnaissance des émotions [182] et ce sont bien ces pièces qui sont traitées prioritairement dans le cas de ces puzzles.

De ce fait, nous avons analysé la reconnaissance des émotions en fonction des deux moitiés de visage. Les 6 émotions de bases (joie, tristesse, colère, peur, surprise et dégoût) peuvent être identifiées précisément avec des parties bien ciblées d'un visage [152]. Par exemple, la joie est essentiellement portée par les mouvements de la bouche alors que la colère par des mouvements au niveau des yeux [306]. Pour la joie, les patients ainsi que les sujets contrôles sélectionnent la bouche correspondant à la joie avec une meilleure acuité que les yeux. À l'inverse, la colère est mieux perçue avec les yeux qu'avec la bouche. Quant à la tristesse, il semblerait que la reconnaissance soit efficace lorsque le visage est présenté dans sa globalité et le fait de présenter séparément les moitiés faciales altère les performances de reconnaissance.

Ceci nous amène au fait que la reconnaissance des émotions se base également sur deux types de processus : le traitement holistique et le traitement local. En effet, lorsqu'on présente un visage à l'envers, la reconnaissance des émotions devient confuse à

l'exception de la joie et la surprise qui semblent être moins affectée par l'effet d'inversion [96]. Inversement, cette étude révèle que la reconnaissance des émotions est dépendante de certaines parties faciales [26], qui fait référence au traitement local. Dans notre étude il semblerait que les stratégies pour reconnaître ou reconstituer les émotions soient variables en fonction de l'émotion. En effet, pour la joie et pour la colère, les performances de reconnaissance sont différentes en fonction de la moitié faciale considérée. Puisque elles sont différentes, alors le fait de correctement identifier une moitié faciale n'implique pas toujours d'identifier correctement la seconde. À l'inverse, pour la tristesse, les performances de reconnaissance sont identiques entre les deux moitiés faciales.

Pour conclure, ces résultats démontrent que les patients DEL et UPD ne performant pas de façon similaire. Sur la réalisation des puzzles, les patients UPD semblent davantage être en difficulté par la reconstruction des images de visages. En effet, plus de la moitié de ces patients validaient une représentation erronée. En ce qui concerne les émotions, les patients UPD semblent, par rapport aux patients DEL, avoir des troubles de reconnaissance plus profonds. Ainsi, ces résultats tendent à montrer que, sur les aspects sociaux, les patients UPD sont davantage impactés que les patients DEL.

## 8.4 Catégorisation sociale

### 8.4.1 Hypothèses et Problématiques

Nous avons vu précédemment que les patients avec un SPW avaient des difficultés de reconnaissance des visages et des émotions et qu'ils pouvaient présenter un traitement holistique parfois altéré. L'intérêt dorénavant se porte sur des processus différents basés sur nos compétences sociales comme la catégorisation. En effet, notre cerveau a souvent recours à la catégorisation pour traiter les informations qui lui parviennent. Elle lui permet de rapidement et efficacement reconnaître un stimulus et s'effectue de façon totalement involontaire [332]. Cette catégorisation, qu'elle soit sociale ou non, est une stratégie inévitable qui permet à notre cerveau d'économiser de l'énergie et ainsi faciliter les demandes cognitives qui sont recrutées dans le traitement des autres personnes [134]. Elle est basée sur les a priori que nous construisons au fur et à mesure du développement. Elle intervient, par exemple, dans la vie quotidienne lorsque nous rencontrons une personne. Elle permet ainsi, de catégoriser cette personne comme étant un homme (versus une femme), une personne âgée, une personne d'origine africaine *etc.* Par conséquent, la catégorisation sociale reflète les groupes sociaux dans lesquels les individus sont placés par leurs caractéristiques comme l'ethnie, l'âge et le genre. Ces groupements sociaux nous aident à accomplir rapidement des traitements sur les individus, ce qui nous permet de créer des conclusions générales sur les autres.

Le point négatif de la catégorisation sociale est qu'elle est souvent basée principa-

lement sur les stéréotypes et non sur des informations objectives [199]. Il ne s'agit pas d'un processus que les personnes effectuent de façon intentionnelle ou consciente mais comme un moyen inévitable de traiter plusieurs informations. La catégorisation sociale est amodale, elle n'est pas basée sur les caractéristiques sensorielles mais représente un concept holistique amodale dans le cerveau qui résulte de la fusion multimodale pendant des expériences subjectives, au cours de la vie, dans un milieu culturel donné [7].

Le but de cette étude est d'explorer d'autres processus que ceux impliqués dans le traitement des visages et la reconnaissance *stricto sensu*. Il ne s'agit plus de traitement basique, mais d'un traitement intégré basé sur nos connaissances et nos stéréotypes. Nous avons utilisé, comme l'étude sur la perception des sons, la tâche de catégorisation libre ou Free Sorting Task (FST) [54]. Cette tâche permet aux participants de décider, indépendamment des caractéristiques, lesquelles sont les plus saillantes dans l'ensemble des stimuli donnés. L'avantage de cette méthode est qu'elle peut révéler la hiérarchie subjective (ordre d'importance) des catégories sociales.

## 8.4.2 Méthodologie

L'expérience de catégorisation libre a été proposée aux patients en même temps que la tâche de traitement holistique des puzzles. Sur les 21 patients qui ont effectué la tâche des puzzles, seuls 13 ont réussi à comprendre cette tâche. Le manque de consigne explicite a perturbé certains patients qui n'ont pas effectué cette tâche. La population contrôle comprend 21 participants recrutés également pour la tâche des puzzles (Table 8.4).

Population	Age	Sex		<b>Total</b>	FSIQ
	Mean( <i>SD</i> )	M	F		Mean( <i>SD</i> )
PWS	32.3 (7.97)	3	10	<b>13</b>	59.8 (10.7)
TD	27.4 (6.56)	7	14	<b>21</b>	
DEL	33.5 (8.82)	1	8	<b>9</b>	59.7 (11.9)
UPD	28.8 (1.92)	2	2	<b>4</b>	60 (4.97)

TABLE 8.4 – *Table descriptive des deux populations de test. 13 patients avec un SPW ont été testés et leurs performances ont été comparées à celles d'une population saine de 21 participants.*

Au vu du faible effectif de patients UPD, nous ne pourrons pas effectuer de comparaison entre les deux groupes de patients. Les résultats qui seront présentés ensuite porteront sur l'ensemble de la population avec un SPW.

## Design expérimental

La tâche de *Free Sorting Task* dite encore de catégorisation libre est une expérience durant laquelle les participants doivent ordonner l'ensemble des images présentées suivant leurs propres critères décisionnels. Ils peuvent effectuer autant de catégories qu'ils le souhaitent et aucune limite de temps et de déplacements n'est imposée. Les participants étaient alors libres de grouper ensemble les images qu'ils le souhaitaient. À la fin de la catégorisation, nous demandions oralement aux participants de définir leurs critères pour chaque catégorie.

Nous avons défini, *a priori* trois catégories : l'émotion (joie ou tristesse), le genre (homme ou femme) et l'âge (enfants ou adultes). La probabilité de chaque catégorie a été égalisée sur l'ensemble des images. La moitié des images étaient des hommes ou des femmes, pour moitié des enfants ou des adultes et enfin pour dernière moitié des personnes gaies ou tristes. Au total, 16 images de visages étaient présentées comme illustrées sur la Figure 8.18. La catégorisation "idéale" devait alors contenir deux images par catégorie, soit 8 groupes au total (par exemple, enfant masculin heureux, enfant féminin heureux *etc*). Chaque image était représentée par un carré que les participants pouvaient faire glisser sur l'écran à l'aide de la souris. Pour certains patients qui n'étaient pas à l'aise avec le maniement de la souris, l'expérimentateur déplaçait les images comme indiqué par le patient. L'ensemble des sujets sains ont effectué la catégorisation par leur propres moyens et aucun retour (auditif ou visuel) de leurs actions n'a été donné.

## Sélection des images

Avant de procéder à l'expérience de catégorisation libre, nous sommes passés par une étape de sélection des images. Une large banque d'images libres de droit ont été notées selon les trois critères définis précédemment, à savoir, le genre, l'âge et l'émotion. Au total 15 participants ont noté sur une échelle de 0 à 7 l'ensemble des images (Ex : 0 très féminin, 7 très masculin). Pour éviter tout biais de notation, à la moitié des présentations, l'échelle a été inversée (de 7 à 0).

Nous avons ensuite fait la moyenne de toutes les notes de chaque image pour chaque catégorie. Les images obtenant des scores au dessus de 6.5 à chaque condition ont été sélectionnées conduisant au panel d'images présentées en Figure 8.18, les autres ont été rejetées.

## Analyse des résultats

Nous avons analysé les résultats en utilisant deux approches via le logiciel R : l'analyse des correspondances multiples (MCA) et une analyse par Classification Hiérarchique sur Composantes Principales (HCPC). Cette analyse permet de faire ressortir des groupes ou cluster d'une quantité importante de composantes et, est particulièrement recommandée pour l'analyse de données multivariées. Ces deux approches nous



FIGURE 8.18 – Images présentées lors de la tâche de catégorisation libre. 16 images de visages divisées en 3 catégories définies a priori devaient être groupées. Les catégories que nous avons définies étaient : genre, âge et émotion.

ont permis de représenter les associations de stimulus sous forme de dendrogramme hiérarchique (HCPC) et d'obtenir les statistiques, au niveau du groupe, des associations préférées de stimuli (MCA).

Cette analyse a déjà été développée dans la section sur le traitement des voix dans la partie sur la catégorisation auditive. Pour plus de détails sur la méthode d'analyse, je renvoie le lecteur à cette section.

La description des catégories faites par les participants ont également été analysées afin d'évaluer si la catégorisation a été effectuée sur la base de critères sémantiques ou sur d'autres critères perceptifs. Ainsi, nous avons supprimé tous les mots de liaison présents dans la description (par exemple, sur une description telle que : visages de femmes qui pleurent, nous avons supprimer les mots visages, de et qui) et uniformisé les verbes et le noms (au singulier et à l'infinif). Les descriptions seront alors illustrées à l'aide d'un "word cloud". Cette représentation se base sur la fréquence d'utilisation du mot, plus cette fréquence est élevée, plus le mot sera écrit en gros. Par conséquent, cela permet de faire ressortir les définitions des catégorisations.

### 8.4.3 Résultats

#### Arbres de catégorisation

L'analyse de clustering (HCPC) basée sur les résultats de la MCA, nous a permis de définir ces arbres de classification ou dendrogrammes. Ces arbres nous permettent de visuellement nous rendre compte des stimuli qui sont groupés entre eux.

Sur ces arbres de classification, nous pouvons remarquer que les patients et les participants sains semblent classer les images de façon assez similaire. La première

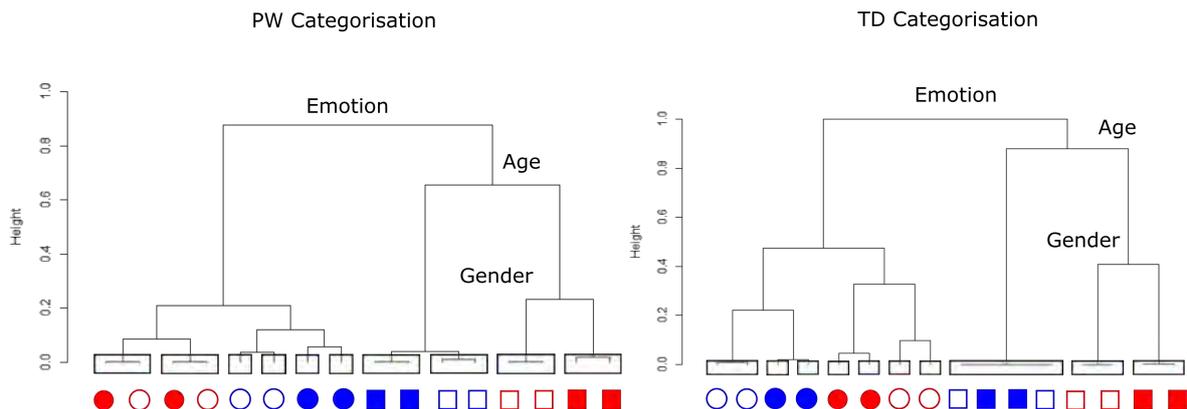


FIGURE 8.19 – Dendrogrammes des catégorisations des images par les patients avec un SPW et les sujets contrôles. Les deux groupes semblent rassembler les images suivant le même ordre de classement, à savoir : les émotions, l’âge et le genre. Rond : rire, Carré : pleurs, Bleu : enfant, Rouge : adulte, Plein : femme, Vide : homme

branche de l’arbre fait la distinction entre les visages joyeux et tristes (distinction entre les ronds et les carrés), puis la suivante entre les enfants et les adultes (distinction entre la couleur bleu et la couleur rouge) et enfin la dernière branche dissocie les visages masculins et féminins (respectivement sigles vides et sigles remplis, Figure 8.19). Ces arbres nous montrent que les sujets sains et les patients SPW semblent privilégier des critères décisionnels identiques dans un ordre similaire, en débutant par les émotions.

### Factor Map

Sur chaque Factor Map est représenté par un sigle chaque stimulus visuel, soit 16 images de visages. L’analyse par MCA nous permet de faire ressortir deux dimensions importantes, la première expliquant plus de 20% de la variance des données pour les sujets sains et plus de 30% de celle des patients avec un SPW (Figure 8.20).

Cette analyse permet de faire ressortir un profil de catégorisation. En effet, pour les sujets sains, la séparation des stimuli suivant la dimension 1 (Dim1, séparation verticale droite-gauche), s’effectue par l’émotion portée par les visages. La dimension 2 (Dim2) est en rapport avec l’âge des personnes, puisqu’elle sépare les images d’enfants de celles des adultes. Par la suite, les dimensions sont plus confuses mais il semblerait que le genre arrive comme dernier critère de catégorisation. De façon intéressante, la catégorisation des patients avec un SPW suit un ordre similaire. La Dim1 sépare les visages heureux des visages tristes et la Dim2 sépare les enfants des adultes (Figure 8.20). Malgré tout, la catégorisation est davantage dispersée dans le groupe de patients SPW (Bootstrap,  $p < 0.05$ ), traduite par une distance entre les points de chaque stimulus plus élevée (les points sur la catégorisation des sujets sains se superposent ce qui n’est pas le cas sur la

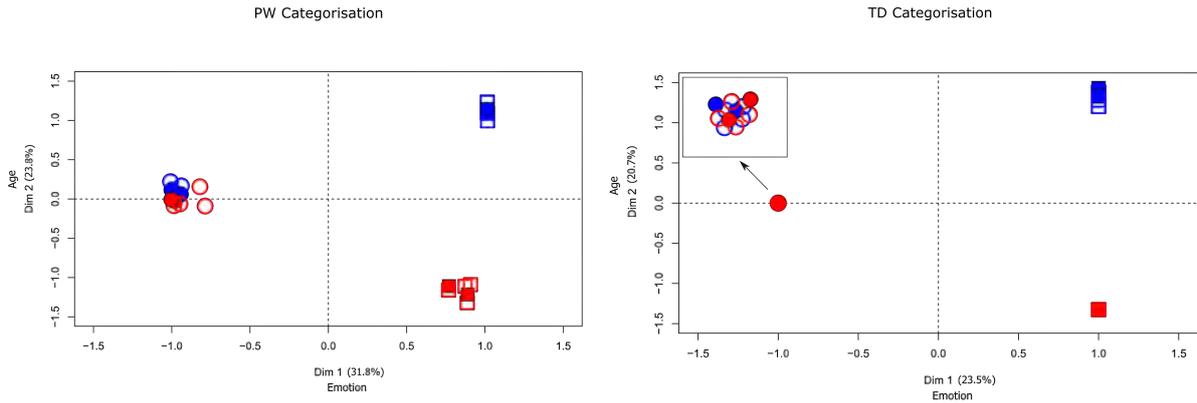


FIGURE 8.20 – *Factor Map de la catégorisation sociale des visages. Les stimuli sont ordonnés en fonction de deux dimensions, qui expliquent la majorité de la variabilité des résultats. La dimension 1 divise les stimuli verticalement (droite-gauche), et la dimension 2 horizontalement (haut-bas). Cercle : rire, Carré : pleur, Bleu : enfant, Rouge : adulte, Plein : femme, Vide : homme.*

Factor Map des patients).

Participants	Variance expliquée (exprimée en %)						$\Sigma$
	D1	D2	D3	D4	D5	Autre	
Patients PW	31.8	23.8	8.6	8.3	7.8	19.7	100
TD controls	23.5	20.7	11.7	9.6	8.7	19.5	100

TABLE 8.5 – *Table récapitulative des pourcentages de variance expliquée pour chaque dimension retenue (les 5 premières). À elles 5, ces dimensions expliquent plus de 80% de la variabilité des données. Les pourcentages entre population de patients et population de contrôles sont très proches bien que les deux premières dimensions aient une part plus importante dans l'explication des données dans le groupe SPW que dans le groupe contrôle.*

Mises ensemble, les deux premières dimensions représentent plus de la moitié de la variance (55.6%) des données du groupe des patients contre 44.2% dans le groupe des contrôles. La dimension 3 prend une part plus importante pour les sujets contrôles que pour les patients. Ceci nous indique que majoritairement, les patients n'ont pas systématiquement utilisé plus de deux dimensions pour effectuer leur catégorisation car la part de variance expliquée par les dimensions 4 et au delà représentent qu'une petite fraction des données.

## Subject Map

La dernière étape de l'analyse porte sur les catégorisations individuelles. Ces graphiques ci-dessous, nous permettent de visualiser les participants qui ont utilisé les dimensions définies par la MCA, en l'occurrence ici la dimension 1 qui représente la catégorisation selon le critère des émotions et la dimension 2 qui décrit une catégorisation selon le critère de l'âge.

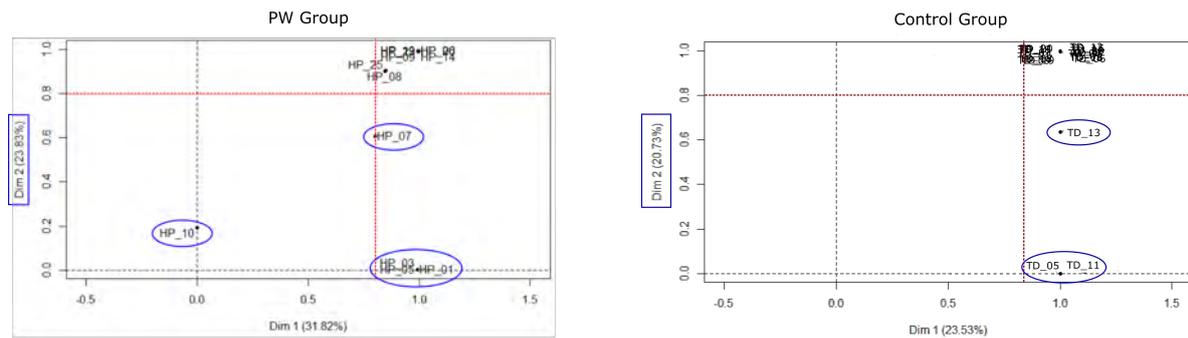


FIGURE 8.21 – *Subject Map qui groupe les participants en fonction de leur catégorisation suivant la dimension 1 et la dimension 2. Une limite arbitraire a été placée à 0.8. Au delà de ce seuil, nous considérons que la dimension a été utilisée par le participant et, à l'inverse, en deçà la dimension a été négligée.*

Si on détermine une limite arbitraire à 0.8, tous les participants sains ont utilisé la Dim1 des émotions. De plus, 86% des sujets sains (soit 18 participants sur 21) ont utilisé au moins les deux premières dimensions. Dans le groupe SPW, un patient n'a pas utilisé les critères de l'émotion et de l'âge pour effectuer sa catégorisation (HP\_10, en bas à gauche). Les 12 autres patients (93%) ont tous utilisé la dimension 1 (Figure 8.21). Enfin, 38% (5 sur 13) des patients n'ont utilisé que la dimension 1 mais pas la dimension 2. Cette approche nous indique que les catégorisations des patients, bien que reflétant celles des participants sains, sont effectuées avec plus de variabilité.

Par ailleurs, les 5 patients qui n'ont pas utilisé les deux premières dimensions sont des patients ayant une délétion paternelle. Le QI total ne semble pas être un critère d'explication à ce changement de catégorisation (QIt=55.6 pour les 5 patients contre 59.8 sur l'ensemble de la population). La différence de QIt entre les deux groupes de patients n'est pas significative (Wilcoxon Rank sum test,  $p=0.47$ ).

## Word Cloud

La dernière étape de notre analyse se focalise sur la description des différentes catégories donnée à chaque groupe. Pour ce faire, nous avons unifié le texte de description

et opté pour une analyse par "word cloud". Cette analyse repose sur la fréquence d'apparition du mot, plus celui-ci est usité, plus il figura en gros sur le nuage de mot.



FIGURE 8.22 – Nuages de mots reflétant les descriptions données par les patients et les sujets sains aux catégories qu'ils ont créés. Plus un mot est fréquent, plus il sera affiché en grande taille.

Nous pouvons constater que les mots les plus fréquemment utilisés dans la population contrôle sont les mots "triste" et "enfant" qui correspondent à ce que l'analyse par MCA a défini comme la dimension 1 et la dimension 2 (Figure 8.22). Par conséquent, les descriptions données par les sujets contrôles correspondent aux stimuli et reflètent la séparation par le critère des émotions et par le critère de l'âge. Les patients SPW utilisent plus fréquemment les mots "pleure" et "rire", qui correspondent à la catégorisation selon le critère des émotions (Figure 8.22). Le mot "enfant" ne figure pas parmi les termes employés par les patients alors que le pourcentage de variance expliquée de la dimension 2 (selon le critère de l'âge) est plus important dans la population SPW que dans la population contrôle. Enfin, le nombre total de mots utilisés est plus important chez les sujets sains que chez les patients. Ceci reflète les faibles capacités langagières de ces patients, qui ont probablement un répertoire lexical moins étoffé que celui des sujets sains. Toutefois, les catégories sont parfaitement reconnues par les patients, qui ont bien analysé les deux types d'émotions (joie et tristesse).

## 8.5 Discussion intermédiaire

Au travers de cette expérience de catégorisation sociale de visages, nous avons montré que les patients avec un SPW étaient en mesure de correctement effectuer les groupes prédéfinis, à l'image des participants sains. En effet, les patients ont été capables de grouper les images de visages suivant les trois critères sociaux, à savoir, les émotions, l'âge et le genre. Par ailleurs, ils accordent de l'importance aux émotions, puisqu'il s'agit du critère principal de leurs catégorisations (au même titre que les sujets sains). Ainsi, les émotions sont perçues par les patients et sont prioritaires sur les autres critères.

Cette catégorisation sociale valide les observations faites lors de la tâche de catégorisation auditive. Dans le cadre de la catégorisation sociale des visages, nous démontrons que les patients parviennent à identifier les émotions présentes, ce qui n'étaient pas le cas lors de la reconstruction des émotions par puzzle ou lors de la tâche de reconnaissance des émotions en eye tracker. Nous pouvons penser que ces patients, lorsqu'ils sont confrontés à une analyse des similitudes, comme dans le cas de la catégorisation, peuvent dissocier deux types d'émotions et les nommer. Lorsque l'analyse est plus rapide et nécessite un traitement explicite de l'émotion, alors il devient complexe pour ces patients d'identifier une émotion.

De plus, bien qu'une labilité émotionnelle et des déficits de reconnaissance sont décrits dans le SPW [367], les patients accordent de l'importance aux émotions. En effet, il s'agit du premier critère de jugement et de classification des images de visages. Par conséquent, comme dans la population saine, les émotions sont considérées comme le critère le plus important sur un visage, ce qui permet d'adapter les comportements.

Cette tâche de catégorisation n'est pas une tâche dans laquelle une consigne est donnée explicitement. Les catégories à effectuer sont implicites, bien que saillantes. Dans le cadre des TSA, il a été démontré que les capacités de traitement social explicite étaient comparables à celles de sujets sains [56]. Cependant, lorsque le traitement devient implicite, les difficultés émergent. Dans notre étude, on ne peut pas considérer la catégorisation sociale comme une tâche purement implicite. Néanmoins, les informations faciales ne sont pas exposées verbalement aux participants. Ils avaient le choix d'utiliser, ou non, les trois catégories prédéfinies. Or, les patients ont parfaitement reconnu et identifié ces catégories. Il semblerait donc que les patients SPW divergent d'une population avec des TSA, dans le sens où, ils perçoivent les informations de façon implicite et y accordent suffisamment d'importance pour les prendre en considération. Il convient de tester des patients souffrant de TSA afin de pouvoir directement comparer leurs performances avec celles de patients SPW.

Malgré une catégorisation sociale, dans son ensemble, réussie, quelques divergences apparaissent avec celle de la population saine. Certains patients n'ont pas utilisé la dimension 1 (critère des émotions) ni la dimension 2 (critère de l'âge). Ils ont donc procédé à une catégorisation des images suivant d'autres critères. Ces patients, qui sont au nombre de 5, sont uniquement des patients avec une délétion paternelle. Ce résultat est surprenant puisque dans la littérature, ces patients sont décrits comme bénéficiant de meilleurs capacités sociales et cognitives que les patients avec une disomie [243]. Il faut toutefois mentionner que dans notre étude, nous n'avions seulement que 4 patients avec une disomie. Pour déterminer si cette observation est généralisable, il faudrait augmenter le nombre de patients UPD inclus.



## Points Clés du Chapitre

- *Reconnaissance des visages et des émotions dans le SPW :*
  1. *Déficit de reconnaissance à la fois des visages et des émotions*
  2. *Ralentissement global cognitif et moteur chez les patients (paramètres issus de l'HDDm)*
  3. *Déficit plus prononcé chez les patients UPD*
  
- *Exploration visuelle :*
  1. *Distinction très nette entre patients avec une délétion et patients avec une disomie : patients DEL attirés par les yeux ; patients UPD par la bouche*
  2. *Les patients avec une disomie ont une attirance plus forte pour la zone de la bouche qui est associée à la littérature dans l'autisme*
  3. *Pour les séquences dynamiques : effet du contenu social : plus il est élevé, plus l'exploration devient atypique par rapport à celle des sujets sains*
  
- *Traitement holistique des visages :*
  1. *30% des patients commettent des erreurs uniquement sur les images de visages*
  2. *Stratégies semblables entre les deux populations : les yeux sont déposés en priorité, puis le nez etc*
  3. *Pas de troubles de reconstruction visuo-spatiale : images abstraites parfaitement reconstruites*
  4. *Traitement local de l'information faciale : difficulté dans la compréhension de la forme globale contextuelle*
  5. *Reconstruction des émotions très déficitaires et davantage impactée chez les patients UPD (la joie est l'émotion la mieux perçue)*
  
- *Catégorisation sociale des visages :*
  1. *L'émotion est la caractéristique prioritaire pour les patients et les contrôles*
  2. *Hiérarchie de catégorisation identique entre patients et sujets sains : émotion, âge et genre*
  3. *Plus grande variabilité des catégorisations dans le groupe des patients*
  4. *Bonne description des catégories*



**APPROCHES  
THÉRAPEUTIQUES :  
TRAITEMENT PAR  
OCYTOCINE**

---



# Étude de l'effet de l'OT chez l'adulte avec un SPW : protocole Pradotim

## 9.1 Hypothèses et objectifs

Dans cette section nous allons exposer les résultats obtenus dans le cadre de l'essai thérapeutique intitulé "Effets de l'administration intranasale répétée d'ocytocine chez des patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi" synthétisé sous le terme de Pradotim. Un bref résumé de l'étude est visible en Annexe.

L'ocytocine (OT) est une neurohormone synthétisée par deux noyaux de l'hypothalamus, les noyaux paraventriculaire et supraoptique et qui est ensuite, relarguée dans la circulation sanguine par l'hypophyse [146]. Son action et son rôle dans les comportements d'attachement et dans les comportements sociaux ont été démontrés sur des espèces animales comme le rat, la femelle campagnol [218] mais également chez l'Homme [172]. Par conséquent, l'OT est devenue une cible thérapeutique dans plusieurs pathologies sociales comme par exemple dans l'autisme [363] ou encore dans le SPW [335]. L'OT est impliquée dans un grand nombre de fonctions cognitives, sociales et émotionnelles qui ont des rôles majeurs dans la compréhension et l'adaptation sociales. Elle agit sur l'activation de régions cérébrales responsables de la régulation des émotions et du contrôle cognitif, incluant le cingulum antérieur, l'amygdale et le cortex préfrontal [172]. Dans le SPW sont retrouvées des altérations fonctionnelles au niveau de certaines zones cérébrales importantes dans les processus de la cognition sociale [232]. L'hypoperfusion de multiples régions cérébrales pourraient expliquer certains troubles du comportement comme les difficultés à comprendre et reconnaître les émotions, le déficit de la théorie de l'esprit et d'empathie qui seraient susceptibles d'être à la base des mauvais ajustements sociaux, ou une anxiété fréquente dans le quotidien à l'origine

de colères ou disputes avec l'entourage. Par ailleurs, des troubles du comportement alimentaire se développent dans ce syndrome et l'OT pourrait permettre d'atténuer et d'améliorer ces troubles de par ces actions sur la prise alimentaire.

Au cours des dernières années, plusieurs travaux, à tous les âges, de l'équipe de Tauber *et al* ont permis d'apporter des éléments intéressants quant à l'utilisation de l'OT comme potentielle piste thérapeutique pour le SPW. Leurs travaux sur 24 adultes avec un SPW ont permis de valider que l'OT est particulièrement bien toléré par les patients et qu'aucun effet secondaire n'a été observé [338]. De plus, des résultats encourageants sur les comportements d'adultes ayant un SPW en réponse à une seule dose d'OT intranasale [338] ont été décrits. Ces patients, après traitement, présentaient une amélioration des scores évaluant les compétences alimentaires ainsi qu'une tendance à l'amélioration des compétences sociales, une augmentation de la confiance et une diminution de la tristesse et des comportements violents [338]. En outre, après une seule administration, ces patients avaient des comportements moins perturbateurs et moins d'auto-mutilations. Dans le but d'installer l'OT comme traitement durable dans le SPW, nous pensons qu'un traitement plus intensif sur une période relativement étendue pourrait apporter des améliorations notables dans le quotidien des patients SPW et de leur entourage.

Par ailleurs, bien que les données sur les effets de l'OT abondent surtout sur les comportements et sur la cognition sociale [172], à l'heure actuelle, son action précise au niveau cérébral reste à éclaircir. Il en va de même de la posologie adéquate et les modalités optimales d'administration (répétitions, durée, dose). Ce protocole permettra ainsi d'apporter de nouvelles précisions quant à ces points à éclaircir. Il consistera en l'administration répétée (à deux doses différentes) d'OT sur des patients adultes ayant un SPW et permettra d'étudier ses potentiels effets sur les comportements à la fois alimentaires et sociaux.

Le protocole PRADOTIM dont l'investigateur principal est le Pr. Maïthé Tauber, a pour objectif principal d'étudier l'efficacité de l'administration intranasale répétée d'OT pendant un mois (selon 2 modalités d'administration, quotidienne ou bihebdomadaire) en comparaison à l'administration d'un placebo. L'efficacité de l'OT sera étudiée sur les compétences sociales, les fonctions exécutives, le métabolisme cérébral ainsi que sur la reconnaissance de la voix et le traitement des visages. Cette étude est effectuée sur des patients adultes âgés entre 18 et 40 ans atteints du SPW dont la validation génétique est avérée.

## 9.2 Schéma de l'étude

Ce protocole prévoit d'étudier 39 patients adultes avec un SPW, en 3 groupes distincts :

- 13 patients qui recevront un placebo
- 13 patients qui recevront une administration de 24UI d'OT quotidienne durant 30 jours
- 13 patients qui recevront 24UI d'OT de façon bihebdomadaire (OT durant 1 jour puis placebo durant 2 jours) pendant 30 jours

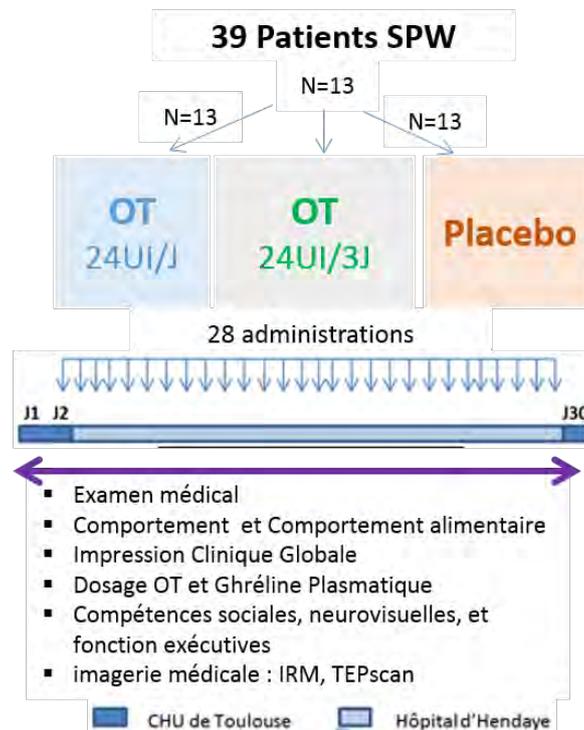


FIGURE 9.1 – Schéma général du déroulement du protocole Pradotim. Cet essai clinique est divisé en 3 jours, avant, pendant, et après administration intranasale d'OT. L'ensemble des batteries de tests dispensés aux patients à ces 3 jours sont exposés dans l'encadré en noir.

L'administration d'OT ou de placebo est réalisée en double aveugle de façon randomisée. Le recrutement des patients se fait sur toute la France via l'intermédiaire du centre référence du SPW situé à Toulouse. L'étude est réalisée au sein de l'hôpital des enfants de Toulouse, au centre de Recherche Cerveau et Cognition UMR5549 et à l'Hôpital marin d'Hendaye où séjournent une trentaine de patients atteints du SPW durant une période d'un mois. C'est dans cet établissement que les grilles d'observations du comportement seront effectuées.

Les évaluations des compétences sociales et des fonctions exécutives du protocole se déroulent sur 3 visites :

- J1 : visite d'inclusion avant administration de placebo ou d'OT
- J2 : première administration soit de placebo soit d'OT
- J30 : visite de fin de recherche, après 1 mois d'administration quotidienne de placebo ou d'OT

Durant ces 3 visites, des tests identiques sans effets d'apprentissage, seront effectués afin de comparer directement les performances et les compétences sociales dans le but de quantifier les effets de l'administration répétée d'OT. L'évaluation d'éventuels troubles du comportement y compris les troubles du comportement alimentaire est faite 3 jours avant la venue du patient par l'équipe d'Hendaye et reposera sur des grilles d'évaluation comme le " Development Behaviour Checklist-Adult" (DBC\_A) et le questionnaire d'hyperphagie développé par Dykens et collaborateurs. Pendant la période de recherche, plusieurs grilles d'évaluation seront présentées pour l'étude de la théorie de l'esprit (tests de "Sally et Ann", "TOMi" et "TOM15") et l'attribution d'émotions (« Affective Judgement Questionnaire » ou AJG) ainsi que pour les fonctions exécutives (test de la tour de Londres). Des données en imagerie cérébrale seront également recueillies, d'abord en IRM, avec une IRM morphologique et une IRM fonctionnelle au repos, puis en TEP afin de quantifier le métabolisme cérébral au repos.

### 9.2.1 Population recrutée

Comme indiqué ci-dessus, 39 patients avec un SPW ont été recrutés pour ce protocole de recherche clinique. Ces patients provenaient de toute la France.

Les groupes de patients ont été construits de façon homogène. Le nombre de patients DEL et de patients UPD est identique dans les trois groupes (8 patients DEL et 5 patients UPD). L'âge des patients est relativement similaire, bien que le groupe placebo soit, en moyenne, plus jeune (25.1 ans). Enfin aucune différence des scores de QI (FSIQ, QIv, QIp) n'est rapportée entre les trois groupes (Table 9.1).

### 9.2.2 Protocoles personnels

Au sein du protocole Pradotim général, j'ai pris part à l'élaboration et à la mise en place de plusieurs tests sur les compétences sociales des patients. Le schéma en Figure 9.2 récapitule mon rôle dans ce protocole.

Plusieurs protocoles ont été proposées aux patients durant ces trois visites d'inclusion : une tâche de reconnaissance de la voix, une tâche de reconnaissance des visages et des émotions durant un enregistrement des déplacements oculaires ainsi qu'une tâche de détection de stimuli. Si vous souhaitez avoir une description détaillée de chacun de ces tests, je vous renvoie aux différentes sections correspondantes (chapitre 6,7 et 8).

	<b>OT quot</b> N=13	<b>OT bihebdo</b> N=13	<b>Placébo</b> N=13	<b>Total</b> N=39
<b>Genre</b>				
Femme	7 (53.8%)	9 (69.2%)	7 (53.8%)	23 (59%)
Homme	6 (46.2%)	4 (3.8%)	6 (46.2%)	13 (41%)
<b>Age des patients à V1</b>				
Moyenne (SD)	27.9 (7.73)	26.9 (6.967)	25.1 (7.52)	26.6 (7.31)
Médiane	27.6	25.2	23.6	25.5
<b>Génotype</b>				
Deletion	8(61.5%)	8(61.5%)	8(61.5%)	24(61.5%)
Disomie	5 (38.5%)	5 (38.5%)	5 (38.5%)	15 (38.5%)
<b>Quotients intellectuels</b>				
FSIQ (SD)	55 (7.2)	54 (7.4)	52 (8.5)	54 (7.6)
VIQ (SD)	57 (8.6)	56 (9.9)	55 (9.1)	56 (8.9)
PIQ (SD)	57 (7.3)	55 (9.1)	53 (9.2)	55 (8.4)

TABLE 9.1 – Description de la population étudiée au cours du protocole Pradotim. 39 patients avec un SPW ont été inclus et répartis en trois groupe de 13 patients (traités et non traités). 24 patients DEL et 15 patients UPD composent le groupe de patients.

### 9.2.3 Analyse statistique

Pour nos analyses statistiques des résultats obtenus, nous avons réalisé une analyse par modèle linéaire généralisé à effets mixtes. Ce modèle nous a permis de comparer les performances entre les différents groupes (placébo, OT bi-hebdo et OT quotidien) aux trois jours de passation (J1, J2 et J30). Pour ce faire nous avons utilisé le package Lme4 développé sous R. Dans un second temps, nous avons utilisé des tests post-hoc permettant de comparer les groupes entre-eux aux trois jours de test tout en corrigeant les valeurs de p pour les comparaisons multiples.

Afin d’analyser les variations des paramètres présents dans l’ensemble des tests du protocole, nous avons eu recours à un test de permutation one sample/paired sample avec une correction des comparaisons multiples issus des travaux de [46]. Le test est basé sur une statistique t et peut être appliqué à des situations dans lesquelles un test t à un échantillon ou à plusieurs échantillons appariés et à mesures répétées est approprié. Ce test est plus général que le t-test paramétrique classique puisqu’il ne pré-suppose pas que les données ont été échantillonnées à partir d’une distribution gaussienne. L’avantage de cette méthode réside dans le fait qu’il est possible de l’utiliser sur une ou sur plusieurs variables simultanément. Dans ce cas, la méthode dite ‘t-max’ est utilisée pour ajuster les valeurs de p de chaque variable pour des comparaisons multiples. Comme

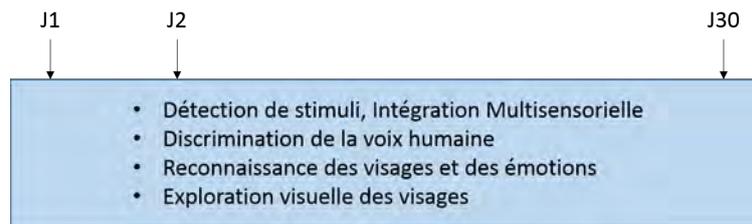


FIGURE 9.2 – Schéma des protocoles que j’ai proposés aux patients dans le cadre du protocole Pradotim. Les compétences sociales de ces patients ont été étudiées via une tâche de détection de stimuli, une tâche de discrimination de la voix et une tâche de reconnaissance des visages et des émotions durant laquelle les déplacements oculaires ont été enregistrés.

pour la correction de Bonferroni, cette méthode ajuste les valeurs de  $p$  de manière à contrôler le taux d’erreur de type I (family-wise error rate). Cependant, la méthode de permutation sera plus puissante que la correction de Bonferroni lorsque différentes variables du test seront corrélées.

De plus, la méthode de permutation est particulièrement indiquée lorsque les échantillons sont de petites tailles. Le nombre de permutations s’accroissant de façon exponentielle, il est préférable d’utiliser ce test pour des échantillons d’une dizaine de participants. Dans notre cas, les variations de chaque groupe sont comparées à un niveau basal, en l’occurrence zéro. Lorsque le test est significatif, alors la variable considérée est différente de ce niveau basal à  $p < 0.05$  corrigé. De ce fait nous pouvons justifier une amélioration ou non de certaines variables au cours du temps de traitement.

## 9.3 Résultats

### 9.3.1 Population Analysée

Certains protocoles ont été développés après le début du recrutement et des évaluations des patients. Par conséquent, j’ai testé 37 patients sur 39 avec la tâche de détection de stimuli, 37 patients sur 39 avec la tâche de discrimination, 29 patients avec la tâche de reconnaissance des visages et des émotions.

La table ci-dessus (Table 9.2), décrit les populations de test pour chaque expérience. Les patients qui n’avaient pas compris la tâche, ou qui rencontraient des difficultés à la faire ont été exclus de l’analyse. Pour la discrimination de la voix, sur les 37 patients que j’ai testés, 34 ont obtenus des résultats analysables aux 3 visites. Pour la détection de stimuli, 26 patients ont été analysés sur les 37 testés. Nous avons exclu de l’analyse 8 patients car nous avons décelé un décalage entre la présentation du son et de l’image dans les conditions audiovisuelles. Puis, sur la tâche de reconnaissance des visages et des émotions, sur les 29 patients testés, 27 ont pu être analysés. Enfin, en ce

Protocoles (N=population testée)	Patients avec un SPW				Sujets Contrôles
	Total n=	Placébo n=	OT bi-hebdo n=	OT quotidien n=	
Reconnaissance de la voix N=37	34	9	12	13	17
Reconnaissance des visages et des émotions N=29	26	8	8	10	20
Eye tracking N=29	14	4	4	6	20
Détection/Intégration multisensorielle N=37	25	7	8	10	12

TABLE 9.2 – Table récapitulative des populations analysées pour chaque tests prévus dans le protocole Pradotim. N représente le nombre de patients testés et n le nombre de patients analysables.

qui concerne les données en oculométrie, la précision de l’enregistrement nous a donné un critère objectif à l’exclusion de certains patients. Ainsi si la précision était inférieure à 50% des frames enregistrés ou si les résultats aux trois jours n’avaient pas pu être recueillis, les données de ces patients ont été exclues, ce qui conduit à une population finale analysée de 14 patients.

### 9.3.2 Détection de stimuli, intégration multisensorielle

Au cours de cette tâche de détection, les participants devaient presser un bouton le plus rapidement possible dès qu’ils percevaient un stimulus, qu’il soit auditif, visuel ou audiovisuel. Nous avons pu analyser 25 patients SPW qui ont réussi la tâche aux trois jours de passation, que nous avons comparés aux performances de 12 participants sains.

Tout d’abord, les temps de réaction à J1 sont nettement supérieurs dans le groupe SPW par rapport au groupe contrôle (En moyenne, RTA : PW = 1094.61 ms, TD = 281.23 ms ; RTV : PW = 1133.07 ms, TD = 258.79 ms ; RTAV : PW = 941.86 ms, TD = 216.91 ms, Figure 9.3). De plus, en moyenne, nous retrouvons des gains multisensoriels plus faibles (bien que ceux-ci soient supérieurs à zero) chez les patients SPW (MSG = 7.66%) que chez les sujets sains (MSG = 16.65%, Figure 9.3). Ces résultats sont exposés dans la partie sur l’intégration multisensorielle en chapitre 6. Nous avons donc une large distinction entre nos patients et nos sujet sains quelle que soit la modalité (auditive, visuelle ou audiovisuelle) avant traitement.

### Comparaisons inter-groupes à J1

La Figure C.1 montre les temps de réaction moyens en condition auditive, visuelle et audiovisuelle en condition basale, c’est à dire avant le traitement. À J1, pour les trois conditions, le groupe OT quotidien obtient des temps de réaction plus longs que ceux de

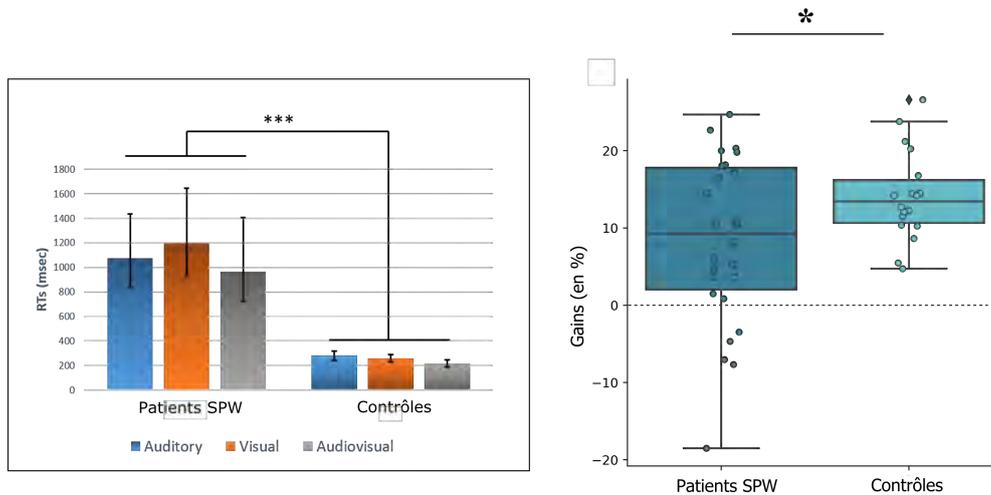


FIGURE 9.3 – Graphiques des temps de réaction moyens entre la population SPW et la population contrôle. Les barres noires indiquent les intervalles de confiance à 95%. À droite : figure des gains multisensoriels médians de la population avec un SPW et de la population contrôle. \*  $p < 0.005$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$ .

la population contrôle (à  $p < 0.01$ ). Le groupe placebo semble lui aussi avoir des temps de réaction allongés sauf pour la condition audiovisuelle (Placebo : RTAV = 972.34 ms, Figure C.1.A). Enfin, les patients du groupe OT bi-hebdomadaire répondent à des temps de réaction proches de ceux des contrôles, puisqu'aucune différence significative n'est révélée de l'analyse par modèle linéaire mixte. Il faut probablement prendre en considération l'importante variabilité des résultats dans l'absence de résultats statistiques. Enfin, aucune différence n'est retrouvée entre les trois groupes de patients qui obtiennent des résultats comparables entre eux.

Enfin, en ce qui concerne les gains multisensoriels. Je rappelle qu'ils ont été calculés individuellement en prenant comme référence la modalité la plus rapide par sujet. Notre analyse n'a révélée aucune différence entre les trois sous-groupes de patients et les sujets sains. La grande variabilité des résultats des patients couplée au faible effectif dans chaque groupe limitent la puissance statistique de notre analyse. Par ailleurs, le groupe placebo parvient à avoir des gains plus forts que le groupe OT quotidien (placebo : 17.74%, OT quotidien : 7.65%,  $p < 0.05$ , Figure C.1.B).

### Comparaisons inter-groupes aux autres visites

La deuxième étape de notre analyse est de regarder l'évolution des temps de réaction bruts aux trois jours de passation. Les graphes de cette partie sont visibles dans les annexes du protocole PRADOTIM. Lorsque nous analysons les résultats bruts, nous ne

retrouvons que très peu de différences significatives. En effet, pour les temps de réaction auditifs, le modèle linéaire généralisé à effets mixtes n'indiquent pas d'évolution significative aux trois jours, et pour les trois groupes de patients (par exemple, le groupe traité quotidiennement, RTAJ1 = 1235.72 ms, RTAJ2 = 907.96 ms et RTAJ30 = 881.43 ms,  $p > 0.05$ , Figure C.2). Pour les conditions visuelle et audiovisuelle, les résultats sont similaires, aucune différence statistique n'est retrouvée entre les trois jours de test, en bimodalité (Figure C.2.C) et en visuel (Figure C.2.B).

Nous pouvons toutefois noter un effet significatif du jour de passation (auditif :  $p = 0.004$ , visuel :  $p = 0.004$  et audiovisuel :  $p = 0.03$ ). Ce résultat nous indique que, même si au niveau corrigé pour les comparaisons entre les groupes à différents jours les effets ne sont pas significatifs, de part cette effet de jour, les temps de réaction sont globalement plus courts à J30 qu'à J1. Ceci est vrai pour les trois conditions, auditives, visuelles, et audiovisuelles (Figure C.2 et Figure C.2.C).

Enfin une dernière approche a été de considérer individuellement les variations des temps de réaction. Comme notre analyse de groupe ne montre pas d'amélioration des performances, nous avons calculé ces variations entre chaque jour (J1vsJ2 et J1vsJ30) que nous avons normalisées par les performances individuelles de base. Ce sont ces résultats qui sont exposés dans la partie suivante.

### Analyse des variations

les résultats suivants présentent les variations entre les temps de réaction avant traitement (J1) et au dernier jour d'inclusion (après 30 jours de traitement, J30).

Les patients du groupe placebo ne démontrent pas d'améliorations notables de leurs temps de réaction, que ce soit en auditif, en visuel ou en audiovisuel. Les variations ne sont significativement pas au-dessus de zéro, donc les temps de réaction entre J1 et J30 ne sont pas statistiquement différents (Figure 9.4). En revanche, les résultats semblent indiquer un raccourcissement des temps de réaction dans les deux groupes traités. Tout d'abord, la plus nette amélioration intervient dans le groupe ayant reçu de l'OT de façon bi-hebdomadaire (Figure 9.4). En effet, l'analyse par permutation révèle que dans toutes les conditions, les patients répondent plus vite. Les variations sont significativement différentes de zéro, démontrant une nette amélioration des temps de réaction (auditive  $\Delta = 36\%$ ,  $p < 0.05$ , visuelle  $\Delta = 28.2\%$ ,  $p < 0.01$  et audiovisuelle  $\Delta = 33\%$ ,  $p < 0.05$ , Figure 9.4). Ensuite, pour le groupe traité de façon journalière, nous retrouvons une amélioration des temps de réaction en condition auditive ( $\Delta = 24.36\%$ ,  $p < 0.01$ ) et en condition audiovisuelle ( $\Delta = 24.34\%$ ,  $p < 0.05$ ). Cependant, en condition visuelle, ces derniers ne montrent pas de diminution des temps de réaction ( $\Delta = 18.61\%$ ,  $p = 0.09$ , Figure 9.4). Ce dernier résultat est probablement dû au fait que les valeurs des variations entre les temps de réaction à J1 et ceux à J30 démontrent une grande variabilité. En effet, grâce à la distribution des valeurs individuelles, nous

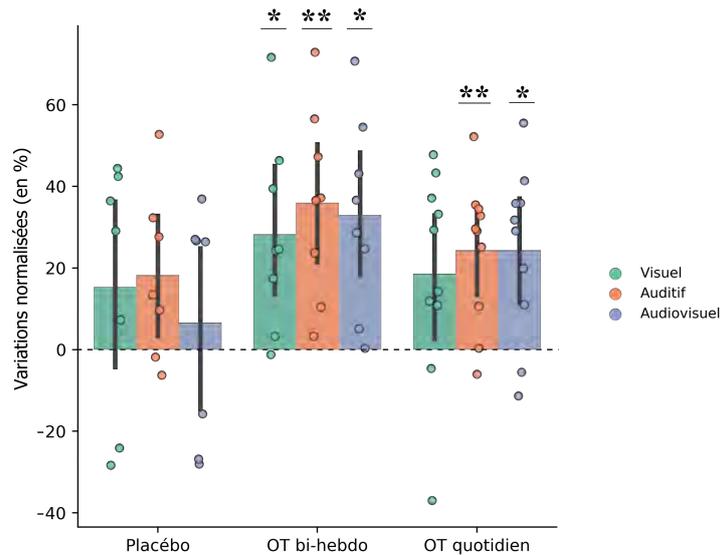


FIGURE 9.4 – Graphiques des variations normalisées entre les temps de réaction obtenus à J1 et ceux enregistrés à J30. Ces variations sont exprimées en pourcentages. Une valeur positive indique un raccourcissement des temps de réaction. Les barres noires indiquent la déviation standard. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

pouvons constater qu'un patient détériore grandement ces temps de réaction visuels de près de 40%.

### 9.3.3 Discrimination de la voix

Les résultats qui vont suivre ont été recueillis sur 37 patients avec un SPW. Trois patients ont été exclus de l'analyse car ils n'avaient pas réussi la tâche aux trois jours, ne permettant pas de quantifier de façon individuelle les variations de performances. Nous avons ainsi, 9 patients dans le groupe placebo, 12 dans le groupe traité bi-hebdomadaire et 13 dans le groupe traité quotidiennement.

La tâche consistait en la présentation aléatoire de sons provenant de la voix humaine ou des sons de l'environnement. Le participant devait indiquer à quelle catégorie le son appartenait en pressant deux boutons réponse.

Avant traitement, les patients SPW sont déficitaires par rapport aux sujets contrôles (Figure 9.5.A). Les hits rates, sont plus faibles dans le groupe SPW que dans le groupe contrôle (PW = [0.93, 0.82], NT = [0.99, 0.97],  $p < 0.05$ ). De plus, les temps de décision sont significativement plus longs chez les patients avec un SPW (1187.7 ms en moyenne, Figure 9.5.B).

Dans son ensemble, le groupe avec un SPW obtient des performances différentes des

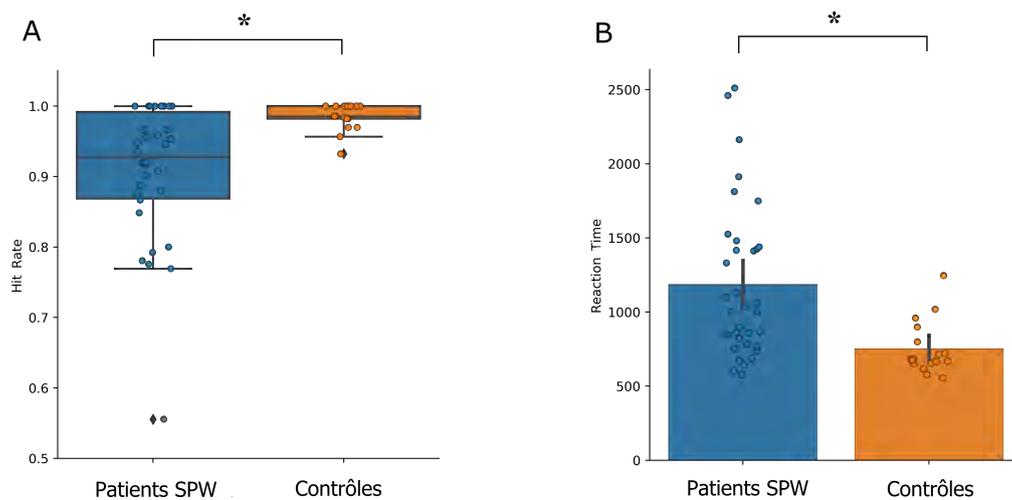


FIGURE 9.5 – Graphiques des performances de discrimination de la voix, exprimées en hit rate et des temps de décision entre les patients avec un SPW et les sujets contrôles. A : graphiques des hit rate médians ainsi que les valeurs individuelles. B : temps de décision moyens ainsi que les valeurs individuelles. Les barres noires représentent la déviation standard. \*  $p < 0.05$

sujets contrôles pour les performances de discrimination de la voix et pour les temps de décision.

### Comparaisons inter-groupes à J1

L'analyse par modèle linéaire mixte révèle un effet de général du groupe ( $p = 0.015$ ). Néanmoins, par analyse post-hoc (Tukey), les comparaisons entre chaque groupe n'est pas significative. Ceci indique que, pris dans leur ensemble, les patients SPW sont différents du groupe contrôle (à voir sur les résultats précédents, Figure...), mais au niveau du groupe, ces différences ne sont pas significatives. Les performances à J1 ne sont pas statistiquement différentes entre les patients avec un SPW (les trois groupes) et les sujets contrôles pour les Hit Rate ( $p > 0.05$ ). De plus, on n'observe pas d'écart significatif des Hit Rate entre les trois sous-groupes de patients avant administration d'OT (J1, à  $p > 0.05$ , Figure C.3.A). Les trois sous-groupes de patients sont donc comparables.

En ce qui concerne les temps de réaction, seul le groupe placebo démontre des temps de réaction statistiquement plus longs que ceux de la population contrôle ( $p < 0.001$ , Figure C.3.B). Par ailleurs, les temps de réaction sont globalement identiques entre les trois sous-groupes de patients (Figure C.3.B).

## Analyse des variations

La Figure 9.6 montre les variations normalisées des performances de discrimination de la voix entre la première visite (J1), la deuxième visite (J2) et la dernière (J30).

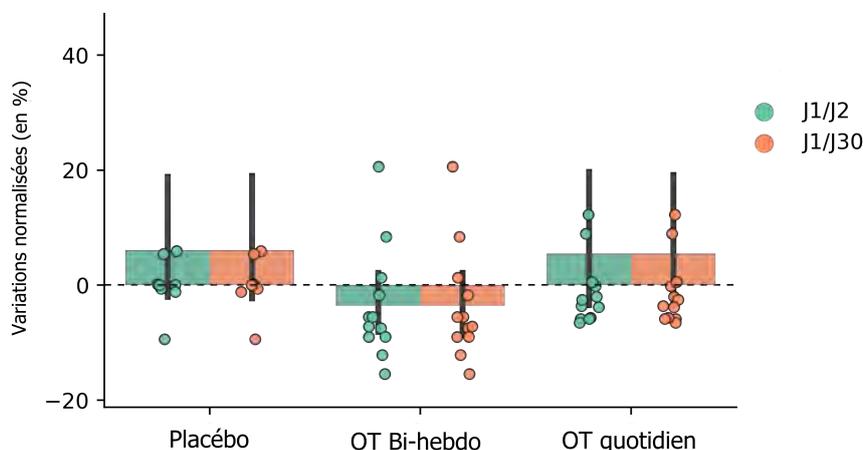


FIGURE 9.6 – Graphiques des variations normalisées entre les performances obtenues à J1 et celles enregistrées à J2 et à J30. Ces variations sont exprimées en pourcentages. Une valeur positive indique une amélioration des performances. Les barres noires indiquent la déviation standard. Deux valeurs dépassent les limites des axes dans le groupe placébo et dans le groupe OT-quotidien.

L'analyse par variations ne révèle pas d'effet dû au traitement par OT sur les performances de discrimination de la voix (Figure 9.6). Comme avant traitement, les performances étaient déjà très élevées, nous atteignons probablement un effet plafond qui nous limite dans la validation d'un effet de l'OT sur le traitement de la voix humaine. De plus, les résultats sur les temps de réaction ne sont guère plus probants. Seul le groupe placébo démontre un ralentissement des temps de réaction avant traitement, qui se poursuit aux trois jours de passation des tests. Néanmoins, nous pouvons tout de même noter que le groupe ayant reçu de l'OT à une dose bi-hebdomadaire voit ses temps de réaction significativement diminués après 30 jours de traitement, résultat que nous ne retrouvons pas dans le groupe de patients ayant reçu le traitement tous les jours (Figure C.4 en Annexe).

### 9.3.4 Reconnaissance des visages et des émotions

La tâche consistait à identifier parmi deux visages, lesquels se ressemblaient ou exprimaient la même émotion que le visage en exemple. Durant cette tâche, les déplacements oculaires des participants ont été enregistrés. Nous avons testé 27 patients SPW, 9 dans

le groupe placebo, 8 dans le groupe ayant reçu l'OT de façon bi-hebdomadaire et 10 dans le groupe traité par OT quotidiennement.

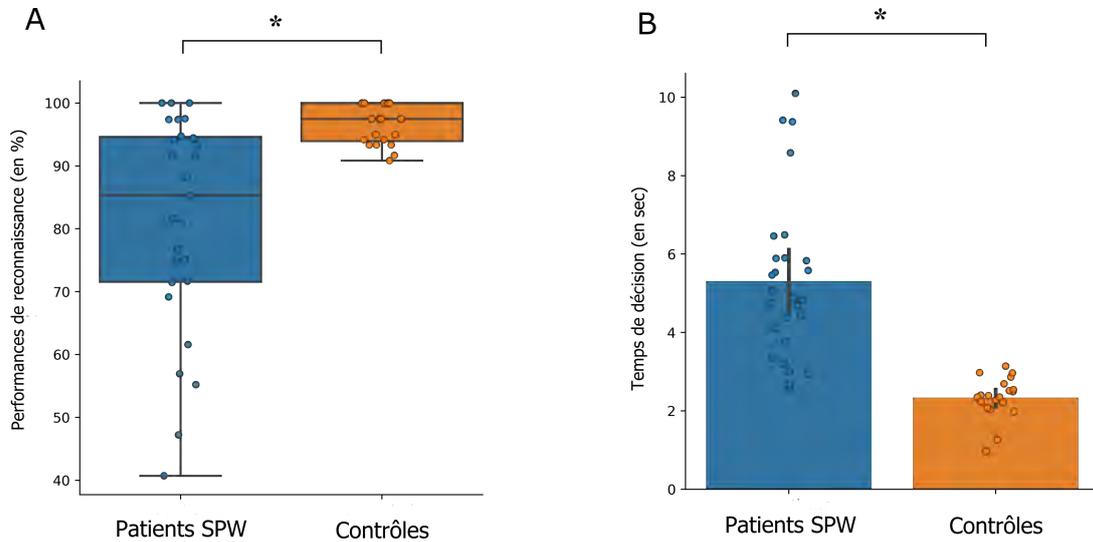


FIGURE 9.7 – Graphiques des performances de reconnaissance moyennes ainsi que les temps de décision. A : performances de reconnaissance moyennes exprimées en pourcents du groupe SPW global et du groupe contrôle. B : Temps de décision moyens en secondes ainsi que les déviations standard. \*  $p < 0.05$ .

Dans le chapitre 8, les résultats sans traitement ont été présentés. Nous avons alors rapporté que les participants sains avaient des temps de décision plus courts (deux à trois fois) que ceux de l'ensemble de la population ayant un SPW (RTPW = 5.31 sec, RTTD = 2.33 sec, Figure 9.7.B). Pour les performances de reconnaissance, les sujets sains obtiennent des pourcentages de reconnaissance proche du maximum (96.5%). Malgré cette relative facilité, les patients avec un SPW ont des difficultés à apparier deux visages identiques ou deux visages qui expriment la même émotion (81.1%, Figure 9.7.A).

### Comparaisons inter-groupes à J1

Tout d'abord, en ce qui concerne les performances de reconnaissance, les trois groupes de patients ne sont pas statistiquement différents. Toutefois, nous pouvons noter une tendance à ce que les patients du groupe placebo démontrent des performances moins bonnes (Médiane = 71.65%). Ce groupe révèle une grande hétérogénéité des résultats (Figure C.5). Comparé aux sujets sains, seul le groupe OT bi-hebdomadaire n'atteint pas la significativité (OT bi-hebdo Médiane = 91.3%, Contrôles Médiane =

97.5%).

Pour les temps de décision, les trois groupes de patients ont des temps significativement plus longs que ceux de la population contrôle (Figure C.5). Par ailleurs, le groupe placebo est divisé en deux sous-groupes de patients. Certains ont des temps de décision comparables à ceux des deux autres populations de patients, alors que d'autres, ont des temps de décision très longs (de plus de 8 secondes). Ceci entraîne qu'après l'utilisation d'un test post-hoc (Tukey), le groupe placebo est statistiquement différent du groupe OT bi-hebdomadaire et du groupe OT quotidienne ( $RT_{\text{placebo}} = 6.62 \text{ sec}$ ,  $RT_{\text{OTbi}} = 4.58 \text{ sec}$ ,  $p = 0.026$ ,  $RT_{\text{OTquo}} = 4.7$ ,  $p = 0.022$ , Figure C.5).

Nous avons validé que les trois groupes de patients diffèrent de la population contrôle, en termes de performances et de temps de réponse. Toutefois, le groupe placebo a tendance à obtenir des résultats plus faibles que les deux autres populations de patients, qui n'est pas significatif pour les performances de reconnaissance. De plus le groupe à qui a été administrée l'OT de façon bi-hebdomadaire, obtient des performances proches de celles des sujets sains. Il faudra le prendre en considération lors de l'analyse des variations. De même, en ce qui concerne les temps de réaction, le groupe placebo démontrent des temps plus longs que le reste des patients. Si on suit notre schéma d'analyse, alors les temps de réponse ne seront pas soumis à l'analyse des variations.

### Comparaisons inter-groupes aux autres visites

Le modèle linéaire à effets mixtes ne révèle pas d'effet de groupe ( $p = 0.22$ ) ni d'effet de jour ( $p = 0.67$ ). Par conséquent, les performances ne changent pas entre le premier jour de passation et le dernier jour (entre J1 et J30, Figure 9.8).

On remarque que le groupe placebo, qui à J1 était le groupe ayant de moins bonnes performances, reste stable (J1 = 71.65%, J30 = 72.1%). Ce résultat indique qu'il n'y a donc pas d'effet d'apprentissage. Pour les deux autres groupes, les pourcentages de reconnaissance n'évoluent pas entre les différents jours de passations (Figure 9.8).

Concernant les temps de décision, l'analyse par modèle linéaire mixte révèle un effet significatif du jour de passation ( $p = 0.002$ ) ainsi qu'un faible effet de groupe ( $p = 0.04$ ). Toutefois, lorsque des test post-hoc sont effectués (Pairwise), cet effet disparaît. Les temps de décision ne sont pas significativement différents entre les groupes. Ils ne le sont pas non plus entre les trois jours pour chaque groupe (Figure 9.8). Ce résultat signifie que, pris dans leur ensemble, les temps de décision sont plus courts à J30 qu'à J1 et J2.

Pour conclure, même si l'analyse statistique ne relève pas d'effet du traitement, il semblerait que les données soient moins dispersées dans les deux groupes traités. Dans le groupe placebo, on peut voir une large variabilité des résultats, avec des valeurs

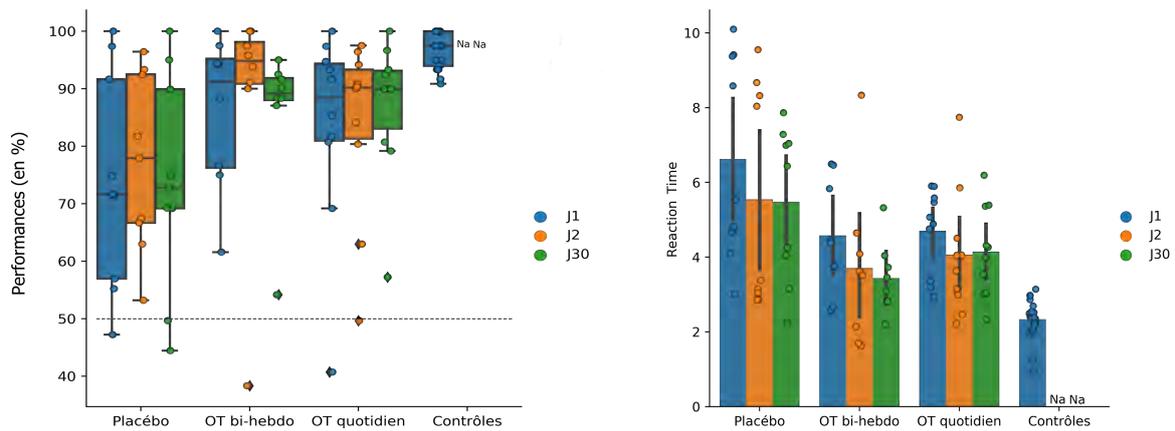


FIGURE 9.8 – Graphes des performances de reconnaissance (visages et émotions confondus) au trois jours d'inclusion. À droite, évolution des temps de réaction moyens pour chaque aux trois jours d'inclusion. Sur chaque graphique sont apposées les valeurs individuelles de chaque patient.

s'échelonnant de 60% à plus de 90% de réussite (Figure 9.8). Dans les deux autres groupes, la variabilité est moindre, avec des valeurs allant de 80% à 95% de réussite. Ainsi, l'augmentation des performances des patients les plus mauvais pourrait réduire la variabilité.

### Analyse des variations

Pour analyser les variations entre les performances de reconnaissance aux trois jours, nous avons utilisé un one-sampled permutation test. Il permet de comparer les valeurs indiquées dans le modèle avec le niveau de base (à savoir dans notre analyse avec le zéro). Les variations ont été calculées en faisant la soustraction des pourcentages entre J1 et J2, ou entre J1 ou J30, normalisées par les valeurs à J1.

Après analyse statistique, il se dégage que les variations des performances ne sont pas différentes de 0 pour chaque groupe (Figure 9.9). L'amélioration la plus importante serait pour le groupe ayant reçu l'OT quotidiennement à J30, mais celle-ci n'est pas significative ( $\Delta = 5\%$ ,  $p = 0.18$ ). Nous pouvons également constater qu'une grande variabilité des variations est présente dans chaque groupe de patients. Cette hétérogénéité des résultats ne permet pas de quantifier un réel impact du traitement sur les performances de reconnaissance.

Malgré l'absence de significativité, comme indiqué précédemment, le groupe qui a la plus forte variation positive est le groupe traité par OT quotidiennement à J30. Ce résultat indique une persistance des effets de l'OT.

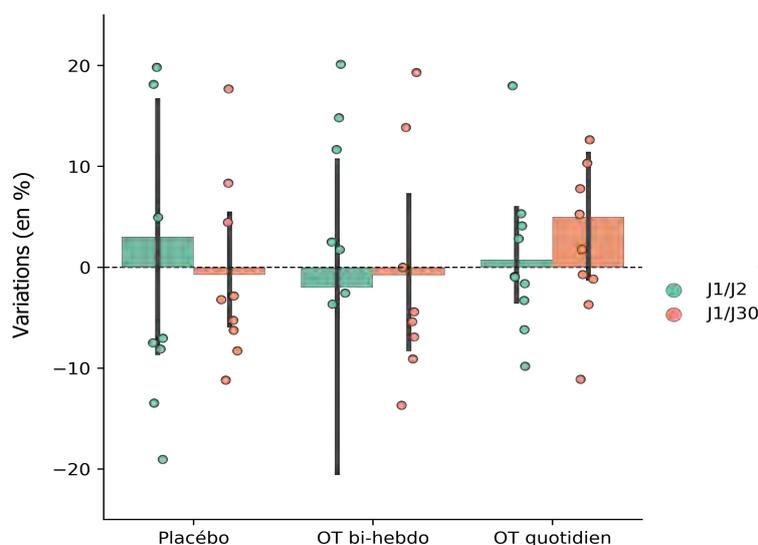


FIGURE 9.9 – Graphique des variations normalisées exprimées en pourcentages entre J1 et J2 et entre J1 et J30. Les barres noires sont les déviations standard par rapport à la moyenne.

### 9.3.5 Exploration visuelle

Afin d’appréhender les effets de l’administration d’OT sur les explorations visuelles, nous avons décidé de nous focaliser uniquement sur les pourcentages de fixation sur la zone des yeux. En effet, les yeux représentent la caractéristique faciale la plus importante pour nos interactions sociales [41]. Si l’OT vise à améliorer les compétences sociales de ces patients, on s’attend à ce que les temps de fixation au niveau des yeux augmentent sous traitement.

Les enregistrements par eye tracker se sont révélés être complexes sur la population de patients. En effet, la précision de détection des yeux et le pourcentage de points enregistrés par l’eye tracker étaient parfois très faibles (moins de 50% de l’ensemble des points possibles). De plus, certains patients n’obtenaient pas d’enregistrement suffisamment précis au 3 jours limitant l’analyse des variations. Ceci entraîne que le nombre de sujets par groupe est très faible (seulement 4 patients). L’analyse sera davantage exploratoire que les précédentes.

Le nombre de patients qui voit son pourcentage de fixation sur les yeux augmenter, dans le groupe placebo, est de 3 patients sur 4 (75%). Il s’agit du groupe ayant la proportion d’augmentation la plus importante (33% dans le groupe OT quotidien et 50% dans le groupe OT bi-hebdomadaire). Dans son ensemble, 4 patients traités (les deux groupes confondus) voient leurs pourcentages de fixation augmentés soit une proportion de 40%. Par ailleurs, même sous traitement, peu de patients dépassent les 50% de

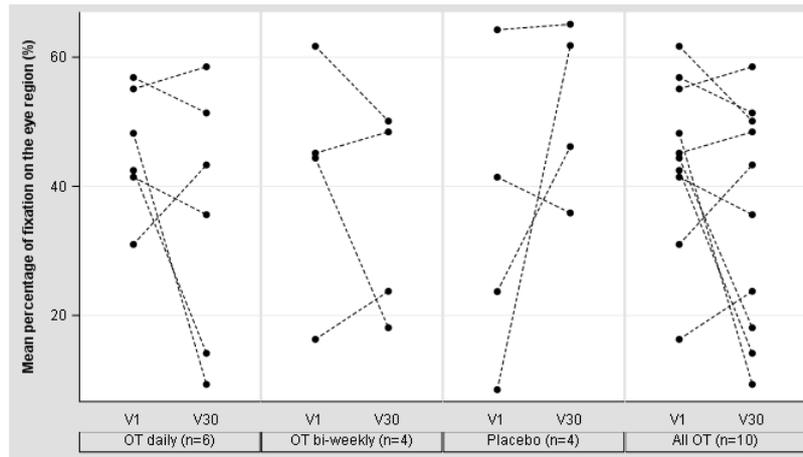


FIGURE 9.10 – Évolution des pourcentages de fixation au niveau de la zone des yeux entre J1 et J30. Chaque point représente une valeur individuelle. La dernière partie représente l'ensemble des patients traités réunis.

fixation sur les yeux, alors que la moyenne de sujets sains est d'environ 60%.

En conclusion, ces quelques résultats semblent converger vers une absence d'effet du traitement sur les explorations visuelles. Le faible effectif de patients dans chaque groupe limite les conclusions sur l'effet d'un traitement par OT.

## 9.4 Discussion

Le protocole PRADOTIM avait comme objectif d'étudier les effets d'une administration répétée d'OT durant 30 jours en deux modalités d'administration différentes, sur des adultes avec un SPW. Dans ce protocole, la partie que j'ai eu à prendre en charge était celle sur les compétences sociales en étudiant les processus de traitement des voix et des visages ainsi que l'exploration faciale. Nous ne retrouvons pas d'effets significatifs de l'OT sur les processus de traitement des visages et des voix. Malgré tout, les patients traités quotidiennement sont ceux qui démontrent les variations les plus importantes, sur les performances pour la reconnaissance des visages, et sur les temps de réaction pour la discrimination de la voix. De plus, l'exploration visuelle des visages ne semblent pas être modifiée par l'OT. Néanmoins, les résultats sur la détection de stimuli et l'intégration multisensorielle semble indiquer que l'OT agit sur la vitesse de traitement des patients, en améliorant sensiblement leurs temps de réaction en réponse à des stimuli visuels et auditifs. Par ailleurs, aucun effet secondaire indésirable sur ces patients n'a été noté suite au traitement prolongé par OT.

Tout d'abord, les résultats sur la discrimination de la voix vont être discutés. Nous

ne retrouvons pas d'effet du traitement par OT sur les mécanismes qui sous-tendent la discrimination de la voix. Il s'est avéré que les patients avec un SPW n'avaient pas de déficit majeur lors de cette tâche. Comme il a pu être détaillé précédemment dans cette thèse, le traitement de la voix ne semble pas être altéré dans le SPW. Une analyse plus fine aurait été de ne considérer que les patients situés en dessous de la norme (définie par les performances de la population saine) et de comparer leurs performances avant et après traitement. Néanmoins, le faible effectif dans chaque groupe limite la possibilité de faire cette analyse.

Deuxièmement, si on prend en considération les résultats de la tâche de reconnaissance des visages et des émotions mises au point dans ce protocole, l'OT se semble pas améliorer les performances de reconnaissance. En effet, les pourcentages de reconnaissance ne sont pas significativement plus élevés à la dernière visite d'inclusion (soit après 30 jours de traitement). De plus, les résultats, uniquement sur la reconnaissance des émotions ne retrouvent pas d'effets plus importants que sur la reconnaissance des visages. Au vu de la littérature de l'action de l'OT sur les performances de reconnaissance des émotions, à la fois chez les sujets sains [310] et dans l'autisme [15], nous aurions pu attendre à ce que ces effets soient aussi observables sur les patients avec un SPW. Néanmoins, certains travaux ont mentionné le fait que l'OT n'agirait pas sur la reconnaissance en soi, mais davantage sur l'augmentation de la saillance des émotions faciales [281]. De plus, les effets de l'OT sur la reconnaissance est dépendante de l'émotion. Par exemple, les effets les plus importants ont été rapportés sur la reconnaissance de la peur et de la tristesse et les plus faibles, sur la reconnaissance de la colère [310]. De ce fait, l'analyse des améliorations des performances de reconnaissance aurait pu se faire en fonction de l'émotion exprimée par les visages. Par ailleurs, les explorations faciales sont également différentes en fonction de l'émotion portée par un visage. Nous n'avons pas analysé l'exploration visuelle en fonction des émotions exprimées et il serait intéressant de regarder si les effets de l'OT sont dépendants de celles-ci. Par exemple, nous savons que la joie est particulièrement bien reconnue par les personnes avec un SPW [367]. Par conséquent, une analyse globale ne prenant pas en compte les émotions séparément, pourrait avoir lissé un potentiel effet de l'OT sur les autres émotions (tristesse et colère). Cette analyse reste encore à approfondir.

L'absence d'effet quantifiables d'un traitement par OT pourrait être causée par la faible sensibilité de nos protocoles. En effet, les tests qui ont été développés dans le cadre du protocole PRADOTIM, ont été créés de façon à ce qu'ils soient réalisables par les patients. Ainsi, ces tests se voulaient simples, en atteste les résultats des sujets sains qui obtiennent des performances proche du maximum. La facilité des tests pourrait entraîner un effet plafond quant à l'étude des actions potentielles de l'OT sur les processus de traitement des signaux sociaux. Comme les performances de base, avant traitement, sont déjà très élevées, le traitement par OT aura un impact moindre qui sera difficilement perceptible par notre analyse des variations. Le compromis entre sensibilité et niveau de difficulté accessible aux patients est un enjeu pour les futures protocoles.

Une deuxième explication à l'absence d'effet observé de l'OT serait qu'elle n'agisse pas sur les mécanismes mis en jeu lors des expériences de reconnaissance (voix et visages) et d'exploration faciale. Les études qui ont été menées sur l'exploration visuelle et l'effet de l'OT, n'ont pas toujours retrouvé des résultats identiques. Par ailleurs, nous ne pouvons certifier avec certitude que l'OT n'a aucun effet sur l'exploration visuelle des visages. En effet, de nombreux patients ont dû être exclus de l'analyse du fait d'un enregistrement des déplacements oculaires par eye tracker pas suffisamment précis. De ce fait, si on considère dans sa totalité le groupe traité, 10 patients ont pu être analysés. Sur ces 10 patients, moins de la moitié ont augmenté leur temps de fixation sur les yeux. Parmi les 4 patients qui ont davantage fixé la zone des yeux, 3 sont des patients UPD. Nous avons démontré que les patients UPD ont des explorations visuelles atypiques avec un attrait accru sur la zone de la bouche (chapitre 8). Il se pourrait que les effets de l'OT soient perceptibles dans une population souffrant davantage de troubles comportementaux et sociaux.

Malgré l'absence de confirmation statistique sur les performances de reconnaissance des visages et des émotions, sur la discrimination de la voix et sur les explorations visuelles faciales, il semblerait que, dans les groupes traités, la dispersion des données s'amenuisent. En effet, la variabilité était très importante dans nos données. Néanmoins, celle-ci diminuait dans les groupes traités, surtout sur les valeurs les plus basses. Ce résultat indique que les patients les plus mauvais ont augmenté leurs performances, sans pour autant atteindre la valeur seuil des sujets sains.

Il faut noter que dans notre population générale de patients, la parité n'est pas respectée. En effet, nous avons 23 femmes et 13 hommes. De nombreuses études sur les effets de l'OT ont démontré que ses actions étaient, sur certains aspects, dépendants du genre [218]. En outre, l'OT interagit avec le système des hormones sexuelles [218]. C'est la raison pour laquelle, les études sur les effets de l'OT sont majoritairement développées chez les hommes et non chez les femmes. Il serait intéressant de pouvoir quantifier les effets chez les hommes et chez les femmes séparément. Malheureusement, les trop faibles effectifs dans chaque groupe restreignent les analyses statistiques.

Les résultats les plus probants sont sur les temps de réaction. Nous retrouvons, quasiment systématiquement, une diminution des temps de réaction/réponse des patients traités. L'OT aurait des effets sur les vitesses de prise de décision. Une étude sur la reconnaissance des émotions avait notamment démontré que les participants n'étaient pas meilleurs à reconnaître les émotions mais qu'ils allaient plus vite dans leurs choix [181]. L'action de l'OT sur les temps de réaction pourrait être en lien avec l'interaction de l'OT avec le réseau de la motivation et le réseau de la dopamine [226]. La VTA et ses projections étendues vers les régions corticales et limbiques constituent le fondement du circuit de motivation [226]. Les neurones dopaminergiques de la VTA, se dirigent vers de nombreuses régions comme, le noyau accumbens, l'hippocampe, l'amygdale, le

pallidum ventral et le cortex pré frontal, pour former la voie mésocorticolimbique. L'OT interagit avec ce système puisque des récepteurs de l'OT sont retrouvés au niveau de la VTA. L'interaction entre système dopaminergique et ocytocinergique permettrait la modification de l'évaluation de la saillance des stimuli présentés. Ainsi, on peut faire l'hypothèse que, lors de notre tâche de détection multisensorielle, des valeurs de saillance plus élevées pourrait être attribuées aux stimuli (auditifs ou visuels) conduisant, hypothétiquement, à l'accélération de leur traitement.

Par ailleurs, plusieurs gènes, dont un dans la région SPW, ont des actions indirectes sur la balance excitation/inhibition et sur le réseau de la dopamine comme *Necdine* et *CHRNA7* [6]. Ce dernier a été associé, dans une population atteinte de schizophrénie, à une vitesse de traitement réduite chez ces patients [6]. Il permet la médiation de la transmission rapide du signal au niveau des synapses et facilite le relargage de noradrénaline, sérotonine, GABA et de dopamine. Dans le SPW, l'expression de *Necdine* est absente du fait de la délétion de la partie 15q11q12 du chromosome 15 et *CHRNA7* est doublement exprimé lors d'une disomie maternelle. L'OT pourrait alors rétablir une balance excitation/inhibition adéquate et conduire à une accélération de la vitesse de traitement de l'information.

Grâce aux améliorations des temps de réaction, nous pouvons émettre comme hypothèse que l'OT agit sur les processus en lien avec le traitement de l'information. L'OT aurait un effet sur la commande motrice et pourrait peut être faciliter la prise de décision en accélérant la vitesse de traitement des informations. Cet effet serait un bénéfice lorsque les patients sont confrontés à des informations changeantes et rapides, comme les interactions sociales et pourrait permettre une meilleure compréhension du monde social.

En conclusion, avec les expériences développées pour étudier l'impact d'un traitement par OT sur les compétences sociales des patients SPW, nous n'avons pas pu démontrer un effet majeur de ce traitement. Cependant, nous avons démontré des effets sur les temps de réaction qui sont sensiblement plus courts après traitement par OT. De plus, les augmentations notées sont plus fortes à la dernière visite (J30) qu'à la seconde (J2). Ce résultat converge vers une persistance des effets et une absence de désensibilisation (desensitization) des récepteurs à l'OT (OTR) après une longue exposition au traitement.

Enfin, de nombreux autres paramètres ont été enregistrés et étudiés dans ce protocole, comme le questionnaire d'hyperphagie, les tests de la théorie de l'esprit et les données en neuro-imagerie. Les analyses sont encore en cours et pourraient révéler un effet positif sur le comportement et le comportement alimentaire, d'une administration prolongée d'OT sur des adultes avec un SPW.

## Points Clés du Chapitre

- *But de l'étude :*
  1. *Étudier les effets d'une administration répétée d'OT sur des adultes présentant un SPW*
  2. *Tester l'effet de l'OT sur les compétences sociales et sur les comportements alimentaires*
  3. *Compétences sociales étudiées : reconnaissance des visages et des émotions, explorations visuelles des visages, discrimination de la voix et intégration multisensorielle*
  
- *Résultats principaux :*
  1. *Fort effet de l'OT sur les temps de réaction lors de la tâche d'intégration multisensorielle*
  2. *Diminution de la variabilité des performances dans le groupe traité quotidiennement*
  3. *Tendance à l'amélioration sur les performances de reconnaissance des visages et des émotions dans le groupe traité quotidiennement*
  4. *Pas d'effet sur les performances en discrimination de la voix*
  5. *Pas d'effet sur les explorations visuelles : pourcentage de fixation sur les yeux inchangé après traitement*
  
- *Discussion :*
  1. *Action de l'OT sur la vitesse de traitement et de prise de décision*
  2. *Effet qui semble plus important sur les patients les plus déficitaires*
  3. *Dose adéquate : les effets persistent à la dernière visite d'inclusion : pas de désensibilisation des OTR*
  4. *Manque de puissance statistique pour valider les tendances observées (faible effectif dans certaines tâches)*



## Effets à long terme : protocole OT2suite

### 10.1 Hypothèses et objectifs

Les études qui portent sur les compétences sociales et le traitement des signaux de communication sociale chez les nourrissons sont de plus en plus nombreuses. Elles ont permis de comprendre que les nourrissons dès la naissance avaient des aptitudes qui leur permettent de traiter les signaux de communication [67, 128].

Parmi les signaux de communication social les plus importants mais également les plus étudiés figurent les visages. Chez les enfants et les nourrissons, des travaux en eye tracking ont apporté des données sur l'exploration visuelle. Dès les premières heures de vie, les nourrissons vont démontrer une attirance privilégiée pour les visages et les configurations spatiales mimant un visage [97]. Dans un paradigme de regard préférentiel, lorsqu'on présente à ces enfants plusieurs visages simultanément, les nourrissons dirigent leur attention vers des visages qui ont un regard direct, donc qui engagent l'enfant dans un contact oculaire et dans de l'attention conjointe [126]. De plus, au sein d'un visage, dès le plus jeune âge, ces enfants vont être attirés par la zone des yeux au détriment des autres régions faciales [107]. En ce qui concerne la discrimination des expressions faciales, les nourrissons semblent avoir une préférence pour les visages joyeux et ne semblent pas être capables de différencier la peur d'un visage neutre [129].

En 2017, l'équipe de M.Tauber, a publié des résultats prometteurs dans une étude preuve de concept chez des nourrissons de moins de 6 mois atteints du SPW. Dans ces travaux, 18 nourrissons issus de toute la France ont été inclus dans le service d'endocrinologie pédiatrique du CHU de Toulouse. Au cours de cette étude ils ont reçu de l'OT par voie intranasale pendant 7 jours et 3 paliers de dose ont été utilisés [335]. Il a été évalué, avant et après traitement par OT, la tolérance et les effets sur le comportement

alimentaire et en particulier la succion-déglutition, les compétences sociales ainsi que les taux circulant de ghreline acylée et non-acylée ainsi que des mesures de la connectivité cérébrale évaluée par IRMf.

Les résultats de cette étude montrent une excellente tolérance de l'OT ; aucun effet indésirable grave associé à l'OT ni d'effet de dose n'ont été relevés. La succion-déglutition était anormale chez tous les enfants à l'inclusion et normalisée dans 88% des enfants après les 7 jours de traitement. Cette amélioration s'est traduite par une diminution significative de 16 à 9 des scores de l'échelle NOMAS (neonatal oral motor scale) et de 18 à 12.5 des scores de la vidéofluoroscopie de déglutition [335]. Sur les comportements, il a été mis en évidence une amélioration significative de l'état clinique globale, du retrait de l'enfant (Alarm Distress BaBy scale) et des interactions mère enfant (Coding Interactive Behavior scale). Enfin, il a également été rapportée une augmentation significative des taux circulants de ghreline acylée ainsi que de la connectivité du réseau orbitofrontal droit supérieur qui sont corrélées aux changements de la succion et du comportement [335].

Cette étude princeps a permis de démontrer pour la première fois que l'administration d'OT chez les nourrissons améliorerait de façon notable les troubles de succion/déglutition ainsi que le comportement social. Ces effets de l'OT sur la plasticité cérébrale et l'amélioration des compétences cognitives dans les premiers mois de vie, pourraient avoir des conséquences à long terme et modifier le cours de la maladie. Pour cette raison, une étude de suivi s'est intéressée à la tolérance à long terme et aux possibles effets modificateurs de l'OT. Ce projet qui s'intitule "Évaluation des enfants présentant un SPW âgés de 3 à 4 ans qui ont reçu de l'OT entre 0 et 6 mois de vie au cours de l'étude OTBB2 et comparaison avec un groupe d'enfants avec un SPW non traités et âgés du même âge" dont l'investigateur principal est le Pr.Maïthé Tauber, a pour but d'étudier les effets à long terme d'une administration précoce d'OT.

Afin d'étudier les capacités sociales des enfants SPW et l'effet du traitement par OT, nous avons divisé notre protocole en trois expériences différentes. La première porte sur la perception du regard et de l'engagement des enfants dans un épisode d'attention conjointe. La seconde porte sur la perception des émotions (joie, tristesse et colère). La troisième est basée sur les capacités langagières et l'intégration multisensorielle.

Nous avons choisi des protocoles en regard préférentiel ne nécessitant pas de réponse active de la part des enfants. Il s'agit de présenter deux stimuli simultanément et d'enregistrer les préférences de regard en réponse à ces stimuli. Nous avons adapté des protocoles testés sur des nourrissons sains que nous avons transposés à notre population d'enfants avec un SPW. Ces expériences nous permettront de caractériser comment ces enfants peuvent être engagés dans des processus attentionnels vers de visages communicatifs.

## 10.2 Design de l'étude

Ce protocole de recherche biomédicale est une étude transversale qui vise à s'assurer de la tolérance à long terme et à comparer les comportements et le développement d'enfants de 3-4 ans qui ont reçu durant 7 jours, avant l'âge de 6 mois, un traitement par OT. Ils seront comparés à des enfants de même âge qui n'ont pas été traités, tous atteints d'un SPW.

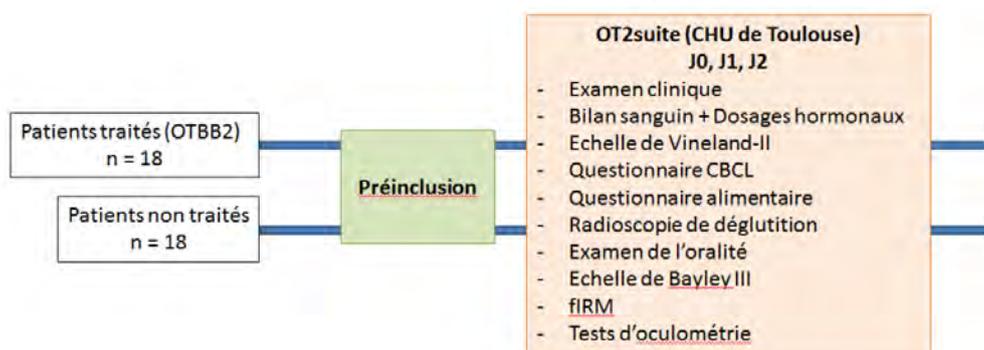


FIGURE 10.1 – Schéma de l'étude OT2suite. 36 enfants âgés entre 3 et 4 ans ont été inclus dans cet essai clinique, divisés en deux groupes. Ainsi ces enfants, après une première visite de pré-inclusion, réaliseront un ensemble exhaustif d'examens cliniques, de questionnaire sur les comportements (alimentaires et sociaux), un examen IRM et des tests en oculométrie au cours de leur 3 jours de prise en charge au centre de référence du SPW de Toulouse.

Le protocole est initialement prévu pour inclure deux groupes de 18 enfants soit 36 enfants atteints d'un SPW. Pour moitié, ces enfants ont participé au précédent essai clinique OTBB2. Pour le deuxième groupe, il s'agira d'inclure des enfants avec un SPW appariés sur l'âge qui n'ont pas été traités et qui serviront de contrôles au groupe traité. C'est la raison pour laquelle aucun enfant sain n'a été inclus dans cette étude. Sur les 18 enfants ayant participé à OTBB2 (précédent protocole développé dans l'introduction), 17 ont été inclus. Le groupe contrôle est constitué de 17 enfants appariés sur l'âge et qui sont suivis par le centre de référence à Toulouse. Ces enfants ont tous un SPW confirmé génétiquement.

L'ensemble des inclusions et examens cliniques ont été effectués au sein de l'hôpital des enfants au CHU Purpan à Toulouse. Les passations d'imagerie médicale et d'oculométrie ont été conduites au sein du laboratoire CerCo au Pavillon Baudot également dans l'enceinte du CHU Purpan

## 10.2.1 Protocoles expérimentaux

Sur la partie d'exploration visuelle en oculométrie, nous avons développé trois protocoles en regard préférentiel. Les protocoles expérimentaux ont été adaptés de travaux précédents [126, 129, 346]. Dans ces travaux, menés pour la plupart sur des nourrissons, le protocole expérimental consistait en la présentation simultanée de stimuli visuels et sur l'enregistrement des préférences de regard. Comme il s'agit d'enfants jeunes, qui plus est, avec des difficultés d'expression et parfois de compréhension, nous n'avons imposé aucune consigne à ces enfants.

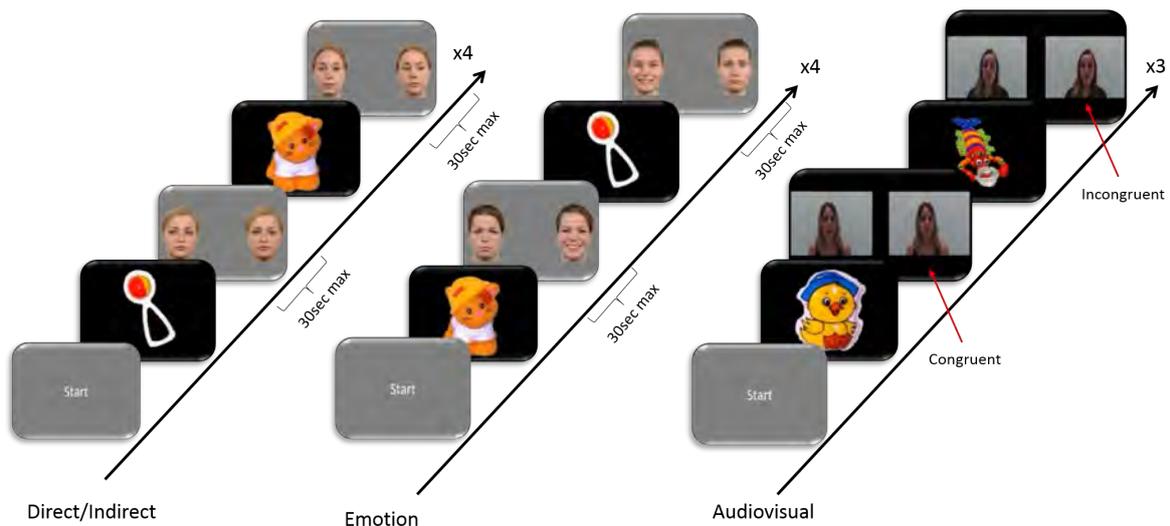


FIGURE 10.2 – *Design des trois protocoles expérimentaux utilisés dans l'étude OT2suite.*

Le premier protocole consiste en la présentation simultanée de deux visages féminins, un avec un regard direct et l'autre avec un regard indirect. La présentation était limitée à 30 secondes au maximum (Figure 10.2 Averted Gaze). Au total, 4 présentations de paires de visages étaient proposées aux enfants. Nous nous attendons à ce que les enfants SPW n'aient pas ou moins de préférence pour le visage au regard direct ou indirect.

La seconde expérience repose sur la visualisation synchrone de deux visages féminins exprimant deux émotions différentes : la joie avec la tristesse et la joie avec la colère. Chaque combinaison d'émotions apparaissait deux fois, soit un total de 4 présentations (Figure 10.2 Emotion). Nous émettons l'hypothèse que les émotions présentées n'influenceront pas l'exploration visuelle des enfants, ceux-ci n'ayant pas ou peu de préférence.

La troisième expérience est basée sur la présentation de deux séquences vidéos. Le son est accordé à l'une des présentations, ce qui entraîne que le son et l'image sont décalés sur la seconde vidéo (Figure 10.2 Audiovisual). Les enfants devaient regarder 3 présen-

tations d'une durée chacune d'environ 30 secondes. Nous nous attendions à ce que les enfants avec un SPW aient des difficultés à repérer la vidéo congruente et n'aient pas de préférence pour celle-ci.

Les visages utilisés pour nos expériences proviennent d'une base de données de visages validée et publiée, la Rabdoud Face Database [212]. Les visages ont été détourés et découpés à la taille souhaitée (les épaules ont notamment été effacées) et ont été présentés sur un fond gris neutre. Nous avons utilisé uniquement des visages féminins qui attirent davantage l'attention des enfants que des visages masculins [270]. À noter que pour chaque combinaison, afin d'éviter les biais de préférence qui pourraient être causés par la présentation de visages différents, des visages identiques ont été choisis (la même personne avec un regard direct ou avec un regard indirect).

Enfin pour l'expérience sur la perception audiovisuelle, nous nous sommes inspirés des travaux publiés par Pons *et al* [268] dans lesquels, des différences d'exploration étaient retrouvées à des latences de 666 ms entre le son et l'image. En ce qui concerne la production des séquences dynamiques, trois étudiantes du laboratoire ont enregistré des comptines pour enfants. Ces comptines, qui sont parlées, ont une durée d'environ 30 secondes (la ronde des légumes, la torpedo et les champignons). Lors de l'enregistrement effectué grâce une caméra, la personne devait lire les comptines tout en fixant la caméra afin de créer la sensation que la personne s'adresse directement à l'enfant. Pour chaque présentation, deux versions de la même comptine étaient présentées simultanément à gauche et à droite de l'écran. L'une d'entre elle présentait un décalage audio-visuel de 700 ms. L'autre avait le son parfaitement synchrone avec l'image. Ces présentations ont été effectuées à l'aide d'un logiciel de montage vidéo, Openshot video. Le son était présenté dans deux haut-parleurs externes situés derrière l'enfant.

## 10.2.2 Déroulé des passations

L'enfant était installé dans une pièce entourée de rideaux, face à l'écran. L'enfant était confortablement assis sur les genoux d'un de ces parents ce qui permettait de le mettre en confiance. Les parents avaient pour consigne d'interagir le moins possible avec leur enfant, juste de le tenir et en aucun cas de l'influencer sur ce qu'il devait regarder. De plus, les parents devaient également fermer les yeux, afin que l'eye tracker ne considère que les yeux de l'enfant. Le siège était réglé en hauteur de façon à ce que les yeux de l'enfant soit au niveau du centre de l'écran, et situé à une distance comprise entre 60 et 90 cm de l'écran.

L'expérimentateur était situé en retrait de l'enfant, derrière un rideau et avait un retour sur ses comportements via une caméra placée au-dessus de l'écran de stimulation. Avant chaque expérience, la consigne était expliquée oralement à l'enfant. Il lui était indiqué de regarder librement les images sur l'écran.

La présentation des visages, durant l'expérience, perdurait tant que l'enfant était attentif à la présentation (infant-control procedure). S'il devenait distrait et écartait son regard de l'écran pendant plus de 10 secondes, l'expérimentateur retirait les visages et présentait une petite séquence dynamique. Ceci avait pour rôle de recapter l'attention de l'enfant vers l'écran de présentation. Lorsque celui-ci était focalisé sur l'écran, l'expérimentateur lançait une nouvelle présentation de visages. Si l'enfant restait concentré, la durée de présentation était plafonnée à 30 secondes. Après ce temps-là, une séquence dynamique distractive apparaissait et commençait la nouvelle présentation. La disposition des visages était alors inversée (par exemple si le visage au regard direct était à gauche à la présentation  $n$ , à la  $n+1$  le visage au regard direct était à droite et inversement).

L'ensemble du protocole expérimental n'excédait pas les 10 minutes. Entre chaque expérience, des pauses étaient prévues afin de permettre à l'enfant de rester concentré. L'ordre de passation des expériences était aléatoire ce qui permet d'éviter tout biais d'ordre de présentation lié à la fatigue des enfants.

### 10.2.3 Enregistrement et analyse des déplacements oculaires

Afin d'enregistrer les déplacements oculaires et les préférences visuelles des enfants, nous avons utilisé un eye tracker binoculaire, un Tobii X2-60 XL. Les émetteurs infrarouges ainsi que les récepteurs sont situés en bas de l'écran, et sont supposés être invisibles. L'écran de présentation a une résolution de 1920x1200 pixels. L'eye tracker enregistre un évènement à une cadence de 60Hz (soit toutes les 16.7 ms).

Avant chaque expérience, on devait effectuer un calibrage de l'eye tracker en 5 points avec chaque enfant. Ce calibrage était présenté comme un jeu à l'enfant. Il devait fixer un cercle vert mobile et rester concentré sur ce cercle jusqu'à ce qu'il disparaisse. L'expérimentateur pouvait suivre les déplacements oculaires de l'enfant par le retour visuel donné par la caméra. Si le calibrage était insuffisant, un nouvel essai était lancé. Si au bout de ce deuxième essai, aucun point de fixation n'a été enregistré, l'expérimentateur faisait débiter l'expérience sans calibrage. Un calibrage suffisant était considéré lorsqu'au moins 3 des 5 points de calibrage étaient validés.

L'enregistrement par eye tracker des déplacements oculaires des enfants à cet âge s'est avéré complexe. Ces enfants rencontraient des difficultés à rester concentrés sur l'écran et effectuaient de nombreux mouvements de la tête empêchant l'enregistrement par eye tracker. Par conséquent, nous avons opté pour une analyse manuelle des déplacements oculaires. En effet, nous avons analysé les mouvements oculaires des enfants grâce aux enregistrements effectués par la caméra. Ces enregistrements nous ont permis d'avoir le visage des enfants durant les présentations des stimuli. Le changement de luminosité nous permettait de délimiter la présentation des stimuli de la présentation des séquences dynamiques distractives.

Pour analyser l'exploration visuelle des stimuli, nous avons utilisé un logiciel développé par l'équipe d'O.Pascalis à Grenoble. Ce logiciel permet de quantifier l'endroit de fixation par intervalle de temps précis (3 intervalles de temps sont proposés : 40 ms, 200 ms et 400 ms). Ainsi, pour chaque intervalle de temps, nous pouvions définir si l'enfant regardait à droite ou à gauche de l'écran. En plus du nombre de fixation, nous pouvions calculer le temps de fixation sur chaque stimuli. Les clignements d'yeux, ainsi que les mouvements des enfants sont pris en compte.

#### 10.2.4 Analyses des données

Afin d'analyser nos données, nous avons défini plusieurs paramètres :

**le temps de désengagement** : il correspond au temps mis par l'enfant à diriger son regard vers une cible. Il a été calculé à partir du moment où le stimulus expérimental apparaissait. Nous avons alors débuté l'enregistrement quand le distracteur disparaissait jusqu'à ce que l'enfant fasse un mouvement oculaire. Ce temps est exprimé en millisecondes et est calculé indépendamment de la première orientation du regard.

**la première saccade** effectuée par l'enfant. Cette saccade reflète un processus involontaire. Elle est définie lors de l'apparition du stimulus. Elle sera exprimée en pourcentage représentant la proportion de saccades vers l'un ou l'autre des visages présents à l'écran. Cette proportion a été comparée entre chaque expérience par un test de comparaisons des proportions sous R [252].

**la direction du regard** a été cotée à l'aveugle comme suit :

- 1 pour un regard à gauche
- 2 pour un regard à droite
- 0 lorsque le regard n'est pas porté sur l'écran

Une fois que l'ensemble des vidéos a été codé, nous avons défini les positions des stimuli (à droite, le visage exprimant la joie, à gauche, celui exprimant la peur *etc...*). Cette façon de procéder nous permettait d'éviter les biais d'analyses et d'être influencés par la connaissance de la localisation des stimuli.

Les clignements d'yeux ont également été pris en compte dans notre cotation. Ils ont simplement été supprimés du temps total de fixation sur l'écran. Par ailleurs, le temps passé lorsque l'enfant était distrait et ôtait son attention des stimuli a été recueilli. Ce temps a été calculé et pris en compte dans nos analyses comme indicateur de l'attention de l'enfant vis-à-vis des stimuli et défini sous le terme de temps de distraction. Enfin, lorsqu'un doute subsistait quant à la position du regard de l'enfant, alors nous ne l'avons pas considéré dans notre analyse. Il a été soustrait au temps total durant

lequel l'enfant a regardé l'écran.

La méthode d'analyse a été menée par intervalle de temps de 10 secondes. La durée maximale de présentation était de 30 secondes et nous avons divisé l'analyse en 3 intervalles : de 0 à 10 secondes, de 10 à 20 secondes et de 20 à 30 secondes. Ainsi, pour chaque intervalle d'analyse, le temps de fixation sur le stimuli congruent ou incongruent et le temps de distraction ont été mesurés.

L'effet du traitement par OT a été étudié dans un deuxième temps. D'abord, nous avons développé une partie sur les résultats de la population totale, en groupe en fonction du traitement. Les résultats ont été traités en double aveugle. Ainsi les analyses ont été conduites sans connaître à quel groupe appartenait les enfants. Pour chaque paramètre défini précédemment, la comparaison entre enfants SPW traités et enfants avec un SPW non-traités a été effectuée. Puisque nos populations sont indépendantes, nous avons recouru à l'utilisation du test non paramétrique de Mann et Whitney afin d'effectuer les comparaisons statistiques.

Nous avons quantifié les différences de préférence de regard en utilisant un paired-sample t test par permutation développé sous Matlab. Il est particulièrement recommandé lorsque les échantillons de données sont de petite taille (minimum 6 participants). Dans notre cas, nous avons des échantillons de 16 enfants au maximum. Ce test prévoit de faire la différence entre deux conditions et de comparer cette différence avec la moyenne de l'hypothèse nulle. Celle-ci est par défaut zéro. Nous avons défini un nombre de permutations arbitraire de 10 000.

Parce que nos données ne suivent pas une distribution normale, nous avons utilisé la méthode dite du Bootstrap pour nos analyses statistiques. Cette méthode consiste à créer une distribution normale basées sur le ré-échantillonnage de nos propres jeux de données. Il s'agit donc d'une méthode d'itération basée sur le recueil de données réelles. Chaque donnée enregistrée aura été tirée puis remise 10 000 fois. Ensuite, grâce à la technique BCA pour "Bias Corrected and Accelerated Percentile", nous avons pu calculer les intervalles de confiance à 95% de notre distribution simulée. Nous considérerons une différence significative lorsqu'il n'y aura aucun chevauchement entre les intervalles de confiance de deux groupes.

## 10.3 Résultats

Du fait du temps de mise au point des expériences et de la salle accueillant les enfants, nous n'avons pu tester que 20 enfants sur les 34 inclus dans le protocole clinique. Sur ces 20 enfants, 8 appartiennent au groupe traité et 12 au groupe non-traité.

	Nombre	Genre	Génétique	Age moyen
Groupe Traité N=8	5	6G/2F	5UPD/3DEL	3.5 ans
Groupe Non Traité N=12	10	6G/6F	6UPD/6DEL	3.5 ans

TABLE 10.1 – *Table récapitulative des enfants testés dans le cadre du protocole OT2suite. 20 enfants ont pu être évalués, 11 ayant une disomie maternelle, 8 ayant une délétion paternelle et 1 avec un défaut de méthylation.*

Des difficultés expérimentales n’ont pas permis d’étudier les 20 enfants testés dans cette étude. La fatigue ou les colères des enfants ainsi que les problèmes liés à l’enregistrement des déplacements oculaires ont limité le nombre d’enfants analysables. De ces 20 enfants, 5 ont été exclus de l’analyse à cause d’une forte distractibilité lors de la passation entraînant un temps passé à regarder les stimuli très faible.

### 10.3.1 Temps de fixation

Notre première approche a été de quantifier le temps passé à fixer les stimuli ainsi que le temps de distraction des enfants. Nous avons procédé à cette analyse par fenêtres temporelles de 10 secondes pour connaître l’évolution des explorations visuelles au cours du temps.

Tout d’abord, les temps de fixation ont été étudiés sur l’ensemble de la séquence (indépendamment du stimulus). Les enfants étaient plus attentifs sur la tâche audiovisuelle. En effet, en moyenne, ils fixent l’écran 70.8% du temps. Pour les deux autres tâches, les temps de fixation sur l’écran sont nettement plus faibles (Averted : 42.8%, Emotion : 46.8%). Les enfants semblent se désintéresser plus rapidement des stimuli faciaux statiques que dynamiques.

Les temps de distraction augmentent à mesure que la présentation des visages se poursuit. Entre 0 et 10 secondes de présentation, les enfants passaient 17.8% du temps ailleurs contre 41% sur les deux visages ( $p = 0.006$ ,  $p = 0.007$ ) pour l’expérience audiovisuelle. À cet intervalle de temps, les enfants semblent préférer regarder les séquences dynamiques (à plus de 80% du temps). Au delà de 10 secondes, la distraction des enfants augmente (10-20 : 26.4%,  $p = 0.48$ , 20-30 : 38.5%,  $p = 0.02$ ). Néanmoins, le temps de distraction n’excède jamais les 50% en moyenne et il reste plus faible que le temps cumulé passé sur les stimuli audiovisuels (Figure 10.3).

En ce qui concerne les deux autres expériences, entre 0 et 10 secondes, les enfants passent un tiers du temps à regarder ailleurs (direct/indirect : 37.2%, emotion : 42.2%). Au cumulé, les enfants regardent davantage les visages (57.8% pour l’expérience avec

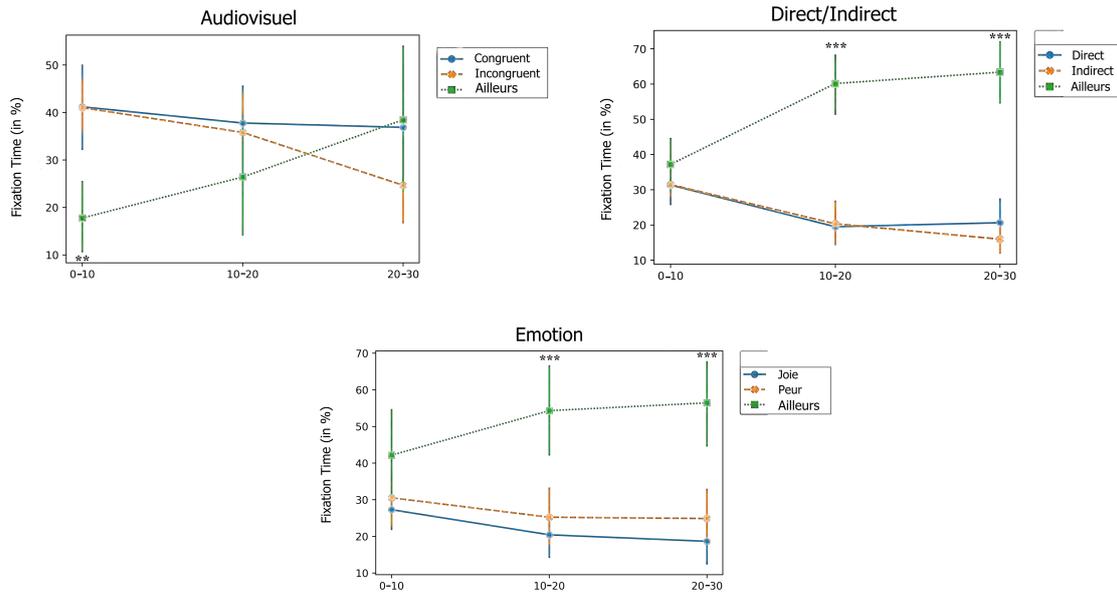


FIGURE 10.3 – Évolution au cours du temps des proportions de préférence du regard de l'ensemble des enfants SPW. Les proportions ont été calculées pour chaque intervalle de temps, à savoir : entre 0 et 10 secondes, entre 10 et 20 secondes et entre 20 et 30 secondes.

les émotions et 62.8% pour la perception du regard) qu'ailleurs dans cette fenêtre temporelle. Toutefois, ces derniers deviennent particulièrement distraits et plus de la moitié du temps de regard est passé en dehors des stimuli expérimentaux au delà de 10 secondes. Les temps de distraction sont alors significativement plus élevés que les temps passés à observer les visages (Figure 10.3).

Au vu de ces résultats, l'attention des enfants pour les stimuli présentés diminue fortement au-delà des 10 secondes de présentation. Au delà, les enfants sont très distraits et se désintéressent des visages statiques présentés. Toutefois, lorsque les stimuli sont des séquences vidéos, les enfants sont plus enclins à rester concentrés sur les présentations. De l'observation qu'après 10 seconde plus de la moitié du temps est passé à regarder ailleurs, nous avons axé notre analyse des préférences du regard sur les 10 premières secondes de présentation, durant lesquelles, l'attention des enfants est à son maximum.

### 10.3.2 Première saccade et temps de désengagement

La Figure 10.4.A illustre les proportions d'orientation de la première saccade. Pour simplifier la présentation des résultats, seules les proportions sur la condition congruente (expérience audiovisuelle), sur la condition en regard direct et sur la condition exprimant la joie (émotion) sont présentées.

Les résultats indiquent qu'aucune différence significative n'est retrouvée entre les enfants traités et les enfants non-traités. Néanmoins, nous pouvons noter une tendance à ce que les enfants traités dirigent davantage leur regard vers la cible que les enfants non-traités. Pour l'expérience de détection du regard, les enfants ayant reçu l'OT dirigent en premier leur regard vers le visage au regard direct dans 58.8% contre 43.7% pour les enfants non-traités ( $p = 0.48$ ). Concernant l'expérience des émotions, les enfants traités sont attirés par le visage heureux dans 63% des cas alors que les enfants non-traités dans 47.4% des cas (au niveau de la chance,  $p = 0.39$ ). En augmentant le nombre d'enfants dans le groupe OT, nous pourrions possiblement confirmer cette différence observée. Néanmoins, pour l'expérience audiovisuelle, l'orientation de la première saccade est majoritairement dirigée vers la condition incongruente.

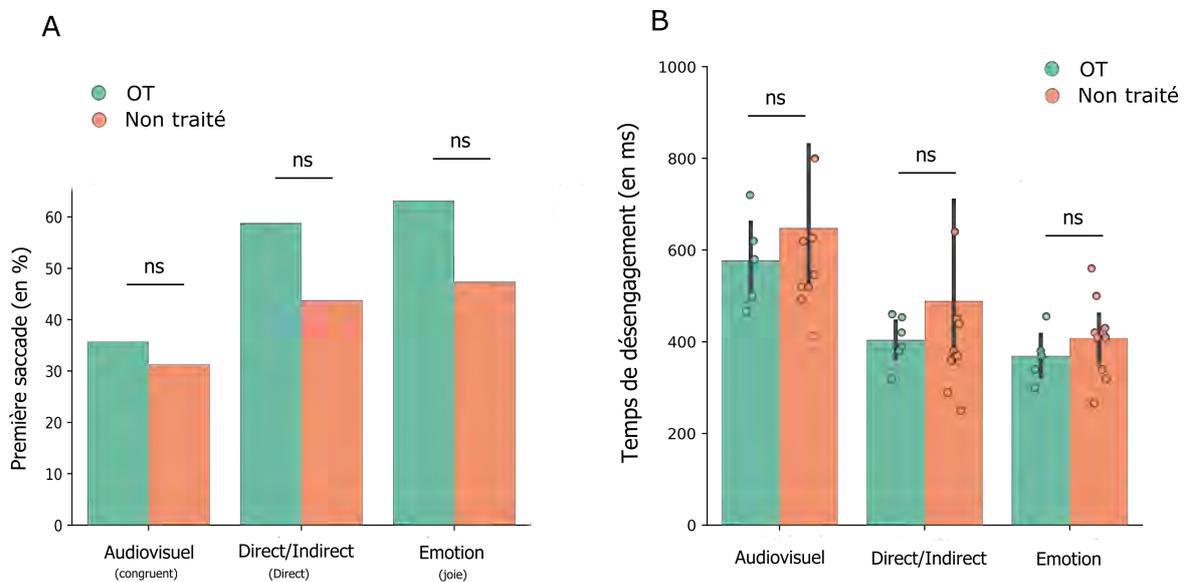


FIGURE 10.4 – Différences des proportions de première saccades et des temps de désengagement du groupe traité et du groupe non traité. A : proportions moyennes totales des orientations de la première saccade. B : Graphiques des temps de désengagement en millisecondes ainsi que la distribution des données. Les barres noire indiquent les déviations standard. ns : not significant.

Les temps mis par les enfants avant d'effectuer un mouvement oculaire vers un stimulus social sont compris, en moyenne, entre 400 et 650 ms. Les temps de désengagement ont tendance à être plus longs pour l'expérience des stimuli audiovisuels que ceux des deux autres expériences pour les deux groupes d'enfants SPW (Traités : 577.33 ms, Non traités : 648.15 ms, Figure 10.4.B). Si on considère l'ensemble des enfants indépendamment du traitement, l'analyse par Bootstrap révèle que ce temps est significativement plus long lors de l'expérience audiovisuelle que pour celle des émotions (Audiovisuel : 622.9 ms [812.1-548.1], Emotion : 394.8 ms [436-360.2],  $p < 0.05$ ).

Malgré l'absence de résultats significatifs, les enfants ayant reçus de l'OT ont des temps de désengagement qui ont tendance à être plus courts que ceux des enfants non-traités d'environ 15% (Figure 10.4. Ces résultats sont à confirmer avec un plus grand nombre d'enfants traités.

De plus, ces résultats indiquent que les enfants SPW (traités et non traités) mettent plus d'une demi-seconde avant d'orienter leur regard vers des stimuli sociaux. À titre de comparaison, ces temps sont ceux observés sur des enfants sains de 12 mois. Par ailleurs, les émotions entraînent une réponse plus rapide de ces enfants. L'orientation de l'attention vers des visages émotionnels est alors moins retardée que lors de la présentation de visage neutre ou de vidéos.

### 10.3.3 Préférences visuelles

Nous avons étudié les effets de l'OT sur l'exploration visuelle des stimuli sociaux. Je rappelle que les préférences de regard ont été calculées sur les 10 premières secondes de présentation durant lesquelles l'attention des enfants sur les stimuli est maximale.

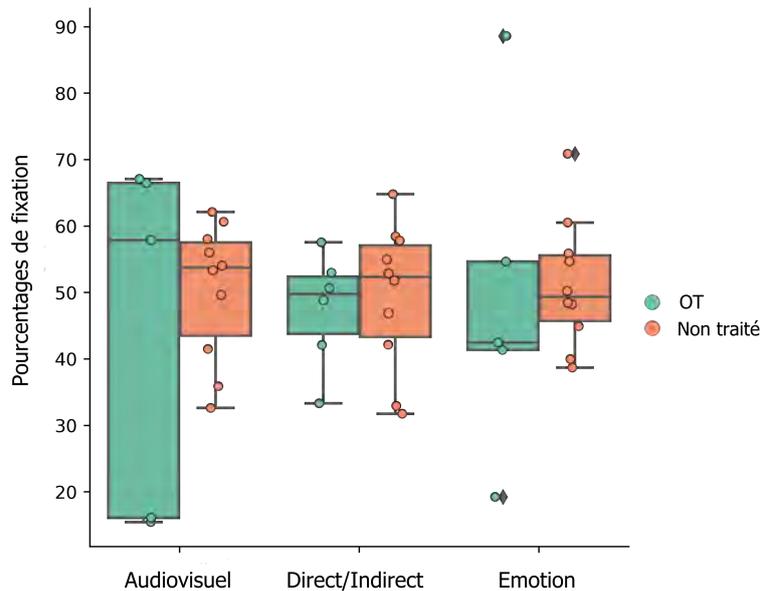


FIGURE 10.5 – A : Graphiques des temps de désengagement en millisecondes ainsi que la distribution des données. Les barres noires indiquent les déviations standard. B : Graphiques des pourcentages de temps de fixation sur les stimuli présentés aux enfants. Les distributions des valeurs individuelles de chaque enfant sont visibles sur chaque boxplot. ns : not significant.

Les enfants non traités ne démontrent pas de préférence visuelle vers la séquence dynamique congruente (54.3%), vers le visage au regard direct (51.2%) et vers le visage qui exprime la joie (49.3%, Figure 10.5). Nous ne retrouvons aucune différence significative entre les temps de fixation (en pourcentages) sur les cibles des enfants sous OT et les enfants non traités (Figure 10.4). Il est possible de relever qu'une plus grande variabilité des explorations est présente dans le groupe des enfants traités en comparaison aux enfants non-traités pouvant suggérer que certains ont eu un effet important (enfants répondeurs) et d'autres un effet moindre de l'OT (non répondeurs).

À noter que dans le groupe traité, pour le protocole audiovisuel, deux enfants démontrent des profils exploratoires atypiques. Leur pourcentage de fixation sur la condition congruente est inférieur à 20%. Il s'avère qu'il s'agit de deux enfants UPD.

## 10.4 Discussion

Les études menées chez les enfants SPW, dans le domaine social, sont rares par rapport à celles développées dans l'autisme. Cette étude permet d'étoffer la littérature dans ce secteur. Nous avons mis en évidence que les enfants SPW ne démontreraient pas de préférence de regard vis-a-vis des stimuli utilisés dans notre étude. En outre, ces enfants n'orientent pas préférentiellement leur regard vers des stimulations visuelles importantes pour leur développement (social et langagier). Enfin, ces enfants affichent une baisse de motivation sociale qui s'observe par des temps d'engagement sur des visages qui sont particulièrement longs. Du fait de l'absence de population contrôle, et au vu de la littérature, nous ne pouvons que supposer que cette exploration visuelle est atypique.

### 10.4.1 Orientation visuelle

Il a été proposé que, la raison pour laquelle les nourrissons sains ne suivent pas le regard des autres même s'ils montrent une sensibilité attentionnelle de base au regard [126], est qu'ils ont des difficultés à désengager leur attention d'un point de fixation [66]. Un argument similaire pourrait être avancé pour expliquer les difficultés à suivre le regard dans l'autisme. Plusieurs rapports suggèrent que les personnes ayant des TSA démontrent une orientation attentionnelle plus lente quand elles doivent désengager leur attention visuelle pour se fixer sur une nouvelle cible [66]. Dans notre étude, les enfants SPW mettent plus de demie seconde avant d'engager leur attention sur les visages. Ce résultat est assez similaire à ceux décrits dans les TSA. Lors d'échanges sociaux, les informations sont fluctuantes et nécessitent une mobilité oculaire adéquate. Le manque d'anticipation par les mouvements oculaires, pourrait, en partie, participer à la mauvaise compréhension des échanges sociaux [66], que ce soit dans l'autisme, ou plus hypothétiquement, dans le SPW.

Les troubles de reconnaissance que nous avons observé chez les adultes SPW pourraient provenir d'un manque d'orientation attentionnelle vers les visages durant l'enfance. Les nourrissons SPW ne répondent pas aux stimulations externes, et ne suivent pas le regard des autres [335]. Afin que les mécanismes de la cognition sociale et du traitement des visages se développent normalement chez les enfants, il faut que ceux-ci soient attirés, dès le plus jeune âge, par des stimulations particulières, comme une attirance pour les configurations visuelles faciales [260]. L'orientation visuelle est soutenue par un module sous-cortical appelé CONLERN, qui serait en charge d'orienter les nourrissons vers les visages afin de spécialiser le second module cortical, CONSPEC, au traitement adulte des visages [246]. Pour que la spécificité de traitement des visages s'opère, il devient indispensable de répondre à ces configurations (au départ grossières) faciales et ainsi entraîner une expertise de traitement. Ce mécanisme développemental fait référence au principe du "perceptual narrowing" qui postule qu'avec la répétition de stimulation visuelle semblable, les enfants vont se spécialiser pour cette stimulation (dans notre cas, les visages) [187]. Si les enfants SPW n'ont pas d'attirance pour les visages, ils ne vont donc pas développer les mécanismes de traitement que des enfants sains vont mettre en place. Par conséquent, à l'âge adulte, les capacités de traitement des visages pourront être déficientes.

#### 10.4.2 Préférence de regard

En complément des résultats précédents, nous avons mis en évidence que les enfants SPW ne démontrent pas de préférence visuelle en réponse à des présentations de stimuli sociaux. Que ce soit lors de l'expérience de détection du regard ou celle avec les émotions, aucune préférence visuelle n'est retrouvée. Les études menées chez les nouveaux-nés avaient indiqué qu'ils préféraient les visages au regard direct [126]. De plus, ces nourrissons avaient une plus grande spontanéité à diriger leur regard vers les visages heureux [129]. Il faut noter que dans notre étude les enfants atteints d'un SPW sont plus vieux. Cette observation peut avoir un impact sur les explorations visuelles des signaux sociaux puisque celles-ci évoluent au cours du développement [188].

Plusieurs travaux montrent que le regard direct capture l'attention de manière automatique, et ce, très tôt au cours du développement humain [126]. Plusieurs études récentes ont révélé que le contact par le regard encourage la sélection d'actions prosociales chez les adultes. Il favorise aussi l'imitation des actions d'autrui, comportement généralement associé à une volonté d'affiliation envers une autre personne ou un groupe [16]. Cependant, la capacité à déterminer explicitement si un adulte établit un contact visuel ou si un adulte le regarde, peut ne pas se développer avant l'âge de 3 ans [137]. Du fait du retard développemental des enfants avec un SPW, il apparaît plausible que les mécanismes de détection du regard ne soient pas encore totalement aboutis conduisant à l'absence d'orientation vers des visages au regard direct. De plus, le contact oculaire est un paramètre important dans l'établissement et le pro-

longement d'interactions sociales [308]. Cette absence de préférence pour les visages au regard direct, pourrait refléter un trouble des mécanismes de la motivation chez ces enfants. Ils auraient une diminution à entrer en interaction avec autrui et pourrait participer à la survenue de troubles des interactions sociales au cours du développement.

En ce qui concerne les résultats de l'expérience audiovisuelle, les enfants avec un SPW n'ont pas manifesté de préférences vers la vidéo congruente. La langage est par définition multisensoriel, car dans la vie quotidienne, la parole est régulièrement associée aux mouvements des lèvres. En raison de notre capacité à intégrer les signaux auditifs et visuels relatifs à la parole, nous les percevons comme faisant partie d'un événement multisensoriel unifié [349]. Des enfants (entre 6 et 11 ans) vont percevoir une asynchronie entre le mouvements labiaux et les sons produits au delà d'un intervalle de temps de 405 ms [360]. En dessous de ce seuil, les deux présentations seront perçues comme synchrones. Chez les adultes SPW, nous avons montré qu'ils n'intégraient pas les informations bimodales puisqu'aucune amélioration des performances n'étaient relevées en bimodalité [298]. Il se pourrait que les enfants SPW aient les mêmes troubles. Ils ne parviendraient pas à unifier les informations auditives et visuelles, ce qui conduirait au fait qu'ils n'aient pas de préférence pour la vidéo congruente (le délai entre le son et l'image serait plus difficilement perçu). Dans l'autisme, des troubles multisensoriels ont pu être décrits [328, 360]. Parmi ceux-ci, des troubles de l'acuité temporelle multisensorielle avec des difficultés à percevoir une asynchronie audiovisuelle sont rapportés [328], particulièrement pour les stimuli langagiers. Enfin, dans un paradigme en regard préférentiel mené sur des enfants atteints d'autisme de 5 ans d'âge moyen, aucune préférence de regard n'est rapporté sur des stimuli langagiers synchrones alors que les enfants sains passent 61% de leur temps d'exploration sur la vidéo synchrone [28]. Par conséquent, les résultats que nous avons obtenus sur les enfants avec un SPW semblent converger vers ceux dans l'autisme.

Tout comme les deux précédentes expériences, celle de la perception des émotions ne révèle pas de préférence de regard. Les enfants passent autant de temps à observer des visages heureux [129] que visages exprimant la peur ou la tristesse. Les stimuli aversifs sont traités de façon prioritaire par notre cerveau et notre attention est captée plus rapidement par des visages exprimant la peur [1]. À l'inverse, l'équipe de Farroni a mis en évidence que des nourrissons de quelques jours à peine, fixaient davantage les visages heureux que les visages effrayés [129]. Que ce soit vers un visage heureux ou effrayé, les enfants avec un SPW devraient fixer préférentiellement un des deux visages. Ceci suppose que, pour les enfants SPW, aucune émotion est plus importante qu'une autre et qu'elles sont toutes traitées au même niveau. Ceci pourrait s'avérer problématique puisqu'en fonction de l'émotion d'une autre personne, nos comportements s'adaptent. Par exemple, une personne en colère sera évitée, alors qu'on se rapprochera d'une personne enjouée. Chez les enfants SPW, que ce soit la peur ou la joie, l'émotion n'induit pas de changement des comportements exploratoires. Ceci pourrait contribuer, au même titre que les deux autres expériences, à la mauvaise compréhension du monde social des

enfants SPW. Des travaux de thèse ont ciblé les aptitudes de reconnaissance des émotions d'enfants atteints d'un SPW âgés de 5 à 10 ans (Famelart *et al*). Ces travaux ont notamment démontré que les enfants avec un SPW avaient un déficit de reconnaissance et de compréhension des émotions et plus particulièrement la tristesse et la colère. En conséquence, l'absence de préférence attentionnelle dans notre protocole, pourrait être un indicateur des troubles de reconnaissance retrouvés quelques années plus tard.

Pour les saccades, les temps de désengagement et l'exploration visuelle, il serait intéressant de tester ces enfants avec des stimuli non sociaux pour pouvoir comparer les préférences de regard. Y-a-t'il un effet facilitateur des stimulations sociales sur l'allocation de l'attention ? Une étude s'est intéressé aux explorations visuelles d'enfants souffrant de TSA lors de présentations simultanées d'images de visages et d'images d'objets (des intérêts restreints de ces enfants) [299]. Alors que les deux groupes (TSA et contrôles) ne présentent pas de profils d'exploration différents lorsque sont présentés un visage et un objet classique, ceux-ci le deviennent dès lors qu'un objet relatif aux intérêts des enfants est visible [299]. Il serait intéressant de réaliser cette expérience sur une population avec un SPW, avec par exemple, des images relatives à la nourriture.

### 10.4.3 Effet de l'OT

L'un des objectifs de cette étude était de valider les effets à long terme d'une administration précoce d'OT dans les premiers mois de vie, sur des nourrissons avec un SPW. Les études précédentes, menées sur les adultes et sur les nourrissons SPW avaient démontré des résultats intéressants et prometteurs [335, 338].

Dans nos travaux, nous ne retrouvons pas d'effet de l'administration d'OT sur les paramètres des expériences proposées. Nous ne sommes pas en mesure de quantifier une action positive de l'OT sur les tâches dispensées dans ce protocole. Néanmoins, au vu du très faible effectif de patients dans le groupe traité, il n'est pas possible de certifier que l'OT n'induit aucune amélioration.

Il est envisageable de supposer qu'une dose d'OT durant les 6 premiers mois de vie soit bénéfique sur le moment, mais que ces effets s'estompent avec le temps. La question de la posologie du traitement apparaît. À quel âge débiter le traitement ? À quelle fréquence et pendant combien de temps ? L'étude précédente a validé l'utilisation de l'OT sur des nourrissons sans noter d'effets secondaires ni d'effets de dose. Pour les autres questions, des travaux complémentaires permettront répondre à ces interrogations. L'utilisation de l'OT, dès la naissance, s'est avéré être bénéfique sur ces enfants, mais sur ces protocoles sociaux, les effets à long terme ne sont pas visibles. Avec des tests plus précis permettant d'étudier d'autres mécanismes du traitement social ou une administration du traitement plus longue, les conséquences sur le développement pourraient être énormes et ainsi, modifier le cours de la maladie.

Malgré l'absence de validation statistique, deux tendances positives sont visibles. Pour les tendances sur les saccades et le temps de désengagement, l'OT pourrait augmenter l'activation des mécanismes d'allocation de la saillance de certains stimuli et permettre d'orienter son attention vers certaines configuration faciale. Comme il a été développé précédemment, l'orientation attentionnelle vers des stimuli sociaux est nécessaire pour le développement adapté des mécanismes du cerveau social. L'OT pourrait améliorer les processus de motivation sociale et permettre à ces enfants de s'engager plus spontanément dans un échange social. De part cette action, on peut supposer que l'attention vers les visages augmentera et permettra de développer de meilleures aptitudes de traitement des visages (et plus largement des signaux sociaux) à l'âge adulte.

Nous pouvons également émettre comme hypothèse que les tests qui ont été utilisés dans ce protocole ne soient pas adaptées à la population ciblée. À l'exception de l'expérience de congruence audiovisuelle, les deux autres expériences ont été menées chez le nourrisson. Notre population d'enfants SPW était âgée entre 3 et 4 ans. Par conséquent, les expériences ont peut-être manqué de spécificité et de sensibilité afin de démontrer un déficit et une efficacité du traitement. Ce constat est en partie validé par l'énorme distractibilité des enfants face aux images de visages statiques. Passé 10 secondes, les enfants se désintéressaient fortement des images, ce qui était moins présent lors des séquences dynamiques.

En conclusion, l'OT a eu des effets spectaculaires sur des nourrissons de moins de 6 mois, améliorant leur état clinique général et la prise alimentaire. Cependant, nous ne révélons pas d'effets à long terme de ce traitement précoce. L'action que l'OT, durant les premiers mois de vie, n'a peut-être pas perduré assez longtemps pour induire des effets notables chez ces enfants sur les préférences visuelles. Il faut toutefois rester mesuré car l'absence de population saine de même âge, limite nos conclusions. Les protocoles choisis ont été utilisés chez le nourrisson dans d'autres études. Les enfants inclus pour ce protocole, avaient entre 3 et 4 ans. Par conséquent, ce qui est observable chez le nourrisson, ne l'est peut-être pas à l'âge des patients ce qui pourrait entraîner des conclusions différentes.

## Points Clés du Chapitre

- *But de l'étude :*
  1. *Étudier les effets à long terme d'une administration d'OT sur des nourrissons présentant un SPW*
  2. *Approfondir les connaissances sur les mécanismes de traitement des signaux sociaux dans le SPW*
  
- *Résultats principaux :*
  1. *Pas de d'orientation de la première saccade vers une configuration faciale particulière : visage au regard direct ou exprimant la joie et sur les séquences congruentes*
  2. *Augmentation de la distractibilité des enfants au delà de 10 secondes lors de la présentation d'images statiques*
  3. *Pas d'orientation préférentielle vers les visages au regard direct qui invitent à l'échange social*
  4. *Aucune distinction entre les différentes émotions présentées*
  5. *Pas de préférence visuelle et attentionnelle pour les séquences congruentes*
  
- *Effet du traitement à l'OT :*
  1. *Pas d'impact sur les explorations visuelles*
  2. *Différence observée de l'orientation de la première saccade entre groupe traité et non traité*
  3. *Différence entre les temps de désengagement dans la population traitée (raccourcissement) et la population non traitée*
  4. *Manque de puissance statistique pour valider les tendances observées*

## Discussion Générale

Afin d'appréhender l'ensemble des résultats de cette thèse, je vais diviser la discussion générale en plusieurs parties. Dans un premier temps, j'aborderai le ralentissement global des patients que nous observons dans toutes nos expériences. Nous verrons que ce ralentissement n'est pas seulement moteur, mais qu'il s'observe également au niveau cognitif.

Dans un second temps, je me focaliserai sur le déficit de traitement des signaux sociaux. En effet, nous avons pu démontrer que lors d'une tâche de reconnaissance ou lors d'une tâche mettant en jeu les processus du traitement holistique, les patients rencontraient des difficultés, légères mais bien présentes. De plus, nous constaterons que ces patients ne sont pas déficitaires sur tous les aspects du traitement des signaux sociaux.

Dans un troisième temps, je différencierai les deux principaux sous-types génétiques de patients. Dans les études récentes, ils sont systématiquement considérés séparément du fait des nombreuses dissimilitudes rencontrées. Je détaillerai ainsi, l'hétérogénéité de la survenue des troubles entre ces deux sous-types génétiques en m'appuyant sur les données recueillies dans cette thèse.

Enfin, dans un dernier temps, j'apporterai un lien clinique aux résultats obtenus en tentant d'expliquer en quoi ces résultats, plutôt centrés sur l'aspect fondamental, peuvent avoir un impact dans la réhabilitation sociale de ces patients. Je terminerai par une ouverture sur d'autres protocoles pouvant être mis en place et sur d'autres processus à étudier.

En résumé, les patients avec un SPW ont des troubles de traitement des visages et une lenteur perceptive et motrice. Ces troubles de traitement pourraient provenir d'une difficulté à intégrer plusieurs sources d'informations en une perception globale unifiée. En ce qui concerne les processus de traitement de la voix, ils ne semblent pas être majoritairement altérés dans le SPW. De plus, les patients UPD obtiennent des résultats moins élevés que les patients DEL, ce qui confirme la plus grande présence des troubles sociaux dans la population UPD.

## 11.1 Lenteur perceptive et motrice

Le premier point qui va être abordé est le ralentissement général de ces patients. En effet, dans toutes les expériences qui ont pu être proposées aux patients au cours de cette thèse, les temps de réaction/réponse sont toujours fortement plus longs. La Figure 11.1 reprend ces différences. Il s'agit d'un graphique qui montre les écarts importants entre les temps de réaction/réponse des sujets sains (en bleu) et ceux des patients SPW (en rouge). Afin de procéder au tracé de ce graphe, j'ai normalisé tous les temps en prenant comme base ceux de la population saine (*i.e* 100%).

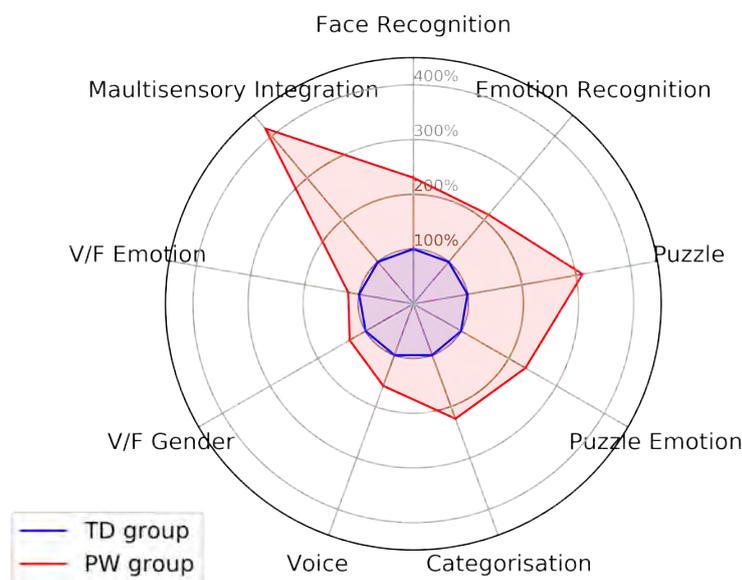


FIGURE 11.1 – Graphique qui montre les différences des temps de réaction/réponse des patients SPW par rapport à ceux des sujets sains. Les différences ont été calculées en normalisant les temps de réaction des patients par ceux des contrôles. Par conséquent tous les temps de chaque expérience sont égaux à 100% dans la population contrôle.

Il est possible de constater que, les temps de réponse des patients sont toujours au delà de ceux de la population saine. L'écart le plus important est retrouvé pour la tâche de détection de stimuli (intégration multisensorielle) puisque les patients répondent 4 à 5 fois plus lentement que les sujets sains. La détection met en jeu des processus de bas niveau [84]. Les écarts de temps sont moins importants dans d'autres tâches nécessitant un traitement plus approfondi des stimuli, comme le test de l'interaction entre voix et visages. Cette analyse complète est intéressante car elle indique que les troubles dans le SPW sont distribués sur plusieurs niveaux d'analyse. De plus, dans la tâche de détection, pour les sujets sains, les réponses sont très précoces, de l'ordre des 200 ms. Pour

les patients, nous le verrons au travers des paramètres de l'HDDm, le temps de détection (perception d'un stimulus) est accru. Sur des processus basiques, mettant en jeu des mécanismes simples et très rapides, la différence entre patients et contrôles apparaît pourtant comme exacerbée. À l'inverse, lors de la tâche d'interactions voix-visages, l'écart est très restreint. Cette dernière repose sur l'analyse des caractéristiques sonores. La modalité auditive est priorisée lorsqu'une réponse nécessite le traitement temporel de l'information, en d'autres cas, ce sera la modalité visuelle qui sera privilégiée. Ainsi, les temps de réponse des sujets sains sont plus longs ce qui diminue l'écart avec les patients.

Comment expliquer que ces patients soient lents, et quelles sont les conséquences de cette lenteur lors d'échanges sociaux ? Premièrement, l'allongement important des temps de réponse pourrait provenir de l'hypotonie néonatale sévère existante dans le SPW. L'hypotonie est le critère principal pour le diagnostic néonatal du SPW [61]. De plus, le développement moteur des enfants et des adolescents avec un SPW est retardé avec une masse musculaire plus faible [98].

À elle seule, l'hypotonie ne peut expliquer le ralentissement global que nous observons dans le SPW. En effet, l'hypotonie néonatale s'estompe à mesure que l'enfant grandit pour devenir modérée à l'âge adulte [337]. Dans nos études, nous avons testé principalement des jeunes adultes, et par conséquent, l'hypotonie ne peut être la seule cause de l'accroissement des temps de réaction. Par ailleurs, la demande motrice lors de nos tâches est souvent limitée. Elle se cantonne, à l'exception de la réalisation des puzzles nécessitant la manipulation de la souris, à l'appui sur un bouton de réponse. Ainsi la faible tonus musculaire dans le SPW et la faiblesse dans la motricité fine prennent une part minime dans l'explication des vitesses de réponse atténuées.

Deuxièmement, les patients sont ralentis sur le plan perceptif. En effet, lorsque nous avons procédé à l'analyse par Modèle de Diffusion (HDDm), qui est un modèle de prise de décision, il est apparu que les patients SPW présentaient un large écart avec la population saine. Dans ce modèle, il est possible d'extraire plusieurs paramètres importants dans la prise de décision [371]. Le premier, le *seuil*, est un paramètre qui fait référence au fait que pour démêler le stimulus du bruit perceptif individuel, il faut un certain nombre d'évidences cumulatives avant d'atteindre un seuil de certitude qui, lorsqu'il sera dépassé, déclenchera la réponse motrice. Le second, le *drift rate*, reflète la vitesse à laquelle le système accumule les évidences. Plus élevé sera le *drift rate*, plus rapide sera l'intégration des informations. Le troisième est défini sous le terme de *non-decision time*. Il correspond au temps de traitement perceptif du stimulus présenté et au temps mis pour effectuer la commande motrice. Le dernier, est un *a priori*, basé sur nos attentes, vers un type de stimulus (par exemple, je m'attends à entendre un son vocal). Nous avons trouvé, lors de plusieurs tâches à choix forcé, que l'ensemble de ces 4 paramètres divergent dans le groupe de patients SPW (comparativement à nos populations contrôle). En d'autres termes, cela signifie que les patients ont un traitement cognitif de l'information moins efficient et ralenti, marqué par une vitesse d'accumulation des

informations réduite. Associé à cela, le temps de détection des stimuli est également retardé si l'on se réfère au temps non relatif à la prise de décision. Si on considère les interactions sociales comme changeantes et mobiles, une lenteur de traitement de ces informations peut être un frein à l'élaboration et à l'ajustement des relations sociales.

Si on se réfère aux résultats de l'HDDm, les patients ont besoin d'un temps plus long pour traiter les informations. Cela pourrait être une explication au fait que ces patients, lors des tâches de catégorisation parviennent le plus souvent, à parfaire la tâche. En effet aucune consigne de vitesse n'est spécifiée, les patients ont tout le temps de bien analyser les stimuli exposés. Par conséquent, pour la prise de décision, les patients peuvent comparer les caractéristiques des visages présentés (augmenter le nombre d'évidences) et ainsi donner leur réponse. On peut supposer que si nous avons imposé une limite temporelle, comprise dans un intervalle de temps défini par une population saine, les patients auraient rencontré énormément de difficultés. Jauregi *et al*, dans son étude complète sur les fonctions cognitives des patients SPW, avaient notamment noté qu'ils avaient une mauvaise analyse lorsque la vitesse de traitement est importante [183]. Nos résultats viennent confirmer cette observation. Pour vérifier si une lenteur de traitement de l'information perturbe la compréhension d'un échange social, plutôt qu'utiliser des images de visages statiques, l'utilisation de séquences dynamiques aurait été intéressante. Au vu des résultats obtenus, nous pouvons penser que les patients sont déficitaires à percevoir les changements rapides, essentiels à la reconnaissance des émotions par exemple.

Une autre explication aux temps de réponse allongés dans le SPW serait en lien avec leur difficulté à s'engager dans une tâche. Un déficit de motivation pourrait expliquer une certaine apathie de ces patients vis-à-vis de tâches proposées. Le manque de motivation dans le SPW est souvent décrit lorsqu'ils faut engager ces patients dans des activités physiques [115]. On peut supposer que cette baisse de motivation est observable pour toute tâche n'offrant pas d'intérêt pour les patients. Par exemple, lorsqu'il faut analyser des images de visages, ou effectuer une tâche répétitive de détection. Dans une étude TEP de l'équipe de Tauber *et al*, une hypoperfusion avait été retrouvée dans plusieurs régions cérébrales impliquées dans les processus motivationnels. Parmi les régions hypoperfusées, le cingulum antérieur et l'orbitofrontal droit [232] sont identifiées. Le réseau du cingulum antérieur joue un rôle dans les fonctions exécutives et la motivation pour s'engager dans une action avant de l'exécuter. Ainsi, le réseau cingulaire participe à l'initiation et au maintien de la motivation pour mener à bien une action [178]. Ce réseau semble déficitaire au repos dans le SPW et il ne permettrait pas à ces patients de s'engager pleinement dans les expériences, avec une baisse de motivation et une augmentation des temps de réponse. De plus, Manning *et al* ont récemment démontré des altérations fonctionnelles dans les boucles cortico-striatales-thalamiques, impliquées notamment dans la régulation des processus de motivation, confirmant les faiblesses de ces patients dans l'engagement dans une action [231].

En conclusion, les patients avec un SPW ont un ralentissement général du traitement

de l'information. Il est observable à toutes les étapes du traitement cognitif, de la perception du stimulus à la prise de décision puis la commande motrice. Cette lenteur est une véritable faiblesse particulièrement dans les situations qui sont extrêmement changeantes et évolutives nécessitant une analyse rapide de l'information. On peut notamment faire référence aux interactions sociales ou la reconnaissance des émotions. Par conséquent, cela peut conduire ces patients à limiter les situations fluctuantes et les encourager dans la recherche de situations stables.

## 11.2 Déficit de traitement des signaux sociaux ?

La deuxième partie de cette discussion aborde les troubles du traitement des signaux de communication sociale que sont les voix et les visages. Nous avons tenté de développer une approche générale en étudiant les mécanismes de perception des voix et celui des visages en proposant un large spectre d'expériences.

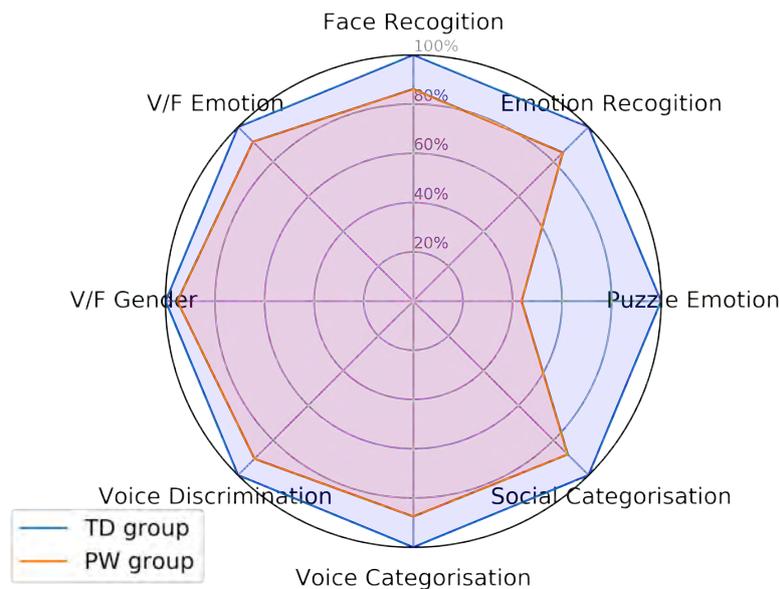


FIGURE 11.2 – Graphique représentant l'ensemble des performances de reconnaissance des expériences de cette thèse. Elles sont exprimées en pourcentages et normalisées par rapport à celles des sujets sains.

La figure 11.2 illustre les performances des patients par rapport à celles de la population saine. Nous pouvons constater que, sur les différentes tâches auditives, les performances des patients avoisinent celles des sujets sains (taux de réussite à plus de

90%). De plus, les troubles les plus prononcés portent sur la reconstruction des émotions, et plus largement sur la perception des visages. Ainsi, les aptitudes de traitement des voix, dans le SPW, semblent être préservées. Il sera détaillé pourquoi nous pensons que ces patients ne sont pas déficitaires spécifiquement à la perception des voix. De plus, nous verrons que le traitement des visages est dépendant de la complexité de la tâche (puzzle) et fortement influencé par les capacités d'intégration des informations pour en ressortir une perception unifiée.

### 11.2.1 Perception de la voix

Tout d'abord, nous avons pu mettre en évidence que les mécanismes qui sous-tendent le traitement de la voix ne semblent pas être altérés dans le SPW, ou du moins que très faiblement (Figure 11.2). En effet, que soit lors de la tâche de discrimination ou de catégorisation auditive, la voix est bien perçue. Ces résultats viennent nuancer les études qui ont avancé que les patients SPW rencontraient plus de difficultés dans les tâches auditives que visuelles [183].

Dans notre précédente étude, nous avons quantifié les troubles de discrimination de la voix en utilisant un indice de sensibilité qu'est le Dprime [298]. Nous avons alors montré que les patients avaient des valeurs de Dprime plus faibles que celles de la population contrôle, résultat nous avons alors interprété comme une déficience de discrimination de la voix humaine [298]. Le principe de cette approche est de calculer les erreurs et les réponses impulsives des participants. Néanmoins, il s'agit d'une analyse groupée, qui ne différencie pas les deux types de sons. Nous avons alors repris ces données et inclus davantage de patients pour atteindre une population finale de 60 patients avec un SPW. Avec cette nouvelle analyse, nous avons retrouvé que les valeurs de reconnaissance de la voix étaient toujours moins élevées chez les patients. Toutefois, les performances de discrimination des sons de l'environnement sont elles aussi affectées (dans le même ordre de grandeur que pour la voix). Ainsi, le déficit n'est pas seulement focalisé sur les stimuli vocaux, mais est étendu à l'ensemble des stimuli présentés.

Si le traitement de la voix n'est pas altéré, comment expliquer que les patients n'obtiennent pas des résultats plus proches de ceux des sujets sains ? Les erreurs qui ont été commises pourraient provenir d'un manque de contrôle de l'inhibition et des processus de l'attention des patients avec un SPW. En effet, lors d'une tâche de Go/NoGo, Stauder et collaborateurs ont pu démontrer que les patients SPW avaient un contrôle des processus d'inhibition (de l'action) médiocres. Le déficit fut retrouvé au niveau des composantes électrophysiologiques des tracés EEG [326]. La présentation des stimuli sonores, lors de la tâche de discrimination se faisait aléatoirement. Ainsi, plusieurs sons vocaux ou environnementaux pouvaient se succéder. La présentation précédente influence la réponse de la présentation suivante et le changement de canal perceptif ou de consigne entraînent un coût cognitif se traduisant par un ralentissement des temps de réponse, voire des erreurs [257]. Lors de notre tâche de détection de stimuli, nous avons montré que les sujets sains étaient freinés lorsqu'une présentation auditive précédée une présentation

visuelle. Pour les patients, cet effet est présent mais semble être moins marqué. Par conséquent, dans les situations durant lesquelles une même catégorie sonore se répète, lorsque la catégorie changera, les patients commettront des erreurs liées au fait qu'ils sont déficients dans le contrôle inhibiteur (réponse impulsive) [70]. De plus, il est difficile d'exclure totalement l'implication du niveau intellectuel des patients, bien que nous ne retrouvons pas de corrélation entre les performances de reconnaissance et le QIt. Il est probable que pour certains patients, en prenant en considération une mémoire de travail faible, le rappel de la consigne ait été source d'erreurs.

Par ailleurs, lors de la tâche de catégorisation auditive, les sons provenant de la voix humaine ont été parfaitement reconnus et identifiés (Figure 11.2). Les patients ont procédé à une analyse par le contenu sémantique du son et non sur ces propriétés acoustiques. La voix est donc reconnue et individualisée du reste des stimuli sonores. Ce résultat est différent de celui retrouvé dans une population de patients implantés cochléaire qui ont analysé les sons de la voix par une approche "musicale" lors d'une étude réalisée par l'équipe [77]. Ils sont capables de regrouper les sons vocaux, mais sont dans l'incapacité de nommer explicitement que ces sons proviennent de la voix humaine [77], ce qui n'est pas le cas dans le SPW. Si la voix n'avait pas été perçue, alors l'analyse des sons n'aurait pas été sur l'aspect sémantique.

Puisque certains patients ont effectué les deux tâches auditives, nous avons pu mettre en relation leurs performances de discrimination vocale et l'utilisation de la voix comme critère décisionnel (hit rate vs dimension 1). Ainsi, les patients qui avaient les performances de discrimination de la voix les plus faibles étaient ceux qui avaient tendance à moins fréquemment utiliser la voix comme critère de catégorisation. Il faut toutefois noter que le QI joue un rôle dans l'établissement des catégories auditives. Par conséquent, les déficits de discrimination ne sont pas imputables uniquement à un trouble spécifique de traitement auditif (vocale) mais au faible niveau cognitif des patients avec un SPW. Cependant, il faut toutefois nuancer l'importance du niveau intellectuel pour la réalisation des tâches. En effet, les deux sous-types de patients n'ont pas toujours des résultats similaires, pourtant, ils ont des niveaux identiques. Ainsi, le niveau intellectuel joue un rôle évident, mais n'est pas l'explication principale des déficits observés.

Pour les évaluations réalisées dans le cadre cette thèse, nous nous sommes basés sur les études faites chez des patients avec des TSA. Ainsi nos résultats permettent-ils de répondre à la question : les patients SPW ont-ils un traitement de la voix similaire à celui d'une population atteinte de TSA ?

Comme dans le SPW, la littérature qui fait référence aux troubles de la perception des voix dans l'autisme est faible et parfois contradictoire. Néanmoins, certains travaux ont conclu à un traitement cortical des voix altéré dans la population avec TSA [47, 144]. Récemment, une étude menée chez des enfants TSA a apporté de nouvelles indications quant aux déficits. En effet, les auteurs retrouvent une réponse électrophysiologique normale aux voix dans le groupe TSA lorsqu'elle est comparée à celle d'enfants ty-

piques [39]. Toutefois, les réponses aux sons environnementaux sont atypiques. Lorsque les deux réponses cérébrales sont comparées, celle en réponse aux voix est similaire à celle en réponse aux sons environnementaux dans la population avec des TSA [39]. En conséquence, les sons de l'environnement modulent les réponses cérébrales de la même façon que les sons vocaux. Ces auteurs ont associé ces résultats à une maturation atypique des régions temporales du traitement de la voix et à une diminution de l'attention portée aux voix. Dans le cas du SPW, nous retrouvons également un déficit global à tous les sons présentés. Il se pourrait que ces patients, comme dans l'autisme, souffrent d'une anomalie de maturation des aires temporales de la voix (notamment la TVA), ce qui pourrait être en lien avec l'hypo-perfusion relative au niveau du sillon temporal supérieure retrouvée dans la publication de Tauber *et al* [232]. Par conséquent, il est possible de penser que la signature cérébrale en réponse aux sons environnementaux est similaire à celle des sons de la voix dans le SPW, comme ce qui a pu être décrit dans les TSA.

### 11.2.2 Traitement des visages

Un des objectifs principal de cette thèse était d'enrichir les connaissances sur les mécanismes de traitement des visages dans le SPW. Comme il a été mentionné précédemment, la littérature spécialisée dans ce domaine est quasiment inexistante. Par conséquent, nous avons décidé de commencer par un test classique et simple de reconnaissance des visages statiques et des émotions. Lors de ces deux expériences, certaines anecdotes se sont avérées particulièrement intéressantes. Les patients bénéficiant d'un bon niveau cognitif (QI les plus élevés vers 90), avaient de bonnes performances durant les tâches de détection ou de reconnaissance de la voix. Néanmoins, lorsque ces patients effectuaient la tâche de reconnaissance des visages, ils rencontraient d'énormes difficultés et mettaient un temps très long pour associer deux visages similaires. Certains m'ont même dit qu'il s'agissait de la tâche la plus compliquée pour eux. Et lors de la reconnaissance des émotions, les difficultés s'accroissaient. Ces anecdotes soulignent que les visages sont réellement un catégorie de stimuli visuels complexes à traiter pour ces patients. De plus, elles suggèrent une faible importance du niveau intellectuel des patients, bien que cela reste à étudier.

Nous avons mis en évidence, que les patients avec un SPW rencontraient des difficultés à appairer deux visages similaires. Sur la Figure 11.2, en moyenne, on peut voir que les performances des personnes avec un SPW sont de presque 20% inférieures à celles de la population saine. Cette différence peut paraître élevée si on considère la relative facilité de cette tâche de reconnaissance (les sujets sains sont proches de 100%).

Nos résultats viennent renforcer ceux issus de travaux précédents. Trois études s'étaient intéressées spécifiquement aux mécanismes de traitement des visages lors d'enregistrements EEG. Deux études ont trouvé des résultats discordants, notamment pour la population UPD [166, 196]. La troisième démontrait que les visages ne représentaient pas une catégorie de stimuli visuels suffisamment saillante pour induire une signature

cérébrale spécifique [195]. En ce qui concerne notre étude, nous ne sommes pas en mesure de valider les résultats de ces études sur le plan électrophysiologique. Toutefois, nous pouvons argumenter que les patients avec un SPW ont des troubles de reconnaissance des visages. Dans les deux premières études citées, seule celle de Halit *et al* décrit un faible déficit au test de reconnaissance des visages de Benton. Dans celle de Key *et al*, l'absence de population saine ne permet pas de certifier que les performances des patients sont en dessous de la norme. Par conséquent, si on considère l'ensemble des résultats obtenus sur la reconnaissance des visages, nous pouvons confirmer que les patients avec un SPW ont des troubles de traitement des visages. Il ne s'agit pas d'un déficit particulièrement marqué mais celui-ci est présent chez la plupart des sujets.

Après avoir décrit que les patients obtenaient de faibles résultats à la tâche de reconnaissance, nous nous sommes demandé si les difficultés provenaient d'un déficit des mécanismes de traitement holistique. C'est la raison pour laquelle nous avons développé le test des puzzles de reconstruction faciale. Grâce à ce paradigme expérimental, nous avons pu démontrer que les patients avec un SPW priorisaient les yeux pour la réalisation du puzzle représentant un visage. La priorité accordée aux yeux témoigne de l'importance qu'ils ont pour la reconnaissance des visages, y compris dans la population avec un SPW. Néanmoins, un tiers de patients validaient des visages comportant des erreurs. Cette mauvaise restructuration des visages n'est pas en lien avec des troubles visuo-spatiaux. Au contraire, plusieurs études ont évoqué une relative force dans ce domaine [370]. Nous détaillerons dans le paragraphe suivant que le traitement global de l'information semble être plus sévèrement atteint que le traitement des détails.

La reconnaissance des émotions dépend en grande partie de nos habiletés à traiter les visages. Les résultats sur la reconnaissance des émotions sont du même ordre de grandeur que ceux de la reconnaissance des visages. Comme évoqué dans la discussion intermédiaire de cette expérience, nous aurions pu nous attendre à ce que la reconnaissance des émotions soient plus complexe que celle de visages neutres. Une explication serait le paradigme expérimental. En effet, il ne s'agit pas d'une tâche de reconnaissance à proprement parlé, mais davantage d'une tâche d'appariement. Les patients ont pu mettre en place des stratégies basées sur la comparaison de similitudes afin d'effectuer la tâche. Une description verbale, ou une réponse explicitant l'émotion aurait peut être permis de déterminer un déficit de reconnaissance des émotions. Dans les travaux de Whittington *et al*, les capacités de reconnaissance des émotions ont été testées sur une population de 52 patients avec un SPW. Ils ont pu démontrer qu'à l'exception de la joie qui est bien perçue, les autres émotions sont difficilement identifiables pour les patients [367]. Les résultats que nous avons obtenus des puzzles émotionnels confirment ces travaux. Alors que les patients sont à peine au dessus du niveau de la chance pour reconstruire la colère et la tristesse, les performances sont nettement supérieures pour la reconstruction de la joie.

Néanmoins, les résultats lors de la catégorisation sociale contrastent sur les défi-

cits de reconnaissance des émotions. Tout d'abord, à l'instar de la population saine, les émotions représentent le critère social primordial, puisqu'il est le premier critère de groupement des images. Nous avons, à des sujets sains, proposé la même tâche de catégorisation, sans le critère des émotions (remplacé par exemple par l'ethnie). Nous avons mis en évidence que, sans le critère des émotions, les participants effectuaient tous, toutes les catégories (par exemple : âge, genre et ethnie). Ce qui n'est pas le cas quand les émotions sont présentes. Elles représentent un paramètre social qui occulte le reste des informations faciales (qui sont perçues mais dont on ne prête pas attention), y compris chez les patients avec un SPW. Il serait intéressant de tester ces patients avec une catégorisation sociale basée sur les critères de l'âge, du genre et de l'ethnie.

En second lieu, nous demandions aux sujets de décrire précisément sur quels critères ils avaient regroupé les images ensemble. De ces descriptions, nous avons confirmé que les émotions similaires étaient classées ensemble et elles étaient parfaitement identifiées. Lorsque la tâche demande le traitement des similitudes, les patients parviennent à différencier la joie de la tristesse. La catégorisation ne nécessite pas de reconnaître explicitement l'émotion, de la nommer. Il est possible de les distinguer en comparant les caractéristiques faciales et de déduire que deux visages n'expriment pas la même émotion. C'est la raison pour laquelle les performances de reconnaissance des émotions ne sont pas singulièrement différentes de celles de la reconnaissance des visages. Dès lors que la complexité augmente, les troubles de reconnaissance des émotions deviennent de plus en plus évidents. Par exemple, reconstruire une émotion illustrée par une image (émoticônes) représente une tâche complexe pour les patients. Ces résultats peuvent indiquer, comme mentionné précédemment, un déficit de traitement global dans le SPW.

La raison de la meilleure reconnaissance de la joie peut s'expliquer par l'exploration visuelle des visages. Dans le protocole de reconnaissance des émotions, les déplacements oculaires des participants étaient enregistrés. Nous avons démontré que la population SPW (principalement les individus UPD) regardaient davantage la zone de la bouche que les sujets sains. La joie est identifiable par la partie basse d'un visage, essentiellement par la forme particulière de la bouche [306]. L'attrait des patients sur la zone de la bouche pourrait conduire à une meilleure identification de visages exprimant la joie. L'expérience des puzzles émotionnels confirment que la joie est bien perçue sur la partie inférieure d'un visage. Toutefois, les performances de reconnaissance des émotions restent très lacunaires dans le SPW, bien en dessous d'une population typique.

En conclusion, la reconnaissance des visages neutres semble être légèrement altérée dans le SPW (de l'ordre de 20%). Le déficit ne semble pas trouver son origine d'un traitement de bas niveau déficient. En conséquence, une des hypothèses serait qu'il proviendrait d'un déficit du traitement global de l'information et de la mise en contexte.

### 11.2.3 Trouble de l'analyse contextuelle

Dans le paragraphe précédent, il a été mentionné que les patients ayant un SPW semblaient présenter un trouble du traitement des visages et des émotions. Nous avons vu que ce déficit n'étaient pas en lien avec un trouble purement perceptif. De nombreux résultats dans cette thèse semblent converger vers un déficit du traitement global de l'information et vers des troubles intégratifs.

Nous avons testé la notion d'intégration multisensorielle, lors d'un tâche de détection de stimuli et lors d'une tâche de catégorisation, du genre et des émotions, en proposant aux individus avec un SPW une expérience d'interaction voix et visages. En ce qui concerne le premier protocole, des stimuli visuels, auditifs et audiovisuels étaient présentés aléatoirement aux participants. Nous avons démontré que les patients avec un SPW n'avaient pas de facilitation bimodale (par rapport à une présentation unimodale) traduite par un raccourcissement des temps de réaction. Ce déficit d'intégration multisensorielle pourrait entraîner des complications lors du traitement simultané de plusieurs sources d'informations sensorielles. Le Race Model [189] postule que les réponses sont initiées par la modalité la plus rapide ("the faster, the winner"). Si il y a violation du Race Model, la réponse n'est plus dépendante de la modalité la plus rapide. Les informations ont convergé, ont été intégrées et ont permis une facilitation de réponse, reflétant un mécanisme intégratif. Nous l'avons vu, dans la SPW, aucune violation du Race Model n'est rapportée indiquant une faiblesse dans les processus d'intégration multisensorielle. Par conséquent, ces patients répondent sur la base de la modalité la plus rapide.

Pour le second protocole, la consigne était d'indiquer le genre ou l'émotion de la personne dans un paradigme à choix forcé. La modalité utilisée pour les réponses n'était pas indiquée aux participants qui pouvait choisir d'effectuer la tâche sur la modalité auditive, visuelle ou sur une combinaison des deux. Nous avons alors montré que les sujets sains avaient un effet des visages important, déjà mentionné dans cette autre étude de Taylor *et al* sur la catégorisation du genre [216]. Chez les patients avec un SPW, nos résultats indiquent qu'ils répondent majoritairement sur la modalité auditive, délaissant les informations visuelles faciales. Deux hypothèses peuvent expliquer ce résultat : soit, ils évitent les visages en lien avec la théorie de la motivation sociale ; soit, ils ne parviennent pas à utiliser l'information visuelle et se focalisent sur un canal perceptif.

La première, plausible, ne peut pas être certifiée au regard de notre protocole. En effet, afin de rendre compte de l'attention sociale de ces patients, nous aurions dû enregistrer les déplacements oculaires par Eye Tracking. Nous aurions pu établir objectivement, comment les patients ont interagi avec les visages et le temps passé à les observer. Cette théorie de la motivation sociale [71] n'est toutefois pas totalement à exclure dans le cadre du SPW et pourrait faire l'objet d'une étude plus approfondie dans un protocole à l'avenir.

La seconde semble intéressante dans notre contexte et est regroupée sous la notion de l'effet de redondance du signal (redundant signal effect ou RSE) développé par Otto et Mamassian [257]. Cet effet consiste en la facilitation d'une mesure comportementale (des temps de réaction) lorsque deux modalités ou plus sont stimulées simultanément [256]. De plus, il est lié aux modèles de prise de décision. Le modèle de diffusion postule qu'il faut intégrer une certaine quantité d'évidences avant de donner une réponse. Dans la cas du RSE, comme les informations proviennent à la fois de l'auditif et du visuel, alors le nombre d'informations disponibles est plus élevé, ce qui entraîne une réponse plus précoce. Les patients n'ont pas la capacité d'effectuer une sommation des informations convergentes leur permettant d'augmenter la certitude de réponse et améliorer leurs performances. Ils ne semblent pas être en mesure de traiter simultanément les informations visuelles et auditives. Ceci conduit au recentrage de ces patients sur une modalité sensorielle, à savoir l'auditive donc la voix, et à l'évitement de la modalité visuelle donc le visage.

Quel impact peut avoir un déficit d'intégration multisensorielle sur les capacités de traitement des signaux sociaux? Traiter un visage, c'est extraire une quantité non négligeable d'informations sur une personne ou une image et les harmoniser en un percept unifié [288], à savoir le traitement holistique. La perception et la représentation mentale des visages sont façonnées en l'élaboration de configurations globales, plutôt que comme l'addition ou la juxtaposition d'éléments isolés [290]. Il semble que les patients avec un SPW se représentent les visages comme une mosaïque de caractéristiques indépendantes rendant leur reconnaissance ardue. Lorsque l'exposition aux visages est prolongée alors l'analyse localisée s'active, ce qui permettrait à ces patients de pouvoir associer deux visages aux caractéristiques semblables et de réaliser avec succès la tâche de catégorisation.

L'expérience avec l'utilisation de puzzles valide cette hypothèse. Les erreurs qui ont été commises par les patients attestent d'un trouble de la perception globale et intégrative. En effet, la reconstruction de visages (et uniquement) s'est révélée être source d'erreurs. Leur analyse a permis de mettre en avant que les patients ont la notion de la valeur sémantique d'un visage, puisque le prototype visage est respecté (deux yeux, au-dessus d'un nez, au-dessus d'une bouche). Néanmoins, un tiers de ces patients se trompent. Selon Rhodes [276], il s'agirait du traitement des caractéristiques faciales de second ordre qui serait affecté, alors que le traitement des caractéristiques de premier ordre serait préservé. Ce sont ces premières qui faciliteraient l'identification des visages. Une étude traitant des fonctions exécutives des patients avec un SPW avait déjà noté que lorsqu'ils devaient recopier la figure de Rey, les patients ne paraissent pas prendre en compte la structure générale contextuelle. Ils commencent par les détails périphériques et ne faisaient pas référence à l'image totale [183].

Au niveau comportemental, Frith a élaboré la théorie de la cohérence centrale. La cohérence centrale est le terme qui se définit comme la tendance quotidienne et naturelle

à traiter les informations entrantes dans leur contexte, en globalité, en rassemblant ces informations pour en obtenir une signification de niveau supérieur, souvent au détriment de la mémoire pour le détail [167]. Ainsi, lorsqu'un stimulus nous parvient, nous commençons son analyse par une représentation globale de l'objet (il s'agit d'abord d'un stylo, puis il est bleu). De par sa définition, la cohérence centrale serait au centre des troubles dans le SPW. La capacité à lier les informations entre elles en un percept unifié a été liée à l'activation du sillon temporal supérieur (STS) [382]. Dans le SPW, la seule étude en TEP a retrouvé une hypo-activation des aires temporelles notamment dans sa partie supérieure [232]. La faiblesse de ces patients dans les tâches nécessitant l'intégration de plusieurs informations pourrait provenir d'altérations d'une des aires intégratives, le STS par exemple.

Le déficit de contextualisation et de mise en commun d'informations multiples, pourrait expliquer que les troubles sont plus prononcés pour le traitement des émotions. Dans des travaux de thèse d'une psychologue menée en collaboration avec le centre de référence sur des enfants avec un SPW, la reconnaissance et la compréhension des émotions se sont révélées être déficitaires (Famelart *et al.*2018). Il est notamment avancé dans cette thèse que le déficit n'est pas lié au retard intellectuel et qu'il proviendrait des difficultés de ces patients à extraire un contexte. Par ailleurs, la puissance des troubles varie en fonction de la demande cognitive de la tâche. Dans notre cas, lors d'une tâche d'appariement, les patients présentent un déficit, mais celui-ci reste modéré. Lors de la reconstruction des émotions, qui fait intervenir à la fois la reconnaissance et le traitement configural des visages, les troubles sont sévères (Figure11.2). L'implication des mécanismes qui sous-tendent la cohérence centrale est importante. Le traitement général des émotions est basé sur une grande quantité d'informations. Les plus illustratifs sont les voix et les visages mais d'autres sont importants comme les mouvements corporels et la posture. Tant d'informations, qui groupées, permettent une compréhension adéquate et fine des émotions d'autrui. Si ces émotions sont perçues comme une mosaïque d'informations, elles peuvent se suffire à elles-mêmes individuellement. Seulement, dans des situations plus ambiguës, pouvoir être capable d'unifier les différentes sources d'informations, est un bénéfice certain pour la reconnaissance des émotions.

Pour conclure, les différents protocoles développés au cours de cette thèse ont permis d'améliorer la compréhension des troubles sociaux dans le SPW. En effet, nous avons vu que les déficits sur le traitement de la voix n'étaient pas ou peu présents, alors que ceux sur les visages, pourraient être plus prononcés. Globalement, nous pouvons émettre l'hypothèse que les déficits que nous notons seraient, en partie, dus à une mauvaise cohésion de plusieurs éléments (informations) ensemble, faisant référence à des théories comme celle de la cohérence centrale et celle de la généralisation. Cette dernière postule que pour que deux stimuli soient considérés comme identiques, il est nécessaire qu'ils partagent un certain nombre de caractéristiques en commun [267]. Cette comparaison des similitudes repose sur les capacités à extraire une forme générale, surtout dans le cas, par exemple, de situation sociale. En outre, ces patients rencontrent des difficultés

lors de la recherche de points communs entre deux stimuli ou situations, comme dans l'autisme [145], d'autant plus marquées lorsque les décisions nécessitent d'être prises rapidement.

### 11.3 Distinction entre patients avec une délétion et ceux avec une disomie

Lorsque cela était possible, nous avons scindé notre population de patients ayant un SPW en fonction de leur appartenance génétique. Dans de nombreux aspects, les patients DEL et les patients UPD se différencient [43] et nécessitent d'être considérés séparément lors de l'analyse des compétences sociales.

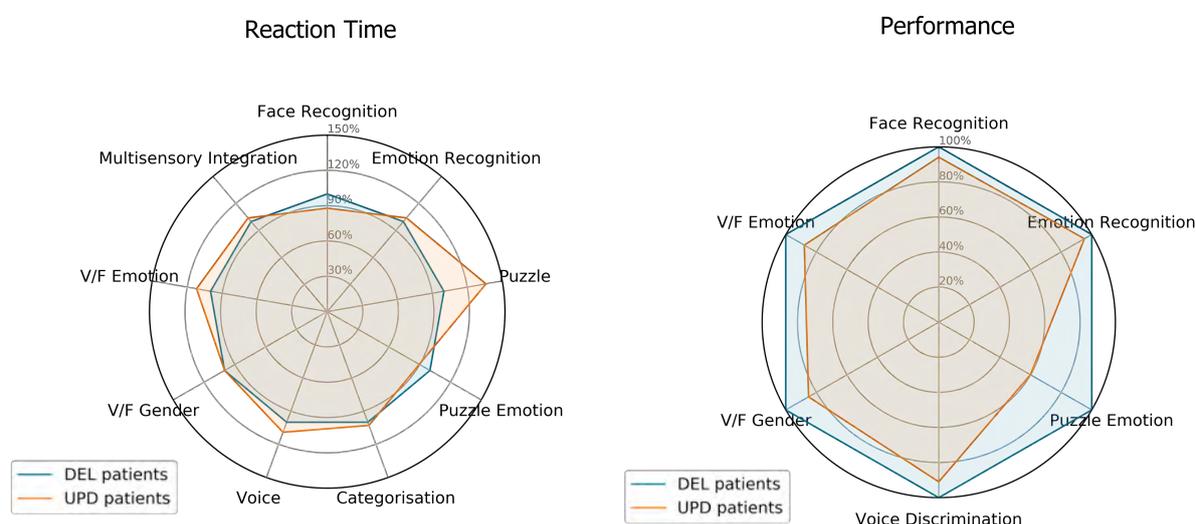


FIGURE 11.3 – Graphique qui illustre les écarts entre les performances des sujets DEL et des sujets UPD. À gauche sont illustrées les différences normalisées entre les temps de réaction à l'ensemble de tâches des populations DEL et UPD. À droite sont représentées les différences normalisées des performances entre les deux groupes de patients

La figure 11.3 résume les différences observées entre les performances et les temps de réaction des patients DEL (en bleu) et des patients UPD (en rouge). Nous pouvons constater qu'à l'exception des temps de reconstruction des puzzles qui divergent, les autres sont relativement similaires entre les deux populations de patients (Figure 11.3). En ce qui concerne les performances au différents tests, même si l'écart entre les deux sous-types est parfois mince, les patients UPD sont plus affectés que les patients DEL. La principale distinction est sur la reconstruction des puzzles émotionnels avec des performances deux fois moins élevées dans le groupe UPD que dans le groupe DEL

(Figure 11.3).

### 11.3.1 Sont-ils différents ?

Au travers de cette thèse, nous avons participé à étoffer les données sur la distinction entre les deux sous-types de patients. Une étude récente avait recensé, en s'appuyant sur des échelles cliniques, les différences phénotypiques entre patients DEL (les deux types) et les patients UPD [43]. Les quelques études qui explorent le traitement des visages dans le SPW ont mentionné que les patients UPD avaient des profils plus atypiques (souvent proches des profils autistiques) que les patients DEL [166, 195, 196]. Les résultats obtenus dans cette thèse viennent conforter ces observations. Bien que régulièrement nous ne validons pas statiquement les différences entre les deux sous-types de patients, les patients UPD obtiennent globalement des résultats moins bons que les patients DEL. Ainsi, les patients UPD auraient des troubles plus profonds dans les habiletés sociales.

Commençons par l'exploration visuelle des visages. Durant la tâche de reconnaissance des visages et des émotions, nous avons enregistré les déplacements oculaires des patients par la méthode d'eye tracking. Nous avons démontré que l'exploration des visages est fortement différente entre population DEL et population UPD. En effet, les patients DEL présentaient des profils exploratoires proches de la norme. À l'inverse, les patients UPD n'avaient pas un attrait pour la zone des yeux et semblaient attacher leur regard sur la zone de la bouche. Dans la population typique, lorsqu'un visage est exploré, la zone importante qui est regardée en priorité est la zone des yeux [40]. Par conséquent, les patients UPD présentent des explorations faciales plus déviantes que les patients DEL.

Sur l'ensemble des autres tests et des autres paramètres étudiés, nous observons une tendance à ce que les troubles soient aggravés dans la population UPD (Figure 11.3). Le niveau cognitif et intellectuel ne peut pas être la cause de cette différence. Dans l'ensemble de nos populations expérimentales, les niveaux cognitifs des patients étaient sensiblement similaires. Seuls les scores au DBC\_A, dans la population UPD, étaient parfois légèrement plus élevés. Par conséquent, nous pourrions penser que les différences entre ces deux populations est dépendante de la symptomatologie autistique.

Néanmoins, sur d'autres aspects, les deux sous-types obtiennent des résultats comparables. Sur d'autres mécanismes comme le traitement pseudo-implicite (catégorisation), nous ne relevons pas cette différence entre patients DEL et patients UPD. La limite à ces observations dans ces expériences de catégorisation est le très faible nombre de patients UPD qui ne nous permettent pas de conclure catégoriquement quant à une absence de résultats divergents. Par exemple, lors de la catégorisation auditive, 40% des patients UPD n'utilisaient pas les mêmes critères de jugement contre 18.7% des

patients DEL. Cependant, la population UPD ne comptait seulement que 5 patients.

En conclusion, les patients DEL et les patients UPD partagent un certain nombre de déficits. Le premier porte sur le ralentissement global, qui est relativement similaire entre les deux populations. Le second est sur les hiérarchies sociales importantes. Ils comprennent que les émotions sont primordiales pour l'établissement de nos relations sociales et sur l'adaptation des comportements.

Toutefois, l'expression des troubles est plus marquée dans le groupe UPD que dans le groupe DEL. Même si cela reste à l'état de tendance, les patients UPD sont davantage déficitaires par rapport aux patients DEL, qui le plus souvent obtiennent des résultats similaires ou peu différents de la population saine.

Pour conclure, les patients DEL et UPD se différencient sur l'adaptation sociale et sur les mécanismes qui sous-tendent le traitement des émotions et nécessitent de bonnes habiletés sociales. Néanmoins, l'origine de cette différence n'est pas clairement établie. Elle pourrait provenir de la plus grande proportion de phénotypes autistiques dans la population UPD.

### 11.3.2 Lien avec l'autisme

Le SPW est catégorisé, dans les dernières classifications des maladies mentales, dans l'autisme syndromique. De nombreuses études comportementales basées sur l'évaluation de scores cliniques ont fait état d'un lien entre les troubles du comportement dans le SPW et dans l'autisme [111]. De même, dans nos études, nous nous sommes appuyés sur les connaissances scientifiques issues de la littérature sur les TSA. Tout au long de cette thèse, nous avons comparé les personnes avec un SPW avec une population souffrant de TSA. Une des questions importantes est la suivante : les patients ayant un SPW et plus spécifiquement, les individus UPD, ont-ils des profils qui ressemblent à ceux décrits dans l'autisme ?

Tout d'abord, le lien entre SPW et autisme est avéré et a été détaillé dans l'introduction de cette thèse. Que ce soit sur le plan génétique (surexpression UBE3), sur le plan comportemental (comportement répétitifs, stéréotypies) ou sur le plan cognitif (rigidité de la pensée, labilité émotionnelle), les patients SPW ont des similitudes avec les patients TSA [111]. De plus, les études qui se sont intéressées au lien entre autisme et SPW ont avancé que les patients DEL présentent moins un phénotype autistique que les patients UPD [224].

Au cours de cette thèse, sur de nombreux résultats obtenus, des analogies entre population ayant un SPW et population souffrant de TSA sont présentes. Tout d'abord, les explorations visuelles des visages attestent, d'une part, d'une différence entre les deux sous-types, et d'autre part, d'un lien avec l'autisme. Dans l'abondante littérature sur l'autisme, plusieurs travaux ont mentionné des profils exploratoires atypiques (selon la revue de Guillon *et al* [161]). Le manque d'attrait vers les yeux correspond à un phénotype autistique déjà évoqué dans les premiers travaux de Kanner. Ainsi, les résultats

des explorations faciales retrouvées dans le SPW sont superposables à celles de la population avec TSA.

Les études menées en électrophysiologie, ont également rapporté des résultats semblables à ceux d'une population avec autisme. Ces travaux ont notamment révélé que les patients n'avaient pas les composantes cérébrales typiques en réponse aux visages, principalement la N170 qui est atypique [166]. En outre, l'effet d'inversion est absent [196], ou très faible dans le groupe SPW et la mémoire incidente des visages déficitaire [195]. Toutes ces observations faites dans le SPW, l'ont également été dans les TSA. De plus, ces études renforcent nos données sur la distinction, parfois nette, entre les deux sous-types génétiques de patients avec un SPW.

Sur d'autres processus, comme ceux liés à la théorie de l'esprit (ToM), rapprochent les patients SPW de ceux ayant des TSA. Celle-ci a été décrite comme affectée dans le SPW surtout chez les enfants UPD et principalement dans les croyances de second ordre [224]. À ce sujet, l'étude de Copet *et al* a mentionné que les patients avec un SPW ne saisissaient pas le sens lorsque des éléments concrets étaient illustrés dans un contexte abstrait, métaphorique. Ces éléments étaient systématiquement mal compris par tous les patients des deux groupes, même s'ils étaient capables de donner des réponses correctes à des éléments plus complexes mais non métaphoriques [82]. Par conséquent, le second sens ou second degré n'est pas perçu et les patients n'ont qu'une compréhension factuelle des faits exposés. Ces mêmes altérations ou spécificité de traitement sont retrouvés dans l'autisme [138].

Enfin, l'intégration multisensorielle est également réduite dans l'autisme [78]. Elle est affectée dans le traitement de la temporalité entre deux signaux sensoriels. Par exemple, les enfants TSA vont avoir une augmentation de la fenêtre temporelle dans laquelle la parole et les mouvements labiaux sont unifiés [28]. Par conséquent, la perception du décalage entre deux sources sensorielles est amoindrie dans les TSA. Un déficit d'intégration mutlisensorielle pourrait provenir d'une faiblesse de mécanismes de la cohérence centrale et d'un défaut de la perception unifiée. Le traitement local de l'information au dépend de l'analyse globale contextuelle est une observation qui revient souvent dans les TSA [267]. Le défaut de généralisation, bien présent dans l'autisme, serait aussi une plausible explication aux troubles recensés dans le SPW.

Il semblerait que les résultats enregistrés ici, fassent grandement référence aux TSA. Toutefois, la manifestation de ces troubles est dépendante du sous-type génétique, étant plus faible pour les patients DEL et plus élevée pour les patients UPD. Cependant la comparaison entre les patients SPW et patients TSA, dans cette thèse, n'est pas directe. Le lien entre les processus de traitement des patients SPW et des patients TSA est basé sur des observations bibliographiques. C'est la raison pour laquelle, nous allons mettre en place une étude comparative sur les mécanismes de traitement étudiés dans cette thèse.

## 11.4 Perspectives et limites

Au delà de la dimension fondamentale, cette thèse a permis d'apporter des explications aux troubles sociaux décrits dans le SPW ainsi que les mécanismes mis en jeu. La perception et la reconnaissance de la voix n'est que très peu affectée dans le SPW et les troubles sociaux ne semblent pas émaner d'une mauvaise intégration et traitement de la voix. À l'inverse, les déficits sont plus profonds concernant le traitement des visages et en particulier, les émotions. Les futurs programmes de rééducation pourront se focaliser plus particulièrement sur la reconnaissance des émotions et tenter d'améliorer l'approche d'une vision contextuelle d'une situation. Récemment et en parallèle de mes travaux de thèse, le projet EMOT, de la thèse en psychologie de N.Famelart, s'est intéressé à l'amélioration des compétences et de la régulation émotionnelle d'enfants atteints d'un SPW [124]. Ce programme leur proposait d'améliorer la compréhension, la reconnaissance, la production et la régulation des émotions. Ce programme a produit des résultats encourageants et a permis une progression dans l'expression, la reconnaissance et la régulation des émotions de ces enfants [124].

Les patients ont, pour certains, déjà participé à plusieurs essais thérapeutiques ce qui peut influencer sur les performances observées dans nos protocoles. Par exemple, les patients qui ont participé au protocole PRADOTIM, et qui ont été testés après une administration d'ocytocine, peuvent avoir une amélioration des processus de traitement des signaux de communication. Tout ceci entraîne que les déficits de traitement des signaux de communication, dans la population SPW dans son ensemble, sont probablement plus importants que ceux rapportés dans cette thèse. De plus, nous avons testés les patients les plus volontaires et ceux qui pouvaient effectuer la tâche, les patients les plus difficiles n'étant pas testables. Par conséquent, ce biais de sélection aboutit à la diminution des troubles observés. Un autre facteur à prendre en considération est le fait que les patients avec un SPW, et notamment les patients UPD, sont sous médication lors de la passation des expériences (anti-psychotique, anti-épileptique). L'utilisation de médicaments peut avoir un impact, d'une part sur les mécanismes sociaux, et d'autres part sur les temps de réaction qu'ils peuvent diminuer. Ces facteurs médicamenteux représentent donc une limite (obligatoire) quant à la généralisation des résultats obtenus à l'ensemble des patients avec un SPW.

La question qui reste débattue est la spécificité des troubles en lien avec la pathologie ou secondaires au retard mental et/ou aux troubles autistiques. Pour tenter d'apporter une réponse à cette question, l'équipe est sur le point de développer une étude comparative avec une population souffrant de TSA. Cette étude permettra d'identifier les troubles qui sont imputables au déficit intellectuel et cognitif des patients de ce qui est spécifique au syndrome. Un grand nombre de protocoles développés dans le cadre de cette thèse pourra être appliqué à des adultes ayant des TSA. L'appariement des patients se fera par genre, âge, et niveau cognitif. Par ailleurs, des adultes avec TSA bénéficiant d'un haut niveau cognitif pourront aussi être testés. Ces derniers permettront

d'identifier les troubles liés aux manifestations autistiques ou au niveau intellectuel. Cette étude comparative permettra dans un deuxième temps, d'apporter des preuves sur l'implication de la symptomatologie autistique dans les déficits rencontrés dans le SPW. Nous aurons alors une comparaison directe entre les deux populations.

Une question d'importance est l'étude de la trajectoire développementale et en particulier, le développement des troubles du traitement des signaux sociaux dans le SPW. Aujourd'hui, l'état actuel des connaissances ne permet pas de comprendre l'origine et l'évolution de ces troubles. Toutefois, dans le chapitre sur l'effet précoce d'une administration d'ocytocine sur des enfants avec un SPW, nous avons démontré que ces enfants ne présentaient pas des explorations visuelles typiques d'enfants sains. Les temps de désengagement sont longs et les orientations saccadiques ne semblent pas suivre la norme. Par conséquent, il semblerait que, très tôt au cours du développement, des troubles apparaissent. Dans la littérature traitant des habiletés sociales au cours du développement de l'enfant, des périodes critiques ont pu être définies. Que ce soit sur le traitement de la voix, des visages [307] ou encore de l'intégration multisensorielle [173], des compétences spécifiques apparaissent à des périodes clés. Par conséquent, il serait intéressant d'approfondir les connaissances sur la trajectoire développementale de l'apparition des troubles sociaux dans le SPW.

En ce qui concerne les rééducations qui pourraient être mises en place en s'appuyant sur les résultats de cette thèse, elles pourraient être un entraînement spécifique à l'analyse contextuelle d'un stimulus ou d'une situation, ce qui est particulièrement difficile pour ces patients. Il serait intéressant de proposer des tâches qui ciblent plus spécifiquement les mécanismes de la cohérence centrale. La tâche de discrimination visuelle de forme géométriques (Embedded figure task) pourrait permettre de la tester. Pour les mécanismes de la théorie de l'esprit, qui semblent liés à ceux de la cohérence centrale [267], le test développé par Baron-Cohen, le "Reading the Mind in the eyes test (RMET)" pourrait être adapté à la population avec SPW.

Les résultats de cette thèse sont innovants du fait d'une exploration holistique dans le domaine du traitement des signaux sociaux dans le SPW avec de nombreux tests développés. La recherche dans le SPW devrait permettre des avancées applicables également aux TSA.

## 11.5 Effet de l'ocytocine

Le second volet de cette thèse portait sur l'étude des effets d'une administration précoce et prolongée d'ocytocine (OT) sur les comportements alimentaires et sociaux de patients avec un SPW. J'ai pris part à deux protocoles thérapeutiques. Le premier étudiait les effets d'une administration prolongée d'OT sur des adultes avec un SPW ; le second étudiait les effets à long terme sur des enfants.

En 2011, l'étude de l'équipe de Tauber *et al* menée sur des adultes avec un SPW, avait démontré une amélioration des comportements après une seule dose d'OT [338]. Les patients présentaient moins de comportements perturbateurs, moins d'épisodes dépressifs et une augmentation de la confiance envers autrui. Ces premiers résultats indiquaient que l'OT pourrait permettre aux patients avec un SPW d'améliorer leur bien-être et les comportements sociaux. Dans cette étude, les patients ne recevaient qu'une seule dose intranasale d'OT. La seconde étape était de tester les effets d'une administration prolongée d'OT, critère principal du protocole PRADOTIM.

Sur de nombreux paramètres considérés dans le cadre du protocole PRADOTIM, nous ne retrouvons pas d'effets significatifs de l'OT. Que ce soit sur les performances de reconnaissance, celles de discrimination de la voix ou sur l'attirance vers les yeux, nous ne sommes pas en mesure de valider un effet de l'OT. Ce résultat pourrait être en lien avec la difficulté des tâches employées. En effet, pour que l'OT produise des effets observables, selon certains auteurs, il faudrait qu'il y ait un challenge sans pour autant que la tâche soit trop dure ou trop facile [220]. En d'autres termes, il est possible d'envisager que nos tests n'aient pas été adaptés à l'étude des effets de l'OT et que le manque de spécificité a causé une absence de résultats significatifs. De plus, les patients, surtout lors de la tâche de discrimination de la voix, obtenaient de très bonnes performances. Par conséquent, les effets de l'OT ont été masqués du fait d'un effet plafond.

Toutefois, il est impossible d'exclure totalement un effet de l'OT sur les processus de traitement des visages et des voix. Tout d'abord nous avons retrouvé une tendance à ce que le groupe traité améliore ces performances de reconnaissance des visages et des émotions. Par ailleurs, comme il sera détaillée dans le paragraphe suivant, les temps de décision sont globalement plus courts dans les groupes traités que dans le groupe placebo, même lors de tâches de reconnaissance. Ces résultats sont en faveur d'un effet facilitateur de l'OT sur les patients avec un SPW.

L'effet important que nous avons démontré porte sur la rapidité de réponse des patients. Lors de la tâche de détection des stimuli étudiant l'intégration multisensorielle, les temps de réaction (auditifs, visuels et audiovisuels) étaient sensiblement plus courts dans le groupe traité. Ce résultat pourrait refléter une action sur les réseaux dopaminergiques de la motivation [226] ou au niveau frontal, sur les processus de prise de décision qui pourraient être accélérés. Dans l'étude preuve de concept menée chez des nourrissons, une augmentation de la connectivité fonctionnelle du cortex orbitofrontal droit avait été décrite [335]. Cette augmentation de la connectivité est en lien avec les processus de la prise alimentaire, que l'OT module [201]. Sur le plan social, l'OT pourrait faciliter la prise de décision et surtout la rapidité à laquelle ces décisions sont prises. C'est peut-être la raison pour laquelle les performances de reconnaissance (voix et/ou visages) ne sont pas significativement plus élevées sous traitement mais que les temps de décision sont globalement plus courts.

Les résultats obtenus dans le groupe de patients avec un SPW sont définis par une forte variabilité. Parmi ces patients, certains obtiennent des résultats proches de ceux de la population saine, alors que d'autres sont plus sévèrement déficitaires. Comme évoqué précédemment, pour les patients les plus performants, l'OT n'induit que très peu d'amélioration du fait d'un effet plafond. Néanmoins, il semblerait que l'OT induise des effets chez les patients les plus déficitaires. Cette observation est visible par la réduction de la variabilité des données. De plus, les patients ayant obtenus les valeurs les plus basses, tendent à revenir vers la norme, sans pour autant y parvenir. Cette observation est particulièrement visible sur les résultats de la tâche de reconnaissance des visages durant laquelle nous n'avons pas retrouvé d'amélioration globale des performances sous traitement mais une baisse la variabilité des résultats. Les patients les plus atteints semblent davantage bénéficier de l'effet d'un traitement par OT.

Autre point important révélé dans ce protocole, il s'agit de l'absence de désensibilisation des récepteurs à l'OT (OTR). En effet, une trop forte exposition à une molécule peut entraîner une diminution des effets due à une sur-activation des récepteurs qui, en conséquence, se désensibilisent, comme ce peut être le cas des récepteurs au glutamate [329]. Or les résultats à la dernière visite d'inclusion sont encore présents voire plus importants qu'à la deuxième visite. De plus, les effets sont plus marqués dans le groupe traité quotidiennement que dans le groupe traité de façon bi-hebdomadaire. Ce résultat va dans le sens d'une absence de saturation des récepteurs et qu'une administration prolongée d'OT n'induit pas de diminution des effets. Dans l'étude d'Einfeld, un traitement par OT n'avait entraîné aucune amélioration des comportements alimentaires et sociaux des patients avec un SPW, voire, induisait une augmentation des crises de colère [116]. Dans cette étude, les patients recevaient, deux fois par jour, entre 18 et 24 IU d'OT (pouvant atteindre 40 UI pour certains patients), soit deux à quatre fois plus que lors du protocole PRADOTIM. Cette forte dose d'OT a pu entraîner une saturation des OTR et conduire à la désensibilisation de ces récepteurs. Par conséquent, la trop grande concentration d'OT, dans l'étude d'Einfeld, a mené à l'apparition d'effets inverses ce qui conforte le choix du dosage dans le protocole PRADOTIM (24UI par jour, ou de façon bi-hebdomadaire).

Le second protocole étudiait les effets à long terme d'une administration précoce (entre 0 et 6 mois) d'OT sur des enfants avec un SPW. Il s'agissait d'étudier, sur les compétences sociales, des enfants qui avaient reçu un traitement par OT lors des 6 premiers mois de vie [335]. Dans l'étude preuve de concept, les résultats sur les nourrissons avaient été importants. Des améliorations des comportements pro-sociaux (épisodes dyadiques) ainsi qu'une amélioration des échanges parents-enfant avec une plus grande réactivité des nourrissons vis-à-vis des stimulations externes avaient été rapportées [335]. Ces résultats avaient été obtenus après une semaine de traitement seulement. Plusieurs mois après, l'OT a-t-elle modifié durablement les comportements de ces enfants ?

Afin d'étudier les compétences sociales de ces enfants, nous avons opté pour l'utilisation de paradigme en regard préférentiel couramment utilisé chez les enfants et les nourrissons [126,128]. Comme les enfants avec un SPW souffrent d'un retard développemental et intellectuel, l'utilisation de ce type de paradigme est particulièrement adapté.

Nous n'avons pas mis en évidence un effet de l'OT sur les explorations visuelles des stimuli sociaux présentés aux enfants. En effet, que ce soit dans le groupe traité ou non traité, ces enfants ne démontrent pas d'une part, de préférence pour certains types de visages, et d'autre part, d'attirance vers les situations de congruence audivisuelle. Après traitement, ces explorations visuelles ne sont pas modifiées. Chez l'adulte, nous n'avons également pas retrouvé d'effet de l'OT sur les explorations des visages, le pourcentage de fixation au niveau des yeux restant inchangé. Par conséquent, l'OT ne semble pas agir sur l'exploration visuelle des stimuli sociaux. Il se pourrait également que la période d'administration durant les premiers mois de vie ait été trop courte pour observer des résultats plusieurs mois après. Un traitement prolongée sur des nourrissons avec un SPW pourrait conduire à des améliorations plus importantes visibles plus tardivement au cours du développement.

Toutefois, une tendance sur le temps mis à se désengager et sur l'orientation de la première saccade est observée. Chez les nourrissons cette impression de mobilité du regard avait déjà été notée et semble se maintenir au cours du développement. Les nourrissons avaient une augmentation significative des contacts oculaires et des épisodes dyadiques avec le parent [335]. Ils démontraient une plus grande facilité et une meilleure efficacité à explorer l'environnement. Ainsi, l'OT pourrait rétablir les facultés exploratoires et visuelles de ces enfants. De part cet effet, le développement des modules cérébraux spécifiques à l'orientation visuelle vers les visages pourrait s'effectuer suivant une trajectoire typique. À l'âge adulte, les troubles observés dans le traitement des visages seraient alors réduits et permettrait à ces patients d'être plus adaptés et intégrés socialement.

En conclusion, malgré le fait que nous n'ayons pas retrouvé d'effet de l'OT sur les mécanismes de traitement des visages et des voix, certaines tendances laissent présager du rôle bénéfique de ce traitement. Son action sur le regard des nourrissons qui devient plus mobile ainsi que sur les vitesses de traitement de l'information pourrait avoir un impact important dans l'amélioration des signes cliniques des patients avec un SPW.

# ANNEXES

---



## Description clinique des patients avec un SPW

Les tableaux qui sont présentés dans les pages qui suivent décrivent les données démographiques et cliniques de l'ensemble des patients qui ont été testés dans cette thèse. Au total, dans ce travail de thèse, 96 patients avec un SPW ont participé à au moins une expérience. Dans ces 96 patients, 61 ont une délétion paternelle (les deux types confondus), 27 ont une disomie maternelle, 3 ont un défaut du centre d'empreinte et 3 n'avaient pas le génotypage précis (identifiés comme PW).

Certaines données sont manquantes ou absentes, notamment les scores au DBC\_A puisque nous n'avons seulement que 39 valeurs sur les 96 patients. Les scores moyens normalisés au score total au DBC\_A est de 0.36 en ayant pris en considération l'ensemble des patients (pas de distinction entre patients DEL et patients UPD).

Les QI moyens sont de 56.7 alors que les QI<sub>v</sub> sont de 58.5 et les QI<sub>p</sub> de 58.7. La distribution des QI moyens dans notre population avec un SPW est similaire à celle qui avait fait l'objet d'une publication scientifique [82]

<b>Patients</b>	<b>Genre</b>	<b>Âge</b>	<b>FSIQ</b>	<b>QIv</b>	<b>QIp</b>	<b>Génétique</b>	<b>DBC_A</b>
CC	F	34	70	73	68	DEL	
FV1	F	36	50	51	53	DEL II	0,169
DLC	F	20	58	55	66	DEL	
CE	H	18				DEL II	
FN	F	36	58	53	68	DEL	0,723
DC42	F	26	64	58	75	UPD	0,819
AN	F	50	46	45	51	PW	
LA	H	31				UPD	
CE	H	28	53	59	50	UPD	
FV2	F	49	46	47	50	DEL	0,831
SB	F	25	52	52	55	DEL II	
PV	F	18				UPD	
SC	F	29	47	51	47	UPD	0,253
LM1	F	24				DEL	
RS	F	19				UPD	
TE02	F	31	49	52	50	DEL II	0,301
GQ	H	26				IMP	
LM2	F	45	46	46	50	DEL	0,048
LE	F	38	73	75	74	DEL	0,193
PD	H	28	84	79	94	DEL	
PO	H	26				DEL	
GL	F	31	45	46	46	UPD	
WF	F	31	60	62	60	DEL	0,446
DM	H	22				UPD	
VS	F	30	63	70	60	UPD	
RMP	F	53	60	61	62	UPD	0,349
LMA	F	38	67	68	72	DEL	
RE	F	24	72	63	82	DEL	

<b>Patients</b>	<b>Genre</b>	<b>Âge</b>	<b>FSIQ</b>	<b>QIv</b>	<b>QIp</b>	<b>Génétique</b>	<b>DBC_A</b>
FA	F	30	83	81	89	DEL II	
TAC	F	29	64	58	74	DEL	
CH	H	36	60	58	64	DEL II	
MN	H	34	78	91	67	DEL II	
BA13	F	34	61	66	58	DEL II	0,193
GNM	F	25	53	55	55	DEL	
RS38	H	27				UPD	0,434
CP	H	18				PW	
SH	H	24				DEL II	
TE01	F	27	49	50	51	DEL II	0,265
GN07	H	32	64	72	60	DEL	0,446
LJ03	F	22	46	49	48	DEL	0,265
GM04	F	29	64	68	64	DEL II	0,566
PN31	H	32	51	56	50	IMP	0,542
BE32	H	31	61	63	60	UPD	0,193
LS33	F	31	45	45	46	UPD	0,446
PL05	F	25	51	54	51	DEL	0,229
LA06	H	24	54	53	60	DEL	0,241
BM08	F	36	56	51	67	DEL II	0,530
DN09	H	38	57	66	51	DEL	0,084
MP10	H	28				DEL	0,759
GC11	F	21	54	57	54	DEL	0,157
FC34	F	45	47	46	52	UPD	0,518
AN12	F	20	54	53	60	DEL	0,241
LR14	H	41				DEL II	0,217
DN35	H	20				UPD	0,205
RC15	F	20	47	49	49	DEL II	0,157
BN16	H	31	50	50	53	DEL	0,337

Patients	Genre	Âge	FSIQ	QIv	QIp	Génétique	DBC_A
BS36	F	46	46	48	48	UPD	0,361
MS17	F	35				DEL	0,578
GC37	F	18	71	71	77	UPD	0,446
AL18	H	22				DEL II	0,325
LM19	F	28	45	49	46	DEL	0,120
DC39	F	21	54	59	52	UPD	0,325
DA40	F	18				UPD	0,229
LP41	H	29				UPD	0,482
ZI20	H	18				DEL	
AN21	H	20	52	59	49	DEL	
PP22	H	22				DEL	
LM23	F	38				DEL	
GA43	F	26	60	57	67	UPD	
GM24	F	18				DEL	
LE44	F	22	49	53	48	IMP	
ME45	H	24	66	80	55	UPD	
PWH026	F	27				UPD	
PWH024	F	36	51	48	57	DEL I	
PWH019	H	29	67	71	69	DEL II	
PWH020	H	28	55	53	62	DEL II	
PWH011	H	39	58	51	70	DEL I	
PWH09	F	35	68	74	68	DEL II	
PWH015	H	22	56	69	47	trans 15,17 (DEL)	
PWH025	H	26	53	54	56	trans sauteuse	
PWH012	F	27	52	53	55	DEL	
PWH013	F	39	45	46	46	DEL	
PWH07	H	25	50	55	49	UPD	
PWH027	H	21				DEL II	

<b>Patients</b>	<b>Genre</b>	<b>Âge</b>	<b>FSIQ</b>	<b>QIv</b>	<b>QIp</b>	<b>Génétique</b>	<b>DBC_A</b>
PWH023	H	19				DEL	
PWH04	F	23				DEL II	
PWH05	H	33	52	61	47	PW	
PWH06	F	29				DEL	
PWH03	F	30	55	60	53	DEL II	
CL25	F	19				DEL	
ME26	F	19				DEL	
PM27	H	19				UPD	
AH28	F	19				UPD	
DJ47	H	22				UPD	
LN29	H	28				DEL	
DM48	F	46				UPD	
<b>Total</b>	<b>58F/38H</b>	<b>28,55</b>	<b>56,73</b>	<b>58,52</b>	<b>58,66</b>	<b>61DEL/27UPD/3IMP</b>	<b>0,36</b>



## B.1 Exploration Visuelle

### B.1.1 Différences entre reconnaissance des visages et des émotions

Afin de faciliter la lecture des résultats dans le manuscrit, nous avons concaténé les résultats d'exploration visuelle obtenus lors de la tâche de reconnaissance des visages et celles de reconnaissance des émotions. Le fait que peu de différences statistiques entre les divers paramètres enregistrés, nous a conduit à cette solution. Néanmoins, quelques différences sont présentes et sont visibles dans la table B.1.

	Face	Emotion	pvalues
<b>Eye Region</b>			
TD controls	63.8%	54.9%	0.12
DEL patients	60.8%	48.1%	0.04
UPD patients	37.1%	23.7%	0.12
<b>Mouth Region</b>			
TD controls	10.3%	14.5%	0.46
DEL patients	15.8%	29.4%	0.03
UPD patients	30.1%	52%	0.01
<b>Nose region</b>			
TD controls	25.8%	30.5%	0.41
DEL patients	23.4%	22.6%	0.89
UPD patients	32.8%	24.3%	0.32

TABLE B.1 – Table récapitulative des différences de pourcentages de fixation sur les aires d'intérêt définies pour l'analyse de l'exploration visuelle.

Les sujets sains ne démontrent pas de modifications de leur pourcentage de fixation entre les deux expériences (visages vs émotions). En effet, les différences observées sont très minimes, la plus importante étant pour la fixation sur les yeux (64% vs 55%  $p = 0.12$ ). Les patients UPD, comme les sujets contrôles, ne démontrent pas de modulation significative des pourcentages de fixation au niveau des yeux et du nez. Néanmoins, une augmentation statistique est observée pour les pourcentages de fixations sur la zone de la bouche (30% vs 52%,  $p = 0.01$ ). Enfin, les plus nettes différences sont observées dans le groupe des patients DEL. Les pourcentages de fixation sont significativement plus élevés sur la zone de la bouche lors de la reconnaissance des émotions (16% vs 26%,  $p = 0.03$ ), et plus faibles sur la zone des yeux (61% vs 48%,  $p = 0.04$ ).

### **B.1.2 Tables des résultats sur l'exploration visuelle des séquences dynamiques**

Les résultats obtenus pour l'ensemble des séquences dynamiques utilisées dans le cadre de l'exploration visuelle ont été référencés ici. Chaque table correspond à une séquence particulière. A l'intérieur de celles-ci, chaque aire d'intérêt est indiqué à gauche, et les pourcentages de fixation sur celle-ci sont indiqués à droite (avec leurs intervalles de confiance correspondants) pour chaque population (contrôle, prader-willi au global, patients avec une délétion et patients avec une disomie. En face de chaque table est présente une image évocatrice correspondante.

First Sequence - First Part

AOI	PWS	TD	DEL	UPD
	Mean [95% CI]			
Woman's Face	35.1 [44.3-26.9]	44.2 [58-32.9]	33.2 [44.2-26.9]	37 [51.9-22]
Man's Face 1	26.2 [35-19.6]	12.1 [19.2-6.3]	26.7 [34.2-19.3]	25.8 [42.6-15.2]
Man's Face 2	7.8 [11.6-4.6]	7.7 [14.3-2.9]	11.6 [16.6-6.3]	4.1 [7.2-1.2]
Other	30.9 [42.8-23.2]	35.6 [50.1-24.1]	28.5 [45.1-18.7]	33.2 [54.5-22.5]



First Sequence - Second Part

AOI	PWS	TD	DEL	UPD
	Mean [95% CI]			
Woman's Face	65.05 [74.7-49.7]	80.88 [87.2-73.3]	63.02 [75.1-45.5]	67.3 [81.8-36.5]
Woman's Body	3.25 [6.1-1.5]	0.68 [1.7-0.2]	1.8 [8.7-0]	4.93 [7.2-1.8]
Man's Face	12.55 [19-9.2]	10.8 [16.1-5.9]	16.7 [27.4-11.5]	7.9 [10.7-4.9]
Man's Body	2.35 [8.1-0.8]	0.8 [1.8-0.1]	3.6 [13.6-0.6]	0.97 [1.4-0.2]
Other	16.8 [32.8-10.3]	6.84 [13.1-3.1]	14.9 [22.4-8.8]	18.9 [50.9-6.8]



Second Sequence

AOI	PWS	TD	DEL	UPD
	Mean [95% CI]			
Woman's Face	44.1 [56.1-31.3]	56.9 [70-51.8]	56.9 [67.7-50.5]	29.9 [59.1-15.1]
Woman's Body	9.6 [14.9-6.4]	10.9 [17-8.1]	10.2 [20.2-5.3]	8.8 [12.1-4.2]
Chicken Leg	11.5 [16.4-7.8]	11.7 [19.4-7.7]	10.7 [16-6.7]	12.4 [21.6-6.3]
Man	2.97 [5.7-1.3]	3.1 [5.7-1.1]	3.3 [7.5-0.8]	2.6 [7-0.8]
Other	31.9 [45.5-21.8]	17.4 [23.9-9.9]	19.06 [30.5-11.7]	46.3 [68-24.3]



Third Sequence

AOI	PWS	TD	DEL	UPD
	Mean [95% CI]			
Woman's Face	35.4 [46.1-25.1]	49.6 [62.5-33.5]	37.3 [49.1-23.9]	33.2 [52.2-17.3]
Woman's Body	16.5 [22.4-11.8]	11.3 [21.5-6.5]	12.5 [18.2-8.1]	20.9 [31.4-13.2]
Cigarette	6.3 [8.8-4.5]	7.2 [10.5-4.8]	6.97 [9.4-3.6]	5.6 [10.2-2.9]
Man	11.4 [16.3-7.2]	13.7 [20-7.6]	11.5 [17.6-6.4]	11.3 [20.4-5.6]
Other	30.4 [40.9-22.6]	18.25 [20.2-9.9]	31.7 [44.4-20.4]	28.9 [44.2-17.8]



FIGURE B.1 – Résultats obtenus sur l'ensemble des séquences vidéos.



# Protocole PRADOTIM

## C.1 Résumé de l'étude

**Etude Hors AOL CHU Toulouse Etude n° 13 6872 03 : Effets de l'administration intranasale répétée d'ocytocine chez des patients adultes présentant un syndrome de Prader-Willi**

Objectif principal : Etudier l'efficacité de l'administration intranasale répétée d'OT pendant un mois (selon 2 modalités d'administration, quotidienne ou bihebdomadaire) en comparaison à un placebo

Objectifs secondaires : Etudier l'efficacité de l'administration intranasale répétée d'OT pendant un mois (selon 2 modalités d'administration, quotidienne ou bihebdomadaire) en comparaison à un placebo, chez des adultes présentant un SPW, sur les compétences sociales, la pragmatique, les fonctions exécutives, les compétences neuro-visuelles et la reconnaissance vocale, le métabolisme cérébral (TEP en FDG, IRM 3T fonctionnelle de repos et default mode) et sur les taux circulants d'OT et de ghreline. Comparer l'efficacité des 2 schémas d'administration (quotidienne ou bi-hebdomadaire).

Administration par voie intranasale d'OT (24UI) selon 2 modalités d'administration (quotidienne ou bi-hebdomadaire) ou de placebo

Retombées attendues : Nous espérons que les résultats sur les données comportementales associés aux données de l'imagerie cérébrale et aux résultats biologiques nous permettront de démontrer l'efficacité de l'administration répétée d'OT sur les troubles du comportement (y compris les troubles du comportement alimentaire) et d'identifier la meilleure modalité d'administration de l'OT chez les patients adultes présentant un SPW. Compte tenu des conséquences sociales et des risques élevés de morbidité et mortalité associés à l'obésité et aux troubles du comportement chez ces patients, nous

pensons que l'administration d'OT pourrait avoir un impact majeur dans la qualité de vie de ces patients et de leur entourage par une amélioration significative de leur compréhension et adaptation sociales et du contrôle de la satiété. Si les résultats étaient significatifs, il faudrait envisager d'ajouter ce traitement dans les prises en charge hormonales de ces patients au même titre que la substitution d'autres hormones pour lesquels ils sont déficitaires telles que l'hormone de croissance, les hormones thyroïdiennes et les stéroïdes sexuels.

Nombre de patients attendus : 39

durée : 24 mois

date de début : 01/06/2014

## C.2 Description approfondie des populations

### C.2.1 Scores détaillés au DBC\_A

Descriptive statistics of baseline DBC-A mean scores by item					
	OT daily (N=13)	OT bi- weekly (N=13)	Placebo (N=13)	All OT (N=26)	All (N=39)
<b>DBC-A total mean score by item before administration:</b>					
n / n missing	13 / 0	13 / 0	13 / 0	26 / 0	39 / 0
Mean (SD)	0.33 (0.151)	0.31 (0.149)	0.40 (0.173)	0.32 (0.148)	0.35 (0.159)
Median (Q1 ; Q3)	0.33 (0.20 ; 0.48)	0.24 (0.22 ; 0.45)	0.43 (0.27 ; 0.45)	0.27 (0.20 ; 0.46)	0.33 (0.22 ; 0.46)
Min ; Max	0.08 ; 0.57	0.12 ; 0.58	0.16 ; 0.76	0.08 ; 0.58	0.08 ; 0.76
<b>DBC-A disruptive mean score by item before administration:</b>					
n / n missing	13 / 0	13 / 0	13 / 0	26 / 0	39 / 0
Mean (SD)	0.54 (0.281)	0.46 (0.219)	0.63 (0.358)	0.50 (0.250)	0.54 (0.292)
Median (Q1 ; Q3)	0.59 (0.35 ; 0.65)	0.47 (0.29 ; 0.53)	0.71 (0.29 ; 0.88)	0.47 (0.29 ; 0.65)	0.47 (0.29 ; 0.71)
Min ; Max	0.12 ; 1.12	0.18 ; 0.94	0.12 ; 1.24	0.12 ; 1.12	0.12 ; 1.24
<b>DBC-A self-absorbed mean score by item before administration:</b>					
n / n missing	13 / 0	13 / 0	13 / 0	26 / 0	39 / 0
Mean (SD)	0.06 (0.059)	0.09 (0.059)	0.17 (0.076)	0.08 (0.060)	0.11 (0.078)
Median (Q1 ; Q3)	0.07 (0.00 ; 0.11)	0.07 (0.04 ; 0.14)	0.14 (0.11 ; 0.21)	0.07 (0.04 ; 0.11)	0.11 (0.04 ; 0.14)
Min ; Max	0.00 ; 0.18	0.04 ; 0.21	0.07 ; 0.32	0.00 ; 0.21	0.00 ; 0.32

TABLE C.1 – Première partie de la table descriptive des scores au DBC des trois groupe de patients (placébo, OT bi-hebdomadaire OT quotidienne). Les résultats aux sous-scores sont représentés dans ce tableau. Issu du compte rendu statistique général du protocole Pradotim effectué par Mme.Tournay.

	OT daily (N=13)	OT bi- weekly (N=13)	Placebo (N=13)	All OT (N=26)	All (N=39)
<b>DBC-A communication disturbance mean score by item before administration:</b>					
n / n missing	13 / 0	13 / 0	13 / 0	26 / 0	39 / 0
Mean (SD)	0.17 (0.153)	0.23 (0.235)	0.28 (0.197)	0.20 (0.197)	0.22 (0.198)
Median (Q1 ; Q3)	0.15 (0.08 ; 0.23)	0.15 (0.08 ; 0.31)	0.23 (0.15 ; 0.46)	0.15 (0.08 ; 0.31)	0.15 (0.08 ; 0.31)
Min ; Max	0.00 ; 0.54	0.00 ; 0.69	0.00 ; 0.62	0.00 ; 0.69	0.00 ; 0.69
<b>DBC-A anxiety/antisocial mean score by item before administration:</b>					
n / n missing	13 / 0	13 / 0	13 / 0	26 / 0	39 / 0
Mean (SD)	0.15 (0.172)	0.04 (0.133)	0.03 (0.123)	0.09 (0.159)	0.07 (0.149)
Median (Q1 ; Q3)	0.11 (0.00 ; 0.22)	0.00 (0.00 ; 0.11)	0.00 (0.00 ; 0.11)	0.06 (0.00 ; 0.11)	0.00 (0.00 ; 0.11)
Min ; Max	0.00 ; 0.44	-0.22 ; 0.33	-0.11 ; 0.22	-0.22 ; 0.44	-0.22 ; 0.44
<b>DBC-A social relating mean score by item before administration:</b>					
n / n missing	13 / 0	13 / 0	13 / 0	26 / 0	39 / 0
Mean (SD)	0.62 (0.387)	0.51 (0.308)	0.60 (0.323)	0.56 (0.347)	0.58 (0.335)
Median (Q1 ; Q3)	0.50 (0.33 ; 0.67)	0.50 (0.33 ; 0.67)	0.67 (0.50 ; 0.83)	0.50 (0.33 ; 0.67)	0.50 (0.33 ; 0.83)
Min ; Max	0.17 ; 1.50	0.00 ; 1.17	0.00 ; 1.00	0.00 ; 1.50	0.00 ; 1.50
<b>DBC-A depressive mean score by item before administration:</b>					
n / n missing	13 / 0	13 / 0	13 / 0	26 / 0	39 / 0
Mean (SD)	0.22 (0.282)	0.15 (0.194)	0.19 (0.206)	0.18 (0.239)	0.19 (0.226)
Median (Q1 ; Q3)	0.10 (0.00 ; 0.30)	0.10 (0.00 ; 0.20)	0.10 (0.10 ; 0.40)	0.10 (0.00 ; 0.30)	0.10 (0.00 ; 0.30)
Min ; Max	0.00 ; 1.00	0.00 ; 0.60	0.00 ; 0.60	0.00 ; 1.00	0.00 ; 1.00

TABLE C.2 – Deuxième partie de la table descriptive des scores au DBC des trois groupe de patients (placébo, OT bi-hebdomadaire OT quotidienne). Les résultats aux sous-scores sont représentés dans cette table. Issu du compte rendu statistique général du protocole Pradotim effectué par Mme.Tournay.

Le groupe placébo a tendance à obtenir des scores totaux au DBA plus élevés que les deux autres populations de patients (0.40, contre 0.33 et 0.24). Sur les 6 sous-scores, le groupe placébo a des scores plus élevé pour 3 d'entre eux (disruptve, self-absorbed et communication disturbance).

## C.3 Détection des stimuli

### C.3.1 Comparaison inter-groupe à J1

Le graphique en Figure C.1 montre les temps de réaction moyens et les gains multisensoriels des trois groupes de patients à la première visite d'inclusion (avant traitement). Nous ne relevons aucune différence statistique entre les trois sous-groupes de patients sur l'ensemble des temps de réaction. Néanmoins, concernant les gains mul-

tisensoriels, le groupe placebo obtient des gains plus élevés que ceux du groupe OT quotidien.

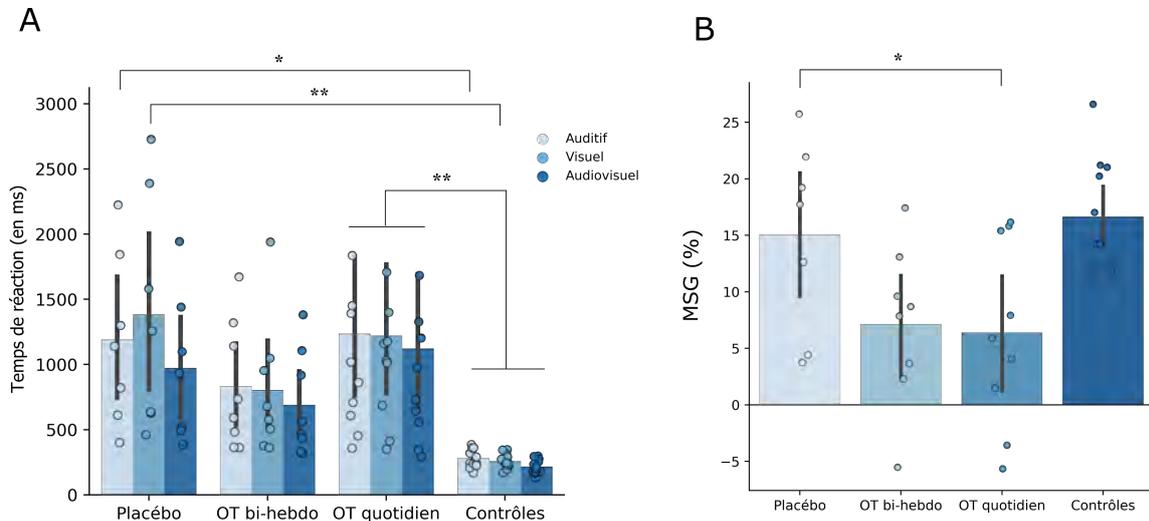


FIGURE C.1 – A : Temps de réaction moyens qui ont été enregistrés durant le premier jour de test, avant administration de traitement/placebo. B : Gains multisensoriels exprimés en pourcentage. À noter qu'un patient dans le groupe OT quotidien ne figure pas sur le plot (gains à -29%). Les barres noires indiquent les déviations standards. De plus les distributions des populations sont indiquées par les points sur chaque barplot. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

### C.3.2 Évolution de temps de réaction

Il a été détaillé dans la partie correspondante du manuscrit que sur l'ensemble des paramètres enregistrés (tous les temps de réaction et les gains multisensoriels), l'OT n'entraînait pas d'amélioration au fur et à mesure des jours de traitement.

Les graphiques qui sont présentés ici font référence à la partie sur la détection de stimuli dans le chapitre 10 dans la section des résultats. Ils représentent l'évolution des temps de réaction auditifs (A), visuels (B) et audiovisuels (C) aux trois jours d'inclusion et pour chaque groupe (placebo, traités quotidiennement et traités de façon bi-hebdomadaire).

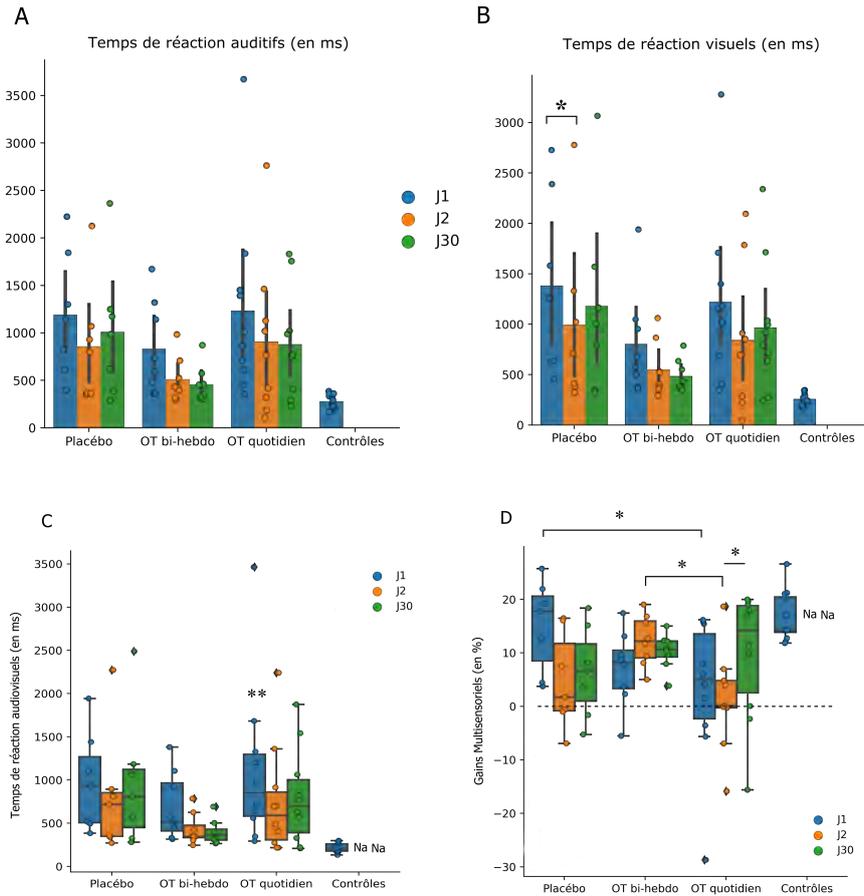


FIGURE C.2 – *A* : boxplot des temps de réaction pour la modalité auditive exprimés en millisecondes. *B* : boxplots des temps de réaction en modalité visuelle exprimés en millisecondes. *C* : boxplots des temps de réaction en bimodalité audiovisuelle exprimés en millisecondes. *D* : gains multisensoriels calculés par rapport à la modalité la plus rapide et exprimés en pourcentage. Les astérisques seules indiquent une différence significative en fonction des résultats des sujets sains. Lorsque l'astérisque est au-dessus d'une ligne noire, il s'agit d'une différence significative entre les deux conditions considérées. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## C.4 Discrimination de la voix

### C.4.1 Comparaison inter-groupe à J1

Les patients ne sont significativement pas différents des sujets sains pour les performances de discrimination de la voix exprimées en Hit Rates. Cependant, les trois groupes de patients sont comparables entre eux.

De même pour les temps de réaction, seul le groupe placebo obtient de temps de

réaction significativement plus longs que ceux de la population contrôles. Enfin, les trois groupes de patients sont comparables en termes de temps de réaction.

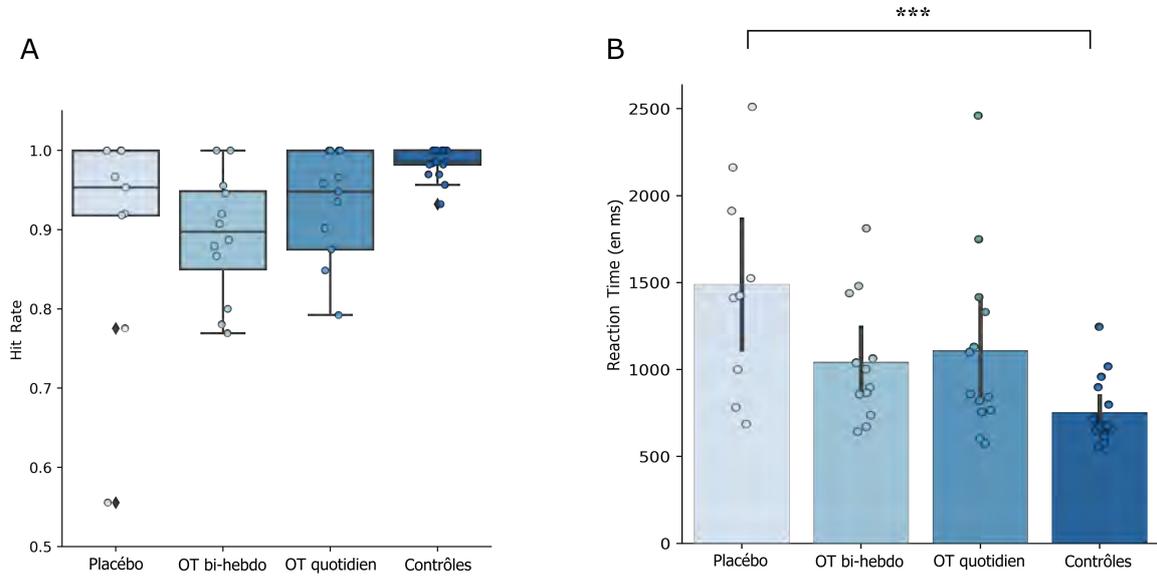


FIGURE C.3 – Graphiques des Hit Rate et des temps de réaction à la tâche de discrimination de la voix humaine avant traitement. Les barres noires indiquent les déviations standards. De plus les distributions des populations sont indiquées par les points sur chaque graphique. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

## C.4.2 Évolution de temps de réaction

Le groupe OT bi-hebdomadaire améliore ses temps de réaction entre J1 et J30 de façon significative ( $RT_{J1} = 1044.09$  ms,  $RT_{J30} = 835.19$  ms,  $p < 0.05$ ). Pour tous les autres groupes, les temps de réaction sont globalement plus courts, mais n'atteignent pas le niveau de significativité (Figure C.4).

Pour les performances de discrimination, les patients étaient avant administration, à un niveau très bon, qui n'était pas statistiquement différent de celui des sujets sains. Par conséquent, un effet plafond empêche une amélioration sous ocytocine.

## C.5 Reconnaissance des visages et des émotions

### C.5.1 Comparaison inter-groupe à J1

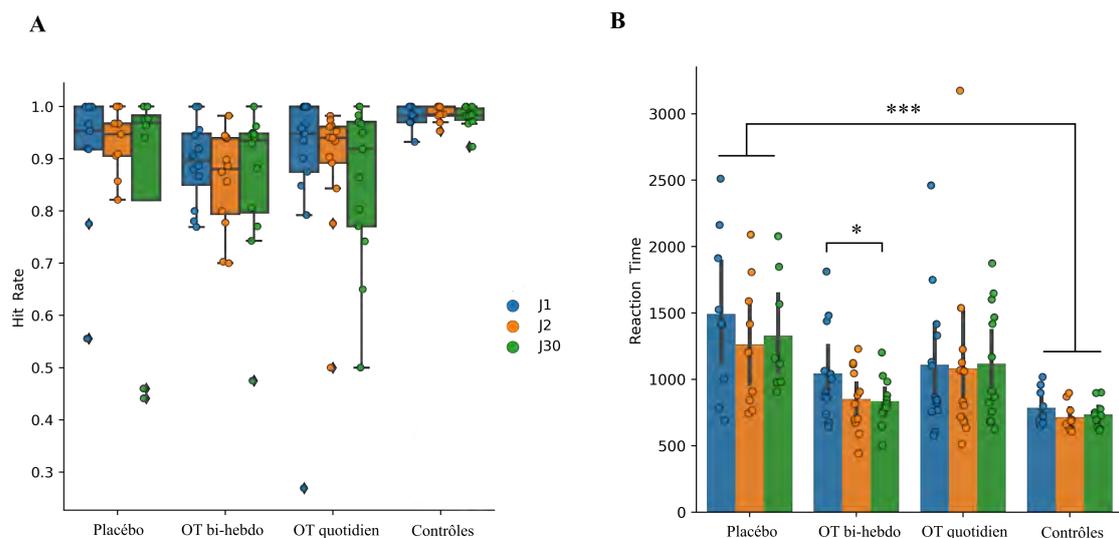


FIGURE C.4 – Graphiques des Hite Rate et des temps de réaction à la tâche de discrimination de la voix humaine aux trois jours de passation. Sur chaque boxplot sont apposées les valeurs individuelles de chaque patient. En bleu, les performances à J1, en orange à J2 et en vert à J30. A : boxplot des Hit Rates pour la reconnaissance de la voix. B : Barplots des temps de réaction exprimés en millisecondes ainsi que les écart-types et la distribution des données associée. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$

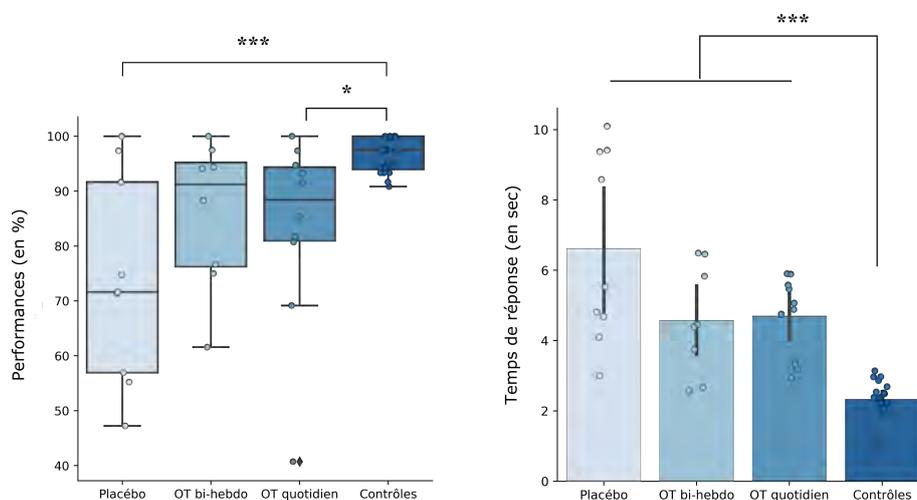


FIGURE C.5 – A : Graphes des performances de reconnaissance (visages et émotions confondus). Sur chaque boxplot sont apposées les valeurs individuelles de chaque patient. B : Graphes des temps de réponse exprimés en secondes ainsi que les écart-types et la distribution des données associée. \*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$



# Olfaction et réponse émotionnelle

## D.1 Hypothèses et problématique

En marge de cette thèse, nous avons développé une expérience en imagerie fonctionnelle qui vise à étudier la réponse émotionnelle liée à une présentation olfactive sur des adultes atteints d'un SPW.

Le SPW est un syndrome marqué par des troubles du contrôle de la prise alimentaire et des troubles de la satiété [62]. Plusieurs études ont apporté des données sur les origines de ces troubles. Ils proviendraient, au niveau central, d'activations aberrantes de certaines aires cérébrales comme l'amygdale, le cortex orbitofrontal et l'hypothalamus [255, 334]. Par exemple, en montrant des images de nourriture à des patients avec un SPW, Tauber et al ont démontré une activation plus forte, après la consommation d'un repas, dans des aires spécifiques comme l'amygdale, le cortex préfrontal (PFC) ou encore le cortex orbitofrontal (OFC) lorsque l'on compare des individus avec un SPW à des individus contrôles [334]. Une autre étude a révélé que le cortex orbitofrontal de patients avec un SPW présentait une plus faible activation [255]. Sachant que l'OFC est connu pour gérer les informations relatives à la nourriture, les informations viscérales et les boucles de renforcement et qu'en réponse, il module les représentations de nourriture et les envies, il pourrait être également impliqué dans la physiopathologie de l'hyperphagie dans le SPW.

L'olfaction est un sens important pour l'interaction avec le monde extérieur puisqu'il permet de détecter des dangers (odeur de gaz) ou de provoquer la faim. Cette perception ce fait par le bulbe olfactif qui est un relais entre les informations extérieures et le système nerveux central [180]. Les informations traitées par le cortex olfactif primaire (principalement le cortex piriforme) vont ensuite être acheminées vers de nombreuses aires comme le cortex orbitofrontal, l'amygdale, l'hypothalamus, l'insula, le cortex entorhinal et l'hippocampe [323]. Ce réseau englobe le contrôle de la faim, de la satiété,

mais également plus largement les processus de récompense et de motivation. De part ces liens avec les réseaux du traitement des émotions, les stimuli olfactifs ont des effets forts sur les mécanismes émotionnels et les processus mnésiques [314]. Ainsi, une molécule olfactive va pouvoir induire l'activation des aires des émotions et ainsi favoriser la récollection d'un souvenir (effet madeleine de Proust). Une odeur peut se définir par sa valence hédonique : elle peut être négative, positive ou neutre. En fonction de cette valence émotionnelle, une odeur active des régions cérébrales différentes. Par exemple, l'amygdale a été associée à l'aspect hédonique d'une odeur. Dans une étude menée en TEP, Zald *et al* ont démontré une plus forte activation des amygdales en réponse à des stimulations olfactives aversives [378]. D'autres études ont mentionné que l'activité de l'amygdale était dépendante de l'intensité de l'odeur et que les odeurs positives activaient plus fortement les régions orbitofrontales médiales [90].

Dans le SPW, la régulation émotionnelle est déficitaire et elle est déjà présente chez l'enfant [125]. Par conséquent, les troubles alimentaires pourraient être causés, en partie, par un mauvais contrôle des réponses émotionnelles liées aux stimuli alimentaires comme énoncé précédemment. Seulement ces études ne font pas intervenir l'odorat comme stimuli et se basent essentiellement sur la réponse visuelle. Le but de cette étude est de tester la réponse émotionnelle des patients SPW en réponse à deux types de stimulations olfactives : une odeur liée à la nourriture sucrée (caramel) à forte valeur positive pour ces patients et une odeur florale plutôt neutre (tulipe). Nous émettons comme hypothèse que les patients seront plus sensibles aux odeurs de nourriture que les participants sains se répercutant sur l'activation des aires cérébrales du traitement des émotions.

## D.2 Design de l'étude

### D.2.1 Population

Nous avons recruté, d'abord dans le cadre du protocole Pradotim, puis sous l'égide d'une étude ancillaire, 12 patients adultes atteints d'un SPW. En comparaison, 12 sujets normotypiques ont été testés, appariés suivant l'âge moyen des patients.

L'ensemble des passations ont été conduites au sein du laboratoire du CerCo au pavillon Baudot. Les patients ont été sélectionnés et recrutés par le centre de référence du CHU de Purpan à Toulouse.

### D.2.2 Protocole expérimental et envoi des odeurs

Nous avons choisi de procéder à l'élaboration d'une tâche passive en olfaction. Le patient n'avait aucune de consigne particulière. Ils devaient respirer normalement dans un masque préalablement installé, puis, se concentrer sur les deux odeurs qui étaient

<b>Groupe</b>	<b>N</b>	<b>Genre</b>	<b>Age moyen</b>	<b>Génétique</b>	<b>Scores HQ-CT</b>
Patients SPW	14	7F/7H	25 ans	7DEL/7UPD	16.6
Contrôles	12	7F/5H	26.2 ans		

TABLE D.1 – *Table descriptive des patients avec un SPW et des participants sains inclus dans le protocole olfaction.*

envoyées. Afin de diminuer les endormissements, le patient avait comme but de tenter d'identifier les deux odeurs qui étaient présentées. À la fin de l'acquisition des images, l'expérimentateur recueillait la description des odeurs donnée par les participants.

Les stimuli olfactifs choisis sont : le caramel et la tulipe. Ces deux odeurs étaient envoyées de façon aléatoire et aucune indication sonore ou visuelle n'était faite aux participants pour les prévenir de l'arrivée d'une odeur. Chaque bloc d'une odeur dure 24 secondes. Durant ce bloc, une même odeur est répétée 4 fois durant 6 secondes. Afin de prévenir un effet de saturation du bulbe olfactif, à l'intérieur des 6 secondes de présentation, l'odeur est présente durant 4 secondes et de l'air pur est envoyé durant les deux dernières secondes (purge). Entre chaque bloc d'odeurs, de l'air pur était envoyé pendant 12 secondes et nous servira de condition de base par rapport aux conditions avec des odeurs. Au total, 56 présentations de caramel, 48 présentations de tulipe et 52 présentations d'air pur ont été envoyées aux participants pour une durée totale d'acquisition de 16 minutes. L'expérience était divisée en deux blocs de 8 minutes entrecoupés d'une pause.

Afin d'acheminer les odeurs aux participants, nous avons utilisé un olfactomètre développé par l'équipe de De Volder et dont les spécificités sont exposées dans cette publication [85]. Ce système a, par ailleurs, déjà été utilisé dans une étude scientifique publiée et démontre son fonctionnement adéquate pour l'IRM [272].

Les odeurs étaient envoyées aux participants situés dans le tube de l'IRM à l'aide d'un tube en téflon de 5 mètres. Ce tube est directement relié aux deux fioles dans lesquelles les odeurs sont placées (Figure D.1). L'olfactomètre est relié à l'ordinateur qui contrôle les ouvertures et les fermetures de valves. Enfin, une bouteille de plongée est chargée de fournir de l'air en continu et permet d'envoyer les odeurs jusque dans le masque.

La synchronisation des envois olfactifs avec les acquisitions IRMf est réalisée à l'aide d'un logiciel développé par l'équipe de De Volder en Belgique. Ce logiciel permet de

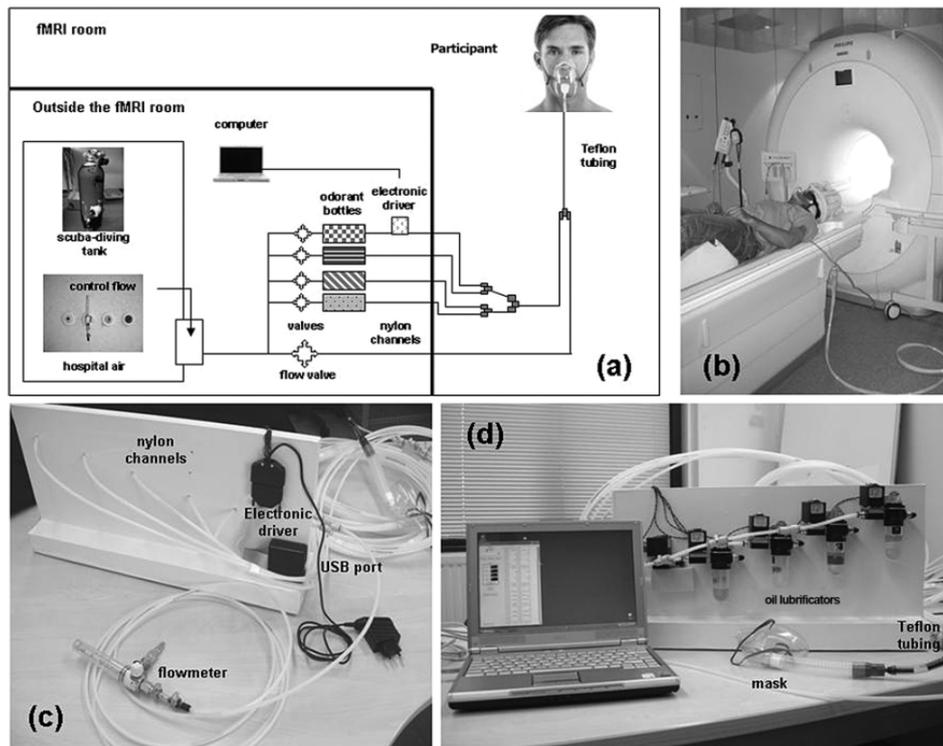


FIGURE D.1 – Principe du matériel utilisé pour l’envoi des odeurs aux participants. L’ensemble du matériel ainsi que sa confection ont été développés par Cuevas et al [85].

directement développer l’expérience sans avoir à passer par d’autres logiciels de programmation. Il permet aussi de contrôler l’ouverture des valves pour l’envoi des odeurs synchronisé avec les acquisitions des images de la machine IRM. L’ensemble de l’installation est décrite dans la Figure D.1.

Avant chaque passation, les participants devaient effectuer un test standard de mesure des capacités olfactives. Ce test consistait à l’identification de 12 feutres olfactifs. Pour aider les participants, 4 propositions étaient faites. Afin que le participant soit inclus dans le protocole, son score total devait être supérieur ou égal à 10.

### D.2.3 Acquisition en imagerie et traitement des images

Les images neuro-fonctionnelles ont été recueillies à l’aide d’une IRM 3T Philips. Le temps d’acquisition d’un volume est de 3 secondes. Le temps d’acquisition d’un volume est de 3 secondes et le TE de 30 ms. La taille des voxels est de 3x3x3 millimètres.

Tout d’abord, une séquence anatomique de 4 minutes et 30 secondes était effectuée. Les runs fonctionnels avaient chacun une durée de 8 minutes. Le patient était informé

de l'avancée de l'acquisition entre chaque enregistrement d'images. Celui-ci avait la possibilité d'alerter l'expérimentateur à tout moment lorsqu'il ressentait un inconfort et l'acquisition cessée immédiatement.

Pour l'analyse des images en IRM fonctionnelle, plusieurs étapes de pré-traitement des images sont nécessaires. Ces étapes ont été réalisées à l'aide du logiciel SPM12 développé sous Matlab. Nous avons suivi une procédure classique décrite dans le manuel d'utilisation de SPM. Il faut préciser que pour chaque participant, l'origine a été redéfinie sur la commissure antérieure avant de recourir au pré-traitement des images. Puis, l'étape de ré-alignement des images fonctionnelles a été conduite et l'amplitude des mouvements et de rotation de la tête du participant a été contrôlée. Ensuite une étape dite de "coregistration" est effectuée. Elle permet d'aligner les images par rapport à l'image anatomique du participant. Ensuite vient l'étape de segmentation qui permet de distinguer ce qui est de la substance blanche, de la substance noire et grise. L'étape de normalisation permet d'insérer les images enregistrées dans un espace standard (Talairach). Pour terminer, une étape de lissage (smoothing) est faite afin d'unifier et de limiter la variabilité individuelle des activations et ainsi diminuer le bruit et les artefacts.

#### **D.2.4 Définition des régions d'intérêt**

Pour notre analyse, nous avons ciblé des régions d'intérêt pertinentes pour l'étude des réponses émotionnelles liées à des présentations olfactives. Par conséquent, nous avons centré l'analyse des variations d'activation dans :

- Amygdale droite et gauche
- Cortex orbitofrontal droit et gauche

Ces régions d'intérêt ont été définies à l'aide d'une extension de Matlab appelée Anatomy. Pour l'analyse de groupe, l'image créée par le logiciel Anatomy est appliquée au modèle général pour restreindre l'analyse à la région considérée.

#### **D.2.5 Analyse statistique**

Tout d'abord, nous avons défini de façon individuel, deux contrastes : le premier en contrastant la condition caramel avec la condition d'air pur, le second en contrastant la condition tulipe avec la condition d'air pur. Ces deux contrastes individuels ont été groupés dans un modèle de groupe dans lequel nous avons pu comparé les deux conditions (caramel moins tulipe et inversement) mais également contrasté les deux populations.

Puis les valeurs d'activation moyenne dans chaque région d'intérêt ont été analysées par modèle linéaire généralisé à effets mixtes. Comme aucun voxel ne dépassait le seuil de significativité, ces valeurs ont été récupérées en diminuant le seuil. Puis pour chaque

aire d'intérêt, les valeurs d'activation ont été comparées en fonction de la confection (caramel ou tulipe) et par rapport au groupe (patient et contrôles).

## D.3 Résultats préliminaires

### D.3.1 Données comportementales

Le "Sniffin Test" consiste en la reconnaissance de 12 odeurs différentes. Par conséquent, chaque participant obtient un résultat total sur 12 ; un résultat en-dessous de 10 est considéré comme une hyposmie.

Les patients avec un SPW, comme les sujets contrôles obtiennent des scores médian au "Sniffin Test" de 11. Seul un patient avec un SPW obtient un score de 9 sur 12 synonyme d'une hyposmie. À noter que ce patient a été inclus puisqu'il peut s'agir d'une défaut d'identification liée à de faible capacité verbale, puisqu'il faut nommer précisément l'odeur.

En terme de reconnaissance et de dénomination des odeurs, 5 sujets contrôles sur 11 ont reconnu le caramel mais aucun n'a mentionné la tulipe. La description la plus proche est l'odeur de fleur. L'odeur de caramel a été associée à une odeur de fraise ou de vanille (2 participants sur 11) et plus largement, à une odeur sucrée sans la nommée précisément (4 participants sur 11). En ce qui concerne les patients avec un SPW, peu de patients ont été capables de spécifiquement identifier le caramel et la tulipe. Pour les 6 premiers patients inclus dans l'étude, les descriptions n'ont pas été recueillies. Sur les 6 autres patients, 2 ont décrit l'odeur de caramel comme de la fraise, 1 comme du chocolat, 1 comme de la vanille, 1 comme une odeur sucrée et le dernier n'a pas reconnu l'odeur. Pour l'odeur tulipe, tous l'ont senti, seulement un patient l'a décrite comme une odeur fleurie. Tous les autres ne l'ont pas identifiée.

### D.3.2 Imagerie

Tout d'abord, nous avons mené une analyse générale à l'ensemble des voxels du cerveau. Il ressort de cette analyse qu'aucun voxel n'est activée significativement plus pour la condition d'odeur de caramel chez les patients par rapport aux sujets contrôles. Les résultats sont identiques pour la condition d'odeur de tulipe. En restreignant le champ d'analyse à des régions d'intérêt, il est possible d'augmenter la puissance statistique (en diminuant le nombre de comparaison du au grand nombre de voxel).

Notre deuxième étape a été de limiter l'analyse à une région d'intérêt spécifique. Ainsi, nous avons comparé les activations cérébrales au sein de l'amygdale droite et gauche et au sein du cortex orbitofrontal droit et gauche et comparant entre les patients avec les contrôles pour les deux odeurs.

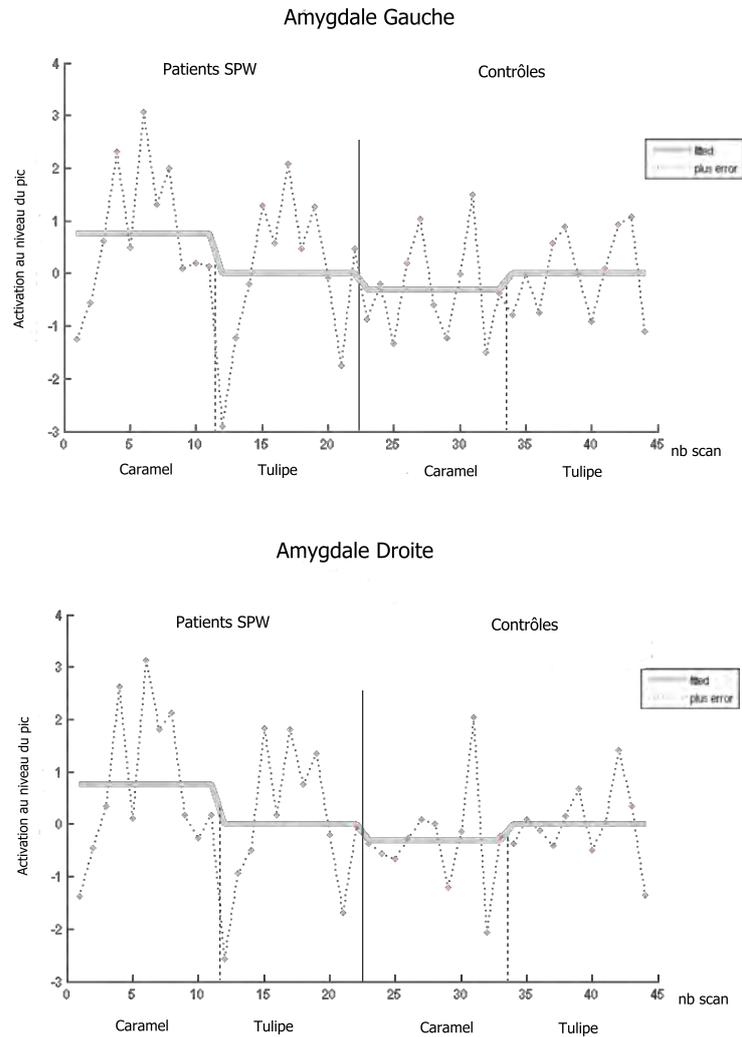


FIGURE D.2 – Activation moyenne en réponse aux stimulations de caramel et de tulipe. La ligne gris clair représente la moyenne d'activation. Les points rouge sont les valeurs individuelles d'activation de l'ensemble des voxels d'une amygdale.

La Figure D.2 montre les valeurs moyennes individuelles au niveau de l'amygdale droite et gauche des patients (partie de droite) et des sujets contrôles (partie de gauche). La courbe grise est une modélisation basée sur les données et renvoie la valeur moyenne d'activation totale de tous les sujets d'un groupe. On constate que les réponses sont plus fortes chez les patients pour la condition caramel que chez les sujets contrôles. De plus, la valeur moyenne d'activation semble similaire pour la condition tulipe dans les deux groupes (Figure D.2).

Au niveau statistique, nous notons une différence d'activation des amygdales bilatérales entre les sujets sains et les patients, seulement pour la condition d'odeur de caramel. Toutefois, cette augmentation d'activation des amygdales ne dépasse pas le seuil de la significativité (FWE,  $p > 0.05$ ). En ce qui concerne les deux cortex orbito-frontaux, nous ne retrouvons pas de différence d'activité entre les sujets sains et les patients avec un SPW que ce soit pour la condition d'odeur de caramel ou de tulipe (même à des seuils très élevés  $p > 0.1$ ).

Dernièrement, nous avons récupéré les valeurs d'activité moyenne (dans les amygdales) que nous avons analysées à l'aide d'un modèle linéaire mixte. Grâce à cette technique d'analyse, nous retrouvons une augmentation de l'activation des amygdales droite et gauche en réponse à une stimulation olfactive de caramel chez les patients par rapport aux contrôles ( $p < 0.05$ , Figure D.3). Par conséquent, les amygdales sont plus fortement activées en réponse à une odeur sucrée agréable chez les patients que chez les contrôles. De plus, les activités des amygdales (droite et gauche) sont similaires entre patients et contrôles pour la stimulation olfactive de tulipe. Nous ne retrouvons aucune différence des profils d'activation au niveau des cortex orbitofrontaux, que ce soit en réponse à une stimulation de caramel ou de tulipe.

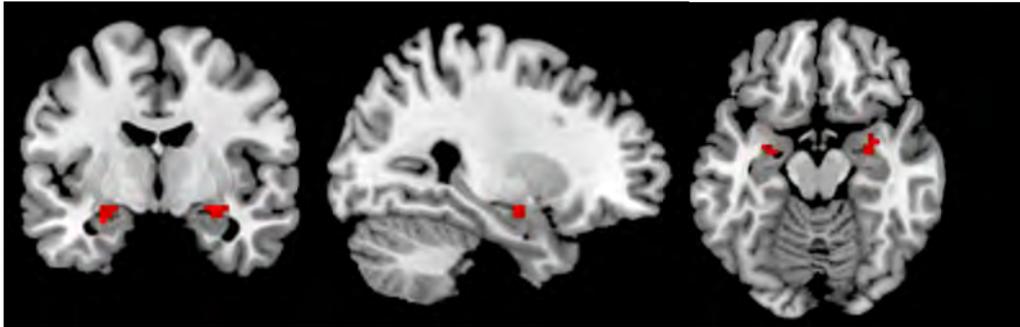


FIGURE D.3 – *Activation des amygdales en réponse à une stimulation par l'odeur de caramel. Cette image a été obtenue en soustrayant l'activité moyenne des contrôles à celle des patients.*

## Corrélation

La dernière étape de notre analyse a été de corrélérer les scores au questionnaire de l'hyperphagie avec les valeurs d'activation moyenne des amygdales des patients. Analyse de corrélations entre les scores au questionnaire d'hyperphagie de Dykens et les activations moyennes des deux amygdales des patients.

La Figure D.4 illustre les valeurs moyennes des deux amygdales suite à une stimulation de caramel chez les patients avec un SPW ainsi que les scores au HQ-CT.

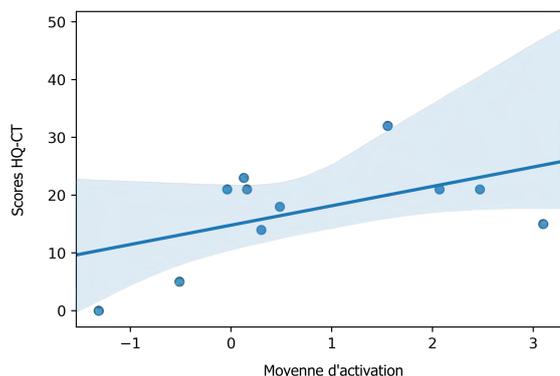


FIGURE D.4 – *Corrélation entre les scores HQ-CT et les moyennes d'activité des amygdales des patients avec un SPW.*

Nous ne retrouvons aucune corrélation significative entre les scores au questionnaire d'hyperphagie et les valeurs d'activation ( $Rho = 0.24$ ,  $p = 0.31$ , type Spearman).

## D.4 Discussion

Grâce à cette étude préliminaire et inédite, nous avons pu démontrer que les patients avec un SPW avaient une augmentation de l'activation des amygdales bilatérales en réponse à une odeur de caramel plus forte que celles de sujets sains. De plus, au niveau orbitofrontal, nous ne retrouvons pas de différence d'activité entre les deux populations.

Premièrement, grâce au recueil des descriptions après la passation en IRM, nous savons que peu de sujets (patients et contrôles) ont spécifiquement reconnu les odeurs présentées. À l'exception de quelques sujets sains qui ont nommé la caramel, les odeurs ne sont pas identifiées. Chez l'humain, la discrimination olfactive est plutôt inefficace, dans la mesure où l'identification réussie d'une odeur dépend fortement de la familiarité avec une odeur [90]. Néanmoins, beaucoup ont décrit l'odeur de caramel comme une odeur sucrée et agréable, description adaptée aux hypothèses émises dans cette étude.

Par ailleurs, nous avons décidé de ne pas dévoiler, avant la passation, l'identité des odeurs envoyées. Il a été montré que les informations verbales ou sémantiques peuvent influencer fortement sur la perception des odeurs [90]. Par exemple, si l'on spécifie au participant qu'il va sentir une odeur de fromage, alors qu'on lui envoie de l'air pur, il va le définir comme étant plutôt agréable et ainsi modifier l'activation du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire [90]. Par conséquent, nous avons choisi de ne pas informer le participant et n'enregistrer que les réponses cérébrales liées à une représentation implicite de l'odeur.

Au niveau cérébral, nous avons mis en évidence une forte activation des amygdales bilatérales chez les patients en réponse à une stimulation olfactive de nourriture sucrée. Comme les odeurs n'ont pas été identifiées, l'augmentation d'activité des amygdales est en lien avec l'aspect hédonique de la stimulation et non en rapport avec des aspects mnésiques liées à l'identification des odeurs. L'amygdale a été associée aux processus de conditionnement aversif chez le rat [264] et plus largement, elle est impliquée dans le traitement émotionnelle d'un stimulus ou d'une scène.

On sait depuis longtemps que, lorsque des stimuli saillants apparaissent, ils ont plus de chances d'attirer l'attention. L'amygdale joue un rôle essentiel dans la facilitation de l'attention et la perception des stimuli émotionnels [264]. Ainsi, une activation forte de l'amygdale suite à l'apparition d'un stimulus conduit à l'attribution d'une forte saillance à ce stimulus. Lorsque les patients sentent l'odeur de caramel (ou une odeur de nourriture sucrée), l'activité des amygdales augmentent. Ce résultat peut impliquer que les signaux olfactifs de nourriture sont considérés comme particulièrement saillants par les patients et non par les sujets contrôles. Associé à cela, une déficience du contrôle inhibiteur liée à des altérations fonctionnelles au niveau frontal, peut entraîner une réponse à la nourriture anormale et amplifiée.

En ce qui concerne l'OFC, nous ne retrouvons pas de différence d'activité entre les patients et les sujets sains que ce soit en réponse à une odeur de nourriture ou une odeur de fleur. Sachant que l'OFC est connu pour gérer les informations relatives à la nourriture, les informations viscérales et les boucles de renforcement et qu'en réponse il module les représentations de nourriture et les envies, il pourrait être également impliqué dans la physiopathologie de l'hyperphagie dans le SPW. L'absence d'activation des OFC pourrait provenir d'une absence de reconnaissance des odeurs [323]. En effet, sur le plan fonctionnel, l'OFC est impliqué dans l'identification des odeurs et la mémorisation olfactive [323]. Peu de patients ont spécifiquement identifier le caramel, ils ont décrit cette odeur comme sucrée et agréable. L'identification des odeurs avant l'enregistrement IRMf chez les patients aurait probablement conduit à des profils d'activation différents, avec une sur-activation des OFC.

En conclusion, malgré un design d'étude très simple lors d'une tâche passive, les patients avec un SPW démontrent une activation des amygdales bilatérales plus élevées en réponse à une stimulation olfactive de nourriture sucrée. Une réactivité accrue de certaines aires cérébrales pourrait être associée aux troubles de la prise alimentaire dans le SPW. En outre, il serait intéressant à l'avenir d'étudier les profils d'activation des aires comme le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal médial qui supporte la motivation et permet l'anticipation de la récompense d'une action.

# Bibliographie

- [1] Ralph Adolphs. Recognizing emotion from facial expressions : psychological and neurological mechanisms. *Behavioral and cognitive neuroscience reviews*, 1(1) :21–62, 2002.
- [2] Ralph Adolphs. Cognitive neuroscience of human social behaviour. *Nature reviews. Neuroscience*, 4(3) :165, 2003.
- [3] Ralph Adolphs. The social brain : neural basis of social knowledge. *Annual review of psychology*, 60 :693–716, 2009.
- [4] David Alais, Fiona N Newell, and Pascal Mamassian. Multisensory processing in review : from physiology to behaviour. *Seeing and perceiving*, 23(1) :3–38, 2010.
- [5] Truett Allison, Aina Puce, and Gregory McCarthy. Social perception from visual cues : role of the sts region. *Trends in cognitive sciences*, 4(7) :267–278, 2000.
- [6] Lucie CS Aman, Katherine E Manning, Joyce E Whittington, and Anthony J Holland. Mechanistic insights into the genetics of affective psychosis from prader-willi syndrome. *The Lancet Psychiatry*, 2018.
- [7] David M Amodio. The neuroscience of prejudice and stereotyping. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(10) :670, 2014.
- [8] David M Amodio and Chris D Frith. Meeting of minds : the medial frontal cortex and social cognition. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4) :268, 2006.
- [9] David Anaki and Morris Moscovitch. When a face is (or is not) more than the sum of its features : Configural and analytic processes in facial temporal integration. *Visual Cognition*, 15(6) :741–763, 2007.
- [10] Elissar Andari, Jean-René Duhamel, Tiziana Zalla, Evelyn Herbrecht, Marion Leboyer, and Angela Sirigu. Promoting social behavior with oxytocin in high-functioning autism spectrum disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(9) :4389–4394, 2010.
- [11] David Andrieu, Hamid Meziane, Fabienne Marly, Corinne Angelats, Pierre-Alain Fernandez, and Françoise Muscatelli. Sensory defects in *necdin* deficient mice result from a loss of sensory neurons correlated within an increase of developmental programmed cell death. *BMC developmental biology*, 6(1) :56, 2006.
- [12] MA Angulo, MG Butler, and ME Cataletto. Prader-willi syndrome : a review of clinical, genetic, and endocrine findings. *Journal of endocrinological investigation*, 38(12) :1249–1263, 2015.
- [13] Ameer D Baird, Ingrid E Scheffer, and Sarah J Wilson. Mirror neuron system involvement in empathy : a critical look at the evidence. *Social neuroscience*, 6(4) :327–335, 2011.
- [14] Emma K Baker, David E Godler, Minh Bui, Chriselle Hickerton, Carolyn Rogers, Mike Field, David J Amor, and Lesley Bretherton. Exploring autism symptoms in an australian cohort of patients with prader-willi and angelman syndromes. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 10(1) :24, 2018.
- [15] MJ Bakermans-Kranenburg and MH Van Ijzendoorn. Sniffing around oxytocin : review and meta-analyses of trials in healthy and clinical groups with implications for pharmacotherapy. *Translational psychiatry*, 3(5) :e258, 2013.

- [16] M Baltazar and L Conty. Les effets du contact par le regard : un enjeu thérapeutique ? *L'Encéphale*, 42(6) :547–552, 2016.
- [17] Céline Bar, Gwenaelle Diene, Catherine Molinas, Eric Bieth, Charlotte Casper, and Maithé Tauber. Early diagnosis and care is achieved but should be improved in infants with prader-willi syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 12(1) :118, 2017.
- [18] Emmanuel J Barbeau, Sven Joubert, and Olivier Felician. *Traitement et reconnaissance des visages : du percept à la personne*. Editions Solal, 2008.
- [19] Naama Barnea-Goraly, Hower Kwon, Vinod Menon, Stephan Eliez, Linda Lotspeich, and Allan L Reiss. White matter structure in autism : preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biological psychiatry*, 55(3) :323–326, 2004.
- [20] Simon Baron-Cohen. Theory of mind in normal development and autism. *Prisme*, 34(1) :74–183, 2001.
- [21] Simon Baron-Cohen, Howard A Ring, Sally Wheelwright, Edward T Bullmore, Mick J Brammer, Andrew Simmons, and Steve CR Williams. Social intelligence in the normal and autistic brain : an fmri study. *European Journal of Neuroscience*, 11(6) :1891–1898, 1999.
- [22] Simon Baron-Cohen, Sally Wheelwright, Jacqueline Hill, Yogini Raste, and Ian Plumb. The “reading the mind in the eyes” test revised version : a study with normal adults, and adults with asperger syndrome or high-functioning autism. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(2) :241–251, 2001.
- [23] Tracey A Baskerville and Alison J Douglas. Dopamine and oxytocin interactions underlying behaviors : potential contributions to behavioral disorders. *CNS neuroscience & therapeutics*, 16(3) :e92–e123, 2010.
- [24] Douglas Bates, Martin Maechler, Ben Bolker, Steven Walker, et al. lme4 : Linear mixed-effects models using eigen and s4. *R package version*, 1(7) :1–23, 2014.
- [25] Magali Batty and Margot J Taylor. Early processing of the six basic facial emotional expressions. *Cognitive Brain Research*, 17(3) :613–620, 2003.
- [26] Olivia Beaudry, Annie Roy-Charland, Melanie Perron, Isabelle Cormier, and Roxane Tapp. Featural processing in recognition of emotional facial expressions. *Cognition & emotion*, 28(3) :416–432, 2014.
- [27] Veronique Beaufoye, Gwenaelle Diene, Renske Kuppens, Francis Zech, Coralie Winandy, Catherine Molinas, Sandy Faye, Isabelle Kieffer, Dominique Beckers, Ricard Nergårdh, et al. High unacylated ghrelin levels support the concept of anorexia in infants with prader-willi syndrome. *Orphanet journal of rare diseases*, 11(1) :56, 2016.
- [28] James M Bebko, Jonathan A Weiss, Jenny L Demark, and Pamela Gomez. Discrimination of temporal synchrony in intermodal events by children with autism and children with developmental disabilities without autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(1) :88–98, 2006.
- [29] Marlene Behrmann, Galia Avidan, Grace Lee Leonard, Rutie Kimchi, Beatriz Luna, Kate Humphreys, and Nancy Minshew. Configural processing in autism and its relationship to face processing. *Neuropsychologia*, 44(1) :110–129, 2006.
- [30] Pascal Belin. Voice processing in human and non-human primates. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, 361(1476) :2091–2107, 2006.
- [31] Pascal Belin, Patricia EG Bestelmeyer, Marianne Latinus, and Rebecca Watson. Understanding voice perception. *British Journal of Psychology*, 102(4) :711–725, 2011.
- [32] Pascal Belin, Shirley Fecteau, and Catherine Bedard. Thinking the voice : neural correlates of voice perception. *Trends in cognitive sciences*, 8(3) :129–135, 2004.
- [33] Pascal Belin and Marie-Hélène Grosbras. Before speech : cerebral voice processing in infants. *Neuron*, 65(6) :733–735, 2010.

- [34] Pascal Belin, Robert J Zatorre, Philippe Lafaille, Pierre Ahad, and Bruce Pike. Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature*, 403(6767) :309, 2000.
- [35] Fortu Benarroch, Harry J Hirsch, Larry Genstil, Yael E Landau, and Varda Gross-Tsur. Prader-willi syndrome : medical prevention and behavioral challenges. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 16(3) :695–708, 2007.
- [36] Jeffrey A Bennett, Tamara Germani, Andrea M Haqq, and Lonnie Zwaigenbaum. Autism spectrum disorder in prader-willi syndrome : a systematic review. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 167(12) :2936–2944, 2015.
- [37] Aurore Berland, Pascal Gaillard, Michèle Guidetti, and Pascal Barone. Perception of everyday sounds : A developmental study of a free sorting task. *PloS One*, 10(2) :e0115557, 2015.
- [38] L Bertella, L Girelli, G Grugni, S Marchi, E Molinari, and Carlo Semenza. Mathematical skills in prader-willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(2) :159–169, 2005.
- [39] Aurélie Bidet-Caulet, Marianne Latinus, Sylvie Roux, Joëlle Malvy, Frédérique Bonnet-Brilhault, and Nicole Bruneau. Atypical sound discrimination in children with asd as indicated by cortical erps. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 9(1) :13, 2017.
- [40] Elina Birmingham, Walter F Bischof, and Alan Kingstone. Social attention and real-world scenes : The roles of action, competition and social content. *Quarterly journal of experimental psychology*, 61(7) :986–998, 2008.
- [41] Elina Birmingham, Walter F Bischof, and Alan Kingstone. Saliency does not account for fixations to eyes within social scenes. *Vision research*, 49(24) :2992–3000, 2009.
- [42] Jocelyn M Bischof, Colin L Stewart, and Rachel Wevrick. Inactivation of the mouse magel2 gene results in growth abnormalities similar to prader-willi syndrome. *Human molecular genetics*, 16(22) :2713–2719, 2007.
- [43] Douglas C Bittel and Merlin G Butler. Prader-willi syndrome : clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *Expert Reviews in Molecular Medicine*, 7(14) :1–20, 2005.
- [44] Douglas C Bittel, Nataliya Kibiryeveva, Susan M Sell, Theresa V Strong, and Merlin G Butler. Whole genome microarray analysis of gene expression in prader-willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(5) :430–442, 2007.
- [45] Douglas C Bittel, Nataliya Kibiryeveva, Zohreh Talebizadeh, and Merlin G Butler. Microarray analysis of gene/transcript expression in prader-willi syndrome : deletion versus upd. *Journal of Medical Genetics*, 40(8) :568–574, 2003.
- [46] R Clifford Blair and Walt Karniski. An alternative method for significance testing of waveform difference potentials. *Psychophysiology*, 30(5) :518–524, 1993.
- [47] Nathalie Boddaert, Nadia Chabane, Pascal Belin, Marie Bourgeois, Vincent Royer, Catherine Barthelemy, Marie-Christine Mouren-Simeoni, Anne Philippe, Francis Brunelle, Yves Samson, et al. Perception of complex sounds in autism : abnormal auditory cortical processing in children. *American Journal of Psychiatry*, 161(11) :2117–2120, 2004.
- [48] Harm Boer, Anthony Holland, Joyce Whittington, Jill Butler, Tessa Webb, and David Clarke. Psychotic illness in people with prader willi syndrome due to chromosome 15 maternal uniparental disomy. *The Lancet*, 359(9301) :135–136, 2002.
- [49] Alice B Brandwein, John J Foxe, John S Butler, Hans-Peter Frey, Juliana C Bates, Lisa H Shulman, and Sophie Molholm. Neurophysiological indices of atypical auditory processing and multisensory integration are associated with symptom severity in autism. *Journal of autism and developmental disorders*, 45(1) :230–244, 2015.
- [50] Vicki Bruce and Andy Young. Understanding face recognition. *British journal of psychology*, 77(3) :305–327, 1986.
- [51] Pia Burman, E Martin Ritzen, and Ann Christin Lindgren. Endocrine dysfunction in prader-willi syndrome : a review with special reference to gh. *Endocrine reviews*, 22(6) :787–799, 2001.

- [52] Merlin G Butler. Management of obesity in prader-willi syndrome. *Nature Reviews Endocrinology*, 2(11) :592, 2006.
- [53] Merlin G Butler and Douglas C Bittel. Plasma obestatin and ghrelin levels in subjects with prader-willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 143(5) :415–421, 2007.
- [54] Marine Cadoret, Sébastien Lê, and Jérôme Pagès. A factorial approach for sorting task data (fast). *Food quality and preference*, 20(6) :410–417, 2009.
- [55] Daniele Caligiore, Magda Mustile, Gianfranco Spalletta, and Gianluca Baldassarre. Action observation and motor imagery for rehabilitation in parkinson’s disease : A systematic review and an integrative hypothesis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72 :210–222, 2017.
- [56] Björn Callenmark, Lars Kjellin, Louise Rönqvist, and Sven Bölte. Explicit versus implicit social cognition testing in autism spectrum disorder. *Autism*, 18(6) :684–693, 2014.
- [57] Salvatore Campanella and Pascal Belin. Integrating face and voice in person perception. *Trends in cognitive sciences*, 11(12) :535–543, 2007.
- [58] C Cappe, Eric M Rouiller, and P Barone. Multisensory anatomical pathways. *Hearing research*, 258(1-2) :28–36, 2009.
- [59] C Sue Carter. Oxytocin pathways and the evolution of human behavior. *Annual review of psychology*, 65 :17–39, 2014.
- [60] SB Cassidy, M Forsythe, S Heeger, RD Nicholls, N Schork, P Benn, and S Schwartz. Comparison of phenotype between patients with prader-willi syndrome due to deletion 15q and uniparental disomy 15. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 68(4) :433–440, 1997.
- [61] Suzanne B Cassidy and Daniel J Driscoll. Prader-willi syndrome. *European Journal of Human Genetics*, 17(1) :3–13, 2009.
- [62] Suzanne B Cassidy, Stuart Schwartz, Jennifer L Miller, and Daniel J Driscoll. Prader-willi syndrome. *Genetics in Medicine*, 14(1) :10, 2012.
- [63] Mary Cataletto, Moris Angulo, Gila Hertz, and Barbara Whitman. Prader-willi syndrome : A primer for clinicians. *International journal of pediatric endocrinology*, 2011(1) :12, 2011.
- [64] Jérôme Cavallé. Box c/d small nucleolar rna genes and the prader-willi syndrome : a complex interplay. *Wiley Interdisciplinary Reviews : RNA*, 8(4), 2017.
- [65] Ian Charest, Cyril R Pernet, Guillaume A Rousselet, Ileana Quiñones, Marianne Latinus, Sarah Fillion-Bilodeau, Jean-Pierre Chartrand, and Pascal Belin. Electrophysiological evidence for an early processing of human voices. *Bmc Neuroscience*, 10(1) :127, 2009.
- [66] Katarzyna Chawarska, Ami Klin, and Fred Volkmar. Automatic attention cueing through eye movement in 2-year-old children with autism. *Child development*, 74(4) :1108–1122, 2003.
- [67] Yawei Cheng, Shin-Yi Lee, Hsin-Yu Chen, Ping-Yao Wang, and Jean Decety. Voice and emotion processing in the human neonatal brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(6) :1411–1419, 2012.
- [68] Chong Kun Cheon. Genetics of prader-willi syndrome and prader-will-like syndrome. *Annals of pediatric endocrinology & metabolism*, 21(3) :126–135, 2016.
- [69] J Chevalère, V Postal, J Jauregui, P Copet, V Laurier, and D Thuilleaux. Assessment of executive functions in prader-willi syndrome and relationship with intellectual level. *Journal of Applied Research in Intellectual Disabilities*, 26(4) :309–318, 2013.
- [70] Johann Chevalère, Virginie Postal, Joseba Jauregui, Pierre Copet, Virginie Laurier, and Denise Thuilleaux. Executive functions and prader-willi syndrome : global deficit linked with intellectual level and syndrome-specific associations. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 120(3) :215–229, 2015.
- [71] Coralie Chevallier, Gregor Kohls, Vanessa Troiani, Edward S Brodtkin, and Robert T Schultz. The social motivation theory of autism. *Trends in cognitive sciences*, 16(4) :231–239, 2012.

- [72] Meia Chita-Tegmark. Social attention in asd : a review and meta-analysis of eye-tracking studies. *Research in developmental disabilities*, 48 :79–93, 2016.
- [73] Valeria Jia-Yi Chiu, Li-Ping Tsai, Jang-Ting Wei, I-Shiang Tzeng, and Hsin-Chi Wu. Motor performance in prader-willi syndrome patients and its potential influence on caregiver’s quality of life. *PeerJ*, 5 :e4097, 2017.
- [74] Veronica Cimolin, Manuela Galli, Graziano Grugni, Luca Vismara, Giorgio Albertini, Chiara Rigoldi, and Paolo Capodaglio. Gait patterns in prader-willi and down syndrome patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, 7(1) :28, 2010.
- [75] Carlo Civardi, Roberta Vicentini, Graziano Grugni, and Roberto Cantello. Corticospinal physiology in patients with prader-willi syndrome : a transcranial magnetic stimulation study. *Archives of neurology*, 61(10) :1585–1589, 2004.
- [76] David J Clarke, H Boer, J Whittington, A Holland, J Butler, and T Webb. Prader—willi syndrome, compulsive and ritualistic behaviours : the first population-based survey. *The British Journal of Psychiatry*, 180(4) :358–362, 2002.
- [77] Edward Collett, Matthieu Marx, Pascal Gaillard, Benoit Roby, Bernard Fraysse, Olivier Deguine, and Pascal Barone. Categorization of common sounds by cochlear implanted and normal hearing adults. *Hearing research*, 335 :207–219, 2016.
- [78] Olivier Collignon, Genevieve Charbonneau, Frederic Peters, Marouane Nassim, Maryse Lassonde, Franco Lepore, Laurent Mottron, and Armando Bertone. Reduced multisensory facilitation in persons with autism. *cortex*, 49(6) :1704–1710, 2013.
- [79] Olivier Collignon, Patrice Voss, Maryse Lassonde, and Franco Lepore. Cross-modal plasticity for the spatial processing of sounds in visually deprived subjects. *Experimental brain research*, 192(3) :343, 2009.
- [80] Hans Colonius and Adele Diederich. The race model inequality : interpreting a geometric measure of the amount of violation. *Psychological review*, 113(1) :148, 2006.
- [81] Hans Colonius and Adele Diederich. Formal models and quantitative measures of multisensory integration : a selective overview. *European Journal of Neuroscience*, 2017.
- [82] P Copet, J Jauregi, V Laurier, V Ehlinger, C Arnaud, A-M Cobo, C Molinas, M Tauber, and D Thuilleaux. Cognitive profile in a large french cohort of adults with prader-willi syndrome : differences between genotypes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(3) :204–215, 2010.
- [83] A Crino, R Schiaffini, P Ciampalini, S Spera, L Beccaria, F Benzi, L Bosio, A Corrias, L Gargantini, A Salvatoni, et al. Hypogonadism and pubertal development in prader-willi syndrome. *European Journal of Pediatrics*, 162(5) :327–333, 2003.
- [84] Sebastien M Crouzet, Holle Kirchner, and Simon J Thorpe. Fast saccades toward faces : face detection in just 100 ms. *Journal of vision*, 10(4) :16–16, 2010.
- [85] Isabel Cuevas, Benoît Gérard, Paula Plaza, Elodie Lerens, Olivier Collignon, Cécile Grandin, Anne G De Volder, and Laurent Renier. Development of a fully automated system for delivering odors in an mri environment. *Behavior research methods*, 42(4) :1072–1078, 2010.
- [86] David E Cummings, Karine Clement, Jonathan Q Purnell, Christian Vaisse, Karen E Foster, R Scott Frayo, Michael W Schwartz, Arnaud Basdevant, and David S Weigle. Elevated plasma ghrelin levels in prader-willi syndrome. *Nature medicine*, 8(7) :643–644, 2002.
- [87] Kim M Curby, Robert J Entenman, and Justin T Fleming. Holistic face perception is modulated by experience-dependent perceptual grouping. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 78(5) :1392–1404, 2016.
- [88] Antonio R Damasio, Thomas J Grabowski, Antoine Bechara, Hanna Damasio, Laura LB Ponto, Josef Parvizi, and Richard D Hichwa. Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nature neuroscience*, 3(10) :1049–1056, 2000.

- [89] William Davies, Trevor Humby, Anthony R Isles, Paul S Burgoyne, and Lawrence S Wilkinson. X-monosomy effects on visuospatial attention in mice : a candidate gene and implications for turner syndrome and attention deficit hyperactivity disorder. *Biological psychiatry*, 61(12) :1351–1360, 2007.
- [90] Ivan E De Araujo, Edmund T Rolls, Maria Inés Velazco, Christian Margot, and Isabelle Cayeux. Cognitive modulation of olfactory processing. *Neuron*, 46(4) :671–679, 2005.
- [91] Michelle de Haan, Mark H Johnson, and Hanife Halit. Development of face-sensitive event-related potentials during infancy : a review. *International Journal of Psychophysiology*, 51(1) :45–58, 2003.
- [92] Adélaïde de Heering, Sarah Houthuys, and Bruno Rossion. Holistic face processing is mature at 4 years of age : Evidence from the composite face effect. *Journal of experimental child psychology*, 96(1) :57–70, 2007.
- [93] Adélaïde de Heering, Chiara Turati, Bruno Rossion, Hermann Bulf, Valérie Goffaux, and Francesca Simion. Newborns’ face recognition is based on spatial frequencies below 0.5 cycles per degree. *Cognition*, 106(1) :444–454, 2008.
- [94] Jean Decety and Claus Lamm. The role of the right temporoparietal junction in social interaction : how low-level computational processes contribute to meta-cognition. *The Neuroscientist*, 13(6) :580–593, 2007.
- [95] Angelo DelParigi, Matthias Tschop, Mark L Heiman, Arline D Salbe, Barbora Vozarova, Susan M Sell, Joy C Bunt, and P Antonio Tataranni. High circulating ghrelin : a potential cause for hyperphagia and obesity in prader-willi syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 87(12) :5461–5464, 2002.
- [96] Birgit Derntl, Eva-Maria Seidel, Elisabeth Kainz, and Claus-Christian Carbon. Recognition of emotional expressions is affected by inversion and presentation time. *Perception*, 38(12) :1849–1862, 2009.
- [97] Elisa Di Giorgio, Irene Leo, Olivier Pascalis, and Francesca Simion. Is the face-perception system human-specific at birth? *Developmental psychology*, 48(4) :1083, 2012.
- [98] G Diene, A Postel-Vinay, G Pinto, M Polak, and M Tauber. Le syndrome de prader-willi. In *Annales d’endocrinologie*, volume 68, pages 129–137. Elsevier, 2007.
- [99] Anastasia Dimitropoulos and Robert T Schultz. Food-related neural circuitry in prader-willi syndrome : response to high-versus low-calorie foods. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(9) :1642–1653, 2008.
- [100] Feng Ding, Hong Hua Li, Shengwen Zhang, Nicola M Solomon, Sally A Camper, Pinchas Cohen, and Uta Francke. Snorna snord116 (pwr1/mbii-85) deletion causes growth deficiency and hyperphagia in mice. *PloS one*, 3(3) :e1709, 2008.
- [101] Gregor Domes, Markus Heinrichs, Andre Michel, Christoph Berger, and Sabine C Herpertz. Oxytocin improves “mind-reading” in humans. *Biological psychiatry*, 61(6) :731–733, 2007.
- [102] Gregor Domes, Angela Steiner, Stephen W Porges, and Markus Heinrichs. Oxytocin differentially modulates eye gaze to naturalistic social signals of happiness and anger. *Psychoneuroendocrinology*, 38(7) :1198–1202, 2013.
- [103] Vincent du Vigneaud, Charlotte Ressler, and Stuart Trippett. The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *Journal of Biological Chemistry*, 205(2) :949–957, 1953.
- [104] Oenone Dudley and F Muscatelli. Clinical evidence of intrauterine disturbance in prader-willi syndrome, a genetically imprinted neurodevelopmental disorder. *Early human development*, 83(7) :471–478, 2007.
- [105] Robin IM Dunbar. The social brain : mind, language, and society in evolutionary perspective. *Annual Review of Anthropology*, 32(1) :163–181, 2003.

- [106] Robin IM Dunbar and Susanne Shultz. Evolution in the social brain. *science*, 317(5843) :1344–1347, 2007.
- [107] Eve Dupierrix, Anne Hillairet de Boisferon, David Méary, Kang Lee, Paul C Quinn, Elisa Di Giorgio, Francesca Simion, Masaki Tomonaga, and Olivier Pascalis. Preference for human eyes in human infants. *Journal of experimental child psychology*, 123 :138–146, 2014.
- [108] Elisabeth M Dykens. Contaminated and unusual food combinations : what do people with prader-willi syndrome choose ? *Mental retardation*, 38(2) :163–171, 2000.
- [109] Elisabeth M Dykens. Are jigsaw puzzle skills spared in persons with prader-willi syndrome ? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(3) :343–352, 2002.
- [110] Elisabeth M Dykens, Suzanne B Cassidy, and Bryan H King. Maladaptive behavior differences in prader-willi syndrome due to paternal deletion versus paternal uniparental disomy. *American Journal on Mental Retardation*, 104(1) :67–77, 1999.
- [111] Elisabeth M Dykens, Evon Lee, and Elizabeth Roof. Prader-willi syndrome and autism spectrum disorders : an evolving story. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 3(3) :225, 2011.
- [112] Elisabeth M Dykens, Melissa A Maxwell, Elizabeth Pantino, Rebecca Kossler, and Elizabeth Roof. Assessment of hyperphagia in prader-willi syndrome. *Obesity*, 15(7) :1816–1826, 2007.
- [113] Elisabeth M Dykens and Elizabeth Roof. Behavior in prader-willi syndrome : relationship to genetic subtypes and age. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(9) :1001–1008, 2008.
- [114] Elisabeth M Dykens, Elizabeth Roof, Hailee Hunt-Hawkins, Nathan Dankner, Evon Batey Lee, Carolyn M Shivers, Christopher Daniell, and Soo-Jeong Kim. Diagnoses and characteristics of autism spectrum disorders in children with prader-willi syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 9(1) :18, 2017.
- [115] Elisabeth M Dykens and Beth A Rosner. Refining behavioral phenotypes : Personality—motivation in williams and prader-willi syndromes. *American Journal on Mental Retardation*, 104(2) :158–169, 1999.
- [116] Stewart L Einfeld, Ellie Smith, Iain S McGregor, Kate Steinbeck, John Taffe, Lauren J Rice, Siân K Horstead, Naomi Rogers, M Antoinette Hodge, and Adam J Guastella. A double-blind randomized controlled trial of oxytocin nasal spray in prader willi syndrome. *American journal of medical genetics Part A*, 164(9) :2232–2239, 2014.
- [117] Stewart L Einfeld and Bruce J Tonge. The developmental behavior checklist : The development and validation of an instrument to assess behavioral and emotional disturbance in children and adolescents with mental retardation. *Journal of autism and developmental disorders*, 25(2) :81–104, 1995.
- [118] Paul Ekman. An argument for basic emotions. *Cognition & emotion*, 6(3-4) :169–200, 1992.
- [119] Jill E Emerick and Karen S Vogt. Endocrine manifestations and management of prader-willi syndrome. *International journal of pediatric endocrinology*, 2013(1) :14, 2013.
- [120] Thomas Ethofer, Johannes Betscher, Markus Gschwind, Benjamin Kreifelts, Dirk Wildgruber, and Patrik Vuilleumier. Emotional voice areas : anatomic location, functional properties, and structural connections revealed by combined fmri/dti. *Cerebral Cortex*, 22(1) :191–200, 2011.
- [121] Thomas Ethofer, Johannes Betscher, Sarah Wiethoff, Jeanne Bisch, Sarah Schlipf, Dirk Wildgruber, and Benjamin Kreifelts. Functional responses and structural connections of cortical areas for processing faces and voices in the superior temporal sulcus. *Neuroimage*, 76 :45–56, 2013.
- [122] Scott L Fairhall and Alumit Ishai. Effective connectivity within the distributed cortical network for face perception. *Cerebral cortex*, 17(10) :2400–2406, 2006.
- [123] Terje Falck-Ytter, Claes von Hofsten, Christopher Gillberg, and Elisabeth Fernell. Visualization and analysis of eye movement data from children with typical and atypical development. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(10) :2249–2258, 2013.

- [124] Nawelle Famelart, Gwenaëlle Diene, Sophie Çabal-Berthoumieu, M Glattard, Maïté Tauber, and Michèle Guidetti. Apprendre les émotions aux enfants porteurs d'un syndrome de prader-willi : le programme emot. *Enfance*, (4) :563–569, 2017.
- [125] Nawelle Famelart and Michèle Guidetti. The effect of laughter expression modulation on emotional experience in 4 to 10 year-old children. *European Journal of Developmental Psychology*, 14(3) :311–323, 2017.
- [126] Teresa Farroni, Gergely Csibra, Francesca Simion, and Mark H Johnson. Eye contact detection in humans from birth. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(14) :9602–9605, 2002.
- [127] Teresa Farroni, Mark H Johnson, and Gergely Csibra. Mechanisms of eye gaze perception during infancy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8) :1320–1326, 2004.
- [128] Teresa Farroni, Mark H Johnson, Enrica Menon, Luisa Zulian, Dino Faraguna, and Gergely Csibra. Newborns' preference for face-relevant stimuli : Effects of contrast polarity. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(47) :17245–17250, 2005.
- [129] Teresa Farroni, Enrica Menon, Silvia Rigato, and Mark H Johnson. The perception of facial expressions in newborns. *European Journal of Developmental Psychology*, 4(1) :2–13, 2007.
- [130] Benjamin H Feldman and Anastasia Dimitropoulos. Face discrimination skills in prader-willi syndrome and autism spectrum disorder. *Journal of Mental Health Research in Intellectual Disabilities*, 7(3) :264–285, 2014.
- [131] Paolo Fontana, Marina Grasso, Fabio Acquaviva, Elena Gennaro, Maria Laura Galli, Mariateresa Falco, Francesca Scarano, Gioacchino Scarano, and Fortunato Lonardo. Snord116 deletions cause prader-willi syndrome with a mild phenotype and macrocephaly. *Clinical genetics*, 92(4) :440–443, 2017.
- [132] Tom Foulsham, Joey T Cheng, Jessica L Tracy, Joseph Henrich, and Alan Kingstone. Gaze allocation in a dynamic situation : Effects of social status and speaking. *Cognition*, 117(3) :319–331, 2010.
- [133] R Fox, GS Yang, ID Feurer, MG Butler, and T Thompson. Kinetic form discrimination in prader-willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 45(4) :317–325, 2001.
- [134] Jonathan B Freeman and Nalini Ambady. A dynamic interactive theory of person construal. *Psychological review*, 118(2) :247, 2011.
- [135] Jonathan B Freeman and Nalini Ambady. When two become one : Temporally dynamic integration of the face and voice. *Journal of Experimental Social Psychology*, 47(1) :259–263, 2011.
- [136] Winrich Freiwald, Bradley Duchaine, and Galit Yovel. Face processing systems : from neurons to real-world social perception. *Annual review of neuroscience*, 39 :325–346, 2016.
- [137] Alexandra Frischen, Andrew P Bayliss, and Steven P Tipper. Gaze cueing of attention : visual attention, social cognition, and individual differences. *Psychological bulletin*, 133(4) :694, 2007.
- [138] Chris Frith and Uta Frith. Theory of mind. *Current Biology*, 15(17) :R644–R645, 2005.
- [139] Megan Galbally, Andrew James Lewis, Marinus van IJzendoorn, and Michael Permezel. The role of oxytocin in mother-infant relations : a systematic review of human studies. *Harvard Review of Psychiatry*, 19(1) :1–14, 2011.
- [140] Helen L Gallagher, Francesca Happé, Nicola Brunswick, Paul C Fletcher, Uta Frith, and Christopher D Frith. Reading the mind in cartoons and stories : an fmri study of 'theory of mind' in verbal and nonverbal tasks. *Neuropsychologia*, 38(1) :11–21, 2000.
- [141] Isabel Gauthier, Pawel Skudlarski, John C Gore, and Adam W Anderson. Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. *Nature neuroscience*, 3(2) :191, 2000.
- [142] Bruno Gepner and François Féron. Autism : a world changing too fast for a mis-wired brain? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(8) :1227–1242, 2009.

- [143] Matthieu Gérard, Lidia Hernandez, Rachel Wevrick, and Colin L Stewart. Disruption of the mouse *necdin* gene results in early post-natal lethality. *Nature genetics*, 23(2) :199–202, 1999.
- [144] Hélène Gervais, Pascal Belin, Nathalie Boddaert, Marion Leboyer, Arnaud Coez, Ignacio Sfaello, Catherine Barthélémy, Francis Brunelle, Yves Samson, and Mônica Zilbovicius. Abnormal cortical voice processing in autism. *Nature neuroscience*, 7(8) :801, 2004.
- [145] Patrice Gillet, Camille Chabernaud, Magali Batty, Catherine Barthélémy, and Isabelle Jambaqué. La reconnaissance visuelle des objets chez l’enfant avec autisme : Résultats préliminaires à une adaptation pour enfants de la birmingham object recognition battery (borb). *Développements*, (3) :35–44, 2009.
- [146] Gerald Gimpl and Falk Fahrenholz. The oxytocin receptor system : structure, function, and regulation. *Physiological reviews*, 81(2) :629–683, 2001.
- [147] Maria Ida Gobbin, Aaron C Koralek, Ronald E Bryan, Kimberly J Montgomery, and James V Haxby. Two takes on the social brain : a comparison of theory of mind tasks. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(11) :1803–1814, 2007.
- [148] Anthony P Goldstone. Prader-willi syndrome : advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 15(1) :12–20, 2004.
- [149] Anthony P Goldstone, Michael Patterson, Nila Kalingag, Mohammad A Ghatei, Audrey E Brynes, Stephen R Bloom, Ashley B Grossman, and Márta Korbonits. Fasting and postprandial hyperghrelinemia in prader-willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to peptide yy3–36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90(5) :2681–2690, 2005.
- [150] AP Goldstone, AJ Holland, JV Butler, and JE Whittington. Appetite hormones and the transition to hyperphagia in children with prader-willi syndrome. *International journal of obesity*, 36(12) :1564–1570, 2012.
- [151] AP Goldstone, AJ Holland, BP Hauffa, AC Hokken-Koelega, Maïthé Tauber, and speakers contributors at the Second Expert Meeting of the Comprehensive Care of Patients with PWS. Recommendations for the diagnosis and management of prader-willi syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(11) :4183–4197, 2008.
- [152] Frédéric Gosselin and Philippe G Schyns. Bubbles : a technique to reveal the use of information in recognition tasks. *Vision research*, 41(17) :2261–2271, 2001.
- [153] Joanne L Griggs, Puspha Sinnayah, and Michael L Mathai. Prader-willi syndrome : From genetics to behaviour, with special focus on appetite treatments. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 59 :155–172, 2015.
- [154] Kalanit Grill-Spector, Kevin S Weiner, Kendrick Kay, and Jesse Gomez. The functional neuroanatomy of human face perception. *Annual review of vision science*, 3 :167–196, 2017.
- [155] Valery Grinevich, H Sophie Knobloch-Bollmann, Marina Eliava, Marta Busnelli, and Bice Chini. Assembling the puzzle : pathways of oxytocin signaling in the brain. *Biological psychiatry*, 79(3) :155–164, 2016.
- [156] Varda Gross-Tsur, Yael E Landau, Fortu Benarroch, Raaya Wertman-Elad, and Ruth S Shalev. Cognition, attention, and behavior in prader-willi syndrome. *Journal of Child Neurology*, 16(4) :288–290, 2001.
- [157] Tobias Grossmann, Regine Oberecker, Stefan Paul Koch, and Angela D Friederici. The developmental origins of voice processing in the human brain. *Neuron*, 65(6) :852–858, 2010.
- [158] Adam J Guastella, Dean S Carson, Mark R Dadds, Philip B Mitchell, and Rochelle E Cox. Does oxytocin influence the early detection of angry and happy faces? *Psychoneuroendocrinology*, 34(2) :220–225, 2009.
- [159] Adam J Guastella and Ian B Hickie. Oxytocin treatment, circuitry, and autism : a critical review of the literature placing oxytocin into the autism context. *Biological psychiatry*, 79(3) :234–242, 2016.

- [160] Adam J Guastella, Philip B Mitchell, and Mark R Dadds. Oxytocin increases gaze to the eye region of human faces. *Biological psychiatry*, 63(1) :3–5, 2008.
- [161] Quentin Guillon, Nouchine Hadjikhani, Sophie Baduel, and Bernadette Rogé. Visual social attention in autism spectrum disorder : Insights from eye tracking studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42 :279–297, 2014.
- [162] J Gutkowska, M Jankowski, and J Antunes-Rodrigues. The role of oxytocin in cardiovascular regulation. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 47(3) :206–214, 2014.
- [163] Nouchine Hadjikhani, Robert M Joseph, Josh Snyder, and Helen Tager-Flusberg. Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cerebral cortex*, 16(9) :1276–1282, 2005.
- [164] EL Haig and KA Woodcock. Rigidity in routines and the development of resistance to change in individuals with prader-willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 61(5) :488–500, 2017.
- [165] Frank Haist and Gizelle Anzures. Functional development of the brain’s face-processing system. *Wiley Interdisciplinary Reviews : Cognitive Science*, 8(1-2), 2017.
- [166] Hanife Halit, SJ Grice, P Bolton, and Mark H Johnson. Face and gaze processing in prader-willi syndrome. *Journal of neuropsychology*, 2(1) :65–77, 2008.
- [167] Francesca Happé. The weak central coherence account of autism. *Handbook of autism and pervasive developmental disorders*, 1 :640–649, 2005.
- [168] Andrea M Haqq, Steven C Grambow, Michael Muehlbauer, Christopher B Newgard, Laura P Svetkey, Aaron L Carrel, Jack A Yanovski, Jonathan Q Purnell, and Michael Freemark. Ghrelin concentrations in prader-willi syndrome (pws) infants and children : changes during development. *Clinical endocrinology*, 69(6) :911–920, 2008.
- [169] Madeline B Harms, Alex Martin, and Gregory L Wallace. Facial emotion recognition in autism spectrum disorders : a review of behavioral and neuroimaging studies. *Neuropsychology review*, 20(3) :290–322, 2010.
- [170] James V Haxby, Elizabeth A Hoffman, and M Ida Gobbini. The distributed human neural system for face perception. *Trends in cognitive sciences*, 4(6) :223–233, 2000.
- [171] Grit Hein and Robert T Knight. Superior temporal sulcus—it’s my area : or is it ? *Journal of cognitive neuroscience*, 20(12) :2125–2136, 2008.
- [172] Sabine C Herpertz and Katja Bertsch. Oxytocin effects on brain functioning in humans. *Biological psychiatry*, 79(8) :631–632, 2016.
- [173] Anne Hillairet de Boisferon, Eve Dupierrix, Paul C Quinn, H elene L evenbruck, David J Lewkowitz, Kang Lee, and Olivier Pascalis. Perception of multisensory gender coherence in 6-and 9-month-old infants. *Infancy*, 20(6) :661–674, 2015.
- [174] EC Hinton, AJ Holland, MSN Gellatly, S Soni, M Patterson, MA Ghatei, and AM Owen. Neural representations of hunger and satiety in prader-willi syndrome. *International journal of obesity*, 30(2) :313–321, 2006.
- [175] Alan Y Ho and Anastasia Dimitropoulos. Clinical management of behavioral characteristics of prader-willi syndrome. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 6 :107, 2010.
- [176] Amber Hogart, David Wu, Janine M LaSalle, and N Carolyn Schanen. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11. 2-q13. *Neurobiology of disease*, 38(2) :181–191, 2010.
- [177] AJ Holland, J Treasure, P Coskeran, J Dallow, N Milton, and E Hillhouse. Measurement of excessive appetite and metabolic changes in prader-willi syndrome. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 17(9) :527–532, 1993.

- [178] Clay B Holroyd and Nick Yeung. Motivation of extended behaviors by anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, 16(2) :122–128, 2012.
- [179] Laura M Holsen, Jennifer R Zarcone, Rebecca Chambers, Merlin G Butler, Douglas C Bittel, William M Brooks, Travis I Thompson, and Cary R Savage. Genetic subtype differences in neural circuitry of food motivation in prader-willi syndrome. *International journal of obesity*, 33(2) :273–283, 2009.
- [180] Caroline Huart, Philippe Rombaux, and Thomas Hummel. Plasticity of the human olfactory system : the olfactory bulb. *Molecules*, 18(9) :11586–11600, 2013.
- [181] Kelly Hubble, Katie Daughters, Antony SR Manstead, Aled Rees, Anita Thapar, and Stephanie HM van Goozen. Oxytocin reduces face processing time but leaves recognition accuracy and eye-gaze unaffected. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 23(1) :23–33, 2017.
- [182] Roxane J Itier and Magali Batty. Neural bases of eye and gaze processing : the core of social cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 33(6) :843–863, 2009.
- [183] J Jauregi, C Arias, O Vegas, F Alen, S Martinez, P Copet, and D Thuilleaux. A neuropsychological assessment of frontal cognitive functions in prader-willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(5) :350–365, 2007.
- [184] D Aled Jeffreys. Evoked potential studies of face and object processing. *Visual Cognition*, 3(1) :1–38, 1996.
- [185] Joshua H Jennings, Christina K Kim, James H Marshel, Misha Raffiee, Li Ye, Sean Quirin, Sally Pak, Charu Ramakrishnan, and Karl Deisseroth. Interacting neural ensembles in orbitofrontal cortex for social and feeding behaviour. *Nature*, page 1, 2019.
- [186] Mark H Johnson. Subcortical face processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(10) :766, 2005.
- [187] Mark H Johnson, Atsushi Senju, and Przemyslaw Tomalski. The two-process theory of face processing : modifications based on two decades of data from infants and adults. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 50 :169–179, 2015.
- [188] Warren Jones and Ami Klin. Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, 504(7480) :427, 2013.
- [189] Cécile Juan, Céline Cappe, Baptiste Alric, Benoit Roby, Sophie Gilardeau, Pascal Barone, and Pascal Girard. The variability of multisensory processes of natural stimuli in human and non-human primates in a detection task. *PloS one*, 12(2) :e0172480, 2017.
- [190] Anahid Kabasakalian, Casara J Ferretti, and Eric Hollander. Oxytocin and prader-willi syndrome. 2017.
- [191] Seika Kamohara, Remy Burcelin, Jeffrey L Halaas, Jeffrey M Friedman, and Maureen J Charron. Acute stimulation of glucose metabolism in mice by leptin treatment. *Nature*, 389(6649) :374, 1997.
- [192] Manuela Kanat, Markus Heinrichs, and Gregor Domes. Oxytocin and the social brain : neural mechanisms and perspectives in human research. *Brain Research*, 1580 :160–171, 2014.
- [193] Nancy Kanwisher, Josh McDermott, and Marvin M Chun. The fusiform face area : a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *Journal of neuroscience*, 17(11) :4302–4311, 1997.
- [194] Nancy Kanwisher and Galit Yovel. The fusiform face area : a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, 361(1476) :2109–2128, 2006.
- [195] Alexandra P Key and Elisabeth M Dykens. Incidental memory for faces in children with different genetic subtypes of prader-willi syndrome. *Social cognitive and affective neuroscience*, 12(6) :918–927, 2017.

- [196] Alexandra P Key, Dorita Jones, and Elisabeth M Dykens. Social and emotional processing in prader-willi syndrome : genetic subtype differences. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 5(1) :7, 2013.
- [197] Ee-Cheng Khor, Bruce Fanshawe, Yue Qi, Sergei Zolotukhin, Rishikesh N Kulkarni, Ronaldo F Enriquez, Louise Purtell, Nicola J Lee, Natalie K Wee, Peter I Croucher, et al. Prader-willi critical region, a non-translated, imprinted central regulator of bone mass : possible role in skeletal abnormalities in prader-willi syndrome. *PLoS one*, 11(1) :e0148155, 2016.
- [198] Andrew J King and Gemma A Calvert. Multisensory integration : perceptual grouping by eye and ear. *Current Biology*, 11(8) :R322–R325, 2001.
- [199] Katherine D Kinzler, Kristin Shutts, and Joshua Correll. Priorities in social categories. *European Journal of Social Psychology*, 40(4) :581–592, 2010.
- [200] Peter Kirsch, Christine Esslinger, Qiang Chen, Daniela Mier, Stefanie Lis, Sarina Siddhanti, Harald Gruppe, Venkata S Mattay, Bernd Gallhofer, and Andreas Meyer-Lindenberg. Oxytocin modulates neural circuitry for social cognition and fear in humans. *Journal of neuroscience*, 25(49) :11489–11493, 2005.
- [201] Agatha A Klaauw, Hisham Ziauddeen, Julia M Keogh, Elana Henning, Sekesai Dachi, Paul C Fletcher, and I Sadaf Farooqi. Oxytocin administration suppresses hypothalamic activation in response to visual food cues. *Scientific Reports*, 7(1) :4266, 2017.
- [202] Dorit Kliemann, Isabel Dziobek, Alexander Hatri, Jürgen Baudewig, and Hauke R Heekeren. The role of the amygdala in atypical gaze on emotional faces in autism spectrum disorders. *Journal of Neuroscience*, 32(28) :9469–9476, 2012.
- [203] Ami Klin. Attributing social meaning to ambiguous visual stimuli in higher-functioning autism and asperger syndrome : The social attribution task. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 41(7) :831–846, 2000.
- [204] Ami Klin, Warren Jones, Robert Schultz, Fred Volkmar, and Donald Cohen. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Archives of general psychiatry*, 59(9) :809–816, 2002.
- [205] Kathleen Koenig, Ami Klin, and Robert Schultz. Deficits in social attribution ability in prader-willi syndrome. *Journal of autism and developmental disorders*, 34(5) :573–582, 2004.
- [206] Masayasu Kojima, Hiroshi Hosoda, Yukari Date, Masamitsu Nakazato, Hisayuki Matsuo, and Kenji Kangawa. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 402(6762) :656–660, 1999.
- [207] Krisztina Kovács, Anna Kis, Orsolya Kanizsár, Anna Hernádi, Márta Gácsi, and József Topál. The effect of oxytocin on biological motion perception in dogs (*canis familiaris*). *Animal cognition*, 19(3) :513–522, 2016.
- [208] Katharina V Kriegstein and Anne-Lise Giraud. Distinct functional substrates along the right superior temporal sulcus for the processing of voices. *Neuroimage*, 22(2) :948–955, 2004.
- [209] Marta Kutas and Kara D Federmeier. Thirty years and counting : finding meaning in the n400 component of the event-related brain potential (erp). *Annual review of psychology*, 62 :621–647, 2011.
- [210] Meng-Chuan Lai, Michael V Lombardo, Bhisadev Chakrabarti, and Simon Baron-Cohen. Subgrouping the autism “spectrum” : reflections on dsm-5. *PLoS biology*, 11(4) :e1001544, 2013.
- [211] Kaitlin EW Laidlaw, Tom Foulsham, Gustav Kuhn, and Alan Kingstone. Potential social interactions are important to social attention. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(14) :5548–5553, 2011.
- [212] Oliver Langner, Ron Dotsch, Gijsbert Bijlstra, Daniel HJ Wigboldus, Skyler T Hawk, and AD Van Knippenberg. Presentation and validation of the radboud faces database. *Cognition and emotion*, 24(8) :1377–1388, 2010.

- [213] Marianne Latinus and Pascal Belin. Anti-voice adaptation suggests prototype-based coding of voice identity. *Frontiers in psychology*, 2 :175, 2011.
- [214] Marianne Latinus and Pascal Belin. Human voice perception. *Current Biology*, 21(4) :R143–R145, 2011.
- [215] Marianne Latinus, Phil McAleer, Patricia EG Bestelmeyer, and Pascal Belin. Norm-based coding of voice identity in human auditory cortex. *Current Biology*, 23(12) :1075–1080, 2013.
- [216] Marianne Latinus, Rufin VanRullen, and Margot J Taylor. Top-down and bottom-up modulation in processing bimodal face/voice stimuli. *BMC neuroscience*, 11(1) :36, 2010.
- [217] V Laurier, A Lapeyrade, P Copet, G Demeer, M Silvie, E Bieth, M Coupaye, C Poitou, F Lorenzini, F Labrousse, et al. Medical, psychological and social features in a large cohort of adults with prader–willi syndrome : experience from a dedicated centre in france. *Journal of Intellectual Disability Research*, 59(5) :411–421, 2015.
- [218] Heon-Jin Lee, Abbe H Macbeth, Jerome H Pagani, and W Scott Young 3rd. Oxytocin : the great facilitator of life. *Progress in neurobiology*, 88(2) :127–151, 2009.
- [219] Syann Lee, Serguei Kozlov, Lidia Hernandez, Stormy J Chamberlain, Camilynn I Brannan, Colin L Stewart, and Rachel Wevrick. Expression and imprinting of magel2 suggest a role in prader–willi syndrome and the homologous murine imprinting phenotype. *Human Molecular Genetics*, 9(12) :1813–1819, 2000.
- [220] Siri Leknes, Johan Wessberg, Dan-Mikael Ellingsen, Olga Chelnokova, Håkan Olausson, and Bruno Laeng. Oxytocin enhances pupil dilation and sensitivity to ‘hidden’emotional expressions. *Social cognitive and affective neuroscience*, 8(7) :741–749, 2012.
- [221] Gareth Leng and Nancy Sabatier. Oxytocin—the sweet hormone? *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 28(5) :365–376, 2017.
- [222] David A Leopold and Gillian Rhodes. A comparative view of face perception. *Journal of Comparative Psychology*, 124(3) :233, 2010.
- [223] E Lerer, S Levi, S Salomon, A Darvasi, N Yirmiya, and RP Ebstein. Association between the oxytocin receptor (oxtr) gene and autism : relationship to vineland adaptive behavior scales and cognition. *Molecular psychiatry*, 13(10) :980, 2008.
- [224] Sin Ting Lo, Elbrich Siemensma, Philippe Collin, and Anita Hokken-Koelega. Impaired theory of mind and symptoms of autism spectrum disorder in children with prader–willi syndrome. *Research in developmental disabilities*, 34(9) :2764–2773, 2013.
- [225] Olga L Lopatina, Yulia K Komleva, Yana V Gorina, Raisa Ya Olovyannikova, Lyudmila V Trufanova, Takanori Hashimoto, Tetsuya Takahashi, Mitsuru Kikuchi, Yoshio Minabe, Haruhiro Higashida, et al. Oxytocin and excitation/inhibition balance in social recognition. *Neuropeptides*, 2018.
- [226] Tiffany M Love. Oxytocin, motivation and the role of dopamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 119 :49–60, 2014.
- [227] Akvile Lukoshe, Gerbrich E van den Bosch, Aad van der Lugt, Steven A Kushner, Anita C Hokken-Koelega, and Tonya White. Aberrant white matter microstructure in children and adolescents with the subtype of prader–willi syndrome at high risk for psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 43(5) :1090–1099, 2017.
- [228] Akvile Lukoshe, Tonya White, Marcus N Schmidt, Aad van der Lugt, and Anita C Hokken-Koelega. Divergent structural brain abnormalities between different genetic subtypes of children with prader–willi syndrome. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 5(1) :31, 2013.
- [229] Yina Ma, Simone Shamay-Tsoory, Shihui Han, and Caroline F Zink. Oxytocin and social adaptation : insights from neuroimaging studies of healthy and clinical populations. *Trends in cognitive sciences*, 20(2) :133–145, 2016.

- [230] Katherine E Manning and Anthony J Holland. Puzzle pieces : neural structure and function in prader-willi syndrome. *Diseases*, 3(4) :382–415, 2015.
- [231] Katherine E Manning, Roger Tait, John Suckling, and Anthony J Holland. Grey matter volume and cortical structure in prader-willi syndrome compared to typically developing young adults. *NeuroImage : Clinical*, 17 :899–909, 2018.
- [232] Carine Mantoulan, Pierre Payoux, Gwenaëlle Diene, Mélanie Glattard, Bernadette Rogé, Catherine Molinas, Annick Sevely, Monica Zilbovicius, Pierre Celsis, and Maïthé Tauber. Pet scan perfusion imaging in the prader–willi syndrome : new insights into the psychiatric and social disturbances. *Journal of cerebral blood flow & metabolism*, 31(1) :275–282, 2011.
- [233] Harry McGurk and John MacDonald. Hearing lips and seeing voices. *Nature*, 264(5588) :746, 1976.
- [234] E Meaux, P Gillet, F Bonnet-Brilhault, C Barthélémy, and M Batty. Les anomalies du traitement des émotions faciales dans l’autisme : un trouble de la perception globale. *L’Encéphale*, 37(5) :371–378, 2011.
- [235] Rebecca E Mercer, Erin M Kwolek, Jocelyn M Bischof, Matthijs van Eede, R Mark Henkelman, and Rachel Wevrick. Regionally reduced brain volume, altered serotonin neurochemistry, and abnormal behavior in mice null for the circadian rhythm output gene *magel2*. *American Journal of Medical Genetics Part B : Neuropsychiatric Genetics*, 150(8) :1085–1099, 2009.
- [236] Rebecca E Mercer, Sheldon D Michaelson, Melissa JS Chee, Tanya A Atallah, Rachel Wevrick, and William F Colmers. *Magel2* is required for leptin-mediated depolarization of *pomc* neurons in the hypothalamic arcuate nucleus in mice. *PLoS genetics*, 9(1) :e1003207, 2013.
- [237] Rebecca E Mercer and Rachel Wevrick. Loss of *magel2*, a candidate gene for features of prader-willi syndrome, impairs reproductive function in mice. *PLoS One*, 4(1) :e4291, 2009.
- [238] Andreas Meyer-Lindenberg, Gregor Domes, Peter Kirsch, and Markus Heinrichs. Oxytocin and vasopressin in the human brain : social neuropeptides for translational medicine. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(9) :524, 2011.
- [239] Hamid Meziane, Fabienne Schaller, Sylvian Bauer, Claude Villard, Valery Matarazzo, Fabrice Riet, Gilles Guillon, Daniel Lafitte, Michel G Desarmenien, Maïthé Tauber, et al. An early postnatal oxytocin treatment prevents social and learning deficits in adult mice deficient for *magel2*, a gene involved in prader-willi syndrome and autism. *Biological psychiatry*, 78(2) :85–94, 2015.
- [240] Jeff Miller and Rolf Ulrich. Simple reaction time and statistical facilitation : A parallel grains model. *Cognitive Psychology*, 46(2) :101–151, 2003.
- [241] Jennifer L Miller, Christy H Lynn, Danielle C Driscoll, Anthony P Goldstone, June-Anne Gold, Virginia Kimonis, Elisabeth Dykens, Merlin G Butler, Jonathan J Shuster, and Daniel J Driscoll. Nutritional phases in prader–willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(5) :1040–1049, 2011.
- [242] Jennifer L Miller, Roy Tamura, Merlin G Butler, Virginia Kimonis, Carlos Sulsona, June-Anne Gold, and Daniel J Driscoll. Oxytocin treatment in children with prader–willi syndrome : A double-blind, placebo-controlled, crossover study. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 173(5) :1243–1250, 2017.
- [243] Katja M Milner, Ellen E Craig, Russell J Thompson, Marijcke WM Veltman, N Simon Thomas, Sian Roberts, Margaret Bellamy, Sarah R Curran, Caroline MJ Sporikou, and Patrick F Bolton. Prader-willi syndrome : intellectual abilities and behavioural features by genetic subtype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(10) :1089–1096, 2005.
- [244] Pascal Molenberghs, Ross Cunnington, and Jason B Mattingley. Brain regions with mirror properties : a meta-analysis of 125 human fmri studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1) :341–349, 2012.

- [245] Gregory J Morton, Brendan S Thatcher, Roger D Reidelberger, Kayoko Ogimoto, Tami Wolden-Hanson, Denis G Baskin, Michael W Schwartz, and James E Blevins. Peripheral oxytocin suppresses food intake and causes weight loss in diet-induced obese rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 302(1) :E134–E144, 2011.
- [246] John Morton and Mark H Johnson. Conspic and concern : a two-process theory of infant face recognition. *Psychological review*, 98(2) :164, 1991.
- [247] Timo D Müller, Rubén Nogueiras, Mark L Andermann, Zane B Andrews, SD Anker, Jesús Argente, RL Batterham, SC Benoit, CY Bowers, Fabio Broglio, et al. Ghrelin. *Molecular metabolism*, 4(6) :437–460, 2015.
- [248] Veronika I Müller, Ute Habel, Birgit Derntl, Frank Schneider, Karl Zilles, Bruce I Turetsky, and Simon B Eickhoff. Incongruence effects in crossmodal emotional integration. *Neuroimage*, 54(3) :2257–2266, 2011.
- [249] Françoise Muscatelli, Djoher Nora Abrous, Annick Massacrier, Irène Boccaccio, Michel Le Moal, Pierre Cau, and Harold Cremer. Disruption of the mouse *necdin* gene results in hypothalamic and behavioral alterations reminiscent of the human prader–willi syndrome. *Human Molecular Genetics*, 9(20) :3101–3110, 2000.
- [250] Tamami Nakano, Kyoko Tanaka, Yuuki Endo, Yui Yamane, Takahiro Yamamoto, Yoshiaki Nakano, Haruhisa Ohta, Nobumasa Kato, and Shigeru Kitazawa. Atypical gaze patterns in children and adults with autism spectrum disorders dissociated from developmental changes in gaze behaviour. *Proceedings of the Royal Society of London B : Biological Sciences*, page rspb20100587, 2010.
- [251] Markus F Neumann and Stefan R Schweinberger. N250r and n400 erp correlates of immediate famous face repetition are independent of perceptual load. *Brain research*, 1239 :181–190, 2008.
- [252] Robert G Newcombe. Two-sided confidence intervals for the single proportion : comparison of seven methods. *Statistics in medicine*, 17(8) :857–872, 1998.
- [253] Jason S Nomi and Lucina Q Uddin. Face processing in autism spectrum disorders : from brain regions to brain networks. *Neuropsychologia*, 71 :201–216, 2015.
- [254] Courtenay Frazier Norbury, Jon Brock, Lucy Cragg, Shiri Einav, Helen Griffiths, and Kate Nation. Eye-movement patterns are associated with communicative competence in autistic spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 50(7) :834–842, 2009.
- [255] Kaeko Ogura, Mayumi Shinohara, Kousaku Ohno, and Etsuro Mori. Frontal behavioral syndromes in prader-willi syndrome. *Brain and Development*, 30(7) :469–476, 2008.
- [256] Thomas U Otto, Brice Dassy, and Pascal Mamassian. Principles of multisensory behavior. *Journal of Neuroscience*, 33(17) :7463–7474, 2013.
- [257] Thomas U Otto and Pascal Mamassian. Multisensory decisions : The test of a race model, its logic, and power. *Multisensory Research*, 30(1) :1–24, 2017.
- [258] Olivier Pascalis, Michelle de Haan, and Charles A Nelson. Is face processing species-specific during the first year of life? *Science*, 296(5571) :1321–1323, 2002.
- [259] Olivier Pascalis and David J Kelly. The origins of face processing in humans : Phylogeny and ontogeny. *Perspectives on Psychological Science*, 4(2) :200–209, 2009.
- [260] Olivier Pascalis, Lisa S Scott, David J Kelly, RW Shannon, E Nicholson, M Coleman, and Charles A Nelson. Plasticity of face processing in infancy. *Proceedings of the national academy of sciences*, 102(14) :5297–5300, 2005.
- [261] Silke Paulmann and Sonja A Kotz. Early emotional prosody perception based on different speaker voices. *Neuroreport*, 19(2) :209–213, 2008.
- [262] Kevin A Pelphrey, James P Morris, Gregory McCarthy, and Kevin S LaBar. Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Social cognitive and affective neuroscience*, 2(2) :140–149, 2007.

- [263] Cyril R Pernet and Pascal Belin. The role of pitch and timbre in voice gender categorization. *Frontiers in psychology*, 3 :23, 2012.
- [264] Elizabeth A Phelps and Joseph E LeDoux. Contributions of the amygdala to emotion processing : from animal models to human behavior. *Neuron*, 48(2) :175–187, 2005.
- [265] Ruth CM Philip, Maria R Dauvermann, Heather C Whalley, Katie Baynham, Stephen M Lawrie, and Andrew C Stanfield. A systematic review and meta-analysis of the fmri investigation of autism spectrum disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(2) :901–942, 2012.
- [266] David Pitcher, Vincent Walsh, and Bradley Duchaine. The role of the occipital face area in the cortical face perception network. *Experimental brain research*, 209(4) :481–493, 2011.
- [267] Kate C Plaisted. Reduced generalization in autism : An alternative to weak central coherence. 2015.
- [268] Ferran Pons, Llorenç Andreu, MÒNICA Sanz-Torrent, Lucia Buil-Legaz, and David J Lewkowicz. Perception of audio-visual speech synchrony in spanish-speaking children with and without specific language impairment. *Journal of Child Language*, 40(3) :687–700, 2013.
- [269] Kristin Prehn, Philipp Kazzer, Alexander Lischke, Markus Heinrichs, Sabine C Herpertz, and Gregor Domes. Effects of intranasal oxytocin on pupil dilation indicate increased salience of socioaffective stimuli. *Psychophysiology*, 50(6) :528–537, 2013.
- [270] Paul C Quinn, Joshua Yahr, Abbie Kuhn, Alan M Slater, and Olivier Pascalis. Representation of the gender of human faces by infants : A preference for female. *Perception*, 31(9) :1109–1121, 2002.
- [271] Dinko Relkovic, Christine M Doe, Trevor Humby, Karen A Johnstone, James L Resnick, Anthony J Holland, Jim J Hagan, Lawrence S Wilkinson, and Anthony R Isles. Behavioural and cognitive abnormalities in an imprinting centre deletion mouse model for prader–willi syndrome. *European journal of neuroscience*, 31(1) :156–164, 2010.
- [272] Laurent Renier, Isabel Cuevas, Cécile B Grandin, Laurence Dricot, Paula Plaza, Elodie Lerens, Philippe Rombaux, and Anne G De Volder. Right occipital cortex activation correlates with superior odor processing performance in the early blind. *PLoS One*, 8(8) :e71907, 2013.
- [273] Bruno H Repp and Amandine Penel. Auditory dominance in temporal processing : new evidence from synchronization with simultaneous visual and auditory sequences. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance*, 28(5) :1085, 2002.
- [274] Linda Reus, Machiel Zwarts, Leo A van Vlimmeren, Michel A Willemsen, Barto J Otten, and Maria WG Nijhuis-van der Sanden. Motor problems in prader–willi syndrome : A systematic review on body composition and neuromuscular functioning. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3) :956–969, 2011.
- [275] Constantin Rezlescu, Tirta Susilo, Jeremy B Wilmer, and Alfonso Caramazza. The inversion, part-whole, and composite effects reflect distinct perceptual mechanisms with varied relationships to face recognition. *Journal of Experimental Psychology : Human Perception and Performance*, 43(12) :1961, 2017.
- [276] Gillian Rhodes. Looking at faces : First-order and second-order features as determinants of facial appearance. *Perception*, 42(11) :1179–1199, 2013.
- [277] Gillian Rhodes and David A Leopold. Adaptive norm-based coding of face identity. *The Oxford handbook of face perception*, pages 263–286, 2011.
- [278] Lauren J Rice and Stewart L Einfeld. Cognitive and behavioural aspects of prader–willi syndrome. *Current opinion in psychiatry*, 28(2) :102–106, 2015.
- [279] Lauren J Rice, Jim Lagopoulos, Michael Brammer, and Stewart L Einfeld. Microstructural white matter tract alteration in prader–willi syndrome : A diffusion tensor imaging study. In *American Journal of Medical Genetics Part C : Seminars in Medical Genetics*, volume 175, pages 362–367. Wiley Online Library, 2017.

- [280] Jennifer J Richler, Olivia S Cheung, and Isabel Gauthier. Holistic processing predicts face recognition. *Psychological science*, 22(4) :464–471, 2011.
- [281] James K Rilling, Ashley C DeMarco, Patrick D Hackett, Richmond Thompson, Beate Ditzen, Rajan Patel, and Giuseppe Pagnoni. Effects of intranasal oxytocin and vasopressin on cooperative behavior and associated brain activity in men. *Psychoneuroendocrinology*, 37(4) :447–461, 2012.
- [282] Ulrike Rimmele, Karin Hediger, Markus Heinrichs, and Peter Klaver. Oxytocin makes a face in memory familiar. *Journal of Neuroscience*, 29(1) :38–42, 2009.
- [283] Giacomo Rizzolatti. The mirror neuron system and its function in humans. *Anatomy and embryology*, 210(5-6) :419–421, 2005.
- [284] Giacomo Rizzolatti and Laila Craighero. The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.*, 27 :169–192, 2004.
- [285] Sarina M Rodrigues, Laura R Saslow, Natalia Garcia, Oliver P John, and Dacher Keltner. Oxytocin receptor genetic variation relates to empathy and stress reactivity in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(50) :21437–21441, 2009.
- [286] E Roof, W Stone, W MacLean, ID Feurer, T Thompson, and Merlin G Butler. Intellectual characteristics of prader–willi syndrome : comparison of genetic subtypes. *Journal of Intellectual Disability Research*, 44(1) :25–30, 2000.
- [287] Lars A Ross, Dave Saint-Amour, Victoria M Leavitt, Daniel C Javitt, and John J Foxe. Do you see what i am saying? exploring visual enhancement of speech comprehension in noisy environments. *Cerebral Cortex*, 17(5) :1147–1153, 2006.
- [288] Bruno Rossion. Constraining the cortical face network by neuroimaging studies of acquired prosopagnosia. *Neuroimage*, 40(2) :423–426, 2008.
- [289] Bruno Rossion. Picture-plane inversion leads to qualitative changes of face perception. *Acta psychologica*, 128(2) :274–289, 2008.
- [290] Bruno Rossion. The composite face illusion : A whole window into our understanding of holistic face perception. *Visual Cognition*, 21(2) :139–253, 2013.
- [291] Bruno Rossion and Stéphanie Caharel. Erp evidence for the speed of face categorization in the human brain : Disentangling the contribution of low-level visual cues from face perception. *Vision research*, 51(12) :1297–1311, 2011.
- [292] Bruno Rossion, Laurence Dricot, Anne Devolder, Jean-Michel Bodart, Marc Crommelinck, Beatrice de Gelder, and Richard Zoontjes. Hemispheric asymmetries for whole-based and part-based face processing in the human fusiform gyrus. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(5) :793–802, 2000.
- [293] Bruno Rossion, Laurence Dricot, Rainer Goebel, and Thomas Busigny. Holistic face categorization in higher order visual areas of the normal and prosopagnosic brain : toward a non-hierarchical view of face perception. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4 :225, 2011.
- [294] Bruno Rossion, Isabel Gauthier, M J Tarr, P Despland, Raymond Bruyer, S Linotte, and Marc Crommelinck. The n170 occipito-temporal component is delayed and enhanced to inverted faces but not to inverted objects : an electrophysiological account of face-specific processes in the human brain. *Neuroreport*, 11(1) :69–72, 2000.
- [295] Bruno Rossion and Corentin Jacques. The n170 : understanding the time-course of face perception in the human brain. *The Oxford handbook of ERP components*, pages 115–142, 2011.
- [296] Bruno Rossion, Carrie A Joyce, Garrison W Cottrell, and Michael J Tarr. Early lateralization and orientation tuning for face, word, and object processing in the visual cortex. *Neuroimage*, 20(3) :1609–1624, 2003.
- [297] Julien Rouger, Sébastien Lagleyre, Jean-François Démonet, Bernard Fraysse, Olivier Deguine, and Pascal Barone. Evolution of crossmodal reorganization of the voice area in cochlear-implemented deaf patients. *Human brain mapping*, 33(8) :1929–1940, 2012.

- [298] Juliette Salles, Kuzma Strelnikov, Mantoulan Carine, Thuilleaux Denise, Virginie Laurier, Catherine Molinas, Maithé Tauber, and Pascal Barone. Deficits in voice and multisensory processing in patients with prader-willi syndrome. *Neuropsychologia*, 85 :137–147, 2016.
- [299] Noah J Sasson and Emily W Touchstone. Visual attention to competing social and object images by preschool children with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(3) :584–592, 2014.
- [300] Egemen Savaskan, Rike Ehrhardt, André Schulz, Marc Walter, and Hartmut Schächinger. Post-learning intranasal oxytocin modulates human memory for facial identity. *Psychoneuroendocrinology*, 33(3) :368–374, 2008.
- [301] Christian P Schaaf, Manuel L Gonzalez-Garay, Fan Xia, Lorraine Potocki, Karen W Gripp, Baili Zhang, Brock A Peters, Mark A McElwain, Radoje Drmanac, Arthur L Beaudet, et al. Truncating mutations of magel2 cause prader-willi phenotypes and autism. *Nature genetics*, 45(11) :1405, 2013.
- [302] Sara M Schaafsma, Donald W Pfaff, Robert P Spunt, and Ralph Adolphs. Deconstructing and reconstructing theory of mind. *Trends in cognitive sciences*, 19(2) :65–72, 2015.
- [303] MW Schurgin, J Nelson, S Iida, H Ohira, JY Chiao, and SL Franconeri. Eye movements during emotion recognition in faces. *Journal of vision*, 14(13) :14–14, 2014.
- [304] Matthias Schurz, Joaquim Radua, Markus Aichhorn, Fabio Richlan, and Josef Perner. Fractionating theory of mind : a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 42 :9–34, 2014.
- [305] Stefan R Schweinberger, David Robertson, and Jürgen M Kaufmann. Hearing facial identities. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 60(10) :1446–1456, 2007.
- [306] Philippe G Schyns, Lizann Bonnar, and Frédéric Gosselin. Show me the features! understanding recognition from the use of visual information. *Psychological science*, 13(5) :402–409, 2002.
- [307] Lisa S Scott, Olivier Pascalis, and Charles A Nelson. A domain-general theory of the development of perceptual discrimination. *Current directions in psychological science*, 16(4) :197–201, 2007.
- [308] Atsushi Senju and Mark H Johnson. The eye contact effect : mechanisms and development. *Trends in cognitive sciences*, 13(3) :127–134, 2009.
- [309] Daniel Senkowski, Dave Saint-Amour, Marion Hofle, and John J Foxe. Multisensory interactions in early evoked brain activity follow the principle of inverse effectiveness. *Neuroimage*, 56(4) :2200–2208, 2011.
- [310] Sara Shahrestani, Andrew H Kemp, and Adam J Guastella. The impact of a single administration of intranasal oxytocin on the recognition of basic emotions in humans : a meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 38(10) :1929, 2013.
- [311] Simone G Shamay-Tsoory and Ahmad Abu-Akel. The social salience hypothesis of oxytocin. *Biological psychiatry*, 79(3) :194–202, 2016.
- [312] Nathan A Shapira, Mary C Lessig, Mark H Lewis, Wayne K Goodman, and Daniel J Driscoll. Effects of topiramate in adults with prader-willi syndrome. *American journal on mental retardation*, 109(4) :301–309, 2004.
- [313] Nathan A Shapira, Mary C Lessig, Tanya K Murphy, Daniel J Driscoll, and Wayne K Goodman. Topiramate attenuates self-injurious behaviour in prader-willi syndrome. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 5(2) :141–145, 2002.
- [314] Gordon M Shepherd. Smell images and the flavour system in the human brain. *Nature*, 444(7117) :316, 2006.
- [315] Sarah Shultz, Ami Klin, and Warren Jones. Inhibition of eye blinking reveals subjective perceptions of stimulus salience. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(52) :21270–21275, 2011.

- [316] Francesca Simion, Elisa Di Giorgio, Irene Leo, and Lara Bardi. The processing of social stimuli in early infancy : from faces to biological motion perception. In *Progress in brain research*, volume 189, pages 173–193. Elsevier, 2011.
- [317] Margje Sinnema, Harm Boer, Philippe Collin, Marian A Maaskant, Kees EP van Roozendaal, Constance TRM Schrande-Stumpel, and Leopold MG Curfs. Psychiatric illness in a cohort of adults with prader-willi syndrome. *Research in developmental disabilities*, 32(5) :1729–1735, 2011.
- [318] Margje Sinnema, Marian A Maaskant, Henny van Schrojenstein Lantman-de Valk, I Caroline van Nieuwpoort, Madeleine L Drent, Leopold MG Curfs, Constance TRM Schrande-Stumpel, et al. Physical health problems in adults with prader-willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 155(9) :2112–2124, 2011.
- [319] Sarah A Smathers, Jacquelyn G Wilson, and Michael A Nigro. Topiramate effectiveness in prader-willi syndrome. *Pediatric Neurology*, 28(2) :130–133, 2003.
- [320] Eric L Smith, Marcia Grabowecky, and Satoru Suzuki. Auditory-visual crossmodal integration in perception of face gender. *Current Biology*, 17(19) :1680–1685, 2007.
- [321] Marie L Smith, Garrison W Cottrell, Frédéric Gosselin, and Philippe G Schyns. Transmitting and decoding facial expressions. *Psychological science*, 16(3) :184–189, 2005.
- [322] Marie L Smith, Frédéric Gosselin, and Philippe G Schyns. Measuring internal representations from behavioral and brain data. *Current Biology*, 22(3) :191–196, 2012.
- [323] Y Soudry, C Lemogne, D Malinvaud, S-M Consoli, and P Bonfils. Olfactory system and emotion : common substrates. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 128(1) :18–23, 2011.
- [324] Leslie L Speer, Anne E Cook, William M McMahon, and Elaine Clark. Face processing in children with autism : Effects of stimulus contents and type. *Autism*, 11(3) :265–277, 2007.
- [325] Emma D Spikol, Caroline E Laverriere, Maya Robnett, Gabriela Carter, Erin Wolfe, and Eric Glasgow. Zebrafish models of prader-willi syndrome : Fast track to pharmacotherapeutics. *Diseases*, 4(1) :13, 2016.
- [326] Johannes EA Stauder, Harm Boer, Rolf HA Gerits, Anke Tummers, Joyce Whittington, and Leopold MG Curfs. Differences in behavioural phenotype between parental deletion and maternal uniparental disomy in prader-willi syndrome : an erp study. *Clinical Neurophysiology*, 116(6) :1464–1470, 2005.
- [327] Michael Q Steinman, Natalia Duque-Wilckens, and Brian C Trainor. Complementary neural circuits for divergent effects of oxytocin : social approach versus social anxiety. *Biological psychiatry*, 2018.
- [328] Ryan A Stevenson, Justin K Siemann, Brittany C Schneider, Haley E Eberly, Tiffany G Woynaroski, Stephen M Camarata, and Mark T Wallace. Multisensory temporal integration in autism spectrum disorders. *Journal of Neuroscience*, 34(3) :691–697, 2014.
- [329] Yu Sun, Rich Olson, Michelle Horning, Neali Armstrong, Mark Mayer, and Eric Gouaux. Mechanism of glutamate receptor desensitization. *Nature*, 417(6886) :245, 2002.
- [330] DF Swaab. Prader-willi syndrome and the hypothalamus. *Acta Paediatrica*, 86(S423) :50–54, 1997.
- [331] Donna Tafreshi, Joseph J Thompson, and Timothy P Racine. An analysis of the conceptual foundations of the infant preferential looking paradigm. *Human Development*, 57(4) :222–240, 2014.
- [332] Henri Tajfel, John C Turner, William G Austin, and Stephen Worchel. An integrative theory of intergroup conflict. *Organizational identity : A reader*, pages 56–65, 1979.
- [333] James W Tanaka and Andrew Sung. The “eye avoidance” hypothesis of autism face processing. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(5) :1538–1552, 2016.

- [334] Maïthé Tauber, Françoise Conte Auriol, Pierre Moulin, Catherine Molinas, Véronique Delagnes, and Jean Pierre Salles. Hyperghrelinemia is a common feature of prader-willi syndrome and pituitary stalk interruption : a pathophysiological hypothesis. *Hormone Research in Paediatrics*, 62(1) :49–54, 2004.
- [335] Maïthé Tauber, Kader Boulanouar, Gwenaëlle Diene, Sophie Çabal-Berthoumieu, Virginie Ehlinger, Pascale Fichaux-Bourin, Catherine Molinas, Sandy Faye, Marion Valette, Jeanne Pourrinet, et al. The use of oxytocin to improve feeding and social skills in infants with prader-willi syndrome. *Pediatrics*, page e20162976, 2017.
- [336] Maïthe Tauber, Gwenaëlle Diene, Emmanuelle Mimoun, Sophie Çabal-Berthoumieu, Carine Mantoulan, Catherine Molinas, F Muscatelli, and Jean Pierre Salles. Prader-willi syndrome as a model of human hyperphagia. In *How Gut and Brain Control Metabolism*, volume 42, pages 93–106. Karger Publishers, 2014.
- [337] Maïthé Tauber, Gwenaëlle Diènea, Mélanie Glattard, and Eric Bieth. Le syndrome de prader-willi. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 9(4) :251–258, 2006.
- [338] Maïthe Tauber, Carine Mantoulan, Pierre Copet, Joseba Jauregui, Genevieve Demeer, Gwenaëlle Diene, Bernadette Rogé, Virginie Laurier, Virginie Ehlinger, Catherine Arnaud, et al. Oxytocin may be useful to increase trust in others and decrease disruptive behaviours in patients with prader-willi syndrome : a randomised placebo-controlled trial in 24 patients. *Orphanet journal of rare diseases*, 6(1) :47, 2011.
- [339] Maïthé Tauber, Denise Thuilleaux, and Éric Bieth. Le syndrome de prader-willi en 2015. *médecine/sciences*, 31(10) :853–860, 2015.
- [340] MJ Taylor, M Batty, and RJ Itier. The faces of development : a review of early face processing over childhood. *Journal of cognitive neuroscience*, 16(8) :1426–1442, 2004.
- [341] Peter Thompson. Margaret thatcher : a new illusion. *Perception*, 1980.
- [342] Denise Thuilleaux, Virginie Laurier, Pierre Copet, Julie Tricot, Geneviève Demeer, Fabien Mourre, Maïthé Tauber, and Joseba Jauregi. A model to characterize psychopathological features in adults with prader-willi syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(1) :41–47, 2018.
- [343] Ting-Fen Tsai, Yong-hui Jiang, Jan Bressler, Dawna Armstrong, and Arthur L Beaudet. Paternal deletion from snrpn to ube3a in the mouse causes hypotonia, growth retardation and partial lethality and provides evidence for a gene contributing to prader-willi syndrome. *Human molecular genetics*, 8(8) :1357–1364, 1999.
- [344] Doris Y Tsao and Winrich A Freiwald. What’s so special about the average face? *Trends in cognitive sciences*, 10(9) :391–393, 2006.
- [345] Mirko Uljarevic and Antonia Hamilton. Recognition of emotions in autism : a formal meta-analysis. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(7) :1517–1526, 2013.
- [346] Jos Nicolaas Van Der Geest, Chantal Kemner, Marinus N Verbaten, and Herman Van Engeland. Gaze behavior of children with pervasive developmental disorder toward human faces : a fixation time study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43(5) :669–678, 2002.
- [347] Frank Van Overwalle and Kris Baetens. Understanding others’ actions and goals by mirror and mentalizing systems : a meta-analysis. *Neuroimage*, 48(3) :564–584, 2009.
- [348] Monica Castro Varela, Fernando Kok, N Setian, CA Kim, and CP Koiffmann. Impact of molecular mechanisms, including deletion size, on prader-willi syndrome phenotype : study of 75 patients. *Clinical genetics*, 67(1) :47–52, 2005.
- [349] Argiro Vatakis, Asif A Ghazanfar, and Charles Spence. Facilitation of multisensory integration by the “unity effect” reveals that speech is special. *Journal of Vision*, 8(9) :14–14, 2008.
- [350] Argiro Vatakis and Charles Spence. Crossmodal binding : Evaluating the “unity assumption” using audiovisual speech stimuli. *Perception & psychophysics*, 69(5) :744–756, 2007.

- [351] Argiro Vatakis and Charles Spence. Evaluating the influence of the ‘unity assumption’ on the temporal perception of realistic audiovisual stimuli. *Acta Psychologica*, 127(1) :12–23, 2008.
- [352] Alexa H Veenema. Toward understanding how early-life social experiences alter oxytocin-and vasopressin-regulated social behaviors. *Hormones and behavior*, 61(3) :304–312, 2012.
- [353] Marijcke WM Veltman, Ellen E Craig, and Patrick F Bolton. Autism spectrum disorders in prader–willi and angelman syndromes : a systematic review. *Psychiatric genetics*, 15(4) :243–254, 2005.
- [354] Brian N Verdine, Georgene L Troseth, Robert M Hodapp, and Elisabeth M Dykens. Strategies and correlates of jigsaw puzzle and visuospatial performance by persons with prader-will syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 113(5) :343–355, 2008.
- [355] Alexandros N Vgontzas, Edward O Bixler, Anthony Kales, Anthony Centurione, Peter K Rogan, Maria Mascari, and Antonio Vela-Bueno. Daytime sleepiness and rem abnormalities in prader-will syndrome : Evidence of generalized hypoarousal. *International Journal of Neuroscience*, 87(3-4) :127–139, 1996.
- [356] Luca Vismara, Marianna Romei, Manuela Galli, Angelo Montesano, Gabriele Baccalaro, Marcello Crivellini, and Graziano Grugni. Clinical implications of gait analysis in the rehabilitation of adult patients with " prader-will" syndrome : a cross-sectional comparative study (" prader-will" syndrome vs matched obese patients and healthy subjects). *Journal of neuroengineering and rehabilitation*, 4(1) :14, 2007.
- [357] Stefan Vogt, Giovanni Buccino, Afra M Wohlschläger, Nicola Canessa, N Jon Shah, Karl Zilles, Simon B Eickhoff, Hans-Joachim Freund, Giacomo Rizzolatti, and Gereon R Fink. Prefrontal involvement in imitation learning of hand actions : effects of practice and expertise. *Neuroimage*, 37(4) :1371–1383, 2007.
- [358] Katharina Von Kriegstein and Anne-Lise Giraud. Implicit multisensory associations influence voice recognition. *PLoS biology*, 4(10) :e326, 2006.
- [359] Patrik Vuilleumier and Gilles Pourtois. Distributed and interactive brain mechanisms during emotion face perception : evidence from functional neuroimaging. *Neuropsychologia*, 45(1) :174–194, 2007.
- [360] Mark T Wallace and Ryan A Stevenson. The construct of the multisensory temporal binding window and its dysregulation in developmental disabilities. *Neuropsychologia*, 64 :105–123, 2014.
- [361] Robert M Walley and MDC Donaldson. An investigation of executive function abilities in adults with prader–willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 49(8) :613–625, 2005.
- [362] Linyan Wang, Jun Li, Mei Shuang, Tianlan Lu, Ziqi Wang, Tian Zhang, Weihua Yue, Meixiang Jia, Yanyan Ruan, Jing Liu, et al. Association study and mutation sequencing of genes on chromosome 15q11-q13 identified gabrg3 as a susceptibility gene for autism in chinese han population. *Translational psychiatry*, 8(1) :152, 2018.
- [363] Takamitsu Watanabe, Osamu Abe, Hitoshi Kuwabara, Noriaki Yahata, Yosuke Takano, Norichika Iwashiro, Tatsunobu Natsubori, Yuta Aoki, Hidemasa Takao, Yuki Kawakubo, et al. Mitigation of sociocommunicational deficits of autism through oxytocin-induced recovery of medial prefrontal activity : a randomized trial. *JAMA psychiatry*, 71(2) :166–175, 2014.
- [364] Rebecca Watson, Marianne Latinus, Takao Noguchi, Oliver Garrod, Frances Crabbe, and Pascal Belin. Crossmodal adaptation in right posterior superior temporal sulcus during face–voice emotional integration. *Journal of Neuroscience*, 34(20) :6813–6821, 2014.
- [365] Laura Jean Wells, Steven Mark Gillespie, and Pia Rotshtein. Identification of emotional facial expressions : effects of expression, intensity, and sex on eye gaze. *PLoS one*, 11(12) :e0168307, 2016.
- [366] Scott R Wersinger, Jennifer L Temple, Heather K Caldwell, and W Scott Young 3rd. Inactivation of the oxytocin and the vasopressin (avp) 1b receptor genes, but not the avp 1a receptor

- gene, differentially impairs the Bruce effect in laboratory mice (*Mus musculus*). *Endocrinology*, 149(1) :116–121, 2007.
- [367] J Whittington and T Holland. Recognition of emotion in facial expression by people with Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(1) :75–84, 2011.
- [368] Joyce Whittington, A Holland, T Webb, J Butler, D Clarke, and H Boer. Cognitive abilities and genotype in a population-based sample of people with Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 48(2) :172–187, 2004.
- [369] Joyce Whittington and Anthony Holland. Neurobehavioral phenotype in Prader–Willi syndrome. In *American Journal of Medical Genetics Part C : Seminars in Medical Genetics*, volume 154, pages 438–447. Wiley Online Library, 2010.
- [370] Joyce Whittington and Anthony Holland. Cognition in people with Prader–Willi syndrome : Insights into genetic influences on cognitive and social development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 72 :153–167, 2017.
- [371] Thomas V Wiecki, Imri Sofer, and Michael J Frank. Hddm : hierarchical Bayesian estimation of the drift-diffusion model in Python. *Frontiers in Neuroinformatics*, 7 :14, 2013.
- [372] KA Woodcock, C Oliver, and GW Humphreys. The relationship between specific cognitive impairment and behaviour in Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 55(2) :152–171, 2011.
- [373] Kate A Woodcock, Glyn W Humphreys, and Chris Oliver. Dorsal and ventral stream mediated visual processing in genetic subtypes of Prader–Willi syndrome. *Neuropsychologia*, 47(12) :2367–2373, 2009.
- [374] Kate A Woodcock, Chris Oliver, and Glyn W Humphreys. Task-switching deficits and repetitive behaviour in genetic neurodevelopmental disorders : data from children with Prader–Willi syndrome chromosome 15 q11–q13 deletion and boys with fragile X syndrome. *Cognitive Neuropsychology*, 26(2) :172–194, 2009.
- [375] Kenichi Yamada, Hitoshi Matsuzawa, Makoto Uchiyama, Ingrid L Kwee, and Tsutomu Nakada. Brain developmental abnormalities in Prader–Willi syndrome detected by diffusion tensor imaging. *Pediatrics*, 118(2) :e442–e448, 2006.
- [376] Galit Yovel and Pascal Belin. A unified coding strategy for processing faces and voices. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(6) :263–271, 2013.
- [377] Paul J Zak, Angela A Stanton, and Sheila Ahmadi. Oxytocin increases generosity in humans. *PLoS one*, 2(11) :e1128, 2007.
- [378] David H Zald and Jose V Pardo. Emotion, olfaction, and the human amygdala : amygdala activation during aversive olfactory stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(8) :4119–4124, 1997.
- [379] J Zarccone, D Napolitano, C Peterson, J Breidbord, S Ferraioli, M Caruso-Anderson, L Holsen, MG Butler, and T Thompson. The relationship between compulsive behaviour and academic achievement across the three genetic subtypes of Prader–Willi syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 51(6) :478–487, 2007.
- [380] Romi Zäske, Verena G Skuk, Jürgen M Kaufmann, and Stefan R Schweinberger. Perceiving vocal age and gender : An adaptation approach. *Acta Psychologica*, 144(3) :583–593, 2013.
- [381] Jerzy Zieba, Jac Kee Low, Louise Purtell, Yue Qi, Lesley Campbell, Herbert Herzog, and Tim Karl. Behavioural characteristics of the Prader–Willi syndrome related biallelic Snord116 mouse model. *Neuropeptides*, 53 :71–77, 2015.
- [382] Monica Zilbovicius, Isabelle Meresse, Nadia Chabane, Francis Brunelle, Yves Samson, and Nathalie Boddaert. Autism, the superior temporal sulcus and social perception. *Trends in Neurosciences*, 29(7) :359–366, 2006.

## **Résumé en Français**

Le syndrome de Prader-Willi (SPW) est un syndrome génétique rare qui touche 1 naissance sur 20 000 en France dont les deux origines génétiques les plus fréquentes sont la délétion de la région 15q11q12 du chromosome 15 paternel et la disomie maternelle. Ce syndrome est marqué par une hypotonie néonatale, puis au cours du développement, apparaissent l'hyperphagie, les troubles de la satiété et des troubles comportementaux. Sur le plan social, ces patients ont des interactions sociales atypiques, faisant référence à celles décrites dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Dans le SPW, les données concernant les troubles du comportement et les troubles des interactions sociales sont rares. Il est détaillé que ces patients ont des déficits de reconnaissance des émotions et des signatures cérébrales en réponse aux visages atypiques. Néanmoins, beaucoup de processus de traitement des signaux sociaux restent encore inexplorés.

Cette thèse permet d'apporter de nouvelles données sur les processus de traitement des voix et des visages qui pourraient être altérés dans le SPW. Nous avons développé un ensemble complet de tests comportementaux simples qui visent à étudier le traitement des voix et des visages. Nous avons démontré que les patients avec un SPW avaient une lenteur motrice et perceptive. De plus, nous relevons un déficit de traitement des visages, mais qui n'est pas généralisable aux voix. Selon nous, les déficits présents sur le traitement des visages, pourraient provenir d'un trouble dans la perception globale et dans l'unification de plusieurs sources d'informations entre-elles, faisant référence à la cohérence centrale. Enfin, nous avons montré que globalement, les patients avec une disomie souffrent de troubles sociaux plus sévères que les patients avec une délétion.

Par ailleurs, un versant thérapeutique est développé avec l'administration d'ocytocine (OT) chez les enfants et les adultes avec un SPW. L'OT a, au cours des dernières années, fait l'objet d'un vif intérêt pour les populations ayant des troubles des interactions sociales. Ce versant thérapeutique permettra d'étudier les effets à long terme de l'OT sur des enfants et les potentiels bénéfiques d'un traitement sur les comportements alimentaires et sociaux.

## **Résumé en Anglais**

Prader-Willi syndrome (PWS) is a rare genetic syndrome affecting around 1 in 20,000 births in France. The two most frequent genetic origins are either a deletion in the 15q11q12 region on the paternal chromosome 15 or maternal uniparental disomy. This syndrome is easily identified through hypotonia and feeding difficulties observed at birth; then marked by hyperphagia, a constant sensation of hunger and behavioural difficulties that appear in time. From a social point of view, these patients present with atypical social interactions, similar to those reported in autism spectrum disorder (ASD). In PWS, very little research has been done concerning the behavioural and social interaction difficulties observed.

Previous research has shown that these patients have deficits in recognizing emotions as well as atypical cortical signatures in response to faces. Nonetheless, an unexplored gap remains regarding how social signals are treated and analyzed.

This thesis brings new data on potentially altered vocal and facial treatment processes in PWS. We developed a completed battery of behavioural tests aiming to study how voices and faces are processed. We demonstrated that patients with PWS have slower motor and perceptive skills. Furthermore, we identified a facial processing deficit that is not present for voiced. We suggest that the facial processing deficits observed could originate from a global perception deficit and the unification of several sources of information, thereby relating to the central coherence.

Finally, we showed that patients with a maternal disomy suffered from more severe social interaction difficulties than patients presenting with a deletion. Additionally, a therapeutic axis will be developed with the administration of oxytocin in children and adults with PWS. Oxytocin, over these past few years, has gained renewed interest for individuals with social interaction deficits. This therapeutic axis will allow us to study the long-term effects of oxytocin on children and the potential benefits of a treatment on the social and feeding behaviours.