



**HAL**  
open science

# Etudes comportementale et électrophysiologique de la mémoire dans les troubles du spectre de l'autisme

Pierre Desaunay

► **To cite this version:**

Pierre Desaunay. Etudes comportementale et électrophysiologique de la mémoire dans les troubles du spectre de l'autisme. Psychologie. Normandie Université, 2019. Français. NNT : 2019NORMC051 . tel-03078933

**HAL Id: tel-03078933**

**<https://theses.hal.science/tel-03078933>**

Submitted on 17 Dec 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.



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité PSYCHOLOGIE**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Etudes comportementale et électrophysiologique de la mémoire dans les troubles du spectre de l'autisme**

**Présentée et soutenue par  
Pierre DESAUNAY**

**Thèse soutenue publiquement le 16/12/2019  
devant le jury composé de**

M. MATHIEU HAINSELIN	Maître de conférences HDR, Université Amiens Picardie Jules Verne	Rapporteur du jury
M. PASCAL HOT	Professeur des universités, Université de Chambéry	Rapporteur du jury
Mme FREDRIQUE BONNET-BRILHAULT	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Tours François Rabelais	Président du jury
M. FABIAN GUENOLE	Maître de conférences, praticien hosp., Université Caen Normandie	Membre du jury
Mme BÉRENGÈRE GUILLERY-GIRARD	Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. JEAN-MARC BALEYTE	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Marne la Vallée Paris Est	Co-directeur de thèse

**Thèse dirigée par BÉRENGÈRE GUILLERY-GIRARD et JEAN-MARC BALEYTE,  
Neuropsychologie cognitive et neuroanatomie fonctionnelle de la mémoire humaine**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE





## Remerciements,

*En premier lieu, je tiens à remercier M. Pascal Hot et M. Mathieu Hainselin pour avoir accepté d'être rapporteurs de ce travail de thèse, ainsi que Mme Frédérique Bonnet-Brilhault et M. Fabian Guénoles pour leur participation au jury.*

*Mes remerciements s'adressent ensuite à mes directeurs de thèse, Mme Bérengère Guillery-Girard et M. Jean-Marc Baleyte, et à Francis Eustache qui m'accueille dans son laboratoire depuis quelques années déjà. Merci Bérengère pour tout le travail d'encadrement.*

*Je tiens ensuite à remercier les collègues qui ont travaillé sur les données d'imagerie du protocole MEMTA, Patrice Clochon et Franck Doidy, et les collègues statisticiens Anaïs Briant et le Professeur Jean-Jacques Parienti pour leur travail sur la méta-analyse, ainsi que les collègues psychologues et pédopsychiatres ayant participé au protocole MEMTA ; merci aux participants et à leur famille pour leur contribution à ces différentes recherches.*

*Merci aux ami.e.s de Caen et Rouen pour les moments de décompression durant ces années de thèse.*

*Enfin, mes remerciements s'adressent à ma famille, les parents, les frères, belle-sœur, neveux et nièce.*



## TABLE DES MATIERES

Table des matières.....	3
Introduction générale.....	5
Chapitre1. l'Autisme : approche clinique, cognitive et physiopathologique.....	7
1. Historique, évolution nosographique.....	7
2. Diagnostic clinique.....	8
3. Epidémiologie.....	8
4. Etiopathogénie des TSA.....	9
5. Théories cognitives de l'autisme.....	10
5.1. Dysfonctionnement exécutif (Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991).....	10
5.2. Déficit de cognition sociale et de théorie de l'esprit (Baron-Cohen, Leslie, & Frith, 1985).....	11
5.3. Défaut de cohérence centrale (Frith, 1996).....	11
5.4. Modèle de traitement des informations complexes (Minschew, Goldstein, & Siegel, 1997).....	11
6. Connectivité et dysconnectivité cérébrale dans les TSA.....	12
6.1. Bases neurales de la connectivité.....	13
6.2. Moyens d'étude de la connectivité cérébrale.....	14
7. Hypothèses physiopathologiques de la dysconnectivité dans les TSA.....	15
7.1. Anomalies à l'échelle microscopique.....	15
7.2. Anomalies à l'échelle mésoscopique.....	16
8. Dysconnectivité cérébrale et signes cliniques de l'autisme : 1 <sup>er</sup> article.....	18
Chapitre 2. La mémoire dans l'Autisme.....	21
1. Modèles théoriques de la mémoire humaine.....	21
1.1. Dissociation entre mémoire à court terme (MCT) et mémoire à long terme (MLT).....	21
1.2. Mémoire de travail.....	21
1.3. Dissociation entre mémoire procédurale et mémoire déclarative.....	22
1.4. Dissociation entre mémoire épisodique (ME) et mémoire sémantique (MS).....	22
1.5. Modèles architecturaux de la mémoire humaine.....	23
2. Particularités mnésiques des TSA, liens avec les modèles cognitifs.....	24
2.1. Mémoire et dysfonctionnement exécutif.....	25
2.2. Mémoire et difficultés de théorie de l'esprit.....	25
2.3. Défaut de cohérence centrale.....	26
2.4. Modèle de traitement complexe des informations.....	26
2.5. Hypothèse du support de la tâche.....	27
3. Méta-analyse de la mémoire dans les TSA.....	27
3.1. Objectifs.....	27

3.2.	Méthodologie .....	28
3.3.	Résultats et discussion .....	30
3.4.	Conclusion de la méta-analyse sur la MCT et la MLT épisodique dans les TSA .....	35
Chapitre 3.	La mémoire prospective dans les TSA .....	93
1.	La mémoire prospective .....	93
2.	La mémoire prospective dans les TSA .....	94
2.1.	Altérations de la MP Time-Based.....	94
2.2.	Controverses sur la MP Event-Based .....	94
3.	Etude de la mémoire prospective <i>time-based</i> et <i>event-based</i> .....	95
3.1.	Objectifs .....	95
3.2.	Méthodologie .....	96
3.3.	Résultats et discussion .....	97
3.4.	Conclusion sur l'étude de la MP dans les TSA.....	98
Chapitre 4.	Corrélat électrophysiologiques de la mémoire associative.....	117
1.	Mémoire et potentiels évoqués dans l'autisme.....	117
2.	La mémoire associative en EEG : étude chez des adultes au développement typique .....	121
2.1.	Objectifs .....	123
2.2.	Méthodologie .....	123
2.3.	Résultats et discussion .....	124
3.	La mémoire associative en EEG : étude dans les TSA.....	136
3.1.	Objectifs .....	136
3.2.	Méthodologie .....	138
3.3.	Résultats et discussion .....	138
3.4.	Conclusion sur la mémoire associative et Perspectives .....	139
Discussion et conclusion générales.....		161
BIBLIOGRAPHIE.....		163
Annexe .....		178

La mémoire est une fonction cognitive majeure, permettant les apprentissages et les résultats académiques ; c'est aussi le support de nos souvenirs personnels, associés au développement de l'identité. Les premières descriptions cliniques de l'autisme ont pointé les particularités du fonctionnement mnésique des individus avec autisme.

Au-delà de la caractérisation clinique ou neuropsychologique du fonctionnement mnésique, l'enjeu actuel résiderait en l'identification des capacités mnésique diminuées ou préservées des individus avec autisme, afin de mieux cibler leurs besoins et compétences pour les accompagner dans leur fonctionnement quotidien. Cette thèse n'a ni les moyens ni la prétention de répondre à ces attentes, mais, souhaitons-le, permettra d'y apporter une contribution.

Cette thèse comporte quatre chapitres, présentant cinq articles. Dans le 1<sup>er</sup> chapitre, nous présentons un récapitulatif des données cliniques et cognitives associées à la théorie de la dysconnectivité cérébrale, et une revue de la littérature publiée dans une revue francophone (en annexe). Dans le 2<sup>ème</sup> chapitre, nous présentons les résultats d'une méta-analyse portant sur la mémoire à court terme et la mémoire épisodique à long terme dans l'autisme. Dans le 3<sup>ème</sup> chapitre, nous présentons les résultats d'une étude en mémoire prospective. Enfin, dans le 4<sup>ème</sup> chapitre, nous présentons des données électrophysiologiques, d'une étude de validation chez des individus au développement typique, puis des données préliminaires chez des individus avec autisme.



## **Liste des abréviations**

ADI: Autism Diagnostic Interview

ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule

CIM: Classification Internationale des Maladies

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DT: Développement Typique

EEG: Électroencéphalographie

FN400: Frontal Negativity

HFA: autisme de haut niveau (*High Functioning Autism*)

LPC: Late Positive Component

MCT: Mémoire à Court Terme

MLT: Mémoire à Long Terme

MP: Mémoire Prospective

TSA: Troubles du Spectre de l'Autisme

### 1. HISTORIQUE, EVOLUTION NOSOGRAPHIQUE

Le terme « autisme », dérivé du grec « *autos* » qui signifie « *soi* », est introduit en psychiatrie en 1911 par le psychiatre Eugen Bleuler pour décrire l'un des symptômes de base de la schizophrénie, correspondant à l'isolement social et au repli sur soi. Ce terme est repris par Léo Kanner (1943/1968) pour décrire 11 cas d'enfants présentant un ensemble de symptômes particuliers définissant ce qu'il nomme « des troubles autistiques innés du contact affectif », associant l'isolement et les troubles du contact affectif, les difficultés de compréhension et de langage, et un désir obsessionnel d'immuabilité entraînant des actes répétitifs, stéréotypés, et intolérance au changement. Il remarque leur excellentes capacités mnésiques "*the children's memory was phenomenal*" (p. 245), qu'il identifie dans plusieurs domaines "*the excellent memory for events of several years before, the phenomenal rote memory for poems and names and the precise recollection of complex patterns and sequences*" (p. 247). En 1944, Hans Asperger décrit des enfants présentant les mêmes types de troubles mais avec de meilleures performances intellectuelles et un développement du langage plus précoce et mieux adapté.

La Classification Internationale des Maladies (CIM-10) définit aujourd'hui l'autisme comme un trouble sévère et durable du développement qui se manifeste dès la petite enfance (avant trois ans), par des perturbations des interactions sociales, de la communication, et par des comportements restreints, répétitifs, et stéréotypés. Cette définition devrait être révisée prochainement dans la CIM-11. Concernant le DSM-IV, il regroupait auparavant sous l'appellation « trouble envahissant du développement », cinq troubles différents (troubles autistiques, syndrome de Rett, syndrome d'Asperger, trouble désintégratif de l'enfance, et trouble envahissant du développement non spécifié). Pour rendre compte de cette variabilité clinique et du niveau de sévérité, le DSM-5 (American Psychiatric association, 2013) utilise le terme de « troubles du spectre de l'autisme » (TSA), intégré aux troubles neuro-développementaux. Les critères diagnostiques des TSA dans le DSM-5 regroupent deux dimensions : 1-les déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés, et 2-le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités. Cette définition dimensionnelle, est complétée par un niveau de sévérité selon le niveau de l'aide requise.

L'autisme à haut niveau de fonctionnement (en anglais HFA "*High-functioning autism*"), regroupe les individus avec autisme sans déficit intellectuel (c'est-à-dire quotient intellectuel > 70) ; le

syndrome d'Asperger se caractérise par un ensemble de symptômes touchant notamment aux interactions sociales et aux centres d'intérêt. Les sujets présentant ces formes d'autisme constituent généralement la majorité des participants des études de neuropsychologie et neurosciences de l'autisme.

## 2. DIAGNOSTIC CLINIQUE

En fonction de l'âge d'apparition des premiers symptômes, on distingue : "*early onset*" (apparition des premiers signes avant 14 mois dans 60% des cas), et "*late onset*" (apparition des premiers signes après 24 mois, ou régression dans 25 à 30% des cas) (Bryson et *al.*, 2007; Thurm et *al.*, 2018). En effet, tous les enfants avec autisme ne présentent pas de troubles dès leur 1<sup>ère</sup> année de vie. Les marqueurs les plus robustes à 18 mois sont associés à des difficultés « de l'engagement social » (réponse aux prénoms, contact visuel, sourire social, partage du plaisir et des intérêts), de la communication non verbale (pointer, gestes symboliques), et du comportement (intérêts restreints, comportements répétitifs, jeux sensori-moteurs). Au cours de la 2<sup>ème</sup> année de vie, les signes les plus spécifiques sont les anomalies dans le développement de l'attention conjointe, et le retard de langage (compréhension, expression). L'absence de babillage, de pointage proto-déclaratif à 12 mois, l'absence de mots isolés à 16 mois, l'absence d'association de mots à 24 mois, et la perte du langage ou d'une compétence sociale doivent faire suspecter le diagnostic (Dawson, 2008).

Le diagnostic de l'autisme est clinique. Les principaux outils d'aide au diagnostic sont l'ADI (*Autism Diagnostic Interview*, Rutter & Le Couteur, 2003) et l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*, Lord et *al.*, 2000). L'ADI consiste en un entretien semi-structuré d'environ deux heures avec les parents, et permet une évaluation qualitative et quantitative des symptômes, pour des enfants de 4 ans et plus. Les trois domaines symptomatiques sont explorés : interactions sociales réciproques, communication et langage, comportements répétitifs et stéréotypés. L'ADOS est une échelle de l'observation de l'enfant semi-structurée plaçant l'enfant dans une situation standardisée de jeu nécessitant un temps de passation d' ½ h à ¾ h, et un enregistrement vidéo.

## 3. EPIDEMIOLOGIE

Une méta-analyse de Fombonne, Quirke, & Hagen (2009), portant sur 47 études soit cinq millions de participants, a estimé la prévalence à 12,7 pour 10 000 en population générale. Cette étude a aussi montré une corrélation significative entre le taux de prévalence et l'année de publication, attestant d'une augmentation de la prévalence. Le sex-ratio est estimé à 3 à 4 garçons pour une fille

(revu à 3:1, Loomes et *al.*, 2017), et 14 garçons pour une fille dans le syndrome d'Asperger ; il existe un retard mental associé dans 40 à 70% des cas, une association avec l'épilepsie dans 30% des cas, et dans 10% des cas, le syndrome autistique est syndromique (neurologique, génétique, ou métabolique). Elsabbagh et *al.* (2012) ont estimé la prévalence mondiale des TSA à 62/10 000. Ces chiffres correspondent aux données françaises, puisque la HAS, dans son rapport de 2010, avançait une prévalence estimée pour l'ensemble des TSA à 6 à 7 pour 1000 personnes de moins de 20 ans. Plusieurs études rapportent une augmentation de la prévalence dans l'autisme depuis une dizaine d'années ou plus (Dawson, 2013 ; Nevison et *al.*, 2018 ; Zahorodny et *al.*, 2014), liée à un meilleur repérage et à un diagnostic plus précoce, à un élargissement des critères diagnostiques ; certaines études suggèrent aussi l'aggravation des facteurs environnementaux (par exemple la pollution de l'air, Dawson 2018).

#### 4. ETIOPATHOGENIE DES TSA

Le lien entre causalité génétique et autisme est un fait consensuel depuis la démonstration de l'héritabilité élevée de l'autisme à partir d'études de jumeaux ; l'autisme a une composante génétique et épigénétique complexe et élevée (Ramaswami & Geschwind, 2018 ; Shailesh et *al.*, 2016 ; Waye & Cheng, 2018). Des facteurs de risque familiaux sont identifiés (âge parental élevé, niveau d'études supérieur, migration - le fait d'avoir une mère née à l'étranger- Sandin et *al.*, 2012 ; Wang et *al.*, 2017) ainsi que des facteurs environnementaux (exposition maternelle à des toxiques – valproate – et polluants pendant la grossesse, Lam et *al.*, 2016). Un deuxième type de facteurs environnementaux concerne les complications périnatales (hypertension gravidique, diabète gestationnel, pré-éclampsie, présentation par le siège, hémorragies, césarienne), et les facteurs d'adversité concernant le bébé (prématurité, souffrance précoce, petit poids de naissance, hyper-bilirubinémie, score d'Apgar bas – Gardener et *al.*, 2011).

Cohen (2012) a proposé un modèle étiopathogénique de l'autisme englobant le développement du cerveau au niveau intra-utérin et post-natal précoce tenant compte des périodes de réorganisation de l'architecture du cerveau, en partant de la prolifération neuronale et de la migration neuronale, en passant par la prolifération gliale, la formation des synapses et leur réorganisation (figure 1). Il suggère que les facteurs de risque génétiques associés à l'autisme sont tous les facteurs qui vont avoir un effet sur le développement et la maturation cérébrale précoce, et que les facteurs pré, péri, et néonataux, ont les mêmes effets. Ces facteurs de risque aboutissent à une trajectoire neuro-développementale altérée, dont l'autisme est l'expression clinique.

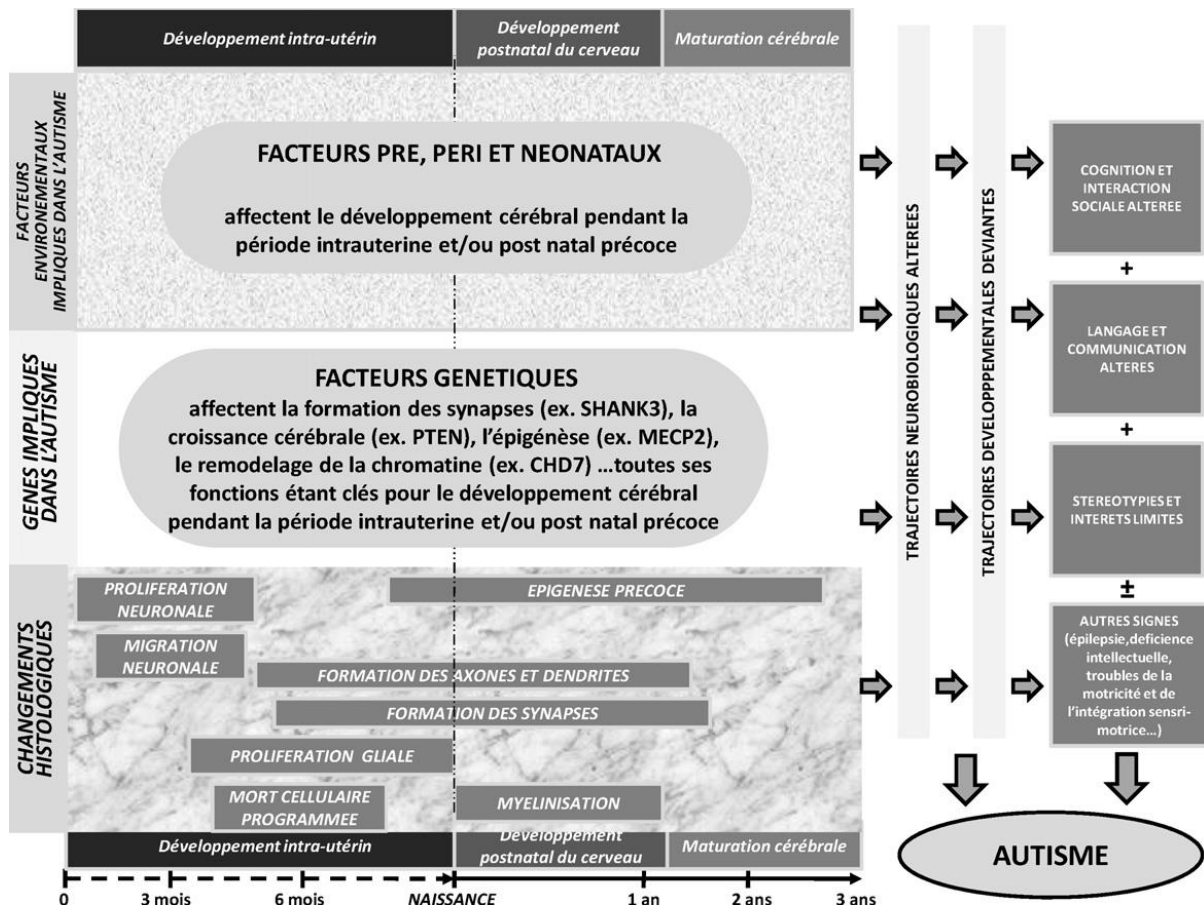


Figure 1. Modèle multifactoriel probabiliste de l'étiopathogénie de l'autisme (Cohen, 2012)

## 5. THEORIES COGNITIVES DE L'AUTISME

La psychopathologie cognitive constitue un niveau d'analyse intermédiaire entre les niveaux clinique et neurobiologique. Des théories différentes, liées aux aspects cliniques dans les domaines sociaux et non sociaux ont été proposées :

### 5.1. DYSFONCTIONNEMENT EXECUTIF (OZONOFF, PENNINGTON, & ROGERS, 1991)

De manière générale, le terme de fonctions exécutives correspond à un ensemble complexe de mécanismes cognitifs qui permettent d'organiser, de contrôler, et de planifier des actions, afin de faciliter l'adaptation du sujet à des situations nouvelles, notamment lorsque les actions routinières, c'est-à-dire les habiletés cognitives sur-apprises, ne peuvent suffire (Gilbert & Burgess, 2008). Des études chez les patients cérébrolésés puis en neuroimagerie chez des individus sains ont montré une implication principale des régions frontales et préfrontales dans le fonctionnement exécutif.

Dans l'autisme, l'hypothèse d'un trouble des fonctions exécutives a été proposée compte tenu

du parallèle entre certains comportements autistiques et certains symptômes de patients fronto-lésés (ex. comportements répétitifs et stéréotypés dans les TSA, et les persévérations chez certains patients fronto-lésés ; Damasio, 1987 ; troubles de la planification dans ces deux populations). Deux méta-analyses récentes ont identifié des déficits homogènes des fonctions exécutives dans les TSA (mémoire de travail verbale et spatiale, flexibilité mentale, fluence, planification, et inhibition) avec une taille d'effet modérée (Demetriou et *al.*, 2018; Lai et *al.*, 2017).

---

#### 5.2. DEFICIT DE COGNITION SOCIALE ET DE THEORIE DE L'ESPRIT (BARON-COHEN, LESLIE, & FRITH, 1985)

Cette hypothèse suppose que les problèmes de socialisation et de communication dans les TSA sont dus à un déficit spécifique en théorie de l'esprit (ToM pour *Theory of mind*), qui correspond à la capacité d'attribuer des états mentaux aux autres. Baron-Cohen et *al.* (1985) ont démontré que les enfants avec TSA présentent des performances déficitaires au test de fausses croyances dit de « Sally et Anne », test le plus reconnu de ToM, comparés aux enfants au développement typique (DT) qui réussissent dès l'âge de, trois ou quatre ans.

---

#### 5.3. DEFAUT DE COHERENCE CENTRALE (FRITH, 1996)

Cette théorie fait référence à un « style » de traitement de l'information plutôt qu'à un déficit. Les individus avec TSA montreraient des difficultés à en extraire les invariants et donc la signification globale des situations.

Cette théorie a été à plusieurs reprises remaniée : initialement Frith (1996) a proposé qu'il s'agissait d'un biais en faveur du traitement des caractéristiques locales de l'information, puis l'auteur a mis l'accent sur le défaut d'intégration de l'information. Par exemple, les individus avec autisme ont des performances supérieures dans des tâches requérant le traitement des caractéristiques élémentaires du stimulus plutôt que son traitement configural (Booth & Happé, 2018). Connexe à cette théorie, le modèle de biais perceptif suggère un traitement de l'information davantage orienté vers les détails et les informations de bas-niveau (Booth & Happé, 2010 ; Happé & Booth, 2008).

---

#### 5.4. MODELE DE TRAITEMENT DES INFORMATIONS COMPLEXES (MINSHEW, GOLDSTEIN, & SIEGEL, 1997)

Ce modèle suppose un déficit sélectif dans le traitement des informations complexes alors que le traitement des informations simples est préservé. Minsheiw, Goldstein, & Siegel (1997) ont identifié, chez de jeunes adultes avec TSA, des déficits dans les habiletés motrices, les épreuves complexes de

mémoire et langage et de raisonnement, alors que les performances dans les tâches d'attention, tâches simples de mémoire et de langage, et visuo-spatiales, étaient préservées. Les auteurs concluent que les résultats ne sont pas attribuables à un retard mental, et suggèrent que le traitement sensoriel ou les fonctions cognitives sont compromises quand le traitement de l'information excède les capacités cognitives, à cause d'une quantité trop importante d'informations et/ou de temps nécessaire pour les traiter.

Williams, Goldstein, & Minshew (2006) ont répliqué leurs résultats chez des enfants avec TSA, mettant en évidence des difficultés dans les tests explorant le contrôle moteur, des tâches complexes de langage et de mémoire, et aussi la perception sensorielle, par opposition à des performances préservées dans les mêmes domaines avec du matériel plus simple.

Plus les informations sont complexes, et plus elles doivent être intégrées depuis les aires corticales « de bas niveau » (postérieures, permettant le traitement sensoriel élémentaire) vers les aires corticales « de haut niveau » (frontales et préfrontales sous-tendant les fonctions cognitives complexes - langage, raisonnement, socialisation...). Ce modèle de traitement des informations complexes permet d'introduire les principes d'intégration de l'information et de connectivité cérébrale.

Les premières études en imagerie structurelle dans l'autisme ont mis en évidence des anomalies du sillon temporal supérieur (ex. Boddaert et *al.*, 2004), et une réduction du volume du corps calleux (reviewé dans Frazier et *al.*, 2015). Ces particularités structurelles du corps calleux ont été associées à une diminution de la connectivité antéropostérieure et interhémisphérique dans les TSA (ex Just et *al.*, 2007).

## 6. CONNECTIVITE ET DYSCONNECTIVITE CEREBRALE DANS LES TSA

La première formulation de la théorie de la dysconnectivité, par Just et *al.* (2004), fait référence à un « hypofonctionnement » des réseaux neuronaux dans l'autisme, suggérant que l'autisme « est un trouble cognitif et neurobiologique marqué et causé par une diminution de l'intégration au sein des circuits cérébraux, résultant en un déficit d'intégration de l'information à l'échelle neurale et cognitive ». Ainsi, les déficits cognitifs observés dans les TSA seraient plus susceptibles de se manifester lorsque la tâche demande une intégration à un haut niveau de complexité, indépendamment du domaine de la tâche, ce qui rejoint la théorie avancée par Minshew et Goldstein sur le défaut de traitement des informations complexes.

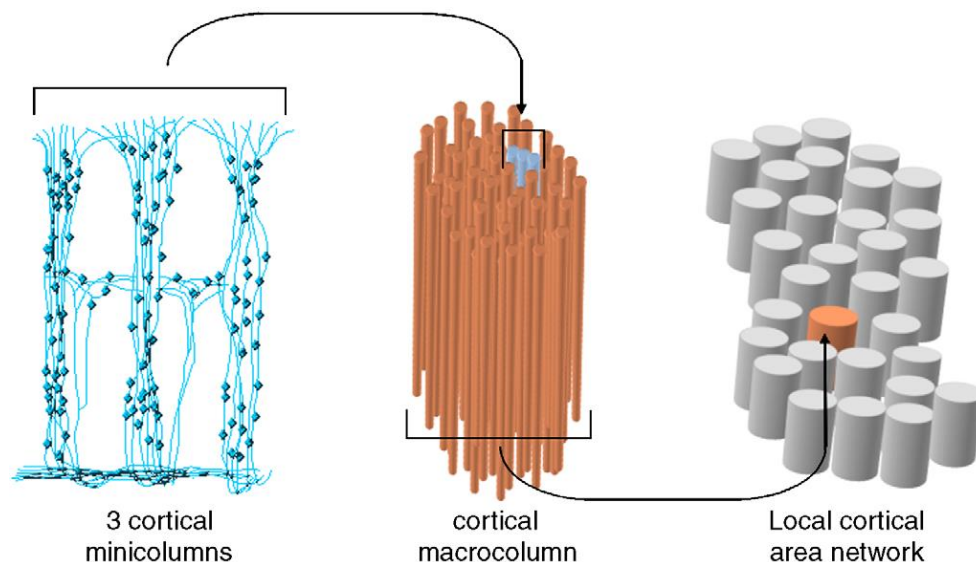
---

## 6.1. BASES NEURALES DE LA CONNECTIVITE

Le modèle de Friston (1994) a initialement défini trois niveaux de connectivité : la connectivité anatomique (connexions synaptiques entre neurones proches, et connexions éloignées entre neurones connectés par des fibres de substance blanche), la connectivité fonctionnelle (dépendance temporelle entre des patterns d'activation neuronale, pour des régions cérébrales spatialement éloignées), et la connectivité effective (influence qu'un système neural exerce sur un autre, causalité des activations cérébrales).

La connectivité anatomique et fonctionnelle s'exerce à trois niveaux de contrôle. À l'échelle microscopique, se trouve le neurone et la manière dont il transmet l'information *via* ses connexions synaptiques. Plusieurs types de synapses organisent la connectivité du neurone : la convergence (rôle de fusion de l'information), la divergence (diffusion de l'information), la réciprocité (maintien de l'information sur le temps), inhibition latérale (impliquée dans la suppression des réponses neuronales concurrentes), et les projections topographiques (permettent le relai rapide de l'information).

À l'échelle mésoscopique, de l'ordre de plusieurs centaines de micromètres, se trouvent les minicolonnes et macrocolonnes corticales (figure 2). Les colonnes représentent des circuits locaux de neurones, générant une connectivité locale : plusieurs minicolonnes (à gauche) s'organisent en macrocolonnes (au milieu), qui à leur tour, s'organise en un réseau local (à droite).



**Figure 2. Organisation en colonnes du néocortex (Bressler & Tognoli, 2006).**

À l'échelle macroscopique, de résolution millimétrique, se trouvent les régions cérébrales



ségrégées, qui s'associent à des fonctions cérébrales spécifiques en fonction de leurs localisations, et exercent une connectivité inter-régionale (figure 2 : connections anatomiques de substance blanche).

Le principe de ségrégation fonctionnelle réfère à l'existence de neurones spécialisés, ayant des propriétés fonctionnelles communes, organisés en populations de neurones distinctes au sein d'aires corticales. Les aires cytoarchitectoniques de Brodmann (1909) correspondent à ce principe de ségrégation. On identifie environ 50 régions corticales qui se distinguent par leur architecture neuronale. Les neurones, minicolonnes et macrocolonnes à l'intérieur de ces régions, ont des propriétés et fonctions voisines.

Du principe de ségrégation fonctionnelle émerge le principe de spécialisation fonctionnelle, puisque les régions ayant une cytoarchitecture différente ont aussi des rôles fonctionnels différents, c'est-à-dire sont spécialisées dans certains types de traitement de l'information. L'exemple le plus marquant de spécialisation fonctionnelle est l'homonculus de Penfield (1950). Le principe de ségrégation définit des régions cérébrales avec des fonctions distinctes, l'interaction entre ces régions cérébrales définit le principe d'intégration fonctionnelle, au sein de réseaux fonctionnels cérébraux. Ces réseaux cérébraux sont des ensembles de régions distribuées sur le cerveau, qui interagissent lors de la réalisation d'une tâche.

---

## 6.2. MOYENS D'ETUDE DE LA CONNECTIVITE CEREBRALE

- ❖ **Connectivité anatomique en IRM de diffusion ou DTI (*Diffusion Tensor Imaging*)** : permet d'étudier la microstructure d'un tissu à partir du mouvement des molécules d'eau.
- ❖ **Connectivité fonctionnelle en IRM fonctionnelle (fMRI)** : l'IRM fonctionnelle (IRMf) repose sur l'effet BOLD (*Blood Oxygenation Level Dependant*). La connectivité fonctionnelle entre deux régions activées est évaluée par la corrélation temporelle entre les activations cérébrales de ces deux régions, grâce au coefficient de Pearson.
- ❖ **Connectivité fonctionnelle en EEG et MEG** : l'EEG et la MEG permettent d'enregistrer les activités électromagnétiques du cerveau. La connectivité fonctionnelle en EEG et MEG est estimée par la synchronie entre deux populations de neurones qui déchargent à la même gamme de fréquence, et en même temps.

### 7.1. ANOMALIES A L'ECHELLE MICROSCOPIQUE

#### ❖ Modèle de l'AMP cyclique

Le modèle de l'AMPc dans les TSA dérive de l'étude du syndrome de l'X fragile, l'une des premières causes de retard mental congénital, dont la prévalence est estimée à 1 pour 2000 à 4000 hommes et 1 pour 4000 à 8000 femmes (Tsiouris & Brown, 2004). Le syndrome de l'X fragile est aussi la première cause d'autisme syndromique, dont la comorbidité varie en fonction des études entre 7% (Loesch et *al.*, 2007) et 30% (Kelly, 2008). L'adénosine monophosphate cyclique ou AMPc agit en tant que second messenger, qui conduit en intracellulaire le message des neurotransmetteurs. La comorbidité de l'X fragile et de l'autisme a fait discuter un déficit commun de la cascade de l'AMPc. Plusieurs auteurs ont effectivement documenté des taux bas dans le syndrome de l'X fragile, mais chez les individus avec TSA les niveaux d'AMPc sanguin et dans le LCR sont plus élevés, faisant discuter des processus de compensation (Kelley et *al.*, 2008). Les déficits dans la cascade de l'AMPc se répercuteraient au niveau microscopique dans le défaut de transmission du signal synaptique. La production cérébrale d'AMPc est aussi influencée par les opioïdes et le valproate.

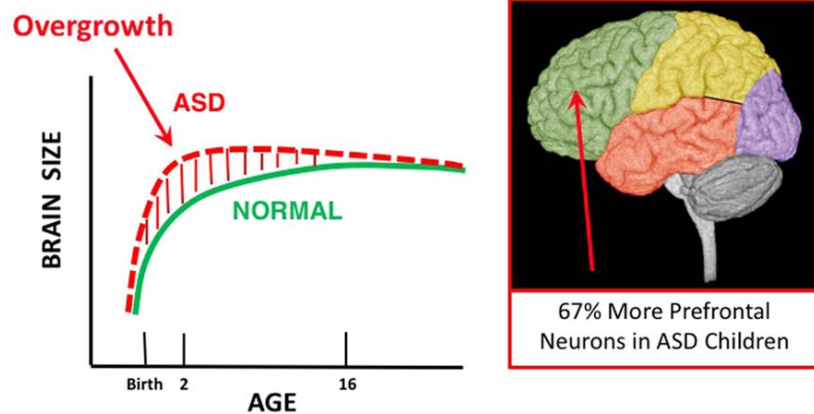
#### ❖ Les théories valproate, et du « monde intense »

Le modèle valproate a été proposé par Markram & Markram (2010) puis Favre, Markram, & Markram (2019) d'après des modèles murins d'autisme. L'administration d'acide valproïque à des rats (Markram et al, 2008) a montré des comportements de peur amplifiés, associés à une hyper-mnésie, suggérant que leur environnement pouvait être émotionnellement aversif et mémorisé excessivement. La théorie du « monde intense » suppose qu'un fonctionnement cérébral augmenté est le cœur de l'autisme, générant une perception, attention, et des capacités mnésiques augmentés. L'environnement est alors perçu par les individus comme trop intense et aversif, conduisant aux symptômes autistiques du retrait social et en communication.

#### ❖ Macrocéphalie et anomalies à l'échelle microscopique (figure 3)

Selon Courchesne et *al.* (2019), un excès de neurones pyramidaux serait la cause de l'augmentation de périmètre crânien chez les enfants ultérieurement diagnostiqués avec TSA, qui génèrerait un défaut dans la mise en place de la connectivité anatomique. La connectivité locale et à courte distance serait augmentée, au détriment de la connectivité à longue distance. Un excès de

cellules pyramidales dans les cortex frontal et préfrontal, où la « sur-croissance » cérébrale apparaît maximale dans les premières années de vie des enfants avec TSA, va produire un déséquilibre excitation/inhibition neuronale (Rubenstein & Merzenich, 2003), altérant la connectivité locale.

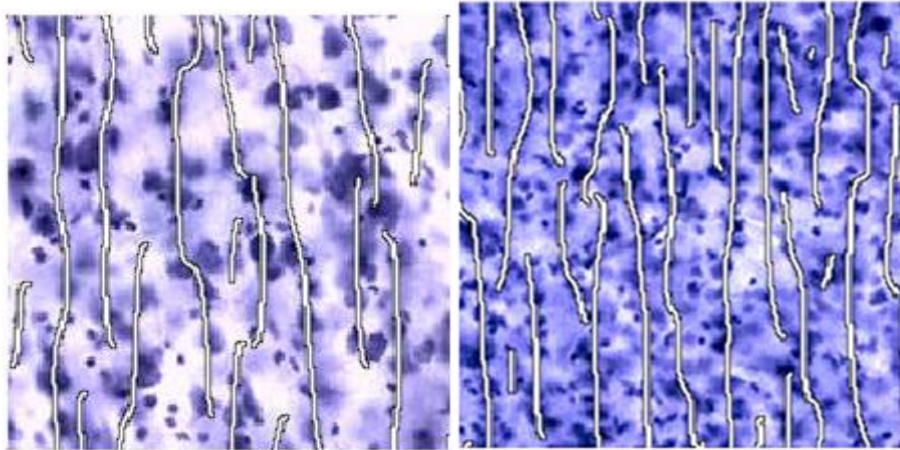


**Figure 3. Volume cérébral en fonction de l'âge chez les individus avec TSA comparés aux individus avec développement typique. (Courchesne et al., 2019).**

---

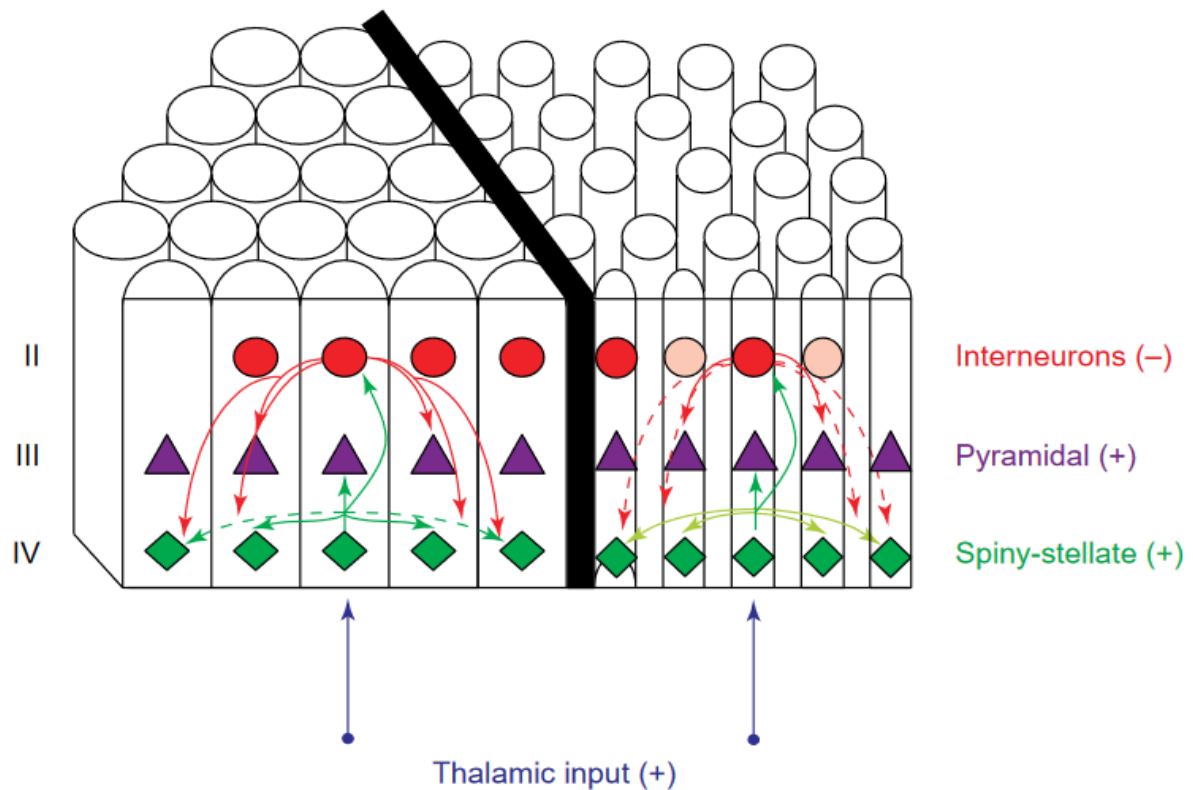
## 7.2. ANOMALIES A L'ECHELLE MESOSCOPIQUE

La connectivité à l'échelle mésoscopique est générée par les mini-colonnes, qui correspondent à l'architecture cellulaire des régions du néocortex chez toutes les espèces de mammifères. Ces mini-colonnes sont constituées de neurones de projection pyramidaux excitateurs, et d'interneurones GABAergiques inhibiteurs qui modulent les inputs et outputs pyramidaux. L'étude anatomopathologique de cerveaux dans les TSA (figure 4) montre des mini-colonnes réduites en taille mais augmentées en nombre, d'où une impression de densité cellulaire accrue (Casanova, Buxhoeveden, & Gomez, 2003).



**Figure 4. Anomalies des minicolonnes dans l'Autisme. Réduction de taille des minicolonnes chez les individus avec TSA (à droite) par rapport aux sujets sans TSA (à gauche). Les minicolonnes sont délimitées au trait. (Casanova et al, 2006).**

Ces anomalies mésoscopiques seraient liées au nombre d'interneurones GABAergiques diminué dans les minicolonnes (Levitt, Eagleson, & Powell, 2004). Chez les individus au développement typique (TD pour *Typically Developing*, à gauche sur la figure 5), chaque mini-colonne fonctionne comme une unité fonctionnelle, avec des neurones stellaires excitateurs (en vert) et des interneurones inhibiteurs (en rouge), qui reçoivent des inputs sensoriels thalamiques (flèches bleues), intégrant l'information au sein des mini-colonnes et latéralement. Les interneurones GABAergiques inhibiteurs ont des projections descendantes vers les neurones pyramidaux (en violet, figure 5) et stellaires (en vert). Une inhibition latérale (lignes vertes pointillées) va moduler la précision du traitement de l'information, en régulant l'input excitateur thalamique, et provenant des mini-colonnes adjacentes. Dans l'autisme (à droite sur la figure), la diminution des interneurones va générer une excitabilité corticale excessive et moins contrôlée, entravant le traitement de l'information.



**Figure 5. Schématisation de la balance entre l'excitation et inhibition au sein des minicolonnes, chez un individu au développement typique (à gauche) et dans l'autisme (à droite) (Levitt et al, 2004).**

## 8. DYSCONNECTIVITE CEREBRALE ET SIGNES CLINIQUES DE L'AUTISME : 1<sup>ER</sup> ARTICLE

Dans l'article figurant en annexe, nous rapportons une revue de la littérature des études interprétant les signes cliniques de l'autisme (triade) au regard de la théorie de la dysconnectivité cérébrale (Desaunay, P., Guérolé, F., Eustache, F., Baleyte, J. M., & Guillery-Girard, B., *Revue de Neuropsychologie*, 2014).

D'autres études ont depuis apporté des arguments supplémentaires sur les liens entre les difficultés de langage dans les TSA et l'hypothèse de la dysconnectivité cérébrale. Gabrielsen et al. (2018) ont mis en évidence, chez des enfants (7 – 17 ans) avec autisme dit de « bas niveau » (faible niveau de langage), une diminution de la connectivité inter-hémisphérique et intra-réseau (réseaux par défaut, attentionnel, et auditif), associée à une augmentation de la connectivité entre les réseaux par défaut et attentionnel, suggérant, chez ces enfants, que les réseaux cérébraux permettant le langage sont peu ségrégués et peu intégrés.

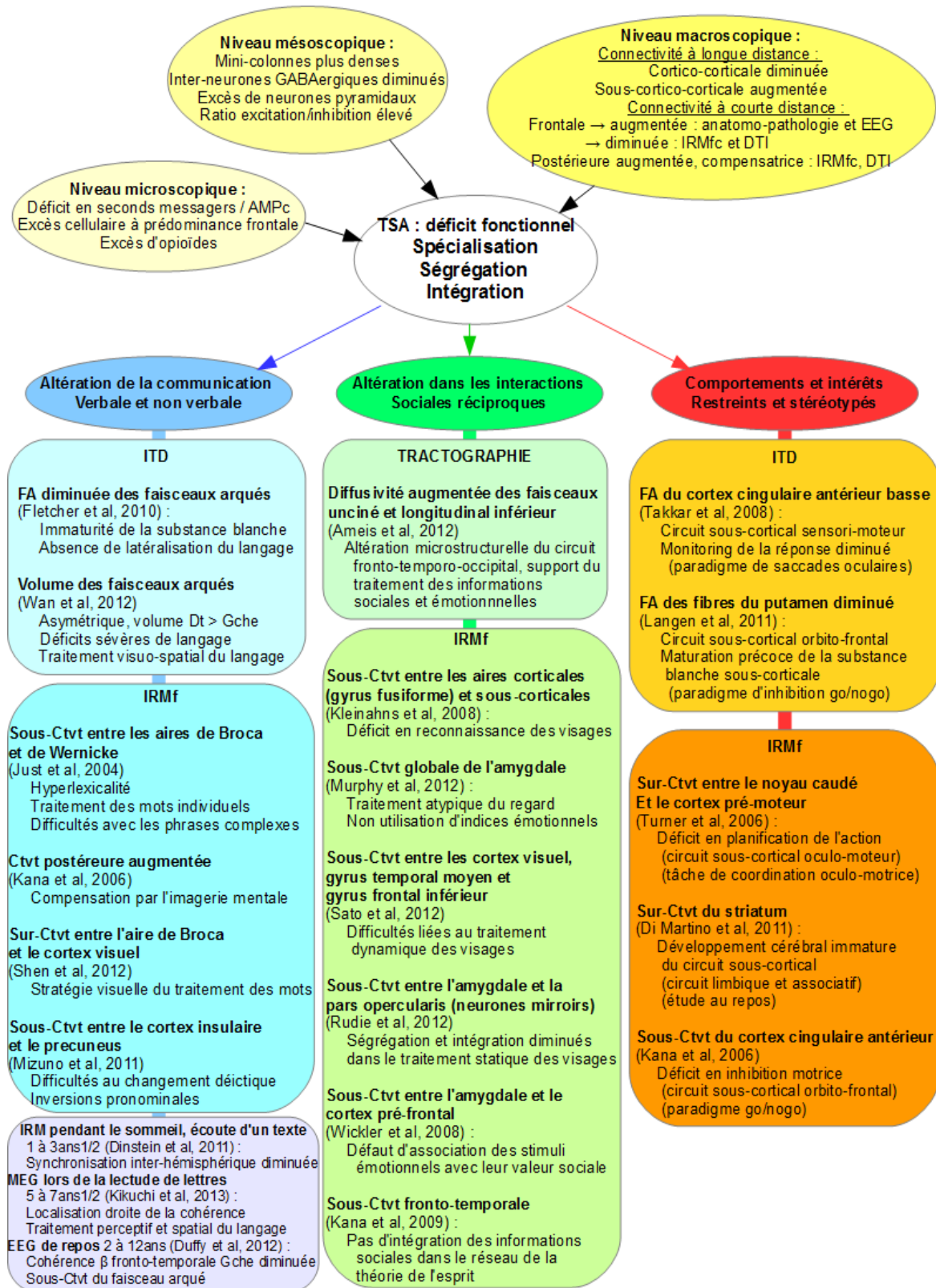


Figure 6. Anomalies de connectivité à l'échelle micro, méso, et macroscopique, et les principaux résultats d'études de connectivité expliquant les symptômes cardinaux des TSA (Ctvt: connectivité)



### 1. MODELES THEORIQUES DE LA MEMOIRE HUMAINE

La mémoire permet l'encodage, le stockage, et la récupération d'informations multimodales (visuelles, auditives, olfactives, tactiles, etc.). L'encodage de l'information peut être réalisé de manière intentionnelle ou incidente. Le stockage peut être de durée variable, de moins d'une minute (dans la mémoire à court terme) jusqu'à des décennies (mémoire à long terme). Enfin, la récupération peut s'effectuer de différentes manières : rappel libre (aucun indice de récupération), rappel indicé (certaines informations présentées à l'encodage le sont aussi lors de la récupération, par ex. le nom d'une catégorie sémantique pour une liste de mots sémantiquement associés), ou reconnaissance (les informations encodées sont présentées à nouveau lors de la récupération).

Le développement des modèles de mémoire en neuropsychologie s'est appuyé initialement sur des données cliniques (patients amnésiques HM et KC par exemple) pour montrer des dissociations entre compétences mnésiques altérées et conservées. Nous présenterons ici quelques dissociations en rapport avec les systèmes de mémoire étudiés dans cette thèse.

---

#### 1.1. DISSOCIATION ENTRE MEMOIRE A COURT TERME (MCT) ET MEMOIRE A LONG TERME (MLT)

Atkinson & Shiffrin (1971) ont initialement proposé une distinction entre mémoire à court terme (MCT) et mémoire à long terme (MLT). Ce modèle propose que la MCT a une capacité de stockage limitée, son rôle étant essentiellement de maintenir temporairement disponibles des informations pour résoudre une tâche donnée ; cette modalité préfigure le modèle de mémoire de travail qui sera proposé par Alan Baddeley. Ces informations seraient ensuite transmises en MLT, ce qui permettrait à l'individu de rappeler ces mêmes informations à partir de l'un des deux systèmes.

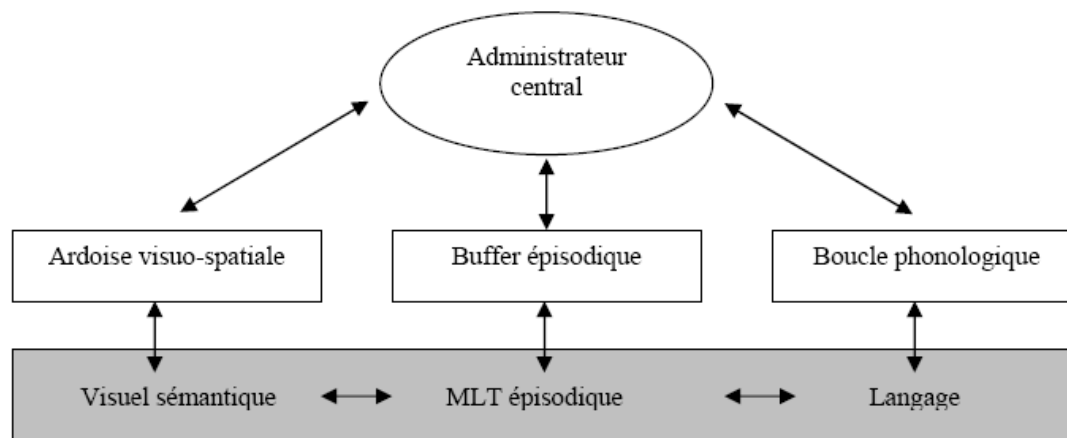
---

#### 1.2. MEMOIRE DE TRAVAIL

La mémoire de travail est une évolution du concept de MCT, qui permet un maintien temporaire associé à la manipulation de l'information. Le modèle de Baddeley & Hitch (1974) de la mémoire de travail distingue trois composantes : (1) la boucle phonologique, associée au maintien et à la manipulation d'informations phonologiques / auditives ; (2) le calepin visuo-spatial associée au maintien et à la manipulation d'informations visuelles ; et (3) l'administrateur central, qui correspond



au processus attentionnel de contrôle et de coordination, qui intègre les informations des deux premiers sous-systèmes et les met en relation avec les connaissances stockées en MLT. Dans une version révisée du modèle de mémoire de travail, Baddeley (2000) ajoute (4) le *buffer* (tampon) épisodique, qui permet le stockage et la manipulation par l'administrateur central des informations issues des deux sous-systèmes et de la MLT (figure 7).



**Figure 7. Modèle de la Mémoire de Travail Baddeley (2000).**

---

### 1.3. DISSOCIATION ENTRE MEMOIRE PROCEDURALE ET MEMOIRE DECLARATIVE

Cohen & Squire (1980) proposent une dichotomie entre mémoire procédurale et mémoire déclarative. La mémoire procédurale correspond à un système relativement indépendant et s'exprime dans l'action ; les informations qu'elle contient sont peu représentables et non verbalisables. Au contraire, les informations stockées en mémoire déclarative sont de nature représentationnelle, verbalisables, et sont accessibles à la conscience. Ces représentations correspondent à des connaissances générales de type sémantique (« Paris, capitale de la France ») ou bien spécifiques épisodiques (événement autobiographique situé dans un contexte temporo-spatial précis).

---

### 1.4. DISSOCIATION ENTRE MEMOIRE EPISODIQUE (ME) ET MEMOIRE SEMANTIQUE (MS)

Tulving (1972) propose initialement la distinction entre mémoire épisodique (ME) et mémoire sémantique (MS). Ces systèmes de mémoire renverraient à des états de conscience différents lors de la récupération. La conscience noétique, permettant d'avoir une conduite introspective sur le monde, est associée à la mémoire sémantique. La récupération en mémoire sémantique s'appuie

généralement sur un sentiment de familiarité. La conscience autoéotique permettrait au sujet de prendre conscience de sa propre identité et de son inscription dans le temps (passé, présent, et futur) ; cet état de conscience est associé à la mémoire épisodique, et le processus de récupération qui y est associé est la récollection, qui s'accompagne d'un « voyage mental dans le temps ».

---

## 1.5. MODELES ARCHITECTURAUX DE LA MEMOIRE HUMAINE

### ❖ **Modèle mono-hiérarchique de Tulving (1995)**

Le modèle SPI (*Serial Parallel Independent*, figure 8) (Tulving, 1995) propose une organisation architecturale comprenant 5 systèmes de mémoire : L'encodage est « sériel », c'est-à-dire que l'information est encodée depuis les plus bas niveaux vers les plus hauts. Le stockage « parallèle » permettrait un stockage des informations dans les différents sous-systèmes, et la récupération « indépendante » permettrait une récupération de l'information par le(s) système(s) mnésique(s) concerné(s) sans le recours aux autres systèmes. Dans ce modèle figure le système de représentation perceptive qui opère à un niveau pré-sémantique (avant l'accès à la signification), est de nature non consciente, et sous-tendrait les effets d'amorçage perceptif.

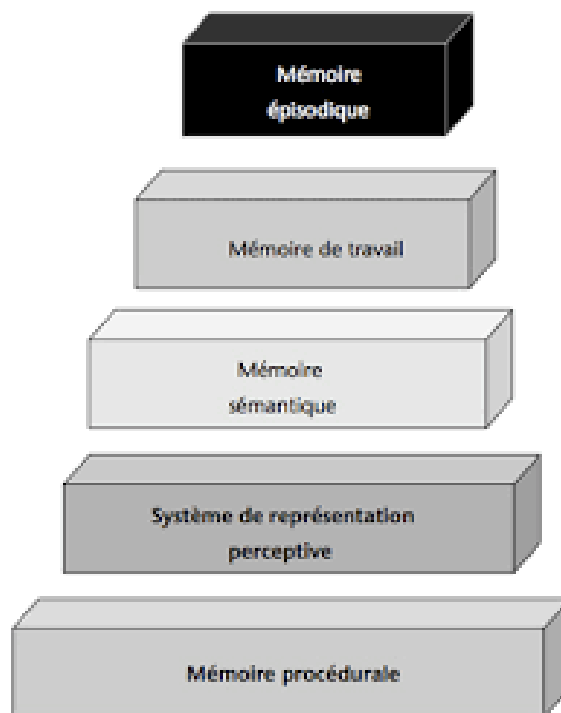
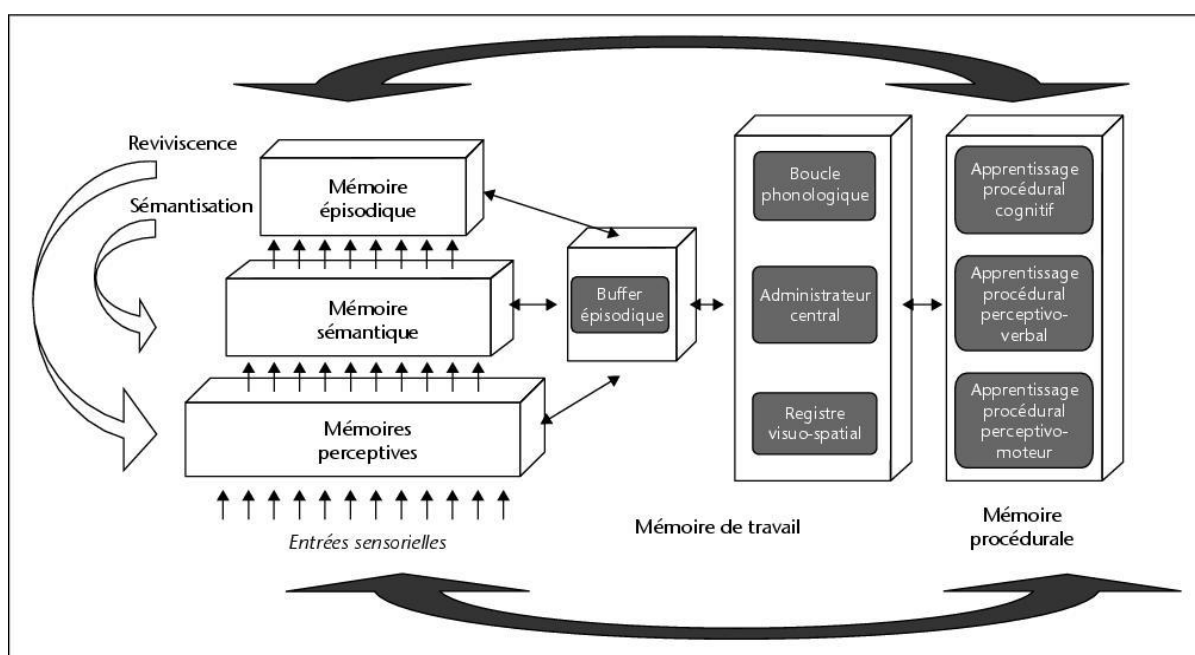


Figure 8. Modèle SPI, d'après Tulving (1995) et Eustache & Desgranges (2003).

❖ **Modèles MNESIS** (Eustache & Desgranges, 2008 ; Eustache, Viard, & Desgranges, 2016)

Le modèle MNESIS (Modèle Néo-Structural Inter-Systémique, figure 9) offre une approche intégrative des modèles de mémoire. Il comprend les 5 systèmes de mémoire identifiés dans le modèle SPI et intègre les différentes composantes du modèle de mémoire de travail de Baddeley qui devient central dans cette proposition. Le modèle MNESIS ajoute les interactions entre les différents systèmes : sémantisation de la mémoire (rétroaction entre la mémoire épisodique vers la mémoire sémantique), et reviviscence (interactions entre la mémoire épisodique et le système de représentation perceptif).



**Figure 9: Modèle MNESIS (Eustache & Desgranges, 2008 ; Eustache, Viard, & Desgranges, 2016).**

## 2. PARTICULARITES MNESQUES DES TSA, LIENS AVEC LES MODELES COGNITIFS

Initialement, Boucher & Warrington (1976) ont identifié, chez des enfants avec TSA, des performances diminuées dans des tests de mémoire épisodique utilisant le rappel libre, avec des performances intactes dans les tests de rappel indicé. Ce pattern de résultats, proche de celui observé dans les amnésies hippocampiques, orientait vers l'existence d'un dysfonctionnement hippocampique. Plus récemment, Boucher, Mayes, & Bigham (2012) ont suggéré que les particularités mnésiques dans les TSA résulteraient davantage des anomalies de connectivité cérébrale entre les aires sensorielles primaires et les aires associatives, et à des particularités fonctionnelles des aires préfrontales médiales, hippocampiques, et pariétales postérieures.

Les données sur le fonctionnement mnésique dans les TSA proviennent d'études neuropsychologiques essentiellement, avec peu d'études en neuroimagerie, ces dernières investiguant principalement la mémoire de travail. Plusieurs de ces études neuropsychologiques ont fait le lien avec les particularités cognitives des TSA.

---

## 2.1. MEMOIRE ET DYSFONCTIONNEMENT EXECUTIF

Le dysfonctionnement exécutif dans les TSA a été initialement associé à des difficultés de rappel de la source (Hala et *al.*, 2005), qui requiert plus de ressources exécutives que la reconnaissance d'items. Hala et *al.* suggèrent en 2005 que le rappel de la source requiert au minimum deux fonctions exécutives, i.e. la mémoire de travail et l'inhibition, qui sont altérées dans l'autisme (Demetriou et *al.*, 2018 ; Lai et *al.*, 2017). Plus récemment, Barbalat et *al.*, (2014) ont proposé à des adultes avec autisme sans déficience intellectuelle une tâche de mémoire visuo-motrice permettant d'évaluer le niveau de ressources exécutives allouées. Cette étude repose sur le modèle d'une organisation hiérarchique des fonctions exécutives (Badre & D'Esposito, 2009) qui propose trois niveaux de contrôle progressifs : le contrôle sensoriel (associé aux informations sensibles), le contrôle contextuel (associé au contexte perceptif immédiat), et le contrôle épisodique (associé au contrôle temporel dans lequel le stimulus survient). Les auteurs ont identifié que ces adultes avec autisme ont le même niveau de contrôle exécutif que les adultes contrôles dans les deux premiers niveaux, et des performances diminuées lorsque la tâche requiert un plus haut niveau de contrôle épisodique.

---

## 2.2. MEMOIRE ET DIFICULTES DE THEORIE DE L'ESPRIT

Les études développementales chez des individus avec TD ont montré que l'acquisition de la théorie de l'esprit et le développement de la mémoire épisodique sont associés, puisque inférer des états mentaux aux autres dépend d'expériences antérieures (Perner et *al.*, 2007, puis Hoerl, 2018). Peu d'études ont évalué ce lien dans les TSA. Lind & Bowler (2009) observent une corrélation entre les performances en mémoire de la source (*self* versus *other*) et en théorie de l'esprit dans le groupe contrôle seulement, mais absente chez les individus avec TSA. Les tâches de rappel libre, dont le rappel de la source, sont associées à la conscience auto-noétique et au processus de récollection. Plusieurs études concluent donc à des anomalies de rappel et de récollection dans les TSA, contrastant avec une préservation de la reconnaissance et de la familiarité (Gaigg, Bowler, & Gardiner, 2014 ; Massand & Bowler, 2015). Ces anomalies de conscience auto-noétique pourraient, dans une certaine mesure, être liées aux déficits de théorie de l'esprit (Dermot M. Bowler, Gardiner, & Gaigg, 2007).

---

### 2.3. DEFAUT DE COHERENCE CENTRALE

Plusieurs études ont montré que les individus avec TSA ne sont pas sensibles à la profondeur du traitement réalisé lors de l'encodage, ce qui renvoie à la théorie des « niveaux de traitement » (*Level Of Processing* LOP) (Bowler, Matthews, & Gardiner, 1997 ; Tager-Flusberg, 1991). Cette théorie s'appuie sur le fait que les items encodés de manière superficielle, c'est-à-dire sur des propriétés de surface, sont moins bien mémorisés que ceux encodés de manière conceptuelle ou sémantique ( Craik & Lockart, 1972). Par exemple, Toichi & Kamio (2002) rapportent que la profondeur de l'encodage réalisé sur des caractères japonais ne modifie pas les performances en récupération chez des individus avec autisme, contrairement aux contrôles. De même, les individus avec TSA ne tireraient pas bénéfice des similarités sémantiques lors de l'encodage de listes de mots sémantiquement associés (Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2008 ; Mottron et al., 2001). Ces résultats ont été interprétés au regard du modèle de défaut de cohérence centrale et du fonctionnement perceptif augmenté dans l'autisme, ces mécanismes auraient pour conséquence de limiter le traitement et l'encodage conceptuel d'informations.

---

### 2.4. MODELE DE TRAITEMENT COMPLEXE DES INFORMATIONS

Williams et al. (2006) ont suggéré que le traitement des informations complexes serait la cause des difficultés cognitives et mnésiques dans les TSA. Le niveau de complexité, représenté par le niveau d'intégration des informations, est lié au degré d'association entre les informations, et les TSA seraient caractérisés par un déficit en mémoire associative (*relational binding account*, Bowler, Gaigg, & Lind, 2011). Cette hypothèse renvoie au modèle taxonomique d'Halford (1993) qui décrit des étapes de développement cognitif augmentant avec le niveau de complexité : relations uniques (traitement d'items individuels), relations binaires (paires d'items), puis relations ternaires. Bowler et al. (2011) ont suggéré des difficultés de traitement des relations ternaires dans l'autisme, ce qui rendrait compte des difficultés mnésiques et aussi d'attention conjointe, qui requiert de mémoriser les relations entre soi, autrui, et un objet.

A l'inverse, l'hypothèse du surfonctionnement perceptif permettrait de rendre compte de performances mnésiques augmentées dans les TSA avec du matériel visuo-spatial simple (Caron et al., 2004 ; Caron et al., 2006). Des capacités de détection et de mémorisation augmentées de *patterns* visuo-spatiaux simples expliquerait les pics d'habiletés de certains individus avec TSA (Roser et al., 2015).

---

## 2.5. HYPOTHESE DU SUPPORT DE LA TACHE

Bowler, Gaigg, et Gardiner ont développé l'hypothèse du support de la tâche ("*task support hypothesis*") pour rendre compte de certains aspects de la mémoire dans les TSA. Ce modèle postule que, dans les situations offrant un support pour le traitement d'informations relationnelles, les individus avec TSA normalisent leurs performances (Bowler et *al.*, 1997 ; Bowler, Gardiner, & Berthollier, 2004 ; Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2009 ; Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2015). Le support peut correspondre, lors de l'encodage, à l'intitulé de la catégorie sémantique des mots à mémoriser (Bowler et *al.*, 2009). De même, le support fourni, lors de la récupération, peut se traduire par une tâche de rappel indicé ou de reconnaissance (Bowler et *al.*, 1997 ; 2008; Motttron et *al.*, 2001 ; Tager-Flusberg, 1991). Le support de la tâche n'est pas seulement limité aux informations sémantiquement liées, et peut être utilisé dans les conditions ne requérant pas d'associations sémantiques entre les items (Bowler et *al.*, 2000, 2008, 2015; Ring, Gaigg, & Bowler, 2015).

## 3. META-ANALYSE DE LA MEMOIRE DANS LES TSA

Nous avons réalisé cette méta-analyse en nous référant aux recommandations *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines* (PRISMA, Moher et *al.*, 2009). Cette étude a été enregistrée sous PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) sous la référence CRD42018088958.

---

### 3.1. OBJECTIFS

Cette méta-analyse se focalise sur les mémoires à court et à long terme chez des individus avec autisme de haut niveau (HFA pour *High Functioning Autism*) ou syndrome d'Asperger (AS pour *Asperger Syndrome*). Les objectifs sont: (1) comparer les performances en MCT et MLT chez les participants avec autisme par rapport à des contrôles au développement typique ; (2) évaluer l'effet du type de matériel (verbal, visuel, visuo-spatial) sur les performances mnésiques en MCT et MLT ; (3) évaluer l'effet du type de récupération (rappel libre, indicé, reconnaissance) sur les performances en MCT et MLT ; (5) évaluer l'effet de l'organisation du matériel (sériel, associatif, sémantiquement associé) sur les performances mnésiques.

---

### 3.2. METHODOLOGIE

#### ❖ Critères d'inclusion :

- 1- Etudes comparant les individus avec et sans TSA ou AS, publiées en anglais dans des revues à comité de lecture.
- 2- Diagnostic de TSA ou AS basé sur les méthodes diagnostiques ADI ou ADI-R, et/ou ADOS ou ADOS-2, et/ou les critères diagnostiques DSM-IV, DSM-V, ou CIM-10.
- 3- Individus avec et sans TSA appariés sur le QI, évalué par les échelles de Wechsler ou K-Bit ; cela implique *de facto* que les participants avec TSA inclus sont dits de haut niveau (HFA) ou avec AS.
- 4- Etudes rapportant des performances en mémoire parmi les domaines suivants : verbal, visuel, ou visuo-spatial, et parmi les types de récupération suivants : rappel libre, rappel indicé, reconnaissance.
- 5- Etudes permettant le calcul de la taille d'effet (*Effect Size ES*), c'est-à-dire rapportant la moyenne et l'écart-type pour les résultats présentés.

#### ❖ Critères d'exclusion

1. Afin de limiter l'hétérogénéité entre les études, nous avons exclu les études avec les méthodologies suivantes :
  - 1.1. Etudes utilisant les critères diagnostiques DSM-3, comme dans la méta-analyse de Baixauli et al. (2016) portant sur l'analyse du langage chez les enfants avec HFA, étant donné que les individus avec TSA diagnostiqués avec les critères du DSM-3 ont une activité cérébrale différente (EEG) de ceux diagnostiqués avec les critères DSM-4 (Cui et al., 2017).
  - 1.2. Etudes incluant des individus avec diagnostic de *pervasive developmental disorders-not otherwise specified* (PDD-NOS), étant donné que ces individus ont des difficultés spécifiques des fonctions exécutives (Schurink et al., 2012), mémoire de travail (de Bruin, Verheij, & Ferdinand, 2006), et mémoire épisodique (Koyama & Kurita, 2008), qui n'ont jamais été comparées avec celles présentées par les individus avec TSA. De plus, de nombreuses études utilisant les critères DSM-4 excluent les individus avec PDD-NOS.
2. Pour limiter l'hétérogénéité entre les études, nous avons aussi exclu les études avec les méthodologies suivantes :
  - 2.1. Etudes avec d'autre matériel, tel que mémoire autobiographique, mémoire de la source (mais la mémoire pour les items a été conservée)
  - 2.2. Mémoire prospective, et une méta-analyse sur le sujet existe déjà (Landsiedel et al., 2017).

- 2.3. Récupération après de longs délais (heures, jours), qui implique des effets de consolidation, peu étudiés dans les TSA.
- 2.4. Etudes avec des stimuli auditifs, et mémoire pour des détails perceptifs, étant donné une grande variabilité des stimuli, et méthodologies dans ces études.
- 2.5. Etudes avec du matériel verbal utilisant des mots de faible occurrence (effets de rareté chez les individus TD), ou des pseudo-mots, ou études sur les fausses reconnaissances

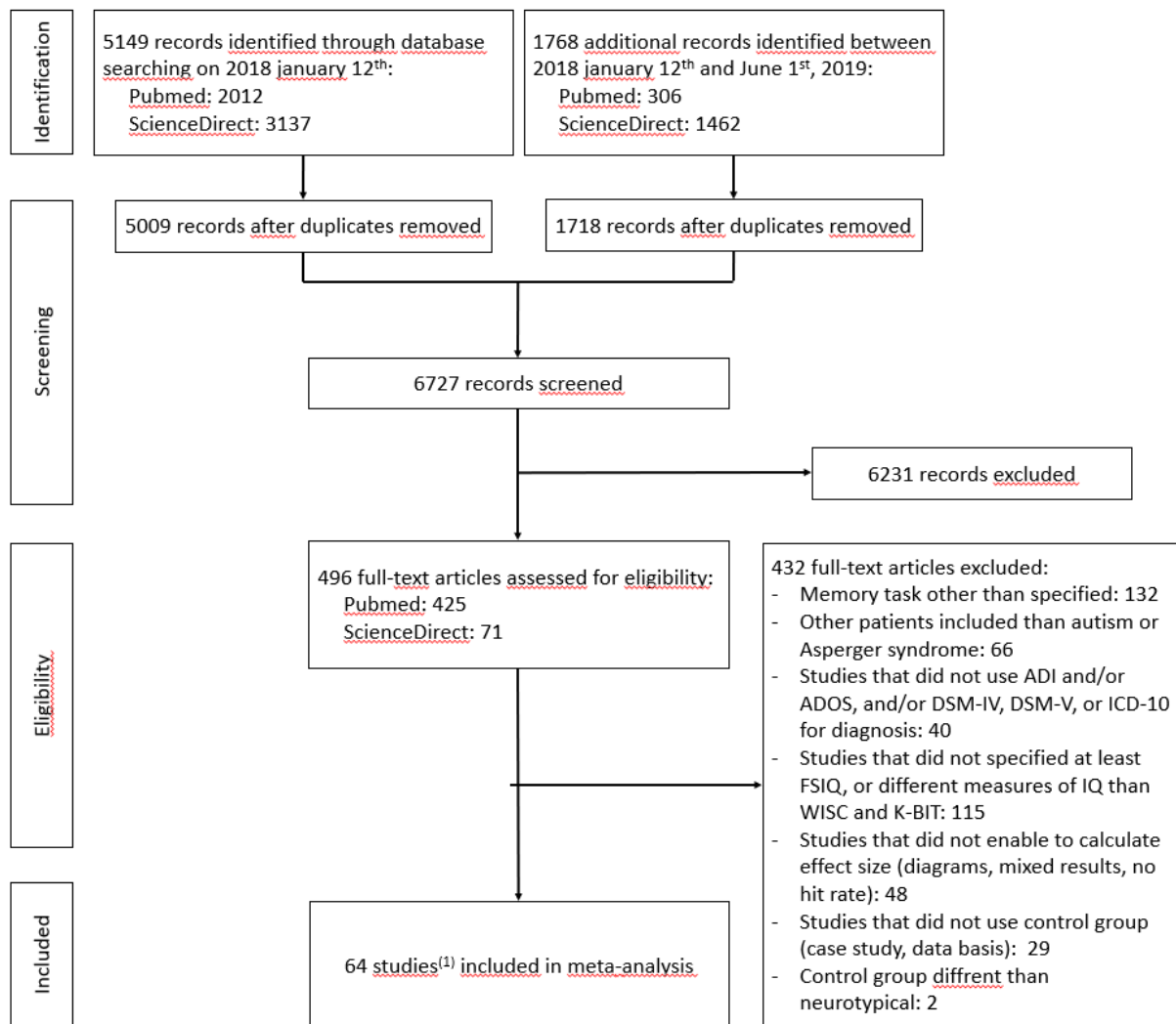
❖ Classification des tests de mémoire

Pour distinguer les épreuves en MCT et MLT, nous avons utilisé les classifications de Lezak et *al.* (2012) et Strauss et *al.* (2006), de la même manière que dans les méta-analyse de Bucks et *al.* (2013) et (Roig et *al.* (2013). La MCT réfère à la rétention de quelques informations (moins de 10 items) sur une courte période de temps (de quelques secondes à moins d'une minute) ; la récupération des informations est immédiate. La MLT réfère à des tests : de mémorisation d'au moins 10 items, et/ou avec un délai de rétention entre l'encodage et la récupération ; ces critères sont similaires à la méta-analyse de Montoya et *al.* (2006) portant sur la MLT dans la maladie de Huntington.

❖ Études incluses et analyses statistiques

Nous avons utilisé les bases de données Pubmed et ScienceDirect, et inclus 64 études (figure 9). Nous avons réalisé les analyses statistiques en utilisant REVMAN 5.3 ; nous avons utilisé des tailles d'effets composites lorsqu'il y avait plus d'un résultat rapporté dans la même étude. Nous avons réalisé les méta-régressions en utilisant SAS 9.4.





**Figure 10. PRISMA flow chart. (1) Sont incluses 64 études, pour lesquelles les participants n'étaient pas complètement indépendants ; au total, 53 études sont complètement indépendantes. Les 5 études restantes ont été incluses dans les analyses seulement.**

### 3.3. RESULTATS ET DISCUSSION

#### ❖ Un déficit global de mémoire dans les TSA

Nous avons identifié des difficultés de MCT et de MLT (Hedges'  $g = -0.53$  en MCT, Hedges'  $g = -0.30$  en MLT), pouvant résulter de l'implication de deux facteurs principaux, altérés dans les TSA.

D'une part, le dysfonctionnement exécutif, caractéristique cognitive des TSA (Ozonoff et al., 1991; Russell, 1997). L'encodage et la récupération en MCT et MLT sont des processus contrôlés, et associés aux fonctions exécutives (voir pour revue Serences, 2016, and Mecklinger, 2010). L'hypothèse exécutive a été évoquée par plusieurs auteurs pour rendre compte des difficultés mnésiques dans les

TSA ; Maister et *al.* (2013), par exemple, ont suggéré que la récupération associative est moins automatique et nécessite davantage de contrôle cognitif chez des enfants avec TSA comparativement à des enfants contrôles.

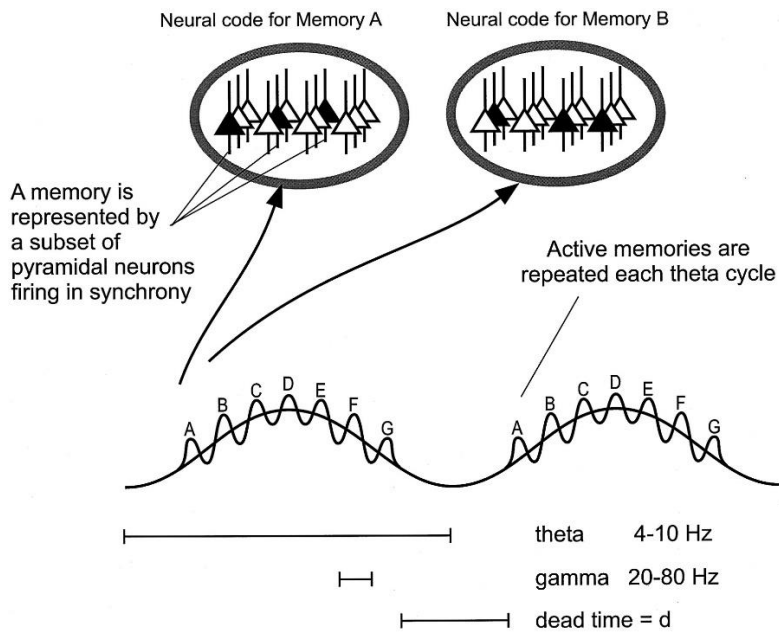
D'autre part, la sous-connectivité à longue distance, antéro-postérieure. Les processus mnésiques reposent sur des aires cérébrales spécialisées et intégrées : aires frontales et préfrontales pour les fonctions exécutives, lobes temporaux internes associés à la MLT (pour revue, voir Jeong et *al.*, 2015), et aires pariéto-occipitales associées à la MCT (Ester et *al.*, 2016; Stephane et *al.*, 2012). En ce sens, deux récentes revues de la littérature ont confirmé l'existence d'une sous connectivité structurale (étude en DTI, Rane et *al.*, 2015) et fonctionnelle (études en EEG et MEG, O'Reilly et *al.*, 2017) antéro-postérieure dans les TSA.

❖ Difficultés plus importantes en mémoire à court terme qu'à long terme

En comparant MCT et MLT, nous identifions des difficultés plus grandes en MCT, avec une taille d'effet modérée (Hedges'  $g = -0.53$  [-0.90; -0.16],  $p = .005$  ;  $I^2 = 96\%$ ), et un effet léger à modéré en MLT (Hedges'  $g = -0.30$  [-0.42; -0.17],  $p < .00001$  ;  $I^2 = 24\%$ ), en dépit d'analyses de différences de sous-groupes non significatives ( $I^2 = 25.6\%$ ).

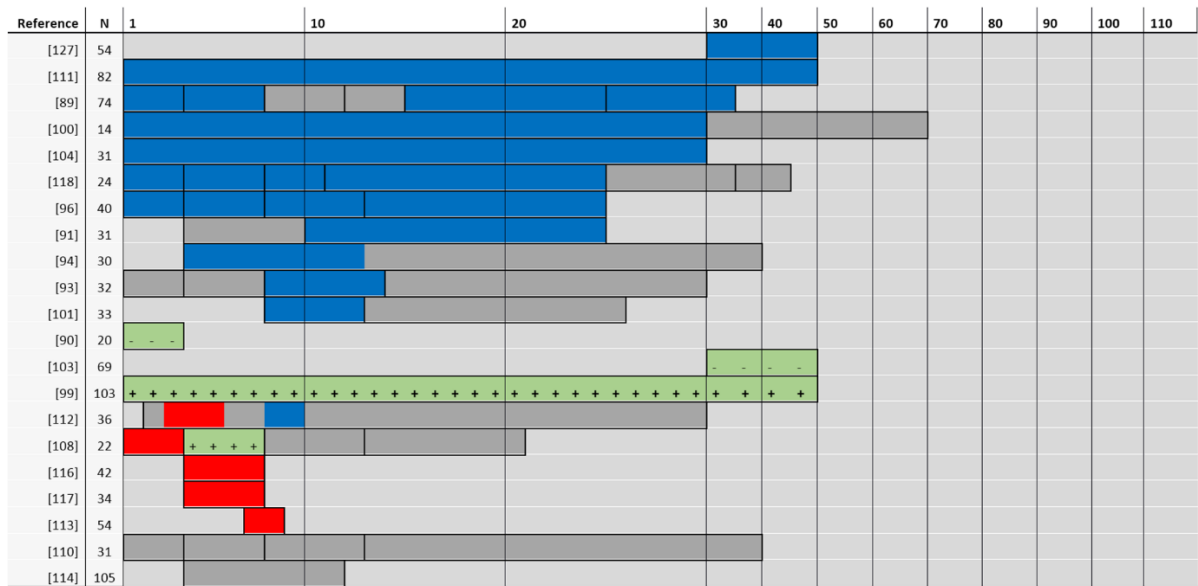
Deux hypothèses peuvent être discutées pour expliquer ces difficultés en MCT, l'une cognitive, et l'autre électrophysiologique. L'hypothèse cognitive est discutée dans l'article joint ; l'hypothèse électrophysiologique a été discutée dans la 1<sup>ère</sup> soumission de l'article, jugée intéressante par les reviewers, mais éloignée des résultats comportementaux. Nous la développons ici.

Nous supposons que les particularités électrophysiologiques des TSA peuvent aussi limiter les capacités de stockage en MCT, puisque celui-ci repose sur une activité cérébrale persistante (stockage actif), tandis que le stockage en MLT repose sur des connaissances préexistantes (stockage passif). La répétition/rafraîchissement de l'information en MCT s'associe à l'interactions d'ondes thêta (4 – 10 Hz) et gamma ( $\geq 40$  Hz) : le nombre de cycles gamma contenus dans un cycle thêta correspond au *span* en MCT (Howard et *al.*, 2003; Roux et *al.*, 2012; Sarnthein et *al.*, 1998 ; Sauseng et *al.*, 2009) (figure 11).

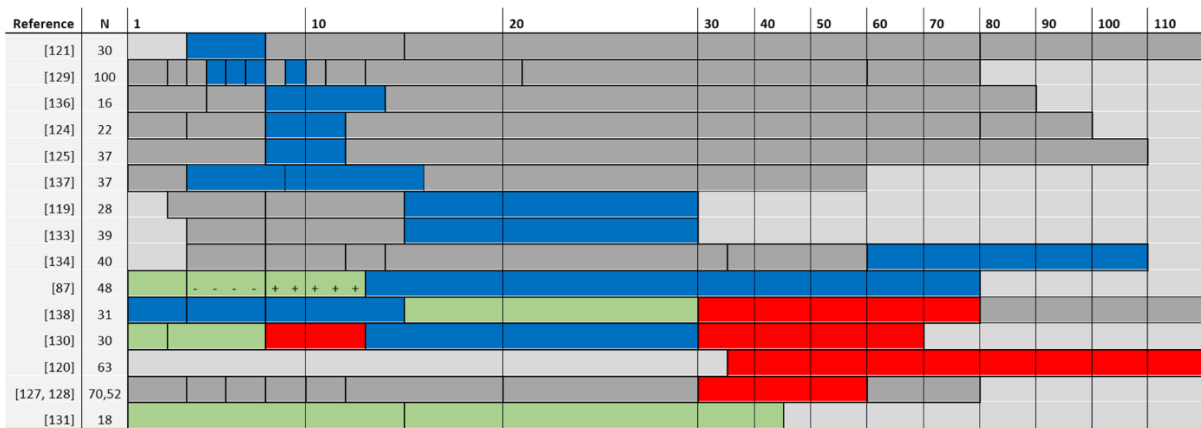


**Figure 11: modèle électrophysiologique de la maintenance active en MCT (Jensen & Lisman, 2005) : les items individuels sont codés par un ensemble de neurones activés ensemble au sein d'un cycle gamma ; l'activité cérébrale correspondant à plusieurs items (A – G).**

Dans une revue de la littérature d'études d'activation ou de repos en EEG ou MEG dans les TSA, O'Reilly et al. (2017) ont conclu à des troubles de la cohérence électrophysiologique, traduisant des anomalies de connectivité fonctionnelle (figure 12). La diminution de la cohérence dans les gammes de fréquence basses correspondrait à la sous-connectivité à longue distance, et la cohérence locale augmentée dans les fréquences élevées (gamma) correspondrait à une sur-connectivité localisée. Nous supposons que les altérations des gammes de fréquence thêta et gamma pourraient diminuer le stockage actif des informations en MCT.



(a) EEG



■ Increase in ASD    ■ Decrease in ASD    ■ Inconclusive    ■ No results reported  
■ Mixture of increases and decreases (+/- indicate more/less cases of increases compared decreases in ASD)

(b) MEG

**Figure 12: études expertisées par O'Reilly et al. (2017), en EEG (en haut) et MEG (en bas). En bleu, connectivité fonctionnelle diminuée, en rouge, augmentée. En abscisse (delta ≤ 4 Hz ; theta 4,5 – 8 Hz ; alpha 8,5 – 12 Hz ; bêta 12 – 40 Hz ; gamma ≥ 40 Hz).**

❖ Profil en mémoire à court et à long terme

Nous avons ensuite poursuivi les calculs en MCT et MLT, en analysant les facteurs, le type de matériel, et le type de récupération. Deux résultats principaux se dégagent. Les performances des individus avec TSA sont similaires à celles des sujets contrôles quand la récupération est avec support (rappel indicé et reconnaissance). Ce résultat confirme l'hypothèse du « support de la tâche » développé par Bowler, Gaigg, et Gardiner. Ensuite, les individus avec TSA ont une meilleure MLT verbale que visuelle, ce qui constitue un résultat inattendu.

#### ❖ Organisation du matériel

En MCT, les performances en mémoire sérielle et non-sérielle sont diminuées dans les mêmes proportions, avec une taille d'effet modéré (mémoire sérielle :  $g = -0.62$  [-1.09; -0.15],  $p = .009$ ,  $I^2 = 96\%$ ; mémoire non sérielle :  $g = -0.50$  [-0.65; -0.35],  $p < .00001$ ). L'analyse de sous-groupe n'est pas significative ( $I^2 = 0\%$ ). En MLT épisodique, le calcul de la taille d'effet sur l'ensemble des associations (item – item, item – contexte, listes, avec ou sans lien sémantique) montre une diminution légère à modérée ( $g = -0.38$  [-0.56; -0.19],  $p < .0001$ ). Pour les tâches de mémoire épisodique ne montrant aucune association, la taille d'effet est dans une fourchette comparable ( $g = -0.26$  [-0.44; -0.07],  $p = .006$ ), ce qui suggère que les individus avec TSA ont des difficultés similaires pour mémoriser les informations associées et non-associées.

#### ❖ Autres hypothèses non développées dans l'article

Les difficultés mnésiques principales dans les TSA, révélées par des tailles d'effet les plus importantes dans cette méta-analyse, concernent ainsi la MCT et le rappel libre. Ces types de mémoire reposent sur une électrophysiologie commune, l'intrication de gammes de fréquence thêta et gamma et leur activité soutenue dans le temps. Plusieurs études ont identifié que les générateurs thêta et gamma dans ces tâches mnésiques ont une localisation hippocampique (voir modèle de Giovannini et *al.*, 2017), ce qui suggère une implication de cette structure dans les difficultés mnésiques des TSA. Peu d'études ont exploré le fonctionnement hippocampique dans une tâche mnésique dans les TSA. Cooper et *al.* (2017) ont identifié une sous-connectivité hippocampique globale en récupération associative épisodique. Larrain-Valenzuela et *al.* (2017) ont proposé une origine hippocampique aux défauts de synchronisation thêta dans une tâche de MCT, et Arbab et *al.* (2018) ont identifié une altération du couplage thêta-gamma dans un modèle murin d'autisme.

Des anomalies hippocampiques sont fréquemment identifiées dans l'autisme, que ce soit en imagerie structurale (*reviewed in* Pagnozzi et *al.*, 2018) et anatomopathologie (*reviewed in* Varghese et *al.*, 2017), et nous supposons que des altérations structurales et fonctionnelles hippocampiques sous-tendraient les difficultés mnésiques des TSA. En particulier, les générateurs thêta et gamma sont principalement hippocampiques ; nous pouvons supposer que les altérations de l'hippocampe pourraient sous-tendre les particularités électrophysiologiques thêta et gamma associées aux déficits en mémoire à court-terme et en rappel libre.

---

#### 3.4. CONCLUSION DE LA META-ANALYSE SUR LA MCT ET LA MLT EPISODIQUE DANS LES TSA

Les résultats de cette méta-analyse nous montrent un schéma de performances préservées et diminuées dans les TSA : nous identifions un déficit limité en MLT épisodique verbale, et une préservation de la récupération avec support (rappel indicé et reconnaissance), et des difficultés en MCT et rappel libre. Deux interprétations sont discutables.

D'un point de vue neuropsychologique, ce schéma de résultats suggère que la mémoire dans les TSA est préservée dans les épreuves ayant un chevauchement important avec le système de mémoire sémantique : reconnaissance à court et long-terme, mémoire verbale, et davantage MLT. En revanche, les individus avec TSA seraient davantage en difficultés dans les tâches mnésiques nécessitant un traitement additionnel de l'information, ou reposant sur les fonctions exécutives (rappel libre, MCT).

D'un point de vue électrophysiologique, ce dernier type d'épreuves en mémoire (rappel libre et MCT) repose sur le même fonctionnement électrophysiologique (cycles thêta et gamma) qui correspond aux particularités électrophysiologiques dans les TSA (en puissance et cohérence dans les gammes de fréquence extrême). La connectivité fonctionnelle supérieure dans l'hémisphère gauche par rapport à l'hémisphère droit expliquerait de plus le déficit en MLT visuelle et la MLT verbale relativement préservée.

**MEMORY IN AUTISM SPECTRUM DISORDER: A META-ANALYSIS OF EXPERIMENTAL STUDIES.**

P. Desaunay<sup>1,2</sup>, AR. Briant<sup>3</sup>, D. M. Bowler<sup>4</sup>, M. Ring<sup>3,5</sup>, P. Gérardin<sup>6</sup>, JM. Baleyte<sup>1,7</sup>, F. Guénoles<sup>1,2</sup>, F. Eustache<sup>1</sup>, JJ. Parienti<sup>3,8</sup>, B. Guillery-Girard<sup>1</sup>

1 Neuropsychology and Imaging of Human Memory research unit, Normandie Université, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Caen, France

2 Child and Adolescent Psychiatry, CHU de Caen, Caen, France

3 Department of Biostatistics and Clinical Research, CHU de Caen, France

4 Autism Research Group, Department of Psychology, City, University of London, London, United Kingdom

5 Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Germany

6 Fédération Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent (FHUPEA), CHU de Rouen, France

7 Department of Child and Adolescent Psychiatry, Université Paris Est Créteil, Hôpital Intercommunal de Créteil, Créteil, France

8 EA2656 Groupe de Recherche sur l'Adaptation Microbienne (GRAM 2.0), Université Caen Normandie, Caen, France

## **ABSTRACT**

To address inconsistencies in the literature on memory in Autism Spectrum Disorder (ASD), we report the first ever meta-analysis of short-term (STM) and episodic long-term (LTM) memory in ASD, evaluating the effects of type of material, type of retrieval and the role of inter-item relations.

Analysis of 64 studies comparing individuals with ASD and typical development (TD) showed greater difficulties in ASD compared to TD individuals in STM (Hedges'  $g=-0.53$  [95%CI -0.90; -0.16],  $p=.005$ ,  $I^2=96%$ ) compared to LTM ( $g=-0.30$  [95%CI -0.42; -0.17],  $p<.00001$ ,  $I^2=24%$ ), a small difficulty in verbal LTM ( $g=-0.21$ ,  $p=.01$ ), contrasting with a medium difficulty for visual LTM ( $g= -0.41$ ,  $p=.0002$ ) in ASD compared to TD individuals. We also found a general diminution in free recall compared to cued recall and recognition (LTM, free recall:  $g=-0.38$ ,  $p<.00001$ , cued recall:  $g=-0.08$ ,  $p=.58$ , recognition:  $g=-0.15$ ,  $p=.16$ ; STM, free recall:  $g=-0.59$ ,  $p=.004$ , recognition:  $g=-0.33$ ,  $p=.07$ ).

We discuss these results in terms of their relation to semantic memory. The limited diminution in verbal LTM and preserved overall recognition and cued recall (supported retrieval) may result from a greater overlap of these tasks with semantic long-term representations which are overall preserved in ASD. By contrast, difficulties in STM or free recall may result from less overlap with the semantic system or may involve additional cognitive operations and executive demands. These findings highlight the need to support STM functioning in ASD and acknowledge the potential benefit of using verbal materials at encoding and broader forms of memory support at retrieval to enhance performance.

## **KEYWORDS**

Autism spectrum disorders, short-term memory, long-term memory, episodic memory, meta-analysis.



### **PUBLIC SIGNIFICANCE STATEMENT**

The results of this meta-analysis indicate global difficulties in memory in ASD, with short-term (STM) being more affected than episodic long-term memory (LTM). We found verbal LTM to be relatively preserved, which contrasts with LTM difficulties for visual material. For both STM and LTM, we found a general reduction in free recall compared to cued recall and recognition, arguing in favor of using memory support in rehabilitation.

## **INTRODUCTION**

For over seven decades, clinicians and scientists have noted specific and sometimes contradictory features of memory in autism. In 1943, Kanner observed that “the children’s memory was phenomenal” (p. 245), and was fascinated by the heterogeneity of their memory abilities “the excellent memory for events of several years before, the phenomenal rote memory for poems and names and the precise recollection of complex patterns and sequences”(p. 247). By contrast, Boucher & Warrington (1976) used experimental data showing diminished recall for pictures and words to draw parallels between autism and the amnesic syndrome. In a similar vein, Hermelin & O’Connor (1970) identified difficulties in using semantic relatedness to facilitate memory. These experimental studies also reveal that people with ASD are characterized by a degree of heterogeneity in their memory functioning. Memory for general knowledge, such as poems, seems excellent (Ben Shalom, 2003), in contrast with a diminished capacity to encode memories for personally experienced events that occurred only once, such as learning a list of items that refers to episodic memory (Lind, 2010). The episodic memory system consists of specific memories of personally-experienced events, situated in the temporal and spatial contexts of their acquisition. Episodic memory also enables the retrieval of associations between items and is associated with auto-noetic conscious awareness (recollection, associated with remembering) (Tulving, 1972; Eustache *et al.*, 2016). Studies on memory have been conducted on a range of ASD populations using different methodologies, stimulus materials and types of processing and although there have been comprehensive reviews of the area (e.g. Boucher & Bowler, 2008; Boucher, Mayes, & Bigham, 2012), no systematic meta-analysis of these studies to determine effect sizes has yet been conducted. It is at this gap in the literature that the present study is aimed. To orient the reader and to underpin the need for the proposed meta-analysis, we start with an overview of the main findings and controversies in studies of episodic long-term memory in ASD. We included short-term memory (STM) in this meta-analysis because as it shares the same stages of encoding and retrieval with long-term memory (LTM), we need to consider its functioning when interpreting the patterning observed in episodic memory.

Memory is a complex set of cognitive functions that has been thought of as comprising different, often multi-component systems. One such system is that of Atkinson & Shiffrin (1971), which distinguishes between STM and LTM, mainly based on different capacities of storage relying on distinct processes. For STM, storage is maintained by rehearsal of a limited quantity of information (reviewed by Norris, 2017). By contrast, LTM can contain unlimited quantities of information held for durations that can extend to decades. The STM concept has been extended further by Baddeley's (2000) model of working memory (WM), which emphasizes the manipulation of information during cognitive tasks. This model encompasses two modality-specific short-term stores (visuospatial and phonological) that depend on a central executive, which enables the active processing of information. In memory studies in ASD, the distinction between STM and WM tests is rarely drawn, and only a few studies have focused on STM exclusively. LTM can also be divided into different sub-systems. The first includes explicit and implicit memory (Cohen & Squire, 1980). Explicit, or declarative memory, refers to verbalizable information, accessible to awareness and contrasts with implicit and procedural memory which are both dedicated to actions and processes that take place without conscious awareness. A recent meta-analysis has concluded that implicit learning is preserved in ASD (Foti *et al.*, 2015). A second distinction focuses on semantic and episodic memory (Tulving, 1972). Semantic memory stores general, factual knowledge and is associated with noetic conscious awareness (Tulving, 1986) yielding a sense of familiarity which is associated to knowing (for reviews, see Yonelinas, 2002; Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007).

Studying STM is of interest in typical and atypical development, since STM provides a link between perception and cognition (Baddeley, 2003a). Several investigations have identified that STM correlates with the acquisition of higher-order abilities and functioning in typical development, such as vocabulary and grammar (Verhagen & Leseman, 2016), high-order visual attention (Astle & Scerif, 2011) and cognition (Potter, 2012). Similar results have been found in neurodevelopmental disorders (Gathercole *et al.*, 2005; Gathercole & Alloway, 2006; Majerus *et al.*, 2007). In adults with ASD, Poirier *et al.* (2011) identified preserved verbal short-term item memory, but diminished short-term order

recall and recognition. Subsequently, Bowler *et al.* (2016) replicated this result with visuospatial material, hypothesizing that diminished short-term processing of the temporal sequence of the items may be at the core of STM difficulties in ASD. Other recent findings concluded to a dissociated pattern in STM with impaired visuospatial STM and preserved verbal STM. Visuospatial deficits seem to differentiate ASD from other developmental disorders (Alloway, Seed, & Tewolde, 2016), and may be a specific marker of ASD in adolescence (Chen *et al.*, 2016). These results contrast with superior verbal STM that has been described in adults with ASD without a history of speech onset delay. In these individuals, verbal STM was associated with their higher vocabulary knowledge (Chiodo, Mottron, & Majerus, 2019). Regarding the type of retrieval, neither STM nor WM studies have yet compared recall and recognition (see Kercood *et al.*, 2014 for review), thus necessitating their comparison in this meta-analysis.

In spite of this potential interest, the specific study of STM in ASD has received relatively little consideration. Instead, most studies have used WM tasks that emphasize short-term maintenance with controlled manipulation of information by the central executive (Baddeley, 1996). In their review, Barendse *et al.* (2013) identified a dissociation between impaired visuospatial WM and intact verbal WM in ASD, similarly to STM (Williams, Goldstein, & Minshew, 2005; 2006b; Cui *et al.*, 2010). A subsequent meta-analysis conducted by Wang *et al.* (2017) also found visuo-spatial WM to be more impaired than verbal WM, and did not demonstrate further impairment on WM tasks that included maintenance plus manipulation compared to maintenance only (i.e. STM). Beyond these results, we can discuss tasks used to test either STM or WM. In Wang *et al.*'s (2017) study, some of the selected WM tasks involving manipulation were N-back and backward span tasks, which may not fully reflect the manipulation by the central executive theorized by Baddeley (1996). Wager & Smith (2003) notably considered N-back tasks as involving continuous updating of the to-be-memorized information, but not manipulation, and more recent studies have confirmed this account (e.g. Rac-Lubashevsky & Kessler, 2016a; Rac-Lubashevsky & Kessler, 2016b). Moreover, Colom *et al.* (2007) identified overlapping brain areas subserving backward and forward tasks, preventing any clear classification of

5

backward tasks as specifically being WM. St Clair-Thompson (2010), comparing backward digit recall tasks to different STM and WM tasks, concluded that backward tasks are a measure of STM in typical adults, and Poirier *et al.* (2011) classified backward recall this way in a STM study in ASD. More recently, comparing forward and backward verbal and visuospatial tasks, Norris, Hall, & Gathercole (2019) hypothesized backward recall to be a form of STM associated with other cognitive operations with inter-individual strategies. In a more recent meta-analysis of WM in ASD, Habib *et al.* (2019) did not replicate Wang *et al.* (2017)'s findings, by not identifying any significant difference between visuospatial and phonological WM impairments. Instead, they found a similar moderate effect size for both WM domains, larger than Wang *et al.* (2017)'s results, suggesting a global impairment of WM in ASD, independent of the specific modality of the task. Manipulation observed in WM tasks depends on several different executive functions (Baddeley, 2002), and two recent meta-analyses have confirmed an overall impairment of executive functions in ASD (Demetriou *et al.*, 2018; Lai *et al.*, 2017), in line with the executive dysfunction hypothesis (Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991; Russell, 1997), which prevents any conclusions about short-term storage (i.e. STM), in ASD.

The present meta-analysis aims : (1) to determine whether or not the active storage by rehearsal that mainly differentiates STM and LTM is impaired in ASD; (2) to confirm the dissociation between impaired visuospatial STM and preserved verbal STM; (3) to evaluate the effect of type of retrieval (i.e. free or cued recall, and recognition) on STM performance; and (4) to confirm the large reduction in STM order recall in ASD, by comparing the presence and absence of the requirement to engage in serial recall.

STM and LTM are closely associated (see Eriksson *et al.*, 2015; Norris, 2017). First, encoding in short-term is thought to be supported by the temporary reactivation of LTM representations as proposed by Cowan (2008) and second, encoding information into episodic LTM involves recruitment of STM. That is the reason why we were interested in comparing STM and LTM functioning in ASD. Focusing on episodic LTM, some authors concluded that the enhanced egocentric visuospatial memory

in ASD may be related to perceptual processes and specific top-down mechanisms (Ring *et al.*, 2017; 2018). In addition, Caron *et al.* (2004; 2006) identified superior performance for visuospatial material in adolescents and adults with ASD compared to typically developing (TD) controls. Enhanced detection and enhanced memory for simple visuospatial patterns would favor better discrimination of more complex patterns that may share common perceptual properties (e.g. maps, landscapes,...), which could in turn explain the visuospatial peaks of abilities reported in some autistic individuals (Roser *et al.*, 2015). Other accounts have suggested alterations in encoding-related processes. Authors such as Bowler *et al.* (1997) and Tager-Flusberg (1991) have argued for a tendency to draw less benefit from the semantic aspects of the to-be-remembered material, possibly because of a diminished detection of higher-order semantic features of stimuli. For instance, when varying the level-of-processing during the encoding of Japanese characters, semantic processing does not foster memory in participants with Asperger syndrome compared to a graphemic or phonemic encoding, as it does in typical individuals (Toichi & Kamio, 2002). In the same way, people with ASD did not detect common similarities between related words, leading to an absence of enhanced cued recall performance (Mottron *et al.*, 2001). Close to these findings, Smith *et al.* (2007) and Meyer *et al.* (2014) concluded that there was an elaborative encoding deficit in memory and learning in ASD, whatever the nature of the relations among learned items. Smith *et al.* (2007) manipulated semantic or phonological similarity in their word list and showed that adults with Asperger syndrome were unable to benefit from inter-item semantic or phonological relations to foster memory, contrary to TD individuals. In addition, Meyer *et al.* (2014) used either to-be-learned or to-be-forgotten word lists and identified lower recognition and remembering performances for the to-be-learned words in adults with ASD compared to controls, suggesting that participants with ASD were less engaged in elaborative rehearsal, leading to diminished encoding and learning. Most of the conclusions about episodic encoding have been interpreted in conjunction with the *weak central coherence* and *enhanced perceptual functioning* theories in ASD, which respectively define a spontaneous tendency to process the local dimension of a stimulus to the

detriment of its global dimension (Happé, 1996; Happé & Frith, 2006), and an enhanced locally-oriented processing, especially in visual and auditory domains (Mottron *et al.*, 2001; 2006).

Studies of episodic retrieval have consistently identified diminished recollection processes in ASD, which may contribute to lower levels of the kind of recall that relies on recollection (Bowler, Gardiner, & Gaigg, 2007), source memory (Lind & Bowler, 2009) and associative memory (Gaigg *et al.*, 2015). Bowler *et al.* (2007) manipulated encoding factors that affect the subsequent degree of awareness at test and identified the same pattern of results for recollection and familiarity responses in participants with ASD and controls, suggesting that recollection is quantitatively diminished but qualitatively similar to TD people. By contrast, studies have demonstrated an unimpaired familiarity processes implicated in recognition-based retrieval and may lead to its relative preservation in ASD (e.g. Bowler *et al.*, 2007, 2015; Grainger *et al.*, 2017). Electrophysiological studies suggest that recollection and familiarity processes may share a single non-differentiated episodic memory system in adults with ASD contrary to the dual-system memory in typical individuals (Massand *et al.*, 2013; Massand & Bowler, 2015). However, recent findings have challenged this familiarity/recollection dissociation in ASD, showing diminished item memory with altered familiarity, while spared relational memory and recollection, suggesting primarily an impairment in familiarity process (Solomon *et al.*, 2016). More recently, Cooper *et al.* (2017) showed that eye movements at encoding predict subsequent recognition and recollection for visual scenes in typical adults only, and by contrast identified that recollection in adults with ASD was associated with lower similarity between encoding- and retrieval-related eye movements, suggesting a disruption between the encoding and recognition phases.

Broader difficulties are observed in the organization of the to-be-memorized information in ASD. Renner *et al.* (2000) did not observe the primacy and recency effects during the retrieval of a list of unrelated words and Bowler *et al.*'s (2008) participants showed an idiosyncratic organization of retrieved words. When ASD participants were asked to learn semantically related words, they

clustered words into fewer categories at recall. Bowler, Gaigg, & Gardiner (2010) have interpreted many of the foregoing findings using the *task support hypothesis* (TSH), which postulates that in situations providing support for the processing of relational information, individuals with autism can employ such processes effectively (Bowler *et al.*, 1997, 2004; Gaigg *et al.*, 2008). This account leads us to suppose that memory difficulties with associative information are more related to organization at both encoding (Bowler *et al.*, 2008; Southwick *et al.*, 2011) and retrieval (Bowler *et al.*, 2004) rather than at the encoding stage *per se*. As a consequence, providing an organizational framework for the to-be-memorized information, such as hierarchically embedded categories for instance, enhances memory performance as was demonstrated by Bowler *et al.* (2009). Likewise, support procedures that focus on the retrieval stage, such as cued recall and recognition with semantic material, enhances memory in autistic individuals to a comparable level to that seen in comparison participants (Bowler *et al.*, 1997; 2000; 2008; Mottron *et al.*, 2001; Tager-Flusberg, 1991). Furthermore, the TSH is not limited to semantically related conditions, but may be adapted to unrelated conditions (Bowler *et al.*, 2000, 2008, 2015; Ring *et al.*, 2015).

Independently of memory stages, Williams *et al.* (2006), postulated that the core of memory difficulties in autism is a disorder in *processing complex information*, which gives rise to difficulties when demands for integration of information increases. In this context, a growing interest in relational memory in autism has progressively emerged. To explain why individuals with ASD experience more difficulties in some tasks involving relational processing than others, the *relational binding account* (Bowler *et al.*, 2011; Gaigg *et al.*, 2008) suggests a specific impairment in hippocampally mediated relational and contextual memory, while item-specific and context-independent memory remain intact. This theory is related to Halford's (1993) *taxonomy of cognitive development*, which describes the cognitive development in stages of increasing complexity, from unary relations (the processing of individual items) to binary relations (the processing of pairs of items), ternary relations (the processing of triplets) and so on. Bowler *et al.* (2011) suggested that memory difficulties in ASD would arise from problems with binary and ternary relations, the latter being associated to other cognitive difficulties



such as joint attention, which requires to see the relations among self, another person, and an object. A binding deficit may explain other cognitive theories in ASD such as the theory of the *processing of complex information* (Williams, Goldstein, & Minshew, 2006a), suggesting that difficulties arise when demand for integration of information increases (Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2014), or *weak central coherence* theory (Happé & Frith, 2006), since a relational deficit may lead to difficulties in binding together the elements of a scene into a coherent representation (Lind, Bowler, & Raber, 2014). Reduced relational memory in ASD compared to TD people has been reported in various paradigms (see Souchay *et al.*, 2013 in adolescents, Bowler *et al.*, 2014 in adults), other findings tend to show improved performance from childhood to adulthood (Ring *et al.*, 2016; Solomon *et al.*, 2016), but no decrease between younger and older individuals with ASD contrary to the pattern seen in healthy ageing individuals with typical development (Bowler *et al.*, 2007; 2014). Diminished relational memory has been related to neuroanatomical models suggesting primary hippocampal impairments (Gaigg *et al.*, 2008), and cognitive models associating relational memory with executive dysfunction (Maister *et al.*, 2013), and top-down deficits leading to an effortful and less automatic associative retrieval (Loth *et al.*, 2011). Although supported by a large body of literature, the relational binding account has been challenged recently by Cooper *et al.* (2015) and Ring *et al.* (2016), whose findings show similar levels of autism-related difficulty in both item and relational memory with visual material. Hence, the present meta-analysis may shed a new light on these differences.

In conclusion and considering studies of episodic memory in ASD, the present meta-analysis addresses the following questions: (1) given the close relationship between STM and episodic LTM, is episodic memory as impaired as STM in ASD?; (2) given the discrepancies in the experimental work reviewed above, is visuospatial memory performance superior to that of verbal memory?; (3) do supported retrieval procedures (i.e. cued recall and recognition) yield better performance than unsupported procedures such as recall?; (4) is associative memory more adversely altered than item-memory as suggested by the hippocampal relational deficit account and do individuals with ASD differ from individuals without ASD by benefitting less from semantic relatedness?

To address these objectives, we conducted a systematic review and meta-analysis. First, we analyzed STM and LTM separately. Second, we then evaluated the type of material at encoding (i.e. verbal, visual, and visuospatial) and the type of retrieval (i.e. free and cued recall, recognition) together and according to the type of material studied. Finally, we evaluated the effect of the organization of material, focusing on serial STM, and associative or semantically related LTM.

## **MATERIALS AND METHODS**

This study has adopted the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines (PRISMA, Moher *et al.*, 2009). The protocol of this review was prospectively registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews, PROSPERO (CRD42018088958).

### **1. Selection criteria and Search strategy**

#### **1.1. Study selection**

We selected studies with the following inclusion criteria:

1. Studies comparing individuals with ASD and those with TD published in English and in peer-reviewed journals.
2. Clinical diagnosis of ASD or Asperger syndrome confirmed by the ADI or ADI-R, and/or ADOS or ADOS-2 method for diagnosis, and/or DSM-IV, DSM-V, or ICD-10 diagnostic criteria. The diagnosis must have been made on all participants.
3. Groups with ASD had to be compared to TD groups with normal IQ (evaluated with Wechsler or K-  
Bit scales).
4. Studies reporting memory performance in verbal, visual, visuospatial domains, and measuring immediate recall, delayed recall, immediate recognition and delayed recognition.
5. Studies that enabled the calculation of effect sizes by inclusion of means and standard deviations.

Exclusion criteria were:

1. To limit between-study heterogeneity, we did not include:
  - 1.1. studies that employed DSM-III diagnostic criteria, similar to the Baixauli *et al.* (2016) meta-analysis, because ASD participants with DSM-III criteria have electrophysiological differences compared to those who meet DSM-IV criteria (Cui *et al.*, 2017)
  - 1.2. studies with pervasive developmental disorders-not otherwise specified (PDD-NOS), since specific difficulties are reported in executive functions (Schurink *et al.*, 2012), working memory (de Bruin, Verheij, & Ferdinand, 2006) and episodic memory (Koyama & Kurita, 2008) in individuals with PDD-NOS, that have not been yet compared with ASD. Hence, we cannot conclude that individuals with ASD and PDD-NOS share the same cognitive difficulties. Moreover, many studies that use DSM-IV criteria excluded PDD-NOS.
2. Exclusion of studies with different methodologies:
  - 2.1. studies explicitly investigating memory for material that was not presented in the experiment, such as autobiographical memory tasks, tests of incidentally-encoded material such as source memory tests (but performance for any item retrieval reported in such studies was included)
  - 2.2. prospective memory, because a meta-analysis had already been performed (Landsiedel *et al.*, 2017).
  - 2.3. retrieval after very long delays (hours, or days) because these tests implicate a significant part of consolidation effects
  - 2.4. auditory stimuli and memory for perceptual details, because of high methodological heterogeneity across studies
  - 2.5. low-frequency words (because of scarcity effect in TD individuals), pseudo-words as stimuli and false recognition memory tasks
  - 2.6. memory for faces, for their social properties

## **1.2. Search strategy.**

A literature search was conducted to identify published studies in which STM or LTM has been tested in individuals with ASD. This was performed in PubMed and ScienceDirect. Keywords used, for the research, were both MeSH (Medical Subject Heading) and text word terms related to ASD and memory and they were associated with Boolean terms. Different combinations were performed to optimize the literature search, the one that identified the largest number of studies being: (“autistic disorder” OR “autism spectrum disorder” OR “autism”) AND memory. A literature search was conducted on January 12, 2018, updated on June 1<sup>st</sup>, 2019. Relevant articles were also retrieved from the reference lists of included studies or were found by hand search.

## **2. Data-Extraction.**

The first author (PD) identified and screened titles and abstracts. Full-text reading for assessment of eligibility and data extraction were carried out independently in duplicate by the first and the last authors (PD, BG). For each study, we collected: 1) the title, name and country of the first author, 2) journal and year of publication, 3) abstract, 4) type of diagnoses 5) number of participants with or without autism, 6) number of male participants, 7) means and standard deviations of demographic variables (age in years, full scale intelligence quotient (IQ), verbal IQ/verbal comprehension index and performance IQ/perceptual reasoning index), 8) type of memory task, 9) nature of the encoded stimuli, 10) means and standard deviations of each group on the memory task, 11) medication and 12) manual laterality if specified. A verification of the extracted data was carried out by the first and the last author. Risk of bias analyses were also performed with regard to diagnostic validation (validation via ADI-R and ADOS vs validation via ADI-R or ADOS vs clinical observations only in reference to the DSM or ICD). [Table 1](#) presents each of the included studies. Memory assessment details were extracted and categorized (see [Figure 1](#)).

### 3. Categorization of memory tests.

[Supplementary Table 1](#) describes the domains used to categorize memory tasks. We aimed to examine: 1) STM and LTM and for each, 2) type of information encoded (verbal, visual, and visuospatial), 3) test used at retrieval (free recall, cued recall and recognition), 4) type of organization of the items to be memorized (associative, serial, and with semantic relatedness).

Following the meta-analyses of memory by Buck *et al.* (2013) and Roig *et al.* (2013), we distinguished between STM and LTM tests by adopting the classifications of Lezak *et al.* (2004) and Strauss *et al.* (2006). STM refers to the retention of small amounts of information (less than 10 items) over a relatively short period of time (from 1 or 2 seconds to about half a minute). Tests assessing STM are characterized by the immediate retrieval of memorized information. Because STM involves retention of information in a relatively unprocessed or interpreted form (Richardson, 2007), we also included backward and N-back tasks as STM tasks plus additional cognitive control. LTM refers to the retention of complex material or retention of information over a delay. We considered the following paradigms as LTM tasks: (1) participants were required to study at least 10 items between encoding and retrieval, or (2) a delay was present between encoding and retrieval, or (3) participants were required to encode different material (e.g. sentences, complex visual stimuli). Criteria 1 and 2 are similar to those of Montoya *et al.*'s (2006) meta-analysis on LTM in Huntington's disease.

We then categorized studies according to the type of information encoded: verbal (provided in auditory or visual modality), visual, and visuospatial (see [figure 1](#)). Verbal material included letters, numbers, and words (single words, word pairs or triplets, word lists, sentences). Visual material included concrete or abstract pictures and drawings.

Finally, we looked at tasks that required the memorization of information organized in a specific way, i.e. associative memory tasks, serial memory tasks, and tasks studying semantic relatedness between items, based on the tests identified in the included studies. For associative

memory tasks, we referred to Ranganath's (2010) Binding Item – Context model of associative memory which focuses on item – item or item – context (i.e. spatial, temporal, etc.) binding. Serial memory tasks are characterized by the recovery of relational information between an item and its temporal or spatial order (Mizrak & Öztekin, 2016), which requires a controlled memory search, namely controlled retrieval (Öztekin *et al.*, 2009). Serial memory tasks consisted of STM tasks including retrieval of lists respecting the order of presentation (forward) and retrieval of sequences (e.g. Corsi block). Retrieval of lists irrespective of the order, and the Benton Visual Retention Test, were not considered as tests of serial recall (Verté *et al.*, 2005; Geurts *et al.*, 2004). Finally, we treated items (words or pictures) that belonged to the same semantic category as semantic association lists.

Insert [Figure 1](#)- Categorization of memory tests.

#### **4. Quality assessment**

The *Standard Quality Assessment Criteria for Evaluating Primary Research Papers* (Kmet, Lee, & Cook, 2004) was used to evaluate the quality of included studies. The checklist was used in its original form, though criteria 5 to 7 were removed as they related to interventional studies and were not relevant for this meta-analysis. All included studies were scored (2 = Yes, 1 = Partial, 0 = No) on 11 criteria, by the first and the last authors, with complete agreement. Assessment total scores were converted to a percentage score, that ranged from 81 to 100%. A total of 40 studies were evaluated as very good quality (scoring 22/22 = 100% and 21/22 = 95%), and a total of 14 studies were evaluated as good quality (scoring 20/22 = 91% and 19/22 = 86%, and 18/22 = 81%). All studies were considered of sufficient quality (see [Supplementary Table 2](#)).

#### **5. Statistical Analysis.**

For each comparison, articles were first examined to exclude possible duplication of data from the same participants across studies. The same sample was defined as a combination of same authors,

same sample size, same baseline characteristics of the sample in two different publications (e.g. the same groups in longer follow-up). We excluded duplicate data in order to ensure that only samples that were independent across studies were included. Hence, we excluded studies with the lowest number of participants or the least number of tests. Sometimes, we identified two or more samples of participants in one study that were completely independent (for example, samples using different age groups), we analyzed each sample as an independent study. Many studies used several memory tasks resulting in more than one effect size being calculated. According to the objectives of each analysis, when several effect sizes were computed in one study, an unweighted average effect size was calculated and used.

In a first part of the analysis, we compared the performance of ASD participants with that of TD comparison participants. To estimate the difference between the two groups, we used Review Manager software (RevMan, Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) to compute effect sizes (Hedges'  $g$ ) and their 95% confidence intervals based on the standardized mean difference weighted by the inverse of the variance. We used the standardized mean difference because our primary endpoint was quantitative and because the rating scales for each study were different. A  $p$ -value of 0.05 was used as a cut-off point in the  $z$ -test to determine the statistical significance of the overall effect size, which could then be interpreted according to Cohen's criteria (Cohen, 1988):  $g=0.2$  was considered a 'small' effect size, 0.5 represented a 'medium' effect size and 0.8 a 'large' effect size. Negative effect sizes meant that the ASD group performed worse than the TD group. Heterogeneity of outcomes was determined using chi-squared ( $Q$ ) and Higgins  $I^2$  tests. For the chi-square test, we used a cut-off at  $p < 0.05$ . For the Higgins  $I^2$  test, we considered  $I^2 \geq 50\%$  to be indicative of substantial heterogeneity, and  $I^2 \geq 75\%$  to be indicative of serious heterogeneity (Higgins & Thompson, 2002). For each comparison, we used a random effect model. Publication bias was examined by Egger's test (Sterne, Egger, & Smith, 2001), using SAS software version 9.4 (SAS institute).

With the same software, we carried out a linear regression analysis. To explain the heterogeneity of the effect size in some comparisons, we performed univariate analyses using the following moderator variables: age, IQ (FSIQ), and autistic score (ADOS). We did not use the DSM-IV or DSM-V criteria as factors, as only four studies used the DSM-V on 64 studies in total. We then used R software (version 3.4.4; The R Foundation for Statistical Computing) to generate figures to illustrate the results. If heterogeneity was significant, a sensitivity analysis was carried out in order to evaluate the robustness of our results when the most influential studies were excluded. We consider a  $p$ -value  $< 0.05$  to denote statistical significance.

## **RESULTS**

### **1. Number of studies**

We identified 5149 studies on January 12, 2018 (including 2012 in PUBMED and 3137 in SCIEDIRECT), and 1768 additional studies published between January 12, 2018 and June 1<sup>st</sup>, 2019 (including 306 in PUBMED and 1462 in SCIEDIRECT) ([Figure 2](#)). After removing duplicates, 6727 records remained for analyses. Based on a screen of the titles and abstracts, 6231 studies were excluded because they did not meet inclusion criteria. The remaining 496 were analyzed in more detail by going through the full text. Out of these studies, 132 studies were excluded because the memory task was other than specified, 115 were excluded because they did not specify at least FSIQ or they used different measures of IQ other than Wechsler's scales (WISC/WAIS) and K-BIT; 66 studies were excluded because including other patients than with ASD or Asperger syndrome; 48 studies were excluded because they did not permit the calculation of effect sizes, 40 studies were excluded because they did not use ADI and/or ADOS, and/or DSM-IV, DSM-V, or ICD-10 criteria for diagnosis for all ASD participants; 29 studies were excluded because they did not use a comparison group and 2 studies were excluded because the comparison group did not consist of TD individuals. This resulted in 64 articles being included in the meta-analysis. As explained earlier on, to avoid the risk of bias due to the repetition of some participants, it was necessary to exclude some studies that included the same group

17



of participants on some comparisons. The exclusion of these studies depended on the comparison (for example: it was possible to find two studies with the same sample in the comparison in global LTM, then a choice must be made between the two; while one may have used free recall and the other the recognition and in this case, each will be found in these independent comparisons).

## **2. Characteristics of the studies and the samples**

This analysis of 64 studies compared 2923 ASD and 2877 TD individuals. The most common diagnostic reference was DSM-IV and/or ICD-10 (75%). Only four studies used DSM-V and eleven studies used only ADOS and/or ADI as a diagnostic tool and one study used DSM-III or DSM-IV or ICD-10. Forty-five studies used at least ADI, ADOS or both to identify4 autism severity. Nineteen studies used only DSM and/or ICD-10 criteria without assessing autism severity.

The characteristics of the studies are presented in [Table 1](#). Each of the tasks in the 64 studies finally included was classified under several headings. The first heading was the type of memory: STM or LTM. Twenty-nine studies included STM tests and 39 studies used LTM tests. The second heading was the type of material used to test memory. In the domain of LTM, 27 studies used verbal material, 13 visual material, 4 visuospatial material. Under the heading of STM, 19 studies used verbal material, 11 visual material and 16 visuospatial material.

*Insert [Table 1](#) – Characteristics of the included studies.*

The next heading was the type of retrieval, which was divided into three sub-headings: free recall, cued recall and recognition. In the studies of LTM, 19 used recognition tasks, 20 free recall and 6 cued recall tasks. For STM, 9 studies used recognition and 24 used free recall tasks. No studies used a short-term cued recall task. The last heading was the type of processing or organization of the items: associative, serial, semantic or none. Seventeen studies used a serial processing evaluation STM (2 studies were also tested in LTM), 16 studies used associative processing evaluation LTM (2 studies

were also tested in STM), and 9 studies involved semantic processing. All of these last studies focused on LTM and used verbal material except one that used visual material.

Insert [Figure 2](#) – PRISMA Flowchart of literature search.

### **3. Meta-Analysis results**

#### **3.1. Short-term versus long-term memory**

Considering STM in autism, the first aim of the present meta-analysis was to determinate if active storage by rehearsal, that mainly differentiates STM and LTM, is impaired or not, by calculating and comparing overall short-term and long-term memory performance ([Table 2](#)).

Analysis of STM performance revealed a significant difference between ASD and TD groups, with a medium effect size with the ASD participants performing at a lower level than TD participants (Hedges'  $g = -0.53$  [-0.90; -0.16],  $p = .005$ ). There was, however a significant degree of heterogeneity ( $I^2 = 96\%$ ). Diminished ASD performance was also observed in LTM tasks with a low to medium effect size (Hedges'  $g = -0.30$  [-0.42; -0.17],  $p < .00001$ ), without significant heterogeneity ( $I^2 = 24\%$ ). Although the effect size was greater for STM than for LTM, the analyses of subgroup differences that compared STM with LTM were not significant ( $I^2 = 25.6\%$ ) (see [Supplementary Table 3](#)).

Insert [Table 2](#) – Short-term versus Long-term memory analyses.

#### **3.2. Short-term memory**

##### *3.2.1. Effect of additional memory control*

We identified a medium effect size for both STM tasks without additional cognitive control (Hedges'  $g = -0.53$  [-0.68; -0.38],  $p < .00001$ ,  $I^2 = 22\%$ ) and STM tasks plus additional cognitive control, i.e. N-back and backward tasks (Hedges'  $g = -0.58$  [-1.01; -0.14],  $p = .009$ ,  $I^2 = 96\%$ ). Subgroup analyses did

not reveal any difference ( $I^2=0\%$ ), suggesting that additional cognitive control does not impair further STM difficulties (see [Supplementary Table 4](#)).

### 3.2.2. *Types of material*

The second aim on STM domain was to evaluate the hypothesized dissociation between impaired visuospatial STM and preserved verbal STM in ASD, by estimating STM performance depending on the type of material. Results revealed a medium effect size for both verbal STM (Hedges'  $g = -0.51$  [-0.67; -0.35],  $p < .00001$ ,  $I^2=46\%$ ) and visual STM (Hedges'  $g = -0.38$  [-0.64; -0.11],  $p = .005$ ,  $I^2=59\%$ ), and a medium to large effect for visuospatial STM (Hedges'  $g = -0.74$  [-1.20; -0.28],  $p = .002$ ) with however a greater heterogeneity ( $I^2=96\%$ ) (see [Supplementary Table 5](#)). Subgroup analyses among these domains did not reveal any difference ( $I^2=0\%$ ), suggesting homogeneous STM difficulties whatever the type of material at encoding.

### 3.2.3. *Types of memory retrieval*

The third aim in relation to STM performance was to evaluate STM performance in ASD depending on the type of retrieval, given the absence of available data. Both groups showed comparable performance in recognition tasks (Hedges'  $g = -0.33$  [-0.68; 0.02],  $p = .07$ ,  $I^2=59\%$ ). However, ASD participants showed significant reductions in free recall with a medium effect size (Hedges'  $g = -0.59$  [-0.98; -0.19],  $p = .004$ ,  $I^2=96\%$ ). The subgroup difference between the two types of retrieval was not significant ( $I^2=0\%$ ). In conclusion, ASD individuals have more difficulty when they do not have support for retrieval from STM but this reduction in performance was not sufficiently large to yield significant differences in subgroup analyses. (see [Supplementary Table 6](#))

To evaluate if this pattern of results depends or not on the type of material, we calculated recognition and free recall STM performance for verbal, visual, and visuospatial material at encoding. For verbal material, we also identified preserved recognition (Hedges'  $g = -0.11$  [-1.08; 0.85],  $p = .82$ ,

$I^2=74\%$ ) but with only two studies, and diminished free recall (Hedges'  $g = -0.50 [-0.67; -0.34]$ ,  $p < .00001$ ,  $I^2=49\%$ ), with no significant subgroup difference ( $I^2=0\%$ ) (see [Supplementary Table 7](#)). For visual material, we identified the same pattern with preserved recognition (Hedges'  $g = -0.23 [-0.67; 0.21]$ ,  $p = .30$ ,  $I^2=66\%$ ) and diminished free recall (Hedges'  $g = -0.53 [-0.80; -0.26]$ ,  $p = .0001$ ,  $I^2=47\%$ ), without significant subgroup difference ( $I^2=20.5\%$ ) (see [Supplementary Table 8](#)). In the visuospatial domain, we identified preserved recognition (Hedges'  $g = -0.25 [-0.72; 0.22]$ ,  $p = .29$ ,  $I^2=0\%$ ) and diminished free recall (Hedges'  $g = -0.77 [-1.24; -0.29]$ ,  $p = .002$ ,  $I^2=96\%$ ), with a significant subgroup difference ( $I^2=56\%$ ) (see [Supplementary Table 9](#)). The performance of ASD participants was significantly diminished for free recall. Hence, this set of analyses confirms the STM pattern of preserved recognition while diminished free recall, irrespective of the type of material, albeit with insufficiently large differences between conditions to yield significant differences in subgroup analyses.

#### 3.2.4. Organization of material

Finally, we aimed to evaluate the order recall in STM and the related temporal impairment hypothesis, by the comparison of serial recall versus non-serial recall. Results showed a medium effect size for both serial (Hedges'  $g = -0.62 [-1.09; -0.15]$ ,  $p = .009$ ,  $I^2=96\%$ ) and non-serial (Hedges'  $g = -0.50 [-0.65; -0.35]$ ,  $p < .00001$ ,  $I^2=50\%$ ) order memory (see [Supplementary Table 10](#)). The subgroup difference was not significant ( $I^2=0\%$ ), suggesting that serial order STM is impaired in the same extent that non-serial.

Insert [Table 3](#) – Effect of material, type of retrieval task and organization of material on STM in individuals with ASD.

Hence, following the questions addressed by this meta-analysis, the results have identified a medium reduction in STM in autism, for both STM tasks both with and without additional cognitive control (i.e. N-back and backward tasks). These difficulties were homogeneous depending on the type of material, which goes against the hypothesized dissociation between impaired visuospatial STM and

preserved verbal STM. We identified a pattern of unimpaired STM recognition while a medium deficit in STM free recall, consistent across the type of material, which suggests an extension of the *Task Support Hypothesis* to STM. Finally, we identified a medium effect size for both non-serial and serial STM, that confirms the impairment of order recall in STM in ASD but does not show a greater impairment of serial over non-serial STM. [Table 3](#) presents the synthesized results on different domains in STM.

### 3.3. Long-term memory

#### 3.3.1. Differences between short-term and long-term memory difficulties in ASD

Considering episodic memory in ASD, the first objective was to determine if the pattern of memory preservations and impairments differs from STM, given the close relationship between STM and LTM. For this purpose, we carried out subgroup comparisons between LTM and STM in ASD, evaluating the type of material and the type of retrieval. We identified that verbal material only was less impaired in LTM than STM ( $I^2=84.4\%$ ,  $p=.01$ ) (see [Table 4](#), [Supplementary Table 18](#)).

#### 3.3.2. Types of material

The second aim on LTM was to confirm the hypothesized superiority of visuospatial memory over verbal memory. Hence, we conducted analyses comparing these two types of material. For verbal material, individuals with ASD showed reduced performance with however a small effect size (Hedges'  $g = -0.21 [-0.38; -0.05]$ ,  $p=.01$ ,  $I^2=27\%$ ). A greater reduction in performance was observed for visual material with a medium effect size (Hedges'  $g = -0.41 [-0.63; -0.19]$ ,  $p=.0002$ ,  $I^2=42\%$ ). For visuospatial material, the ASD and TD individuals showed similar levels of performance, however the range of the effect sizes was large (Hedges'  $g = -0.31 [-0.90; 0.29]$ ,  $p=.31$ ), with significant heterogeneity ( $I^2=77\%$ ) (see [Supplementary Table 11](#)). However, only four studies were used for this comparison, which may limit the power of the analysis leading to inconclusive results. The subgroup difference was not

significant ( $I^2=1.1\%$ ). Together, these results argue in favor of a small deficit only in verbal LTM with a medium impairment in visual memory, albeit no significant subgroup difference ( $I^2=1.1\%$ ,  $p=0.36$ ).

### 3.3.3. *Types of memory retrieval*

The third aim was to evaluate the efficiency of the supported retrieval (i.e. cued recall and recognition) compared to recall tests on episodic retrieval in ASD. When the retrieval task was either a recognition or a cued recall paradigm, performance of the individuals with ASD was similar to that of the TD group (recognition: Hedges'  $g = -0.15$  [-0.35; 0.06],  $p=.16$ ,  $I^2=35\%$ ; cued recall: Hedges'  $g = -0.08$  [-0.36; 0.20],  $p=.58$ ,  $I^2=0\%$ ). For free recall, the ASD participants exhibited significantly reduced performance with a small to medium effect size (Hedges'  $g = -0.38$  [-0.53; -0.22],  $p<.00001$ ,  $I^2=9\%$ ). Subgroup analyses between the types of retrieval approached significance ( $I^2=61.2\%$ ), suggesting a trend for better supported than unsupported retrieval in ASD (see [Supplementary Table 12](#)).

Further, we also aimed to evaluate if this pattern of results depends or not on the type of material. In the verbal domain, we identified preserved supported retrieval (recognition: Hedges'  $g = 0.09$  [-0.35; 0.18],  $p=.51$ ,  $I^2=38\%$ ; cued recall: Hedges'  $g = -0.08$  [-0.36; 0.20],  $p=.58$ ,  $I^2=0\%$ ) and diminished free recall (Hedges'  $g = -0.33$  [-0.52; -0.14],  $p=.0005$ ,  $I^2=0\%$ ), with no significant subgroup difference ( $I^2=39.4\%$ ) (see [Supplementary Table 13](#)). In the visual domain, we identified the same pattern with preserved recognition (Hedges'  $g = -0.29$  [-0.62; 0.05],  $p=.10$ ,  $I^2=43\%$ ) and diminished free recall (Hedges'  $g = -0.45$  [-0.73; -0.17],  $p=.002$ ,  $I^2=46\%$ ), without significant subgroup difference ( $I^2=0\%$ ) (see [Supplementary Table 14](#)). For visuospatial material, all studies except one used a recognition task therefore between group comparisons regarding the type of retrieval were not performed. Together, these results confirm the increased memory performance for supported retrieval, irrespective of the type of material.

### 3.3.4. *Organization of material*

Finally, we aimed to evaluate if associative memory is more adversely altered than item-memory as suggested by the hippocampal relational deficit account, and if individuals with ASD draw less benefit from semantic relatedness to foster memory as it does in typical conditions.

First, we conducted analyses on associations, as defined by the Binding Item-Context model (i.e. item – item, and item – context associations; Ranganath, 2010) without semantic relatedness. Both groups obtained comparable scores for associative memory tasks (Hedges'  $g = -0.19 [-0.56; 0.18]$ ,  $p = .31$ ) but the heterogeneity between studies was significant ( $I^2 = 80\%$ ) (see [Supplementary Table 15](#)). By contrast, when analyses were conducted on non-associative tasks, we observed diminished performance in the ASD group with a small effect size (Hedges'  $g = -0.26 [-0.44; -0.07]$ ,  $p = .006$ ,  $I^2 = 41\%$ ). Subgroup analyses were not significant ( $I^2 = 0\%$ ).

Second, we conducted analyses on tasks manipulating semantic relatedness (pairs, triplets, and lists of words in LTM). Performance in individuals with ASD was lower than that of TD individuals, with large albeit at best marginally significant effect size (Hedges'  $g = -1.05 [-2.16; 0.05]$ ,  $p = .06$ ,  $I^2 = 88\%$ ) (see [Supplementary Table 16](#)). This reduced performance in the ASD group disappeared for tasks where there was no semantic manipulation (Hedges'  $g = -0.06 [-0.29; 0.17]$ ,  $p = .62$ ,  $I^2 = 42\%$ ). In addition, the subgroup analyses were not significant, but we observed a large heterogeneity among subgroups ( $I^2 = 66.6\%$ ). Taken together, our results show a trend for difficulties in memory with semantic associations in ASD, but no significant differences.

Third, we conducted analyses on all tasks that manipulated associations as a whole, irrespective of association type (i.e. item – item, item – context) or semantic relatedness (i.e. with or without). ASD participants performed significantly lower than TD participants, with a small to medium effect size (Hedges'  $g = -0.38 [-0.56; -0.19]$ ,  $p < .0001$ ,  $I^2 = 41\%$ ) (see [Supplemental Table 17](#)). For tasks requiring no association, there was also a small to medium significant effect size for the difference between ASD and TD participants (Hedges'  $g = -0.26 [-0.44; -0.07]$ ,  $p = .006$ ,  $I^2 = 41\%$ ). Hence, it seems

that ASD participants have the same difficulties in memorizing associated and non-associated information.

*Insert [Table 4](#) – Effect of material and type of retrieval task between LTM and STM in individuals with ASD.*

*Insert [Table 5](#) – Effect of material, type of retrieval task and material organization on LTM in individuals with ASD.*

Hence, following the working hypothesis addressed in this meta-analysis, the results have identified that the pattern of episodic memory preservation and impairments differs from that in STM, with verbal LTM being significantly less impaired than verbal STM. The results did not confirm the superiority of visuospatial LTM over verbal LTM, possibly because of significant heterogeneity and lack of statistical power for visuospatial material. Instead, the results identified a small effect size for verbal material only and a medium effect size for visual material, albeit with no significant difference. In line with our working hypothesis, we identified a preserved supported retrieval (i.e. cued recall and recognition), while a small to medium deficit in recall tests, irrespective of the type of material. Finally, we did not identify greater difficulties for associative compared to non-associative memory contrary to working hypothesis. By contrast, results showed a trend for diminished ASD memory in tasks manipulating semantic relatedness, in line with assumptions that suggest impairments at encoding or organization of to-be-memorized information. [Table 5](#) presents the synthesized results on different domains in LTM.

#### **4. Meta-regression**

To examine the impact of potential variances, the moderator analysis was performed based on age, IQ (FSIQ) and ADOS score of ASD participants ([Table 6](#)). The meta-regression results showed that age and IQ of ASD individuals were significant factors in influencing STM ( $\beta=0.047$ , 95%CI (0.009,



0.086),  $p=0.02$  and  $\beta=0.090$ , 95%CI (0.064, 0.117),  $p<0.0001$ , respectively) (Figure 3). However, there was no significant association for LTM (all  $p>0.05$ ). The ADOS score was presented in only 5 studies, not allowing us to conclude on a potential association between this variable and STM or LTM.

Insert Table 6 - Moderator analysis for the effects of ASD group vs. TD group by the characteristics of the ASD participants

Insert Figure 3 – A. Plot of the difference in STM performance between ASD and TD groups depending on the severity of autistic disorder evaluated by age of ASD group. B. Plot of the difference in STM performance between ASD and TD groups depending on the severity of autistic disorder evaluated by FSIQ of ASD group.

## 5. Sensitivity analysis

Sensitivity analyses did not alter our findings (Supplementary Table 28) thus demonstrating the robustness of our results.

## DISCUSSION

This meta-analysis focused on STM and episodic LTM in ASD. Statistical analyses for STM show an overall medium effect size of the between group difference with overall lower performance in the ASD group, regardless of the type of material. This is accompanied by preserved recognition as well as an ASD-related reduction in free recall with medium effect size. The analyses of long-term memory identified a more complex pattern of results, with a small effect size for verbal material only, with a medium effect size for visual material, with lower performance in the ASD group. Visuospatial LTM was preserved in ASD but this result was obtained on the basis of only a few studies. As for STM retrieval, we identified preserved recognition and a medium impairment for free recall, accompanied by preserved cued recall in ASD. Analyses of the organization of material for both STM and LTM show

more heterogeneous results. We discuss these findings in the light of the known cognitive and neuroimaging features of ASD.

### **1. Short-term memory profile in autism**

One of the strengths of this meta-analysis is to have distinguished and compared STM and LTM tests, which is a distinction that is rarely drawn in studies on memory in autism. Our results revealed that STM is more adversely affected than LTM, arguing in favor of multistore models of memory, which distinguish short- and long-term stores that, while separate from each other, nevertheless interact (see Norris, 2017 for review). We observed a medium effect size with high heterogeneity for STM regardless of the type of material (i.e. verbal, visual, and visuospatial), which suggests an alteration of underlying processes that are common to different stimulus types. Furthermore, tasks involving additional cognitive control (i.e. N-back and backward tasks) are not more impaired than others. This medium effect size is slightly smaller than in Wang et al.'s. (2017) study which reported a medium to large WM impairment in ASD, possibly reflecting additional difficulties in manipulating material that go beyond memory storage.

#### **1.1. Overall medium impairment suggests difficulties with short-term maintenance**

Active storage is the main process thought to distinguish short-term maintenance from LTM (see Norris, 2017 for a review of STM, and Baddeley & Hitch, 2019 for a review of WM). Active storage depends on two main types of cognitive operations either in STM or WM: the temporary activation of pre-existing long-term representations (i.e. semantic memory) and the rehearsal process that maintains items in the focus of attention in order to prevent decay (Cowan, 2008, 2017; Eriksson et al., 2015; Jonides et al., 2008). We suggest that neuropsychological factors specific to ASD may limit this two-step process in STM.

First, STM and WM theories are at one in proposing that short-term maintenance is supported by semantic long-term representations. The *STM as activated LTM* account suggests that short-term storage consists in a temporarily activated subset of information from semantic long-term representations into a focus of attention (Acheson, MacDonald, & Postle, 2011; Cowan, 2008; 2019; Jonides *et al.*, 2008; Lewis-Peacock & Postle, 2008; Thorn & Page, 2009). Recent WM models suggest that attention enables a strong overlap between perceptual information and related LTM representations (reviewed in Eriksson *et al.*, 2015). These models consistently highlight the role of attentional capacities, notably selective attention and sustained attention (Eriksson *et al.*, 2015; Oberauer *et al.*, 2018), that positively correlate with verbal (e.g. Majerus *et al.*, 2012), visual and spatial (e.g. Menegaux *et al.*, 2019) STM performance in TD individuals, while a deficit in these attentional processes is a common feature in autism (with or without comorbid Attention Deficit Hyperactivity Disorder – ADHD, see Craig *et al.*, 2016 for review). As a result, positive correlations have been reported between attentional difficulties and reduced visual or visuospatial STM in adolescents with ASD (Chien *et al.*, 2015), as well as with reduced verbal STM in adults (Koolen *et al.*, 2012, but see Jiang, Capistrano, & Palm, 2014 for contradictory results). Some studies also reported increased difficulties in verbal STM (Takeuchi *et al.*, 2013) and visuospatial WM (Sinzig *et al.*, 2008) in ASD children and adolescents who have comorbid ADHD, while improvements in both sustained attention and visuospatial STM are noted after training sessions in children with ASD (de Vries *et al.*, 2015). In older individuals with ASD, Geurts & Vissers (2012) reported both diminished sustained attention and visual STM compared to controls, but no correlation was reported. Hence, and in line with cognitive theories of short-term storage, we hypothesize that attentional difficulties in ASD may weaken the association between the to-be-memorized information and their related semantic long-term representations, contrary to what occurs in TD individuals.

Second, rehearsal is described as the controlled sequence of retrievals and re-encodings of information into the focus of attention to prevent interference or decay. In both the STM and WM models rehearsal is observed in the phonological loop and to a lesser extent in the visuospatial

sketchpad described by Baddeley (see Baddeley, 1996, 2019 for reviews). Rehearsal results in a complex combination of elementary cognitive processes, some being classified as executive functions, such as shifting, updating, and inhibition (see Jonides *et al.*, 2008, for maintenance in STM and Eriksson *et al.*, 2015 for maintenance in WM). Hence, we hypothesize that executive dysfunction in ASD (Ozonoff *et al.*, 1991; Russell, 1997), and the related overall medium deficit in executive functions identified in two recent meta-analyses (Demetriou *et al.*, 2018; Lai *et al.*, 2017), may impair the rehearsal process during short-term maintenance.

At the cerebral level, neuroimaging studies have consistently provided evidence of the ability of the cortex to generate a persistent neural activity in the absence of stimuli during STM storage. Anterior prefrontal cortex and associated executive areas support the selective attention toward the to-be-memorized information and rehearsal processes in relation to the task-set (reviewed in D'Esposito & Postle, 2015; Norris, 2017; Smith, 1999), while representation and maintenance of items are supported by the same specialized perceptual areas that are recruited during the low-level processing of items at encoding (*sensory-recruitment hypothesis*, Pasternak & Greenlee, 2005, and see Serences, 2016, for review). Hence, we suggest that structural and functional long-distance underconnectivity in ASD may disrupt the antero-posterior communication associated with active storage, as previously hypothesized for WM (Barendse *et al.*, 2013). In particular, white matter integrity of the longitudinal and occipito-frontal fasciculi and uncinate fasciculus have been associated with the typical development of and performance in STM (Krogsrud *et al.*, 2018), while alterations of these association fibers are consistently reported in Diffusion Tensor Imaging studies in ASD (reviewed in Rane *et al.*, 2015). In addition, reduced functional connectivity is often reported between frontal/prefrontal areas and posterior brain regions during cognitive tasks (underconnectivity theory of autism, Just *et al.*, 2012) and at rest (reviewed in O'Reilly *et al.*, 2017).

Finally, in the meta-regression reported here, analyses identified that the overall reduction in STM decreases with age. This age effect may relate to the developmental trajectory of STM and WM

in the TD population, where performance declines around adolescence as a result of functional reorganization of brain processes (Gómez *et al.*, 2018). We also identified that the overall reduction in STM decreases as full-scale intelligence quotient increases, possibly because test procedures used to measure both domains have common elements.

### **1.2. Similar moderately diminished performance across different types of material**

Our results did not confirm a dissociation between preserved verbal STM and impaired visuospatial STM in ASD. Instead, we identified a medium effect size for both visual and verbal material, and a medium to large effect size for visuospatial material which was associated with a large heterogeneity, preventing any conclusion about a greater deficit. This pattern of results seems consistent with findings from Habib *et al.*'s. (2019) meta-analysis in WM, which concluded that the phonological loop was as impaired as the visuospatial sketchpad in ASD. In addition, tests for subgroup differences between STM and LTM were only significant for verbal material.

ASD-related reductions in active storage processes may account for overall medium STM difficulties, across type of material. Beyond, the more significant difficulties in verbal STM compared to verbal LTM may suggest a specific difficulty with verbal encoding in STM. Both STM and WM models draw a major distinction between verbal encoding in short-term store compared to LTM, the former relying more on acoustic/phonological codes, and the latter on the semantic properties of items (see Thorn & Page, 2009 for STM review, and Baddeley & Hitch, 2019 for WM review). We hypothesize that a less semantically-based encoding may underlie verbal STM in ASD. In that sense, Norbury, Griffiths, & Nation (2010) demonstrated that new word learning relies more on the phonological codes of words and less on their semantic features in children with ASD, while the opposite pattern is observed in TD children, which leads to diminished learning and consolidation in ASD. More recently, Gladfelter & Goffman (2018) reviewed that word production in ASD is weakly associated to their semantic representations, and demonstrated that providing semantically rich information facilitates word learning. Hence, it seems possible that the phonological code of verbal STM interacts with a tendency

30

in ASD to represent words more phonologically at the expense of their semantic features, leading to verbal STM being less supported by long term semantic representations during encoding and storage.

Furthermore, encoding and storage in verbal STM require the operation of multimodal processes: auditory or verbally presented words are recoded into their phonological form after contact with LTM representations (i.e. *STM as activated LTM* account). They are then rehearsed by subvocal articulation, which constitutes the verbal short-term maintenance (Baddeley, 2003; Baddeley & Hitch, 2019; Norris, 2017). We hypothesize that this multimodality affects information integration in short-term maintenance, as suggested in a more general sense in ASD (Martínez *et al.*, 2019).

### **1.3. Preserved recognition in the presence of impaired free recall**

The present results suggest a dissociation between preserved STM recognition while impaired STM free recall, being consistent across type of material. This result seems important given that STM retrieval processes have received little consideration in ASD studies, or leading to discrepant findings (see Boucher, Mayes, & Bigham, 2012 for review).

Interestingly, we identified the same pattern of results within episodic LTM, which suggests an overall difficulties with free recall accompanied by overall preserved recognition in ASD. In TD individuals, neuroimaging studies have consistently identified a strong overlap in the neural substrates for retrieval after short-term and long-term delays (reviewed in Jonides *et al.*, 2008, for STM, and Jeneson & Squire, 2011, for WM). Hence, we hypothesize that atypical neural processes identified in neuroimaging studies of episodic retrieval in ASD (e.g. Cooper *et al.*, 2017) may also lead to STM retrieval deficits. This finding also extends the *Task Support Hypothesis* to STM, by showing that providing a support at test, i.e. a recognition task, normalizes STM performance.

The fact that the effect size for verbal STM free recall was not smaller than that for visual and visuospatial material raises a theoretical point regarding the retrieval phase in verbal STM. When verbal information is degraded at the point of recall, redintegration, a specifically verbal process, enables a reconstruction of these partially degraded memory traces by selecting long-term lexical representations that match the phonological traces (Acheson, MacDonald, & Postle, 2011; Poirier *et al.*, 2015; and reviewed in Norris, 2017). Mottron *et al.* (2013) suggested a non-strategic redintegration process in ASD individuals who also have savant syndrome and hyperlexia during episodic retrieval. We hypothesize that an atypical recruitment of this process may limit STM verbal recall, as observed in other developmental disorders such as specific language impairment (Riches, 2012).

#### **1.4. Serial Recall**

Our results revealed that serial and other STM tasks lead diminished performance to a similar extent in individuals with ASD. Taken together, statistical analyses on STM overall as well as on the type of material at encoding and the type of retrieval, suggest that all stages of STM may be impaired in ASD. Most of all, attentional and executive difficulties in ASD may limit the activation of a subset of information stored in LTM in the absence of sensory input, as well as its subsequent rehearsal during active maintenance. This may be related to the antero-posterior underconnectivity in ASD. In addition, STM may be less supported by long-term representations in ASD at each of the stages at which STM and LTM interact, i.e. mainly storage, but also at encoding and retrieval (according to Norris, 2017). Close to this hypothesis, Mammarella *et al.* (2014) noticed that individuals with ASD do not benefit from a higher semantic configuration of a Visual Pattern Test during a STM task, suggesting that they are unable to make use of their semantic memory to construct a global representation of an array in order to enhance its memorization. Specifically verbal processes may further limit this STM/LTM interaction at encoding (more supported by phonological codes of items at the expense of their lexical codes) and possibly at retrieval (a possible lack of redintegration process).

## 2. Episodic long-term memory profile in ASD

### 2.1. Fewer difficulties in episodic LTM compared to STM

We identified a small to medium effect size for overall reduced LTM in ASD with low heterogeneity, and subgroup differences that depended on the type of material at encoding and the type of retrieval, suggesting that impaired processes in episodic memory in ASD are more related to encoding and retrieval than storage. This pattern is contrary to that seen in the STM results, which pointed more to a primary deficit in storage.

Lower difficulties in episodic LTM compared to STM in individuals with ASD result from greater interactions between the episodic memory system and the semantic memory system than is the case for STM since the semantic memory system tends to be relatively preserved in individuals with high-functioning ASD (although with ASD-specific characteristics: see Ben Shalom's, 2003 account and Boucher *et al.*'s., 2012 for review). In that sense, neuropsychological studies in TD individuals have evidenced a strong interdependence of episodic and semantic memory systems (see Greenberg & Verfaellie, 2010 for review), confirmed by neuroimaging studies showing a great overlap between the networks of episodic and semantic memory (see Palacio & Cardenas, 2019 for review). By contrast, STM is rather dedicated to the learning of new information (see Norris, 2017 for review), and the *sensory-recruitment hypothesis* derived from neuroimaging studies posits maintenance of items in a perceptual form by the same specialized perceptual areas as at encoding (Pasternak & Greenlee, 2005).

Similarly to STM, both executive dysfunction and antero-posterior underconnectivity may account for episodic difficulties in ASD. Regarding the former, Maister *et al.* (2013) suggested a more effortful and less automatic associative retrieval in children with ASD compared to TD peers. In adults with ASD, Barnard *et al.* (2008) speculated that planning difficulties could be specifically related to learning disabilities, and Bowler *et al.* (2014) hypothesized that associative memory difficulties result from both executive and binding impairments related to frontal and hippocampal dysfunctions. Prefrontal and frontal executive areas along with medial temporal lobes are strongly associated with



LTM (reviewed in Jeong *et al.*, 2015), and white matter integrity of the uncinate fasciculus and cingulum have been associated with typical development and performance of episodic LTM (Wendelken *et al.*, 2015). By contrast, Diffusion Tensor Imaging studies have consistently identified alterations of these association fibers in ASD (see Rane *et al.*, 2015 for review). For functional connectivity, only one study has been conducted in ASD, identifying that recollection deficits may be related to hippocampal underconnectivity (Cooper *et al.*, 2017).

## **2.2. Small deficit only for verbal material but medium deficit for visual material**

Our results did not confirm superior visuospatial over verbal episodic LTM. Instead, we identified a small effect size for verbal material, a medium one for visual and a non-significant effect for visuospatial material. This limited difficulty in verbal memory is an important finding, which may be helpful for therapists and caregivers of individuals with HFA and may provide new opportunities for memory rehabilitation (e.g. learning, narrative memory). By contrast, difficulties with visual LTM is an unexpected result given that visual LTM is often described as a strength in ASD (e.g. Jiang *et al.*, 2015) that is thought to be related to enhanced perceptual functioning (e.g. Mottron *et al.*, 2009). Here, we develop possible explanations for this difference.

First, LTM for visual material may need a greater degree of executive function than verbal material. Busch *et al.* (2005) suggest that episodic retrieval for visual material necessitates keeping an ongoing activated mental representation, a process that needs more resources than for words. Hence, it seems possible that executive dysfunction in ASD (Lai *et al.*, 2017; Ozonoff *et al.*, 1991; Russell, 1997) contributes to greater difficulties in visual LTM .

Second, pictures have both visual and verbal codes (*dual-coding hypothesis*, Paivio, 1971), and their representations in LTM hierarchically associate low-level perceptual features and high-level conceptual (i.e. semantic) category-specific features (Brady *et al.*, 2011). In TD individuals, the richness of pictorial stimuli enhances their episodic memorization and fosters recollection (*distinctiveness*

*heuristic hypothesis*, Schacter *et al.*, 1999), which leads to better memory for pictures over words (*picture superiority effect*, Nelson *et al.*, 1976). By contrast, memory for words is less dependent on perception, and relies mainly on pre-existing semantic knowledge (Ferreira *et al.*, 2015). In ASD, perceptual functioning is characterized by enhanced low-level processing with reduced levels-of-processing effects (i.e. participants do not benefit more from semantic rather than superficial encoding, Mottron *et al.*, 2001; Toichi & Kamio, 2002), and the *weak central coherence* hypothesis also posits a bias towards local and featural processing, resulting in diminished global processing (Happé & Frith, 2006). Hence, we hypothesize that visual LTM in ASD is more perceptually-driven and less conceptually-driven relative to verbal LTM. According to this argument, hierarchical models of memory posit that encoding in the episodic system depends on the quality of encoding in the inferior semantic system (*SPI model*, Tulving, 1995; *MNESIS model*, Eustache *et al.*, 2016), which is supported by the findings of Parra *et al.* (2016), who reported that memory for semantically-related pictures in ASD is enhanced by associating the name of pictures, suggesting that words would foster item and inter-item conceptual processing, leading to better memory.

Particular neurophysiological characteristics in ASD also argue in favor of visual LTM being less supported by semantic knowledge than verbal memory, leading to diminished performance. In their review, O'Reilly *et al.* (2017) concluded that there was an abnormal lateralization of functional connectivity in ASD, with an elevated left-over-right electrophysiological connectivity ratio compared to TD individuals, both during cognitive tasks and at rest. According to hemispheric brain specialization (i.e. left and right hemispheres being specialized towards local-featural, and global-configural processing, respectively), they suggested that this leftward lateralization would reflect the tendency in ASD to process more local components at the expense of the global relationships among components. Fiebelkorn *et al.* (2013) identified this pattern in an earlier study and concluded that there was an atypical conceptual processing of pictures in ASD arising from typical hemispheric specialization coupled with atypical hemispheric isolation (resulting from diminished inter-hemispheric connectivity), leading to reduced local/global integration.

Finally, because only four studies of visuospatial material with heterogeneous results have been included in the meta-analysis, we cannot draw any definitive conclusions about memory for this type of material in ASD. Further data are needed to formulate more definitive hypotheses. We are left with two tentative conclusions, namely that on the one hand undiminished or superior visuospatial abilities have been suggested as being characteristic to ASD (Caron *et al.*, 2004; Edgin & Pennington, 2005) and on the other hand, that the hippocampus – the brain structure involved *inter alia* in memory for locations (Ekstrom & Ranganath, 2017) – may be impaired in ASD (Lind *et al.*, 2013; Lind *et al.*, 2014; Ring *et al.*, 2017, 2018a, 2018b).

### **2.3. Improvement of memory performance when retrieval is supported**

Our results demonstrated difficulties in ASD for free recall with preserved cued recall and recognition, regardless of type of material. This pattern of results confirms the *Task Support Hypothesis* (TSH) in ASD (Bowler *et al.*, 1997, 2004; Gaigg *et al.*, 2008), which distinguishes supported tasks with typical levels of performance (cued recall and recognition), from unsupported ones (mainly free recall) which are routinely difficult for people with ASD.

The absence of significant difficulties with cued recall and recognition is in accordance with the TSH and constitutes a potential avenue for memory rehabilitation. The *task support* effect may contribute to the typical levels of performance for cued recall relative to free recall (e.g. Phelan *et al.*, 2011) in two ways: providing an effective retrieval cue facilitates the mental reinstatement of the same contextual state as at encoding (Rugg & Vilberg, 2013), and thus activates a smaller set of potential targets (Unsworth *et al.*, 2012). Second, the dual-process theory of recognition evokes two successive and independent processes: familiarity, supported by the semantic system and associated with noetic awareness, and recognition, associated with the episodic system and auto-noetic awareness (Yonelinas, 2002). Since familiarity can support recognition for single items or items interactively encoded (Desaunay *et al.*, 2017), intact or enhanced familiarity in ASD (Bowler *et al.*, 2000; 2007) could support this preserved recognition (Gaigg *et al.*, 2015; Massand *et al.*, 2013).

Executive dysfunction (Lai *et al.*, 2017; Ozonoff *et al.*, 1991; Russell, 1997) may also contribute to this pattern of results, since memory search and response generation places a high demand on the executive system. A general model of controlled retrieval implies the interaction between information stored in memory and contextual retrieval cues, either external (i.e. environmental) or internal (i.e. self-generated) (reviewed in Mecklinger, 2010). These retrieval cues trigger the mental reinstatement of the same contextual state existing at encoding (Manning *et al.*, 2012; Polyn & Kahana, 2008), as initially suggested by Tulving's notion of "mental time travel". Memory search is self-initiated during free recall and driven by interacting, internally-maintained context representations over a long time-scale alongside newly reactivated item representations (temporal context model, Howard & Kahana, 2002; Polyn & Kahana, 2008). In ASD, mental reinstatement of internal and external contexts appears to be diminished, which leads to difficulties in free recall. This is borne out by studies in which participants are interviewed as eyewitnesses of scenes or as victims of crime. In supported conditions, e.g. physically returning to the same environment where encoding took place (Maras & Bowler, 2012) or sketch reinstatement of context (Mattison *et al.*, 2015), recall performance improved. This hypothesis is also congruent with the pattern of retrieval awareness in ASD (e.g. Gaigg *et al.*, 2015), characterized by unimpaired familiarity (a context-free process), with diminished recollection (a context-dependent recognition process) (Yonelinas, 1997; 2002).

These difficulties to search retrieval cues may also be related to STM difficulties in ASD, following Unsworth's model of memory. Unsworth & Spillers (2010) have suggested in TD individuals that limited capacities in STM are related to free recall difficulties in LTM, because of inefficient hierarchical processes involved in retrieval cue search. The model postulates that people use an overarching general cue rather than particular retrieval cues to retrieve items (see Unsworth *et al.*, 2012 for review), and suggests that participants with lower free recall capacities search through a larger set of cues and therefore experience difficulties resolving cue overload both at encoding and retrieval (Unsworth, 2016). The same difficulties may arise in individuals with ASD. This suggests that provision of a semantic cue during study or recall of semantically related items would enhance their

performance, which is consistently reported by studies testing the TSH (e.g. Bowler *et al.*, 2008, 2010; Gaigg *et al.*, 2008). Hence, semantic contextual cues at encoding might enhance the inter-item relational processing and facilitate the reinstatement of the same semantic context representation at test, which will drive the recall process, and may activate a smaller set of potential targets (Polyn *et al.*, 2009).

#### **2.4. Inter-item memory in ASD**

Contrary to our working hypothesis, memory for all types of association was diminished to the same extent as that of non-associative memory. Moreover, the effect sizes for item-item and item-context unrelated associations were not significantly different from but rather, associated with large heterogeneity. The confidence intervals included zero, which prevents any clear conclusions on associative memory in ASD. A number of studies have demonstrated that the hippocampus supports inter-item and item-context associations in various tasks (e.g. Bird, 2017; Ranganath, 2010; Rugg *et al.*, 2012), and studies that focused on associative memory in ASD often report difficulties that are thought to be related to hippocampal dysfunction (reviewed in Boucher *et al.*, 2012). However, areas surrounding the hippocampus may compensate for difficulties in hippocampal associative memory, as suggested by Gaigg *et al.* (2008). In particular, the perirhinal cortex can support within- and between-domain associative memory for unitized items in TD subjects (reviewed in Zimmer & Ecker, 2010). This level of memory processes might be recruited to a greater extent as a compensatory strategy by individuals with ASD. Other compensatory strategies may be mediated by frontal regions (Gaigg *et al.*, 2015) but may depend on the material memorized and the age of participants (see Solomon *et al.*, 2016 for contradictory results).

Finally, the tentative confirmation of diminished memory for semantically-related information is in line with the existing literature set out in earlier paragraphs (Hermelin & O'Connor, 1970), although, as with associative memory, the confidence interval included zero, thereby preventing any definitive conclusion. It is possible that this result stems from an absence of levels-of-processing effects

in ASD (Toichi & Kamio, 2002), as well as diminished generation of memory cues during encoding or retrieval (Bowler *et al.*, 2010), as discussed previously. Instead, individuals with ASD may use perceptually-driven rather than semantic or conceptual processes, which may help them in tasks on which typically developed individuals draw on semantic processes (see Bowler *et al.*, 2008).

### **3. Limitations**

This study contains several limitations. Although we carried out a large number of statistical tests, we did not control for the risk of alpha-inflation. However, it should be noted that even though we did not apply a Bonferroni correction, our significant p-values were often less than .005 or even less than .001. In addition, we were unable to draw definitive conclusions from some comparisons because of a lack of power resulting from there being very few studies in a particular domain. For example, we were able to include only four studies in the visuospatial domain in LTM, which had contradictory results, necessitating further investigations in this area. For some studies, we calculated an effect size composite to avoid repeated analyses of the same participants. However, this had the effect of reducing the variance with a consequent diminution of its capacity to truly represent the underlying population. However, this was mitigated to some extent in the more specific, sub-group analyses (e.g. where the variability of the visual LTM data was different from that of the verbal LTM data).

Our overall conclusions must also be qualified by the fact that several of our outcomes had a significant degree of heterogeneity. There were very few standardized tests to evaluate memory; rather, each test was specifically aimed at answering a specific scientific question. Furthermore, this heterogeneity results from the inherently large variability in ASD. To take into account the impact of these heterogeneities, we used a random effect models in our analyses.

Finally, all studies included in this meta-analysis were carried out on participants without documented comorbidity or intellectual disability, and often on participants with a diagnosis of

Asperger's syndrome. These individuals can be thought of as not being representative of "typical" ASD. According to some studies, only 10% of people with ASD have a diagnosis of Asperger's syndrome and according to Sharma *et al.* (2018), nearly 75% of people diagnosed with ASD have comorbid psychiatric illnesses or conditions. Thus, the generalization of results to all autistic individuals is limited. However, the application of these inclusion criteria is necessary to ensure sufficient homogeneity to conduct a meta-analysis. Indeed, studies of ASD accompanied by intellectual disability are generally not included, because they need to be tested on tasks that are very different from those suitable for individuals with no intellectual disability. Although there are weaknesses in terms of the representativeness of the participant pool in this meta-analysis of the wider ASD population, the results can, nevertheless provide pointers to how these excluded groups might be included in further studies. For example, identifying fronto-hippocampal involvement using tasks with non-intellectually-disabled people with ASD can point to the usefulness of using paradigms derived from the animal hippocampal lesion literature, which would be suitable for people with intellectual disabilities (see, for example Ring *et al.*, 2017).

## **CONCLUSION**

This meta-analysis reveals the patterns of strength and weakness in the STM and LTM performance of individuals with high functioning Autism or Asperger syndrome. We identified a limited deficit in verbal LTM and preserved overall recognition and cued recall, possibly resulting from a greater overlap of these memory tasks with semantic long-term representations. By contrast, individuals with ASD may experience difficulties in memory tasks that have lower overlap with the semantic system or involve additional cognitive operations possibly including executive demands such as STM or free recall. Taken together, our findings highlight the need to support STM functioning in ASD and acknowledge the potential benefit of using verbal materials at encoding as well as broader forms of memory support at retrieval in order to enhance performance.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

40

Thanks to Prany Wantzen for helpful comments.

**DATA SHARING**

[https://osf.io/6rj7w/?view\\_only=f0dffe6811e1447686a559128ed19407](https://osf.io/6rj7w/?view_only=f0dffe6811e1447686a559128ed19407)



## **BIBLIOGRAPHY**

- Acheson, D. J., MacDonald, M. C., & Postle, B. R. (2011). The effect of concurrent semantic categorization on delayed serial recall. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *37*(1), 44–59. <https://doi.org/10.1037/a0021205>
- Alloway, T. P., Seed, T., & Tewolde, F. (2016). An investigation of cognitive overlap in working memory profiles in children with developmental disorders. *International Journal of Educational Research*, *75*, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.ijer.2015.09.009>
- Astle, D. E., & Scerif, G. (2011). Interactions between attention and visual short-term memory (VSTM): What can be learnt from individual and developmental differences? *Neuropsychologia*, *49*(6), 1435–1445. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.001>
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The Control of Short-Term Memory. *Scientific American*, *225*(2), 82–90. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0871-82>
- Baddeley. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058819>
- Baddeley, A. (1996). The fractionation of working memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *93*(24), 13468–13472. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.24.13468>
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (2019). The phonological loop as a buffer store: An update. *Cortex*, *112*, 91–106. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.05.015>
- Baddeley, A. (1996). Exploring the Central Executive. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, *49*(1), 5–28. <https://doi.org/10.1080/713755608>
- Baddeley, A. (2002). Fractionating the Central Executive. In D. T. Stuss & R. T. Knight (Ed.), *Principles of Frontal Lobe Function* (pp. 246–260). New York.
- Baddeley, A. (2003a). Working memory: looking back and looking forward. *Nature Reviews Neuroscience*, *4*(10), 829–839. <https://doi.org/10.1038/nrn1201>
- Baddeley, Alan. (2003b). Working memory and language: an overview. *Journal of Communication Disorders*, *36*(3), 189–208. [https://doi.org/10.1016/S0021-9924\(03\)00019-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9924(03)00019-4)
- Baixauli, I., Colomer, C., Roselló, B., & Miranda, A. (2016). Narratives of children with high-functioning autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities*, *59*, 234–254. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.09.007>
- Barendse, E. M., Hendriks, M. P., Jansen, J. F., Backes, W. H., Hofman, P. A., Thoonen, G., ... Aldenkamp, A. P. (2013). Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *5*(1), 14. <https://doi.org/10.1186/1866-1955-5-14>
- Barnard, L., Muldoon, K., Hasan, R., O'Brien, G., & Stewart, M. (2008). Profiling executive dysfunction in adults with autism and comorbid learning disability. *Autism*, *12*(2), 125–141. <https://doi.org/10.1177/1362361307088486>
- Ben Shalom, D. (2003). Memory in autism: review and synthesis. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, *39*(4–5), 1129–1138. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70881-5](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70881-5)
- Boucher, J., & Warrington, E. K. (1976). Memory deficits in early infantile autism: some similarities to the amnesic syndrome. *British Journal of Psychology (London, England : 1953)*, *67*(1), 73–87. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1268453>
- Boucher, J., & Bowler, D. (2008). *Memory in Autism* (Jill Boucher & D. Bowler, Eds.). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511490101>

- Boucher, J., Mayes, A., & Bigham, S. (2012). Memory in autistic spectrum disorder. *Psychological Bulletin*, *138*(3), 458–496. <https://doi.org/10.1037/a0026869>
- Bowler, D., Gaigg, S., & Lind, S. (2011). Memory in autism: binding, self and brain. In I. Roth & P. Rezaie (Eds.), *Researching the Autism Spectrum* (pp. 316–346). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511973918.013>
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Grice, S. J. (2000). Episodic memory and remembering in adults with Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*(4), 295–304. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039856>
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2008). Subjective organisation in the free recall learning of adults with Asperger's syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *38*(1), 104–113. <https://doi.org/10.1007/s10803-007-0366-4>
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2009). Free Recall Learning of Hierarchically Organised Lists by Adults with Asperger's Syndrome: Additional Evidence for Diminished Relational Processing. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(4), 589–595. <https://doi.org/10.1007/s10803-008-0659-2>
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2010). Multiple list learning in adults with autism spectrum disorder: Parallels with frontal lobe damage or further evidence of diminished relational processing? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*(2), 179–187. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0845-x>
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Gaigg, S. B. (2007). Factors affecting conscious awareness in the recollective experience of adults with Asperger's syndrome. *Consciousness and Cognition*, *16*(1), 124–143. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2005.12.001>
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2008). Effects of related and unrelated context on recall and recognition by adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, *46*(4), 993–999. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.004>
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2014). Binding of multiple features in memory by high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(9), 2355–2362. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2105-y>
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2015). Brief Report: The Role of Task Support in the Spatial and Temporal Source Memory of Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *45*(8), 2613–2617. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2378-9>
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Berthollier, N. (2004). Source memory in adolescents and adults with Asperger's syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *34*(5), 533–542. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15628607>
- Bowler, D. M., Matthews, N. J., & Gardiner, J. M. (1997). Asperger's syndrome and memory: similarity to autism but not amnesia. *Neuropsychologia*, *35*(1), 65–70. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393296000541>
- Bowler, D. M., Poirier, M., Martin, J. S., & Gaigg, S. B. (2016). Nonverbal short-term serial order memory in autism spectrum disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *125*(7), 886–893. <https://doi.org/10.1037/abn0000203>
- Brady, T. F., Konkle, T., & Alvarez, G. A. (2011). A review of visual memory capacity: Beyond individual items and toward structured representations. *Journal of Vision*, *11*(5), 4. <https://doi.org/10.1167/11.5.4>
- Bucks, R. S., Olaithe, M., & Eastwood, P. (2013). Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology (Carlton, Vic.)*, *18*(1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/j.1440->

1843.2012.02255.x

- Caron, M.-J., Mottron, L., Berthiaume, C., & Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain : A Journal of Neurology*, *129*(Pt 7), 1789–1802. <https://doi.org/10.1093/brain/awl072>
- Caron, M. J., Mottron, L., Rainville, C., & Chouinard, S. (2004). Do high functioning persons with autism present superior spatial abilities? *Neuropsychologia*, *42*(4), 467–481. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.015>
- Chen, S. F., Chien, Y. L., Wu, C. T., Shang, C. Y., Wu, Y. Y., & Gau, S. S. (2016). Deficits in executive functions among youths with autism spectrum disorders: An age-stratified analysis. *Psychological Medicine*, *46*(8), 1625–1638. <https://doi.org/10.1017/S0033291715002238>
- Chien, Y. L., Gau, S. S. F., Shang, C. Y., Chiu, Y. N., Tsai, W. C., & Wu, Y. Y. (2015). Visual memory and sustained attention impairment in youths with autism spectrum disorders. *Psychological Medicine*, *45*(11), 2263–2273. <https://doi.org/10.1017/S0033291714003201>
- Chiodo, L., Mottron, L., & Majerus, S. (2019). Preservation of categorical perception for speech in autism with and without speech onset delay. *Autism Research*, *aur*.2134. <https://doi.org/10.1002/aur.2134>
- Cohen, J. (1988). *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.; N. Hillsdale, Ed.). Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Cohen, N., & Squire, L. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207–210. <https://doi.org/10.1126/science.7414331>
- Colom, R., Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). General intelligence and memory span: Evidence for a common neuroanatomic framework. *Cognitive Neuropsychology*, *24*(8), 867–878. <https://doi.org/10.1080/02643290701781557>
- Cooper, R. A., Plaisted-Grant, K. C., Baron-Cohen, S., & Simons, J. S. (2017). Eye movements reveal a dissociation between memory encoding and retrieval in adults with autism. *Cognition*, *159*, 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2016.11.013>
- Cooper, R. A., Plaisted-Grant, K. C., Hannula, D. E., Ranganath, C., Baron-Cohen, S., & Simons, J. S. (2015). Impaired recollection of visual scene details in adults with autism spectrum conditions. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(3), 565–575. <https://doi.org/10.1037/abn0000070>
- Cooper, R. A., Richter, F. R., Bays, P. M., Plaisted-Grant, K. C., Baron-Cohen, S., & Simons, J. S. (2017). Reduced Hippocampal Functional Connectivity During Episodic Memory Retrieval in Autism. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw417>
- Corbit, L. H., & Balleine, B. W. (2000). The role of the hippocampus in instrumental conditioning. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *20*(11), 4233–4239. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2017.05.016>
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in Brain Research*, *169*, 323–338. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(07\)00020-9](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(07)00020-9)
- Cowan, N. (2017). The many faces of working memory and short-term storage. *Psychonomic Bulletin & Review*, *24*(4), 1158–1170. <https://doi.org/10.3758/s13423-016-1191-6>
- Cowan, N. (2019). Short-term memory based on activated long-term memory: A review in response to Norris (2017). *Psychological Bulletin*, *145*(8), 822–847. <https://doi.org/10.1037/bul0000199>
- Craig, F., Margari, F., Legrottaglio, A. R., Palumbi, R., de Giambattista, C., & Margari, L. (2016). A review of executive function deficits in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *12*, 1191–1202. <https://doi.org/10.2147/NDT.S104620>

- Cui, J., Gao, D., Chen, Y., Zou, X., & Wang, Y. (2010). Working memory in early-school-age children with asperger's syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *40*(8), 958–967. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-0943-9>
- Cui, T., Wang, P. P., Liu, S., & Zhang, X. (2017). P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *26*(2), 177–190. <https://doi.org/10.1007/s00787-016-0880-z>
- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The Cognitive Neuroscience of Working Memory. *Annual Review of Psychology*, *66*(1), 115–142. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-010814-015031>
- de Bruin, E. I., Verheij, F., & Ferdinand, R. F. (2006). WISC-R subtest but no overall VIQ-PIQ difference in Dutch children with PDD-NOS. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *34*(2), 263–271. <https://doi.org/10.1007/s10802-005-9018-3>
- de Vries, M., Prins, P. J. M., Schmand, B. A., & Geurts, H. M. (2015). Working memory and cognitive flexibility-training for children with an autism spectrum disorder: a randomized controlled trial. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *56*(5), 566–576. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12324>
- Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ... Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, *23*(5), 1198–1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.75>
- Desaunay, P., Clochon, P., Doidy, F., Lambrechts, A., Bowler, D. M., Gérardin, P., ... Guillery-Girard, B. (2017). Impact of Semantic Relatedness on Associative Memory: An ERP Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, *11*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00335>
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, *11*(9), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.001>
- Edgin, J. O., & Pennington, B. F. (2005). Spatial cognition in autism spectrum disorders: superior, impaired, or just intact? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *35*(6), 729–745. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0020-y>
- Ekstrom, A. D., & Ranganath, C. (2017). Space, time, and episodic memory: The hippocampus is all over the cognitive map. *Hippocampus*, (June), 1–8. <https://doi.org/10.1002/hipo.22750>
- Eriksson, J., Vogel, E. K., Lansner, A., Bergström, F., & Nyberg, L. (2015). Neurocognitive Architecture of Working Memory. *Neuron*, *88*(1), 33–46. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.09.020>
- Eustache, F., Viard, A., & Desgranges, B. (2016, July). The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, Vol. 87, pp. 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.006>
- Ferreira, R. A., Göbel, S. M., Hymers, M., & Ellis, A. W. (2015). The neural correlates of semantic richness: Evidence from an fMRI study of word learning. *Brain and Language*, *143*, 69–80. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2015.02.005>
- Fiebelkorn, I. C., Foxe, J. J., McCourt, M. E., Dumas, K. N., & Molholm, S. (2013). Atypical category processing and hemispheric asymmetries in high-functioning children with autism: Revealed through high-density EEG mapping. *Cortex*, *49*(5), 1259–1267. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.04.007>
- Foti, F., De Crescenzo, F., Vivanti, G., Menghini, D., & Vicari, S. (2015). Implicit learning in individuals with autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *45*(05), 897–910. <https://doi.org/10.1017/S0033291714001950>
- Gaigg, S. B., Bowler, D. M., Ecker, C., Calvo-Merino, B., & Murphy, D. G. (2015). Episodic Recollection Difficulties in ASD Result from Atypical Relational Encoding: Behavioral and Neural Evidence. *Autism Research*, *8*(3), 317–327. <https://doi.org/10.1002/aur.1448>

- Gaigg, S. B., Gardiner, J. M., & Bowler, D. M. (2008). Free recall in autism spectrum disorder: The role of relational and item-specific encoding. *Neuropsychologia*, *46*(4), 983–992. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.011>
- Gathercole, S. E., & Alloway, T. P. (2006). Practitioner Review: Short-term and working memory impairments in neurodevelopmental disorders: diagnosis and remedial support. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *47*(1), 4–15. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01446.x>
- Gathercole, S. E., Tiffany, C., Briscoe, J., & Thorn, A. (2005). Developmental consequences of poor phonological short-term memory function in childhood: a longitudinal study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(6), 598–611. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00379.x>
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlaan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2004, May). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorders and autism? *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, Vol. 45, pp. 836–854. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00276.x>
- Geurts, H. M., & Vissers, M. E. (2012). Elderly with autism: executive functions and memory. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *42*(5), 665–675. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1291-0>
- Gladfelter, A., & Goffman, L. (2018). Semantic richness and word learning in children with autism spectrum disorder. *Developmental Science*, *21*(2), e12543. <https://doi.org/10.1111/desc.12543>
- Gómez, C. M., Barriga-Paulino, C. I., Rodríguez-Martínez, E. I., Rojas-Benjumea, M. Á., Arjona, A., & Gómez-González, J. (2018). The neurophysiology of working memory development: from childhood to adolescence and young adulthood. *Reviews in the Neurosciences*, *29*(3), 261–282. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0073>
- Grainger, C., Williams, D. M., & Lind, S. E. (2017). Recognition memory and source memory in autism spectrum disorder: A study of the intention superiority and enactment effects. *Autism*, *21*(7), 812–820. <https://doi.org/10.1177/1362361316653364>
- Greenberg, D., & Verfaellie, M. (2010). Interdependence of episodic and semantic memory: Evidence from neuropsychology. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *16*(5), 748–753. <https://doi.org/10.1017/S1355617710000676>
- Habib, A., Harris, L., Pollick, F., & Melville, C. (2019). A meta-analysis of working memory in individuals with autism spectrum disorders. *PLOS ONE*, *14*(4), e0216198. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216198>
- Halford, G. S. (1993). *Children's understanding: The development of mental models* (Lawrence Erlbaum Associates, Ed.). Retrieved from <http://psycnet.apa.org/record/1993-97383-000>
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*(1), 5–25. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0039-0>
- Happé, F. G. E. (1996). Studying Weak Central Coherence at Low Levels: Children with Autism do not Succumb to Visual Illusions. A Research Note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*(7), 873–877. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1996.tb01483.x>
- Hermelin, B., & O'Connor, N. (1970). *Psychological experiments with autistic children*. Oxford: Pergamon.
- Higgins, J. P. T., & Thompson, S. G. (2002). Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Statistics in Medicine*, *21*(11), 1539–1558. <https://doi.org/10.1002/sim.1186>
- Howard, M. W., & Kahana, M. J. (2002). A Distributed Representation of Temporal Context. *Journal of Mathematical Psychology*, *46*(3), 269–299. <https://doi.org/10.1006/jmps.2001.1388>
- Jeneson, A., & Squire, L. R. (2011). Working memory, long-term memory, and medial temporal lobe

- function. *Learning & Memory*, 19(1), 15–25. <https://doi.org/10.1101/lm.024018.111>
- Jeong, W., Chung, C. K., & Kim, J. S. (2015). Episodic memory in aspects of large-scale brain networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9(August), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00454>
- Jiang, Y. V., Capistrano, C. G., & Palm, B. E. (2014). Spatial working memory in children with high-functioning autism: Intact configural processing but impaired capacity. *Journal of Abnormal Psychology*, 123(1), 248–257. <https://doi.org/10.1037/a0035420>
- Jiang, Y. V., Palm, B. E., DeBolt, M. C., & Goh, Y. S. (2015). High-precision visual long-term memory in children with high-functioning autism. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(2), 447–456. <https://doi.org/10.1037/abn0000022>
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G., & Moore, K. S. (2008). The Mind and Brain of Short-Term Memory. *Annual Review of Psychology*, 59(1), 193–224. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.59.103006.093615>
- Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S. (2012). Autism as a neural systems disorder: A theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(4), 1292–1313. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.02.007>
- Kanner, L. (1968). Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatrica*, 35(4), 100–136. <https://doi.org/10.1105/tpc.11.5.949>
- Kercood, S., Grskovic, J. A., Banda, D., & Begeske, J. (2014). Working memory and autism: A review of literature. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(10), 1316–1332. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.06.011>
- Kmet, L. M., Lee, R. C., & Cook, L. S. (2004). Standard quality assessment criteria for evaluating primary research papers from a variety of fields. In *HTA Initiative*. Retrieved from <https://www.ihe.ca/advanced-search/standard-quality-assessment-criteria-for-evaluating-primary-research-papers-from-a-variety-of-fields>
- Koolen, S., Vissers, C. T. W. M., Hendriks, A. W. C. J., Egger, J. I. M., & Verhoeven, L. (2012). The Interplay Between Attentional Strategies and Language Processing in High-functioning Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(5), 805–814. <https://doi.org/10.1007/s10803-011-1310-1>
- Koyama, T., & Kurita, H. (2008). Cognitive profile difference between normally intelligent children with Asperger's disorder and those with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62(6), 691–696. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01871.x>
- Krogsrud, S. K., Fjell, A. M., Tamnes, C. K., Grydeland, H., Due-Tønnessen, P., Bjørnerud, A., ... Walhovd, K. B. (2018). Development of white matter microstructure in relation to verbal and visuospatial working memory—A longitudinal study. *PLOS ONE*, 13(4), e0195540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195540>
- Lai, C. L. E., Lau, Z., Lui, S. S. Y., Lok, E., Tam, V., Chan, Q., ... Cheung, E. F. C. (2017). Meta-analysis of neuropsychological measures of executive functioning in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Research*, 10(5), 911–939. <https://doi.org/10.1002/aur.1723>
- Landsiedel, J., Williams, D. M., & Abbot-Smith, K. (2017). A Meta-Analysis and Critical Review of Prospective Memory in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 47(3), 646–666. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2987-y>
- Lewis-Peacock, J. A., & Postle, B. R. (2008). Temporary Activation of Long-Term Memory Supports Working Memory. *Journal of Neuroscience*, 28(35), 8765–8771. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1953-08.2008>

- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assessment. Edition 5*. Oxford University Press.
- Lind, S. E. (2010). Memory and the self in autism: A review and theoretical framework. *Autism : The International Journal of Research and Practice*, *14*(5), 430–456. <https://doi.org/10.1177/1362361309358700>
- Lind, S. E., & Bowler, D. M. (2009). Recognition Memory, Self-Other Source Memory, and Theory-of-Mind in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(9), 1231–1239. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0735-2>
- Lind, S. E., Bowler, D. M., & Raber, J. (2014). Spatial navigation, episodic memory, episodic future thinking, and theory of mind in children with autism spectrum disorder: evidence for impairments in mental simulation? *Frontiers in Psychology*, *5*(DEC), 1411. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01411>
- Lind, S. E., Williams, D. M., Raber, J., Peel, A., & Bowler, D. M. (2013). Spatial navigation impairments among intellectually high-functioning adults with autism spectrum disorder: Exploring relations with theory of mind, episodic memory, and episodic future thinking. *Journal of Abnormal Psychology*, *122*(4), 1189–1199. <https://doi.org/10.1037/a0034819>
- Loth, E., Gómez, J. C., & Happé, F. (2011). Do high-functioning people with autism spectrum disorder spontaneously use event knowledge to selectively attend to and remember context-relevant aspects in scenes? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *41*(7), 945–961. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1124-6>
- Maister, L., Simons, J. S., & Plaisted-Grant, K. (2013). Executive functions are employed to process episodic and relational memories in children with autism spectrum disorders. *Neuropsychology*, *27*(6), 615–627. <https://doi.org/10.1037/a0034492>
- Majerus, S., Attout, L., D'Argembeau, A., Degueldre, C., Fias, W., Maquet, P., ... Baeteau, E. (2012). Attention Supports Verbal Short-Term Memory via Competition between Dorsal and Ventral Attention Networks. *Cerebral Cortex*, *22*(5), 1086–1097. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr174>
- Majerus, Steve, Van der Linden, M., Braissand, V., & Eliez, S. (2007). Verbal short-term memory in individuals with chromosome 22q11.2 deletion: specific deficit in serial order retention capacities? *American Journal of Mental Retardation : AJMR*, *112*(2), 79–93. [https://doi.org/10.1352/0895-8017\(2007\)112\[79:VSMIIW\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1352/0895-8017(2007)112[79:VSMIIW]2.0.CO;2)
- Mammarella, I. C., Giofrè, D., Caviola, S., Cornoldi, C., & Hamilton, C. (2014). Visuospatial working memory in children with autism: The effect of a semantic global organization. *Research in Developmental Disabilities*, *35*(6), 1349–1356. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.03.030>
- Manning, J. R., Sperling, M. R., Sharan, A., Rosenberg, E. A., & Kahana, M. J. (2012). Spontaneously reactivated patterns in frontal and temporal lobe predict semantic clustering during memory search. *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *32*(26), 8871–8878. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5321-11.2012>
- Maras, K. L., & Bowler, D. M. (2012). Context reinstatement effects on eyewitness memory in autism spectrum disorder. *British Journal of Psychology*, *103*(3), 330–342. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8295.2011.02077.x>
- Martínez, K., Martínez-García, M., Marcos-Vidal, L., Janssen, J., Castellanos, F. X., Pretus, C., ... Carmona, S. (2019). Sensory-to-Cognitive Systems Integration Is Associated With Clinical Severity in Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2019.05.033>
- Massand, E., & Bowler, D. M. (2015). Atypical Neurophysiology Underlying Episodic and Semantic Memory in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *45*(2), 298–315. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1869-9>

- Massand, E., Bowler, D. M., Mottron, L., Hosein, A., & Jemel, B. (2013). ERP Correlates of Recognition Memory in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(9), 2038–2047. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1755-x>
- Mattison, M. L., Dando, C. J., & Ormerod, T. C. (2015). Sketching to Remember: Episodic Free Recall Task Support for Child Witnesses and Victims with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(6), 1751–1765. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2335-z>
- Mecklinger, A. (2010). The control of long-term memory: Brain systems and cognitive processes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, Vol. 34, pp. 1055–1065. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2009.11.020>
- Menegaux, A., Napiorkowski, N., Neitzel, J., Ruiz-Rizzo, A. L., Petersen, A., Müller, H. J., ... Finke, K. (2019). Theory of visual attention thalamic model for visual short-term memory capacity and top-down control: Evidence from a thalamo-cortical structural connectivity analysis. *NeuroImage*, 195, 67–77. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.03.052>
- Meyer, B. J., Gardiner, J. M., & Bowler, D. M. (2014). Directed forgetting in high-functioning adults with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(10), 2514–2524. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2121-y>
- Mizrak, E., & Öztekin, I. (2016). Working memory capacity and controlled serial memory search. *Cognition*, 153, 52–62. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2016.04.007>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington's disease: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(10), 1984–1994. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.015>
- Mottron, L., Bouvet, L., Bonnel, A., Samson, F., Burack, J. A., Dawson, M., & Heaton, P. (2013). Veridical mapping in the development of exceptional autistic abilities. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(2), 209–228. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.016>
- Mottron, L., Burack, J. A., Dawson, M., Soulières, I., & Hubert, B. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism. *The Development of Autism: Perspectives from Theory and Research*, 36(January 2001), 27–43. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0040-7>
- Mottron, L., Dawson, M., & Soulières, I. (2009). Enhanced perception in savant syndrome: patterns, structure and creativity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1522), 1385–1391. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0333>
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced Perceptual Functioning in Autism: An Update, and Eight Principles of Autistic Perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 27–43. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0040-7>
- Mottron, L., Morasse, K., & Belleville, S. (2001). A Study of Memory Functioning in Individuals with Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), S0021963001006722. <https://doi.org/10.1017/S0021963001006722>
- Nelson, D. L., Reed, V. S., & Walling, J. R. (1976). Pictorial superiority effect. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 2(5), 523–528. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.2.5.523>
- Norbury, C. F., Griffiths, H., & Nation, K. (2010). Sound before meaning: Word learning in autistic disorders. *Neuropsychologia*, 48(14), 4012–4019. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.015>
- Norris, D. (2017). Short-term memory and long-term memory are still different. *Psychological*



- Bulletin*, 143(9), 992–1009. <https://doi.org/10.1037/bul0000108>
- Norris, D., Hall, J., & Gathercole, S. E. (2019). How do we perform backward serial recall? *Memory & Cognition*, 47(3), 519–543. <https://doi.org/10.3758/s13421-018-0889-2>
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PloS One*, 12(5), e0175870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870>
- Oberauer, K., Lewandowsky, S., Awh, E., Brown, G. D. A., Conway, A., Cowan, N., ... Ward, G. (2018). Benchmarks for models of short-term and working memory. *Psychological Bulletin*, 144(9), 885–958. <https://doi.org/10.1037/bul0000153>
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 32(7), 1081–1105. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1787138>
- Öztekin, I., McElree, B., Staresina, B. P., & Davachi, L. (2009). Working Memory Retrieval: Contributions of the Left Prefrontal Cortex, the Left Posterior Parietal Cortex, and the Hippocampus. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(3), 581–593. <https://doi.org/10.1162/jocn.2008.21016>
- Paivio, A. (1971). *Imagery and verbal processes*. Retrieved from [http://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnsjt1aadkpozje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?Refere nceID=773634](http://www.scirp.org/(S(351jmbntvnsjt1aadkpozje))/reference/ReferencesPapers.aspx?Refere nceID=773634)
- Palacio, N., & Cardenas, F. (2019). A systematic review of brain functional connectivity patterns involved in episodic and semantic memory. *Reviews in the Neurosciences*. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2018-0117>
- Parra, M. A., Cubelli, R., Bellamy, K. J., Abrahams, S., Avila, C. L., Castro-Jaramillo, L. D., & Della Sala, S. (2016). Gist-based illusions within and across stimulus modalities in autism spectrum disorder. *Memory*, 24(3), 295–305. <https://doi.org/10.1080/09658211.2015.1004349>
- Pasternak, T., & Greenlee, M. W. (2005). Working memory in primate sensory systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(2), 97–107. <https://doi.org/10.1038/nrn1603>
- Phelan, H. L., Filliter, J. H., & Johnson, S. A. (2011). Brief report: Memory performance on the california verbal learning test - Children's version in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(4), 518–523. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1069-9>
- Poirier, M., Martin, J. S., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2011). Short-term memory in autism spectrum disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 120(1), 247–252. <https://doi.org/10.1037/a0022298>
- Poirier, M., Saint-Aubin, J., Mair, A., Tehan, G., & Tolan, A. (2015). Order recall in verbal short-term memory: The role of semantic networks. *Memory & Cognition*, 43(3), 489–499. <https://doi.org/10.3758/s13421-014-0470-6>
- Polyn, S. M., & Kahana, M. J. (2008). Memory search and the neural representation of context. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(1), 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.10.010>
- Polyn, S. M., Norman, K. A., & Kahana, M. J. (2009). A context maintenance and retrieval model of organizational processes in free recall. *Psychological Review*, 116(1), 129–156. <https://doi.org/10.1037/a0014420>
- Potter, M. C. (2012). Conceptual Short Term Memory in Perception and Thought. *Frontiers in Psychology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00113>
- Rac-Lubashevsky, R., & Kessler, Y. (2016a). Decomposing the n-back task: An individual differences study using the reference-back paradigm. *Neuropsychologia*, 90, 190–199. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.07.013>

- Rac-Lubashevsky, R., & Kessler, Y. (2016b). Dissociating working memory updating and automatic updating: The reference-back paradigm. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *42*(6), 951–969. <https://doi.org/10.1037/xlm0000219>
- Rane, P., Cochran, D., Hodge, S. M., Haselgrove, C., Kennedy, D. N., & Frazier, J. A. (2015). Connectivity in Autism: A Review of MRI Connectivity Studies. *Harvard Review of Psychiatry*, Vol. 23, pp. 223–244. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000072>
- Ranganath, C. (2010). Binding Items and Contexts. *Current Directions in Psychological Science*, *19*(3), 131–137. <https://doi.org/10.1177/0963721410368805>
- Renner, P., Klinger, L. G., & Klinger, M. R. (2000). Implicit and explicit memory in autism: Is autism an amnesic disorder? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*(1), 3–14. <https://doi.org/10.1023/A:1005487009889>
- Richardson, J. T. E. (2007). Measures of Short-Term Memory: A Historical Review. *Cortex*, *43*(5), 635–650. [https://doi.org/10.1016/S0010-9452\(08\)70493-3](https://doi.org/10.1016/S0010-9452(08)70493-3)
- Riches, N. G. (2012). Sentence repetition in children with specific language impairment: an investigation of underlying mechanisms. *International Journal of Language & Communication Disorders*, *47*(5), 499–510. <https://doi.org/10.1111/j.1460-6984.2012.00158.x>
- Ring, M., Derwent, C. L. T. T., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2017). Structural learning difficulties implicate altered hippocampal functioning in adults with autism spectrum disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, *126*(6), 793–804. <https://doi.org/10.1037/abn0000277>
- Ring, M., Gaigg, S. B., Altgassen, M., Barr, P., & Bowler, D. M. (2018). Allocentric Versus Egocentric Spatial Memory in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *48*(6), 2101–2111. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3465-5>
- Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2015). Object-location memory in adults with autism spectrum disorder. *Autism Research*, *8*(5), 609–619. <https://doi.org/10.1002/aur.1478>
- Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2016). Relational Memory Processes in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research*, *9*(1), 97–106. <https://doi.org/10.1002/aur.1493>
- Ring, M., Gaigg, S. B., de Condappa, O., Wiener, J. M., & Bowler, D. M. (2018). Spatial navigation from same and different directions: The role of executive functions, memory and attention in adults with autism spectrum disorder. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, *11*(5), 798–810. <https://doi.org/10.1002/aur.1924>
- Roig, M., Nordbrandt, S., Geertsens, S. S., & Nielsen, J. B. (2013). The effects of cardiovascular exercise on human memory: A review with meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(8), 1645–1666. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.012>
- Roser, M. E., Aslin, R. N., McKenzie, R., Zahra, D., & Fiser, J. (2015). Enhanced visual statistical learning in adults with autism. *Neuropsychology*, *29*(2), 163–172. <https://doi.org/10.1037/neu0000137>
- Rugg, M. D., & Vilberg, K. L. (2013). Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, *23*(2), 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.005>
- Rugg, M. D., Vilberg, K. L., Mattson, J. T., Yu, S. S., Johnson, J. D., & Suzuki, M. (2012). Item memory, context memory and the hippocampus: fMRI evidence. *Neuropsychologia*, *50*(13), 3070–3079. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.06.004>
- Russell, J. (1997). *Autism as an executive disorder* (Oxford Uni). Retrieved from <http://psycnet.apa.org/record/1998-07445-000>
- Schacter, D. L., Israel, L., & Racine, C. (1999). Suppressing False Recognition in Younger and Older Adults: The Distinctiveness Heuristic. *Journal of Memory and Language*, *40*(1), 1–24. <https://doi.org/10.1006/jmla.1998.2611>

- Schurink, J., Hartman, E., Scherder, E. J. A., Houwen, S., & Visscher, C. (2012). Relationship between motor and executive functioning in school-age children with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Research in Autism Spectrum Disorders, 6*(2), 726–732. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.10.013>
- Selnes, O. A. (1991). A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary. In *Neurology* (3rd ed., Vol. 41). <https://doi.org/10.1212/WNL.41.11.1856-a>
- Serences, J. T. (2016). Neural mechanisms of information storage in visual short-term memory. *Vision Research, 128*, 53–67. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2016.09.010>
- Sharma, S. R., Gonda, X., & Tarazi, F. I. (2018). Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. *Pharmacology & Therapeutics, 190*, 91–104. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.05.007>
- Sinzig, J., Morsch, D., Bruning, N., Schmidt, M. H., & Lehmkuhl, G. (2008). Inhibition, flexibility, working memory and planning in autism spectrum disorders with and without comorbid ADHD-symptoms. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health, 2*(1), 4. <https://doi.org/10.1186/1753-2000-2-4>
- Smith, B. J., Gardiner, J. M., & Bowler, D. M. (2007). Deficits in free recall persist in Asperger's Syndrome despite training in the use of list-appropriate learning strategies. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 37*(3), 445–454. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0180-4>
- Smith, E. E. (1999). Storage and Executive Processes in the Frontal Lobes. *Science, 283*(5408), 1657–1661. <https://doi.org/10.1126/science.283.5408.1657>
- Solomon, M., McCauley, J. B., Iosif, A.-M., Carter, C. S., & Ragland, J. D. (2016). Cognitive control and episodic memory in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychologia, 89*, 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.013>
- Souchay, C., Wojcik, D. Z., Williams, H. L., Crathern, S., & Clarke, P. (2013). Recollection in adolescents with autism spectrum disorder. *Cortex, 49*(6), 1598–1609. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.07.011>
- Southwick, J. S., Bigler, E. D., Froehlich, A., DuBray, M. B., Alexander, A. L., Lange, N., & Lainhart, J. E. (2011). Memory functioning in children and adolescents with autism. *Neuropsychology, 25*(6), 702–710. <https://doi.org/10.1037/a0024935>
- St Clair-Thompson, H. L. (2010). Backwards digit recall: A measure of short-term memory or working memory? *European Journal of Cognitive Psychology, 22*(2), 286–296. <https://doi.org/10.1080/09541440902771299>
- Sterne, J. A. C., Egger, M., & Smith, G. D. (2001). Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ, 323*(7304), 101–105. <https://doi.org/10.1136/bmj.323.7304.101>
- Tager-Flusberg, H. (1991). Semantic processing in the free recall of autistic children: Further evidence for a cognitive deficit. *British Journal of Developmental Psychology, 9*(3), 417–430. <https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.1991.tb00886.x>
- Takeuchi, A., Ogino, T., Hanafusa, K., Morooka, T., Oka, M., Yorifuji, T., & Ohtsuka, Y. (2013). Inhibitory function and working memory in attention deficit/hyperactivity disorder and pervasive developmental disorders: does a continuous cognitive gradient explain ADHD and PDD traits? *Acta Medica Okayama, 67*(5), 293–303. <https://doi.org/10.18926/AMO/51865>
- Thorn, A., & Page, M. (2009). The influence of long-term knowledge on short-term memory: Evidence for multiple mechanisms. In Psychology Press (Ed.), *Interactions between short-term and long-term memory in the verbal domain* (pp. 198–219). Hove, UK.
- Toichi, M., & Kamio, Y. (2002). Long-term memory and levels-of-processing in autism.

- Neuropsychologia*, 40(7), 964–969. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900748>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory* (NY: Academ, pp. 382–402).
- Tulving, Endel. (1986). Episodic and semantic memory: Where should we go from here? *Behavioral and Brain Sciences*, 9(03), 573. <https://doi.org/10.1017/S0140525X00047257>
- Tulving, Endel. (1995). Organization of memory : quo vadis? In *The cognitive neurosciences* (pp. 839–847). Cambridge: The MIT Press.
- Unsworth, N. (2016). Working Memory Capacity and Recall From Long-Term Memory: Examining the Influences of Encoding Strategies, Study Time Allocation, Search Efficiency, and Monitoring Abilities. *Journal of Experimental Psychology: Learning Memory and Cognition*, 42(1), 50–61. <https://doi.org/10.1037/xlm0000148>
- Unsworth, N., & Spillers, G. J. (2010). Variation in working memory capacity and episodic recall: the contributions of strategic encoding and contextual retrieval. *Psychonomic Bulletin & Review*, 17(2), 200–205. <https://doi.org/10.3758/PBR.17.2.200>
- Unsworth, N., Spillers, G. J., & Brewer, G. A. (2012). Working memory capacity and retrieval limitations from long-term memory: An examination of differences in accessibility. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1080/17470218.2012.690438>
- Verhagen, J., & Leseman, P. (2016). How do verbal short-term memory and working memory relate to the acquisition of vocabulary and grammar? A comparison between first and second language learners. *Journal of Experimental Child Psychology*, 141, 65–82. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2015.06.015>
- Verté, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). Executive functioning in children with autism and Tourette syndrome. *Development and Psychopathology*, 17(2), 415–445. <https://doi.org/10.1017/S0954579405050200>
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(4), 255–274. <https://doi.org/10.3758/CABN.3.4.255>
- Wang, Y., Zhang, Y., Liu, L., Cui, J., Wang, J., Shum, D. H. K., ... Chan, R. C. K. (2017). A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychology Review*, 27(1), 46–61. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9336-y>
- Wendelken, C., Lee, J. K., Pospisil, J., Sastre, M., Ross, J. M., Bunge, S. A., & Ghetti, S. (2015). White Matter Tracts Connected to the Medial Temporal Lobe Support the Development of Mnemonic Control. *Cerebral Cortex*, 25(9), 2574–2583. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhu059>
- Williams, D., Goldstein, G., & Minshew, N. (2005). Impaired memory for faces and social scenes in autism: clinical implications of memory dysfunction. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 20(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2002.08.001>
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006a). Neuropsychologic Functioning in Children with Autism: Further Evidence for Disordered Complex Information-Processing. *Child Neuropsychology*, 12(4–5), 279–298. <https://doi.org/10.1080/09297040600681190>
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006b). The profile of memory function in children with autism. *Neuropsychology*, 20(1), 21–29. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.20.1.21>
- Yonelinas, A. P. (1997). Recognition memory ROCs for item and associative information: The contribution of recollection and familiarity. *Memory & Cognition*, 25(6), 747–763. <https://doi.org/10.3758/BF03211318>
- Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research.

*Journal of Memory and Language*, 46(3), 441–517. <https://doi.org/10.1006/jmla.2002.2864>

Zimmer, H. D., & Ecker, U. K. H. (2010). Remembering perceptual features unequally bound in object and episodic tokens: Neural mechanisms and their electrophysiological correlates. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 34(7), 1066–1079. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.01.014>

## Tables

### Table 1 – Characteristics of the included studies.

*WISC: Wechsler Intelligence Scale for Children (Wechsler, 2003); AWMA: Automated Working Memory Assessment (Alloway, 2007); WAIS: Weschler Adult Intelligence Scales, (Wechsler, 2008); CVLT-C: California Verbal Learning Test - Children's Version. \* To avoid repetition of the same study population in the statistical analysis, some studies, with the same first author, need to be deleted when the other study is present in the comparison. The studies, which were deleted, were those with the lowest number, or the least test, or the lowest quality. If the number was the same, then we looked at the number of tests, then the quality. (1)(2) In the same study, several experiments with two populations neither completely independent nor completely repeated. During the statistical analyses, one of the experiments can be deleted if the other experiment is present in the comparison to avoid the repetition of the same subjects. (A) (B) (C) In the same study, tests are performed on different study populations that are completely independent of each other. During the statistical analyses, each study population is treated as independent studies.*

### Table 2 – Short-term versus Long-term memory analyses.

*SMD : Standardized mean difference ; CI: Confidence Interval; \* The forest plot reporting the comparison between ASD and control people are reported in supplementary table 3.*

### Table 3 – Effect of material, type of retrieval task and organization of material on STM in individuals with ASD.

*SMD : Standardized mean difference ; CI: Confidence Interval; NR: No result found because of insufficiently study enrollment in the comparison \* Forest plots reporting comparisons between ASD and control people are reported in [supplementary tables \(4, 5, 6, 7, 8, 9, 10\)](#).*

### Table 4 – Effect of material and type of retrieval task between LTM and STM in individuals with ASD.

*\* Forest plots reporting comparisons between ASD and control people are reported in [supplementary tables \(18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27\)](#).*

### Table 5 – Effect of material, type of retrieval task and material organization on LTM in individuals with ASD.

*SMD : Standardized mean difference ; CI: Confidence Interval; \* Forest plots reporting comparisons between ASD and control people are reported in [supplementary tables \(11, 12, 13, 14, 15, 16, 17\)](#).*

### Table 6 - Moderator analysis for the effects of ASD group vs. TD group by the characteristics of the ASD participants



La mémoire prospective (MP) renvoie à la mémoire pour les actions qui doivent être réalisées dans le futur. Ce type de mémoire est utilisé dans la vie de tous les jours, et s'avère indispensable au fonctionnement normal à toutes les étapes de la vie (Mayes, 1997). Des difficultés d'organisation au quotidien sont fréquemment évoquées par les individus avec TSA, et reliées à des difficultés en MP selon Brandimonte et *al.* (2011).

### 1. LA MEMOIRE PROSPECTIVE

La MP comporte une composante « prospective », c'est-à-dire se souvenir qu'une action doit être réalisée à un moment précis, et une composante « rétrospective », qui correspond au contenu de l'action à mémoriser (Einstein & McDaniel, 1990). Quatre processus sont associés à la réalisation d'une action en mémoire prospective : (1) l'encodage de l'intention selon les modalités prospective et rétrospective ; (2) la rétention de l'intention pendant une période où le sujet est occupé à d'autres tâches (c'est-à-dire la « tâche en cours » dans les paradigmes expérimentaux) ; puis (3) la réalisation de l'intention, associée à deux types de récupération d'informations « *Time-Based* » et « *Event-Based* » ; et (4) l'évaluation de l'action réalisée et sa suppression en MP afin de ne pas répéter l'intention.

La récupération « *Time-Based* » correspond au fait de se souvenir de réaliser une action après un certain délai (ex : retirer le gâteau du four après 30 minutes de cuisson), ou à un moment précis (retirer le gâteau du four à 17h). La récupération « *Event-Based* » correspond au fait de se souvenir de réaliser une action lors de l'apparition d'un événement précis (ex : retirer le gâteau du four quand la minuterie du four sonnera). La MP *Time-Based* implique que le sujet auto-initie l'action sans indice prospectif contrairement à la MP *Event-Based* où l'action doit être réalisée lors de l'occurrence d'un événement défini. Le fonctionnement de la MP est associé aux fonctions exécutives, principalement de planification et d'inhibition (McDaniel & Einstein, 2000), et à la mémoire de travail (West, 2011).

La MP peut être évaluée en conditions écologiques, c'est-à-dire pendant une tâche effectuée dans la vie de tous les jours (par exemple l'organisation d'un repas), ce qui permet l'évaluation simultanée des deux conditions *Event-Based* et *Time-Based*. Ce type de paradigme a comme principal avantage d'être au plus proche du fonctionnement habituel des sujets. La MP peut également être évaluée avec des tâches de laboratoire qui permettent de tester de manière indépendante et contrôlée les conditions *Event-Based* et *Time-Based*. Les résultats comportementaux associent



l'exactitude des réponses et le temps de réponse de la tâche en MP, ainsi que l'exactitude des réponses durant la tâche en cours.

## 2. LA MEMOIRE PROSPECTIVE DANS LES TSA

---

### 2.1. ALTERATIONS DE LA MP TIME-BASED

Quelques études ont évalué la MP *Time-Based* séparément de la MP *Event-Based* dans deux tâches différentes (Altgassen et al., 2009 ; Williams et al., 2013 ; Williams et al., 2014) ou au cours d'une même tâche (Altgassen et al., 2012 ; Henry et al., 2014 ; Kretschmer et al., 2014). L'ensemble des résultats permet de conclure à une altération de la MP *Time-Based* dans les TSA.

Une méta-analyse récente de la MP dans les TSA par Landsiedel et al. (2017) apporte des hypothèses explicatives de ce pattern de performances en MP. Selon ces auteurs, plusieurs arguments plaident en faveur d'un dysfonctionnement exécutif entraînant des difficultés de récupération initiée par le sujet, sans indice de récupération extérieur, et cohérent avec l'existence d'une dissociation entre rappel libre diminué et rappel indicé préservé dans l'autisme. L'autre hypothèse formulée par ces auteurs tient compte des liens entre MP et théorie de l'esprit (Ford et al., 2012). Aussi, les anomalies d'introspection observées dans les TSA perturberait le rappel de leurs propres intentions (Williams & Happé, 2010).

---

### 2.2. CONTROVERSES SUR LA MP EVENT-BASED

Landsiedel et al. (2017) concluent que les biais méthodologiques des études en MP *Event-Based* ne permettent pas de statuer formellement sur son fonctionnement dans les TSA. En ce sens, les quelques études rapportant des anomalies spécifiques de MP *Event-Based* sont critiquables sur plusieurs plans méthodologiques. Dans les paragraphes suivants, nous détaillerons certaines de ces études.

Yi et al. (2014) mettent en évidence des performances diminuées chez des enfants avec TSA dans un protocole où les participants devaient nommer des cartes (tâche en cours) et tendre certaines d'entre elles à l'expérimentateur (MP *Event-Based*). Deux critiques majeures leurs sont formulées. Concernant la tâche en cours, les performances ne sont pas relevées, et les expérimentateurs n'ont pas recherché à la fin de l'épreuve si les sujets pouvaient rappeler les instructions. De plus, les participants avec TSA et les contrôles n'étaient pas correctement appariés selon le QI.

Brandimonte et *al.* (2011), ont utilisé une tâche de catégorisation d'images (tâche en cours), associé à des images cibles devant être soit désignées par les participants (MP *Event-Based*) soit passées sous silence (aucune réponse, visant à tester les capacités d'inhibition). L'ANOVA (groupe x condition) ne met pas en évidence de différence significative mais ces auteurs réalisent toutefois des t-tests, qui sont significatifs. Ces conditions d'applications de ces tests post-hoc sont donc critiquables et ne permettent pas de conclure à une perturbation de la MP *Event-Based*.

Dans un autre paradigme visant à évaluer le contrôle inhibiteur dans la MP *Event-Based*, Altgassen & Koch (2014) ont utilisé une tâche de catégorisation de mots (tâche en cours) associée à deux conditions d'inhibition (tâche de MP), faible ou élevée. Les auteurs concluent à l'absence de déficit en MP *Event-Based* dans les TSA, même lorsque la demande en contrôle inhibiteur est élevée. Toutefois, Landsiedel et *al.* (2017) souligne dans sa méta-analyse que le groupe contrôle réalisait significativement mieux la tâche en cours. Ainsi, les ressources cognitives allouées à la réalisation de la tâche en MP ne seraient pas comparables dans les deux groupes.

Plus récemment, Sheppard et *al.* (2016) ont tenté d'évaluer la MP *Event-Based* chez un groupe d'enfants avec autisme sévère, où la tâche en cours consistait en la manipulation de marionnettes par l'expérimentateur. Une fois encore, cette étude comporte plusieurs limites : absence d'appariement des deux groupes (avec et sans TSA), et absence de performances quantifiables pour la tâche en cours.

### 3. ETUDE DE LA MEMOIRE PROSPECTIVE *TIME-BASED* ET *EVENT-BASED*

---

#### 3.1. OBJECTIFS

La méta-analyse de Landsiedel et *al.* (2017) ne permet pas de conclure sur le fonctionnement de la MP *Event-Based* dans les TSA. Ces auteurs ont édité plusieurs recommandations pour l'évaluation de la MP dans les TSA afin de limiter les biais méthodologiques : (1) les groupes avec TSA et contrôles doivent être appariés à la fois en âge et en QI verbal et non-verbal ; (2) les performances sur la tâche en cours ne doivent différer dans les deux groupes pour s'assurer que les ressources cognitives allouées à la réalisation de la tâche en MP puissent être comparables ; de plus (3), les participants devraient pouvoir rappeler la consigne à la fin de l'expérience afin de vérifier que la composante rétrospective de la tâche a été correctement mémorisée ; (4) les auteurs critiquent les études mélangeant les tâches de MP *Time-Based* et *Event-Based*, plus réalistes, mais difficiles dans l'interprétation des ressources cognitives allouées à l'une ou l'autre des composantes en MP.

L'objectif de l'étude décrite ci-dessous est d'évaluer la MP *Event-Based* chez des adolescents âgés de 10 à 18 ans avec et sans TSA, et de déterminer l'impact de la charge mnésique rétrospective (mémoire épisodique) et d'autres fonctions cognitives impliquées dans le fonctionnement de la MP (inhibition, mémoire de travail). Ces fonctions étant impactées dans l'autisme (Demetriou et *al.*, 2018; Wang et *al.*, 2017), nous formulons l'hypothèse d'un lien entre celles-ci et les performances de MP. Nous avons suivi les recommandations de Landsiedel et *al.* (2017) pour limiter les biais méthodologiques (hormis pour la tâche en cours dont les performances diminuent chez les participants avec TSA, mais discuté comme une stratégie de compensation).

---

### 3.2. METHODOLOGIE

Dans cette étude, nous avons recruté 16 adolescents (garçons) avec TSA et 18 contrôles (14 garçons), appariés selon l'âge, le QI verbal et non-verbal (estimé par la *Wechsler Intelligence Scale for Children 4th Edition WISC-IV*; Wechsler, 2005). Tous les participants avec TSA ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-5 (*American Psychiatric Association and DSM 5 Task Force*, 2013), confirmé par l'ADI et/ou l'ADOS. Le protocole de MP proposé est celui utilisé par Gonneaud et *al.* (2014) et Gonneaud et *al.* (2017). La MP est évaluée en laboratoire dans les modalités *Event-Based* avec faible charge mnésique rétrospective et *Event-Based* avec charge mnésique rétrospective importante, pendant la réalisation d'une tâche en cours. Chacune de ces conditions est testée séparément. Les tâches réalisées sont informatisées et utilisent le logiciel E-prime.

#### ❖ Tâche en cours

Il s'agit d'une tâche de catégorisation sémantique d'images. Trois séries composées chacune de 120 images encadrées d'une bordure noire sont présentées sur un écran d'ordinateur. Chaque série dure 6 minutes. Une image apparaît pendant 2 secondes et entre chaque image, est présentée une croix de fixation durant 1 seconde. Le sujet doit alors les classer en précisant oralement « VIE » ou « FAIT » si l'objet présenté est naturel ou fabriqué. Il est demandé au participant de répondre le plus rapidement possible sans faire d'erreur. Afin d'éviter des erreurs de compréhension, la consigne est affichée sur l'écran avant l'épreuve et des exemples sont donnés. Une phase entraînement de 40 images est proposée avant de débiter l'épreuve. Les réponses correctes, les omissions ainsi que les erreurs sont relevées.

#### ❖ Tâches de mémoire prospective

Afin d'évaluer la MP, le participant doit, pendant la réalisation de la tâche en cours, appuyer sur une touche du clavier à un temps précis ou lors de l'apparition d'un évènement donné. Avant chaque tâche, la consigne est affichée sur l'écran. Le clavier de l'ordinateur est mis à disposition comme boîtier réponse. Pour chaque épreuve, les réponses correctes, les erreurs, les omissions ainsi que les temps de réponses sont relevés. Afin de déterminer si les erreurs effectuées ne sont pas des erreurs de compréhension, les participants doivent à la fin de chaque épreuve rappeler la consigne.

- Tâche MP *Event-Based* avec charge mnésique faible :

Le participant doit appuyer sur la touche ROND du clavier lorsque le cadre de l'image est en pointillé. Au total, 12 images avec un cadre en pointillé sont présentées lors de l'épreuve.

- Tâche MP *Event-Based* avec charge mnésique élevée :

Le participant doit retenir trois appariements de type « cadre-bouton réponse ». Le sujet a alors pour consigne d'appuyer sur la touche ROND lorsque le cadre est en pointillé, sur la touche ETOILE lorsque le cadre est formé de deux traits pleins et sur la touche TRIANGLE lorsque le cadre est formé de 2 traits pointillés. Il y a présentation de 4 images avec cadre pointillé, 4 images avec deux traits pleins et 4 images avec deux traits pointillés durant l'épreuve.

#### ❖ Evaluations cognitives

L'inhibition est évaluée avec la tâche de *Stroop test* (Stroop, 1935). La mémoire de travail verbale et visuo-spatiale est estimée par les tests d'empan de chiffres endroit et envers, séquence lettres-chiffres, et empan visuospatial de la WISC-IV (Wechsler, 2005). Le rappel d'histoire (rappel immédiat, différé, et reconnaissance) est issu de la batterie *Child Memory Scale* (M. Cohen, 1997) et évalue la mémoire épisodique. En particulier, le test de rappel immédiat est un indicateur du *buffer* épisodique et des processus de *binding* (Baddeley, 2000).

---

### 3.3. RESULTATS ET DISCUSSION

Les analyses intergroupes (tests de Mann-Whitney) montrent que les performances (réponses correctes, omissions et erreurs) des participants des deux groupes ne diffèrent pas lors de l'entraînement à la tâche en cours.

Dans la condition *Event-Based* avec charge mnésique faible, aucune différence entre les deux groupes n'est mise en évidence pour la tâche en cours. En revanche, les adolescents avec TSA ont effectué

moins d'appuis corrects et plus d'omissions que les contrôles lors de la tâche de MP. Leur temps de réponse moyen est également plus important. Concernant la condition *Event-Based* avec charge mnésique élevée, nous n'observons pas le même profil de performances. Les adolescents avec TSA font moins de réponses correctes et plus d'erreurs que le groupe contrôle uniquement dans la tâche en cours. En revanche, les adolescents contrôles présentent une baisse de performances en MP quand la charge mnésique est augmentée. Les données concernant les tests annexes montrent une diminution des performances d'inhibition dans le groupe TSA lors de l'épreuve de *Stroop* (tendance,  $p=0,07$ ). Les performances au test « Séquence lettre Chiffre » et le score de reconnaissance d'histoire sont également significativement abaissés témoignant de difficultés en mémoire de travail et en mémoire épisodique. Nous rapportons par ailleurs, plusieurs corrélations dans le groupe TSA entre les performances aux tests cognitifs et les tâches de MP *Event-Based*. En particulier, les tests évaluant les capacités verbales des sujets (mémoire verbale par le rappel d'histoire, et QI verbal) sont prédictifs des performances en MP dans les deux conditions. Ces données suggèrent l'existence de difficultés en MP *Event-Based* dans les TSA. En revanche, la diminution de performances à la tâche en cours seulement lorsque la charge mnésique augmente pourrait suggérer que les adolescents avec TSA ont orienté leurs ressources cognitives vers la réalisation de la tâche en MP au détriment de la tâche en cours dans cette seconde condition. Les analyses de corrélation dans la condition MP *Event-Based* avec charge mnésique élevée montrent que les performances en MP sont associées à l'inhibition dans le groupe contrôle (en lien avec les résultats de Schnitzspahn et al., 2013), et avec le QI verbal et le score de rappel immédiat de la *Child Memory Scale* dans le groupe TSA. Ce résultat suggère que les adolescents avec TSA ont transféré leurs stratégies verbales de la tâche en cours à la tâche en MP.

---

#### 3.4. CONCLUSION SUR L'ETUDE DE LA MP DANS LES TSA

Le pattern de résultats dans les conditions MP *Event-Based* avec charge mnésique faible ou élevée suggère que ce type de MP peut être diminué chez les adolescents avec TSA, mais que ces derniers ont recours à des stratégies de compensation pouvant être de nature verbale. Ce résultat est à rapprocher de la méta-analyse montrant des compétences en MLT verbale peu diminuées, et suggère que les individus avec TSA réussissent d'autant mieux des épreuves mnésiques qu'ils peuvent s'appuyer sur des stratégies verbales et/ou connaissances sémantiques, supposées préservées.

**Prospective Memory in Adolescents with Autism: a preliminary study of the Impact of Memory Load****Running Title:** Prospective memory in Autism

Pierre DESAUNAY\*<sup>1</sup>, Charlotte POSTEL\*<sup>1</sup>, Farah BENSABER<sup>1,2</sup>, Julie GONNEAUD<sup>1</sup>, Jean-Marc BALEYTE<sup>1,3</sup>, Marine ANGER<sup>1,4</sup>, Fabian GUENOLE<sup>1,4</sup>, Frédérique BONNET-BRILHAULT<sup>5</sup>, Francis EUSTACHE<sup>1</sup>, Béatrice DESGRANGES<sup>1</sup>, Bérangère GUILLERY-GIRARD<sup>1</sup>

1 Neuropsychology and Human Brain Imaging research unit, Caen-Normandy University, PSL Research University, EPHE, INSERM, Caen University Hospital, Caen, France

2 Department of Child and Adolescent Psychiatry, Le Havre Hospital, Le Havre, France

3 Department of Child and Adolescent Psychiatry, Créteil University Hospital, Créteil, France

4 Department of Child and Adolescent Psychiatry, Caen University Hospital, Caen, France

5 Autism team, Imaging and Brain research unit, INSERM, Child Psychiatry University Center, Tours University Hospital, Tours, France

\* These authors contributed equally to this work

**Conflict of Interest Statement:**

The authors declare that they have no conflict of interest.

**Acknowledgements:**

This study was supported by the Fondation de France (grant no. 2007005799).

We are grateful to Elizabeth Wiles-Portier for reviewing the English style. We are also indebted to all the children and adolescents and their families who took part in this study, as well as to the teachers and head teachers who kindly accommodated us in their schools.

**Correspondence to:** Bérangère Guillery-Girard, UMR\_S 1077 INSERM-EPHE-Université de Caen, Pôle des Formations et de Recherche en Santé (PFRS), 2, rue des Rochambelles, F-14032 Caen Cedex CS 14032, France. Tel: +33(0)2 31 56 83 99. Fax : +33(0)2 31 56 83 91. Email: berengere.guillery@unicaen.fr

**Prospective Memory in Adolescents with Autism: a preliminary study of the Impact of Memory Load**

**Running Title:** Prospective memory in Autism

**Abstract:**

We evaluated event-based prospective memory (EBPM) in adolescents with Autism, varying the load of the to-be-performed intentions. We included measures of inhibition, working memory and binding. Results showed that increasing the retrospective memory load reduced performances in controls. In autism, adolescents were impaired in the low load condition with normal performance for the ongoing task, with the reverse pattern in the high load condition. EBPM may be impacted in Autism due to difficulty to process ongoing and EBPM tasks simultaneously possibly because of restricted inhibitory control recruited in the control group.

**Keywords:** autism spectrum disorder, event-based prospective memory, episodic memory, working memory, executive function.

## **Introduction**

*Prospective memory (PM)* refers to memory for actions to be performed in the future. It is prevalent in everyday life, and critical for normal functioning across the lifespan (Mayes, 1997). PM includes both a prospective component (i.e., remembering that an action has to be performed at a particular time point), and a retrospective component, characterized by its memory load (i.e., content of the to-be-memorized intention) (Einstein and McDaniel, 1990). Difficulties organizing everyday activities are commonly reported by individuals with autism spectrum disorder (ASD), and have been linked to a PM deficit (Brandimonte et al., 2011). A recent meta-analysis by Landsiedel et al. (2017) showed that individuals with ASD are severely impaired when they need to perform an action at a specific time or after a certain duration (i.e., *time-based PM*), whereas this impairment is reduced, if not absent, when they need to fulfill intentions whenever a specific cue/event occurs in the environment, namely *event-based PM (EBPM)*.

The methodological limitations of the few studies to have identified EBPM deficits in ASD prevent any clear-cut conclusions from being drawn. Yi et al. (2014) reported EBPM deficits in children with ASD (4–10 years) that were correlated with nonverbal IQ. Altgassen et al. (2010) revealed no impairment in a group of children with a mean age of 10 years, contrasting with Brandimonte et al. (2011)'s study in which children with ASD aged 6-12 years (mean = 8) performed more poorly than controls. Brandimonte et al. attributed these differences to the age of their respective groups, higher intellectual abilities in Altgassen's study, and the nature of the PM cue (one vs. two PM items). In a series of two studies assessing time-based and event-based PM as two within-subject conditions, Williams et al. (2013, 2014) concluded to undiminished EBPM only, in children and adults with ASD respectively. Interestingly, they found that EBPM performances were associated to verbal working memory in adults with ASD, and to visual working memory in adult controls. Previously, Altgassen et al. (2012) used a complex naturalistic task to investigate both time-based and event-based PM, and reported a general deficit in adolescents and adults with ASD; however, as noted by Landsiedel et al. (2017), the difficulties with time-based PM could have impacted EBPM performances, and the PM instructions were not checked after the task completion while being long. In addition, Sheppard et al. (2016) reported EBPM deficits in children with low-functioning autism, being correlated to symptom severity, but their paradigm did not use ongoing task. Thus, as noted by Landsiedel et al. (2017), results on EBPM tasks in ASD are inconclusive. Moreover, these authors highlighted the importance of verifying the recall of the PM instructions at the end of the PM task. For example, Jones et al. (2011) found that EBPM was impaired in a group of 94 individuals with ASD. However, when Williams et al. (2013) re-analyzed their data, removing the participants who failed to recall the PM instructions at the end of the study even



after prompting, they found that the difference between 39 participants with ASD and 39 comparison participants ceased to be significant.

In addition, given that individuals with ASD are known to have retrospective memory difficulties, we can hypothesize that memory load has an impact on their EBPM performances. Only two studies have so far investigated the impact of memory load on PM in participants with ASD. Using Virtual Week, a board game that features both regular and irregular EBPM and time-based PM tasks, Henry et al. (2014) compared children (8–12 years) with and without ASD. With respect to regularity, remembering the content of many different irregular PM tasks each day requires more processing resources than remembering the content of a small fixed number of regular recurring daily PM tasks and, in particular, imposes greater demands on retrospective memory. These authors administered a combination of regular tasks where an intention needed to be regularly fulfilled, and irregular ones requiring participants to remember several different tasks to do during the exercise. They found that children with ASD were only impaired on time-based tasks, with no difference in event-based tasks. They also found that controls were more accurate on regular than irregular tasks, whereas children with ASD were similarly impaired for regular and irregular ones, suggesting that retrospective memory failures alone cannot explain ASD-related impairment in PM. Using the same paradigm in adults, Kretschmer et al. (2014) found impairment on both EBPM and time-based PM tasks in ASD, compared with controls. In addition, both groups of participants were more accurate on regular than irregular time-based tasks, suggesting that in adults with ASD, a high retrospective memory load increases the observed impairment. The discrepant findings of these two studies may result, at least partially, from the difference in age groups. Henry et al. (2014) suggested that monitoring is more important than retrospective memory load in childhood, whereas the reverse is true in adulthood. Nevertheless, while the Virtual Week paradigm used in these two studies offers a naturalistic approach by mixing time-based PM and EBPM tasks, it does not really allow conclusions to be drawn about the specific effect of memory load on PM tasks (Landsiedel et al., 2017).

The literature in Typically Developing (TD) adults points to the involvement of several cognitive processes in PM functioning, while the multiprocess theory suggests that the retrieval of event-based intentions relies on either automatic or controlled processes, depending on the characteristics of the PM task (McDaniel and Einstein, 2000). Studies investigating the cognitive substrates of PM have highlighted the involvement of executive functions in the recall of the prospective component. According to the preparatory attentional and memory processes theory (Smith, 2003; Smith and Bayen, 2006), successful recall of the prospective component relies on controlled processes, such as inhibition of the ongoing task (OT) in order to complete the PM one. Regarding the

retrospective component, its retrieval primarily depends on retrospective episodic memory (Hainselin et al., 2011). Finally, the encoding and retrieval of both components relies on the encoding and retrieval of the associations between them – an ability that involves the binding process and occurs within the episodic buffer of working memory (Baddeley, 2000; Lecouvey et al., 2017). This process allows for the creation and reinforcement of links between different elements to create a unitary representation in working memory that can then be integrated in long-term memory. Lifespan studies have identified an inverted U-shape pattern of PM development, linked to the development of episodic memory and executive functions (reviewed in Hering et al., 2016). Regarding to the prospective component, several studies concluded that inhibition abilities would be the best predictor of EBPM at different ages (Kliegel et al., 2008; Mahy et al., 2014; Schnitzspahn et al., 2013), notably during adolescence (Zuber et al., 2019). From an autism perspective, in a recent meta-analysis on executive functioning in ASD, (Demetriou et al., 2018) reported that inhibition is consistently impaired across age, with a moderate effect size. However, in ASD, only two studies have so far investigated the links between EBPM and executive functions, focusing on inhibition abilities, with inconclusive results and methodological limitations. Yi et al. (2014) reported that inhibitory control only predicted the EBPM performances of control children, whereas Altgassen and Koch (2014) did not find any difference in EBPM results among adults when they manipulated inhibitory control load, suggesting that inhibitory control (or the lack thereof) does not affect PM in adults with autism. These results are in accordance with age-related improvements in executive functions and inhibition observed in both typical and atypical development (Weiss et al., 2017). However, no study has yet been conducted in adolescence to test the possible increase in inhibitory efficiency and its impact on PM. This specific lack of assessment in adolescents more generally characterizes the literature on PM in ASD (Landsiedel et al. (2017), where studies including this population are still needed.

From this perspective, the aims of the present study were: (1) to investigate EBPM in ASD compared to TD focusing on adolescents, and following Landsiedel et al. (2017)'s guidelines; (2) to determine the impact of the memory load of the retrospective PM component, contrasting low and high load conditions in a fixer order paradigm; and (3) to evaluate executive abilities, that are linked to the prospective PM component, notably inhibition, working memory, and binding. Overall, we expected adolescents with ASD to perform lower than controls, and both groups to perform better under low than high retrospective memory load. Moreover, we expected adolescents' with ASD EBPM difficulties should be related to their inhibitory control abilities.

### **Material and Methods**

### ***Participants***

We recruited 16 adolescents (all male) with ASD and 18 typically developing (TD) matched control participants (14 male), aged 10.1 – 17years, in local schools. Intellectual abilities were estimated with the Wechsler Intelligence Scale for Children-4<sup>th</sup> Edition (WISC-IV; Wechsler, 2005). The two groups did not differ in terms of either age (ASD =  $13.5 \pm 2.4$ ; TD =  $13.6 \pm 2$ ;  $p = .93$ ), verbal comprehension index ( $VCI_{ASD} = 108.31 \pm 21.49$ ;  $VCI_{TD} = 117 \pm 16.66$ ;  $p = .09$ ), or perceptual reasoning index ( $PRI_{ASD} = 101.31 \pm 17.65$ ;  $PRI_{TD} = 106.5 \pm 14.17$ ;  $p = .51$ ), when compared using the Mann-Whitney  $U$  test. All participants with ASD had previously been diagnosed by clinicians in accordance with the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5<sup>th</sup> Edition* (American Psychiatric Association and DSM-5 Task Force, 2013), confirmed by administering both the Autism Diagnostic Interview-Revised (Rutter et al., 2003) and the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (Lord et al., 2000). For all participants, exclusion criteria were attention-deficit disorder with and without hyperactivity, schizophrenia, history of head trauma with loss of consciousness, recent or regular use of alcohol or drugs, chronic neurological or endocrine disorder, medication use likely to interfere with memory measures, and intellectual disabilities assessed by the WISC-IV. Written consent was obtained from parents and participants before gathering any data, and the study was approved by three committees: ethics committee, a methodological committee and Data Protection Authority.

### ***Prospective memory task***

Participants were tested individually in a sound-attenuated room in a laboratory, with a PM procedure taken from Gonneaud et al. (2014) and Gonneaud et al. (2017). EBPM was evaluated in two independent conditions (low retrospective memory load and high retrospective memory load), in addition to an OT consisting of a picture-based semantic categorization task, administered using E-Prime software.

For each of the three conditions (OT only, low vs. high retrospective memory load), participants saw a series of pictures framed by a black border on a computer screen. Each picture was displayed for 2 seconds, followed by a fixation cross for 1 second. Participants were asked to orally classify the presented object as natural or manufactured. To ensure that they understood what they had to do, the instructions were displayed with examples on the screen before the task, and participants had to recall them at the end of the task. First, participants performed the OT on its own, classifying 40 pictures as natural or manufactured. This session was followed by the low retrospective memory load condition, where participants had to classify 120 pictures as natural or

manufactured (OT) and remember to press a circle button on the keyboard when the picture frame was dashed (12 targets during the task). Finally, in the high retrospective memory load condition, in addition to performing the OT (120 pictures), participants had to remember three different action-cue associations (i.e., press the circle key when the frame of the picture was dashed, a star key when the frame was composed of two solid lines, and a triangle key when the frame appeared as two dashed lines (each type of cue appeared 4 times, for a total of 12 targets). We recorded hits, omissions, errors (incorrect action-cue associations), and latencies. All participants correctly recalled the instructions at the end of each task.

### ***Complementary tasks***

To identify the cognitive correlates of PM impairment in participants with ASD versus controls, we administered inhibition, working memory and retrospective episodic memory tasks. Inhibition was evaluated with the Stroop test (Stroop, 1935). The digit span forward and backward, letter-number sequencing, and visuospatial span tasks from the WISC-IV (Wechsler, 2005) were used to assess verbal and visuospatial working memory. Story recall (immediate recall, delayed recall, and recognition) from the Child Memory Scale (Cohen, 1997) was employed for the episodic memory assessment. It should be noted that the immediate recall of a story can be regarded as an indicator of binding processes (Baddeley, 2000). Finally, we used the VCI to gauge the impact of verbal abilities on PM performances.

### ***Statistical analysis***

Statistical analyses were conducted using Statistica software. As our data did not follow a normal distribution (Shapiro-Wilk,  $p < .05$ ), we ran nonparametric Mann-Whitney  $U$  tests to assess between-group differences. We also calculated effect sizes ( $r$ ) adapted for nonparametric data (Fritz et al., 2012). Pairwise, within-group comparisons were calculated using Wilcoxon's test. Correlations between PM and neuropsychological results were evaluated separately for each group with Spearman's test.

## **Results**

### ***Prospective memory tasks***

Between-group analyses on the data collected in the OT only condition did not reveal any difference in accuracy (see Table 1). In the low retrospective memory load condition, groups did not differ on OT performances, but did on the PM task: participants with ASD produced significantly fewer hit responses ( $U = 76.50$ ,  $p = 0.02$ ,  $r = 0.42$ ) and more omissions ( $U = 85.50$ ,  $p = 0.04$ ,  $r = 0.37$ ) than TD, and responded more slowly ( $U = 53$ ,  $p <$

0.01,  $r = 0.53$ ). In the high retrospective memory load condition, differences were only observed on the OT: participants with ASD provided fewer hit responses ( $U = 82.50$ ,  $p = 0.03$ ,  $r = 0.37$ ) and more errors ( $U = 77.50$ ,  $p = 0.02$ ,  $r = 0.40$ ) than TD.

We conducted within-group analyses to compare OT and PM performances across the EBPM conditions. In the TD group, no difference was found for the OT performances between the two EBPM conditions. However, for the MP performances, TD had higher hit rates and made fewer errors in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ( $z = 3.06$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.72$ ;  $z = 3.18$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.75$ ). In addition, their mean response time was lower in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ( $z = 3.72$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.88$ ). To avoid a possible practice effect, we have reanalyzed hit responses for the PM task when PM cue used in the low condition was excluded (dashed frame) and did not observe any difference between groups ( $U=37$ ;  $p=0.14$ ). The Wilcoxon  $t$  test showed that participants with ASD also made higher hit rates and fewer errors on the OT in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ( $z = 2.16$ ,  $p = 0.03$ ,  $r = 0.54$ ;  $z = 2.09$ ,  $p = 0.04$ ,  $r = 0.52$ ). For the PM task, the Wilcoxon  $t$  test showed that participants with ASD made fewer errors in the low retrospective memory load condition than in the high retrospective memory load condition ( $z = 3.06$ ,  $p < 0.01$ ,  $r = 0.77$ ). No difference was observed in reaction times.

#### *Complementary assessment*

When we assessed inhibition, we found that the interference score of the Stroop test tended to be lower for the TD group than for ASD (Mann-Whitney  $U = 96$ ,  $p = 0.07$ ,  $r = 0.30$ ). Concerning the working memory assessment, groups only differed on the letter-number sequencing test, with lower scores for participants with ASD than for TD ( $U = 92$ ,  $p = 0.007$ ,  $r = 0.44$ ). Finally, story recognition scores were significantly lower for adolescents with ASD than for TD ( $U = 88$ ,  $p = 0.05$ ,  $r = 0.33$ ). There was no other significant difference between groups.

#### *Correlations between PM tasks and cognitive assessment*

For both the ASD and TD groups, we identified significant Spearman correlations between the PM task and cognitive assessment scores (see Table 2). There was no significant correlation between OT performances (whatever the condition) and cognitive scores, either for TD or for individuals with ASD. For the latter, the PM hits in the low retrospective memory load condition were negatively correlated with VCI scores. PM hits in the high retrospective memory load condition were positively associated with both VCI and story (immediate recall) scores, while errors were negatively correlated with both VCI and immediate recall scores. For TD, we observed

significant correlations in the high retrospective memory load condition with inhibition. As expected, the correlation between the Stroop interference score and PM hits was negative, and the correlation between the Stroop interference score and PM errors was positive.

### **Discussion**

The objective of our study was to measure the impact of the load of to-be-memorized instructions (i.e., low vs. high retrospective memory load conditions) on EBPM in adolescents with ASD, and the possible contributions of inhibition, working memory, episodic memory and verbal abilities to PM performance. Our methodology was in line with the guidelines published by Landsiedel et al. (2017): groups were matched for age, VCI and PRI; performances on the OT were assessed in the absence of recall of intentions; and participants had to recall the PM instructions at the end of the task. We found that adolescents with ASD performed similarly to TD on the OT, but more poorly on the PM task in the low retrospective memory load condition. However, we found the opposite results in the high retrospective memory load condition (i.e., poorer OT performances but similar PM performances for adolescents with ASD compared with TD). There are several possible explanations for these results.

First, the results for the low retrospective memory load condition suggest an impairment of EBPM in ASD, as performances were intact when participants with ASD had to process the OT on its own, but when PM instructions were added, they neglected these instructions in favor of the OT. This finding is in line with previous results (Brandimonte et al., 2011; Kretschmer et al., 2014). As demonstrated in typical young adults using a similar paradigm, this PM task elicits activation in the posterior frontal and parietal cortices, and deactivation in the medial rostral prefrontal cortex (Gonneaud et al., 2014). According to disconnection theory (Solomon et al., 2017), anterior brain regions may be under-recruited in ASD, and long-term underconnectivity may contribute to the aforementioned PM deficits.

Second, as predicted, controls exhibited poorer PM performances in the high retrospective memory load condition than in the low retrospective condition, possibly owing to the greater retrospective component of the PM task (Meier and Zimmermann, 2015; Zöllig et al., 2007). By contrast, in the ASD group, the decrease only concerned the OT. Results showed that half of the ASD participants obtained performances below the lowest score of controls. This suggests that these adolescents with ASD shifted their attentional and cognitive resources from the OT to the PM task in this condition. During the first task (OT only), participants with ASD correctly performed the categorical judgment, and pursued this processing in the low retrospective memory load condition, to the

detriment of the PM task. Only in the high retrospective memory load condition did they shift their attention to the PM instructions. However, the fixed order of low and high retrospective memory load conditions may have contributed to modify strategies in the ASD group. The participants with ASD presumably realized that they were having difficulty performing the PM task in the high load condition, leading them to shift their cognitive resources to the PM instructions. This decision may have been reinforced by the view that the OT was considered to be relatively simple, given that it had previously been successfully performed. This hypothesis of a gradual shift from the OT to the PM task in a context of fixed order PM tasks is in accordance with the correlations we observed between PM performances and cognitive processes. In this paradigm, we used sufficiently salient cues in both low and high conditions, that may capture attention automatically and less affect cognitive resources during PM in TD individuals (Kretschmer-Trendowicz & Altgassen, 2016), and ASD ones as well, due to their atypical and hypersensitive reactivity to visual informations (reviewed in Sheppard et al., 2018). In addition, and regarding to the PAM theory (Smith, 2003; Smith and Bayen, 2006) that associates the prospective PM component to executive functions and mainly inhibition, we did not find any correlation between EBPM performances and inhibition capacities in ASD group. Together, we hypothesize that the cue detection and intention execution, associated to the prospective PM component might have not been the more difficult to process by ASD subjects, and cognitive resources be allocated to other processes. In the low retrospective memory load condition, the negative correlation we observed between PM performance and VCI in the ASD group suggests that verbal strategies may have been used for another type of processing, namely that required by the OT. In the high retrospective memory load condition, correlation analyses revealed that PM performances were associated with inhibition in the control group (in line with Schnitzspahn et al., 2013, and . However, we did not observed the same patten in the ASD group but rather with both their verbal abilities and verbal memory, possibly to perform the prospective PM component, regarding to the PAM model associating retrospective PM to episodic memory. In this line, the correlation with immediate recall (story), presumably reflected the involvement of the episodic buffer described in Baddeley (2000)'s model of working memory. This buffer stores memory traces in a multimodal code and could contribute to the ability to maintain several intentions while performing the PM task (Lecouvey et al., 2017). This may have helped them to normalize their PM performances by rehearsing the PM instructions, to the detriment of the OT.

The contrasting patterns of results across the low and high retrospective memory load conditions have several possible explanations. First, the adolescents with ASD may have preferentially performed either the OT or the PM task, owing to the difficulty of switching between the two. Although we did not investigate task switching in our sample, this executive function is a significant predictor of PM performances in young typically developed

adults (Schnitzspahn et al., 2013; West, 2011). Switching also predicts PM performances in typically developing adolescents, in association with theory-of-mind abilities (Altgassen et al., 2014), and both these processes are known to be diminished in ASD. In one of the studies from which we borrowed our paradigm, Gonneaud et al. (2017) suggested that successfully performing the PM task may rely on the ability to shift attention from the OT and internal thoughts (i.e., maintenance of PM intention), involving the deactivation of the default mode network, to the PM task and activation of the task-related mode. Abnormal cortical activation/deactivation is well documented in autism (Spencer et al., 2012) and may explain event-based difficulties or peculiarities in ASD. Second, the absence of difference between group in the high load condition may suggest that ASD participants may have learned the PM procedure from the low to the high load retrospective memory task. However, when we analyse PM performances when PM cue used in the low condition was excluded (dashed frame), there is still not any difference. In addition, half of individuals with ASD obtained performances below the lowest score of controls on the OT in the high load condition suggest that training on PM cues may be not as sufficient to avoid a possible impact on the OT. Nevertheless, it would be relevant in a further study to control this learning effect on PM cues by counterbalancing the order of low and high load condition. Third, these contrasting results may also reflect the difficulty that adolescents with ASD have performing both an OT and a PM task when they are too complex. Meier and Zimmermann (2015) demonstrated in typical individuals that increasing retrospective load or OT load may influence the division of cognitive resources, resulting in poorer PM performances or disengagement from the OT. In autism, the complex information-processing model predicts impairment when there is a high demand for integration of information (Williams et al, 2006). In line with this view, we can hypothesize that the retrospective memory load in the second experimental PM condition exceeded the cognitive resources of the participants with ASD. In the present study, we gradually increased task complexity, from the OT on its own, to the low memory load condition, and then to high memory load condition. This gradual increase in complexity may have led participants with ASD to adopt a different strategy from that of controls (i.e., favor the PM task in the last, high-load condition). We hypothesize that the order of tasks in the PM paradigm may have modified the attentional focus of participants with ASD, partially explaining the variability of results identified by Landsiedel et al. (2017). Finally, our results contrasted with Williams et al. (2014) ones, who identified positive correlations between EBPM performances and executive functioning (evaluated by working memory tasks) in ASD adults. This difference might be due to the nature on their EBPM task that may include a greater prospective PM component (for cues detection, recognition, and OT inhibition) and a lower retrospective PM one (unique PM instruction), an opposed pattern of our task. However, in both cases, participants with ASD preferentially used verbally-mediated strategies



to perform the EBPM task, while EBPM performances in TD controls correlated with visuo-spatial working memory in Williams et al. (2014) study and inhibition in our sample.

This paradigm had several limitations. First, there were more stimuli in the low and high retrospective memory load conditions than in the OT only condition, possibly limiting the comparisons between PM and OT performances. Second, the fixed order of the PM tasks (low load, then high load) may be regarded as a limitation, although this allowed us to elicit an inverted pattern and formulate several hypothesis regarding the particular strategies we observed among participants with ASD. However and to go beyond, it would be relevant to test these hypotheses and notably to control the possible learning effect in another study with an alternated order of high and low memory load conditions allowing to isolate the retrospective memory load effect.

In conclusion, we demonstrated an EBPM impairment among adolescents with ASD and the use of maladaptive strategies that may compensate for restricted executive and integrative resources that may be recruited in TD people as suggested by our correlational analyses. Although our hypotheses need to be confirmed with other PM paradigms, they underscore the importance of exploring the influence of memory load and training on PM and its consequences for daily life in greater depth.

## References

- Altgassen, M., Schmitz-Hübsch, M., & Kliegel, M. (2010). Event-based prospective memory performance in autism spectrum disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 2(1), 2–8.  
<https://doi.org/10.1007/s11689-009-9030-y>
- Altgassen, M., Vetter, N. C., Phillips, L. H., Akgün, C., & Kliegel, M. (2014). Theory of mind and switching predict prospective memory performance in adolescents. *Journal of Experimental Child Psychology*, 127, 163–175. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2014.03.009>
- Baddeley. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 417–423. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058819>
- Brandimonte, M. A., Filippello, P., Coluccia, E., Altgassen, M., & Kliegel, M. (2011). To do or not to do? Prospective memory versus response inhibition in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Memory*, 19(1), 56–66. <https://doi.org/10.1080/09658211.2010.535657>
- Cohen, M. (1997). *CMS: Children's Memory Scale* (Psychologi). San Antonio.
- Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ... Guastella, A. J. (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198–1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.75>
- Dong, Z., & White, T. J. (2004). Calcium-lead fluoro-vanadinite apatites. I. Disequilibrium structures. *Acta Crystallographica. Section B, Structural Science*, 60(Pt 2), 138–145.  
<https://doi.org/10.1107/S0108768104001831>
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 717–726. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142956>
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology: General*, 141(1), 2–18.  
<https://doi.org/10.1037/a0024338>
- Gonneaud, J., Lecouvey, G., Groussard, M., Gaubert, M., Landeau, B., Mézenge, F., ... Rauchs, G. (2017). Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging and Behavior*, 11(6), 1873–1884. <https://doi.org/10.1007/s11682-016-9661-z>
- Gonneaud, J., Rauchs, G., Groussard, M., Landeau, B., Mézenge, F., de La Sayette, V., ... Desgranges, B.

- (2014). How do we process event-based and time-based intentions in the brain? an fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Human Brain Mapping, 35*(7), 3066–3082.  
<https://doi.org/10.1002/hbm.22385>
- Hainselin, M., Quinette, P., Desgranges, B., Martinaud, O., Hannequin, D., de La Sayette, V., ... Eustache, F. (2011). Can we remember future actions yet forget the last two minutes? Study in transient global amnesia. *Journal of Cognitive Neuroscience, 23*(12), 4138–4149. [https://doi.org/10.1162/jocn\\_a\\_00076](https://doi.org/10.1162/jocn_a_00076)
- Henry, J. D., Terrett, G., Altgassen, M., Raponi-Saunders, S., Ballhausen, N., Schnitzspahn, K. M., & Rendell, P. G. (2014). A Virtual Week study of prospective memory function in autism spectrum disorders. *Journal of Experimental Child Psychology, 127*, 110–125. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2014.01.011>
- Hering, A., Wild-Wall, N., Gajewski, P. D., Falkenstein, M., Kliegel, M., & Zinke, K. (2016). The role of cue detection for prospective memory development across the lifespan. *Neuropsychologia, 93*(November), 289–300. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.11.008>
- Jones, C. R. G., Happé, F., Pickles, A., Marsden, A. J. S., Tregay, J., Baird, G., ... Charman, T. (2011). “Everyday memory” impairments in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 41*(4), 455–464. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1067-y>
- Kliegel, M., Mackinlay, R., & Jäger, T. (2008). Complex prospective memory: Development across the lifespan and the role of task interruption. *Developmental Psychology, 44*(2), 612–617.  
<https://doi.org/10.1037/0012-1649.44.2.612>
- Kretschmer-Trendowicz, A., & Altgassen, M. (2016). Event-based prospective memory across the lifespan: Do all age groups benefit from salient prospective memory cues? *Cognitive Development, 39*, 103–112.  
<https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2016.04.005>
- Kretschmer, A., Altgassen, M., Rendell, P. G., & Bölte, S. (2014). Prospective memory in adults with high-functioning autism spectrum disorders: Exploring effects of implementation intentions and retrospective memory load. *Research in Developmental Disabilities, 35*(11), 3108–3118.  
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.052>
- Landsiedel, J., Williams, D. M., & Abbot-Smith, K. (2017). A Meta-Analysis and Critical Review of Prospective Memory in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 47*(3), 646–666.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-016-2987-y>
- Lebel, C., Rasmussen, C., Wyper, K., Walker, L., Andrew, G., Yager, J., & Beaulieu, C. (2008). Brain diffusion abnormalities in children with fetal alcohol spectrum disorder. *Alcoholism: Clinical and Experimental*

- Research*, 32(10), 1732–1740. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2008.00750.x>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205–223. <https://doi.org/10.1023/A:1005592401947>
- Mahy, C. E. V., Moses, L. J., & Kliegel, M. (2014). The impact of age, ongoing task difficulty, and cue salience on preschoolers' prospective memory performance: The role of executive function. *Journal of Experimental Child Psychology*, 127, 52–64. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2014.01.006>
- Mayes, A. (1997). Prospective memory: Theory and applications. *Neuropsychologia*, 35(10), 1423. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)80257-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)80257-6)
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14(7), S127–S144. <https://doi.org/10.1002/acp.775>
- Meier, B., & Zimmermann, T. D. (2015). Loads and loads and loads: the influence of prospective load, retrospective load, and ongoing task load in prospective memory. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9, 322. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00322>
- Rutter, M.; Le Couteur, A.; Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) manual* (Western Ps). Los Angeles.
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*, 49(8), 1544–1553. <https://doi.org/10.1037/a0030579>
- Sheppard, D. P., Bruineberg, J. P., Kretschmer-Trendowicz, A., & Altgassen, M. (2018). Prospective memory in autism: theory and literature review. *Clinical Neuropsychologist*, 32(5), 748–782. <https://doi.org/10.1080/13854046.2018.1435823>
- Smith, R. E. (2003). The cost of remembering to remember in event-based prospective memory: investigating the capacity demands of delayed intention performance. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 29(3), 347–361. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12776746>
- Smith, R. E., & Bayen, U. J. (2006). The source of adult age differences in event-based prospective memory: a multinomial modeling approach. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 32(3), 623–635. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.32.3.623>

- Solomon, M., Hogeveen, J., Libero, L., & Nordahl, C. (2017). An altered scaffold for information processing: Cognitive control development in adolescents with autism. *Biological Psychiatry. Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(6), 464–475. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.06.002>
- Spencer, M. D., Chura, L. R., Holt, R. J., Suckling, J., Calder, A. J., Bullmore, E. T., & Baron-Cohen, S. (2012). Failure to deactivate the default mode network indicates a possible endophenotype of autism. *Molecular Autism*, 3(1), 15. <https://doi.org/10.1186/2040-2392-3-15>
- Wechsler, D. (2005). *WISC-IV: Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants - Quatrième Edition*. (Editions d). Paris.
- Weiss, E. M., Gschaidbauer, B., Kaufmann, L., Fink, A., Schuster, G., Mittenecker, E., & Papousek, I. (2017). Age-related differences in inhibitory control and memory updating in boys with Asperger syndrome. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 267(7), 651–659. <https://doi.org/10.1007/s00406-016-0756-8>
- West, R. (2011). The temporal dynamics of prospective memory: A review of the ERP and prospective memory literature. *Neuropsychologia*, 49(8), 2233–2245. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.028>
- Williams, D., Boucher, J., Lind, S., & Jarrold, C. (2013). Time-Based and Event-Based Prospective Memory in Autism Spectrum Disorder: The Roles of Executive Function and Theory of Mind, and Time-Estimation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(7), 1555–1567. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1703-9>
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). Neuropsychologic Functioning in Children with Autism: Further Evidence for Disordered Complex Information-Processing. *Child Neuropsychology*, 12(4–5), 279–298. <https://doi.org/10.1080/09297040600681190>
- Yi, L., Fan, Y., Joseph, L., Huang, D., Wang, X., Li, J., & Zou, X. (2014). Event-based prospective memory in children with autism spectrum disorder: The role of executive function. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(6), 654–660. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.03.005>
- Zöllig, J., West, R., Martin, M., Altgassen, M., Lemke, U., & Kliegel, M. (2007). Neural correlates of prospective memory across the lifespan. *Neuropsychologia*, 45(14), 3299–3314. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.06.010>
- Zuber, S., Mahy, C. E. V., & Kliegel, M. (2019). How executive functions are associated with event-based and time-based prospective memory during childhood. *Cognitive Development*, 50(August 2018), 66–79. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2019.03.001>

Task	Variables	ASD ( <i>n</i> = 16)	TD ( <i>n</i> = 18)	<i>U</i> value	<i>p</i> value
		Median (range)	Median (range)		
<b>Training (OT only)</b>	<b>Ongoing task:</b>				
	Hits	40 (36-40)	40 (39-40)	130	0.65
	Omissions	0 (0-0)	0 (0-1)	136	0.8
	Errors	0 (0-4)	0 (0-1)	123	0.48
<b>Low retrospective memory load</b>	<b>Ongoing task:</b>				
	Hits	118 (109-120)	119 (113-120)	94.5	0.09
	Omissions	0 (0-6)	0 (0-1)	131	0.67
	Errors	1 (0-6)	1 (0-7)	114	0.31
	<b>PM task:</b>				
	Hits	11 (6-12)	12 (9-12)	76.5	0.02
	Omissions	1 (0-6)	0 (0-3)	85.5	0.04
	Errors	0 (0-1)	0 (-)	117	-
Latency (ms)	1479 (618-2232)	1059 (811-1756)	53	< 0.01	
<b>High retrospective memory load</b>	<b>Ongoing task:</b>				
	Hits	116 (83-120)	118 (115-120)	82.5	0.03
	Omissions	0 (0-28)	0 (0-4)	135.5	0.77
	Errors	3 (0-9)	1 (0-3)	77.5	0.02
	<b>PM task:</b>				
	Hits	9.5 (3-12)	10.5 (5-12)	110	0.25
	Omissions	0 (0-2)	0 (0-2)	123.5	0.48
	Errors	2 (0-9)	1 (0-7)	109.5	0.24
Latency (ms)	1573 (1005-2562)	1541 (1033-1814)	113	0.3	

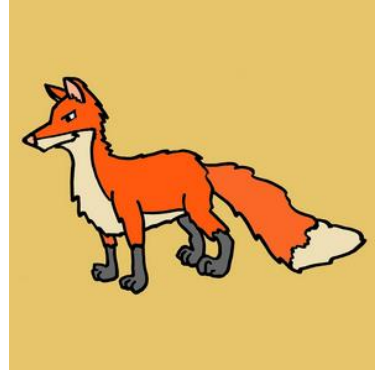
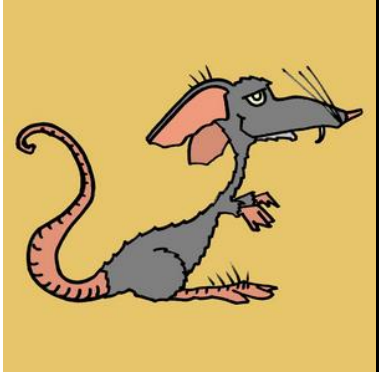
Table 1

*Ongoing Task Performances and Event-Based Prospective Memory Performances and Latencies During Training and in the Low and High Retrospective Memory Load Conditions, for Participants with ASD and Typically Developing adolescents (Medians and Ranges, P Values Calculated with a Mann-Whitney U Test).*

Correlations in ASD group ( <i>n</i> = 16)				
PM task		Cognitive tests	<i>r</i>	<i>p</i> value
Low retrospective memory load	Hits	Verbal comprehension index	-0.51	0.05
	High retrospective memory load	Hits	Verbal comprehension index	0.69
Story immediate recall			0.59	0.02
Errors		Verbal comprehension index	-0.76	< 0.01
		Story immediate recall	-0.54	0.03
Correlations in TD group ( <i>n</i> = 18)				
PM task		Cognitive tests	<i>r</i>	<i>p</i> value
High retrospective memory load	Hits	Stroop interference score	-0.64	< 0.01
	Errors	Stroop interference score	0.67	< 0.01

Table 2

*Significant Correlations Between Scores on the Event-Based Prospective Memory Task (Hits and Errors) and Scores on the Neuropsychological Assessment, in the ASD and Typically Developing Groups.*

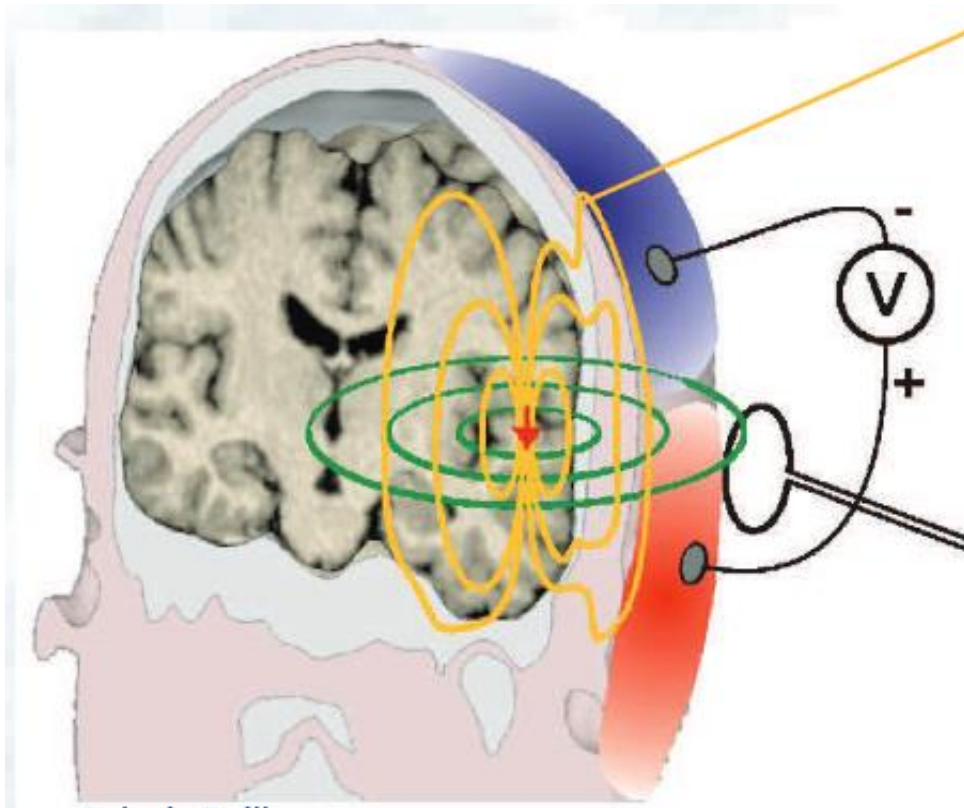


### 1. MEMOIRE ET POTENTIELS EVOQUES DANS L'AUTISME

L'électroencéphalographie (EEG) permet d'enregistrer l'activité électromagnétique du cerveau. L'excitation d'un neurone entraîne l'ouverture de canaux ioniques au niveau de sa membrane, créant un courant électrique dans les milieux intra et extracellulaires. Les courants intracellulaires (courants primaires), provoquent des déplacements d'ions à l'extérieur du neurone (courants secondaires). L'EEG et la MEG enregistrent les résultantes magnétiques perpendiculaires au scalp. L'EEG mesure des différences de potentiel électrique directement à la surface du scalp, tandis que la MEG mesure des champs magnétiques extra-crâniens (figure 13).

Lors d'une tâche cognitive ou à l'état de repos, l'activité entre plusieurs populations neuronales est synchronisée, c'est-à-dire que les neurones déchargent à la même gamme de fréquence. La théorie de Hebb (1949), ou théorie des assemblées de neurones, a ainsi résumé que « les neurones qui déchargent ensemble sont reliés entre eux » (« cells that fire together, wire together »). L'EEG permet donc aussi une évaluation de la connectivité fonctionnelle par la synchronie entre deux populations de neurones qui déchargent à la même gamme de fréquence et en même temps.

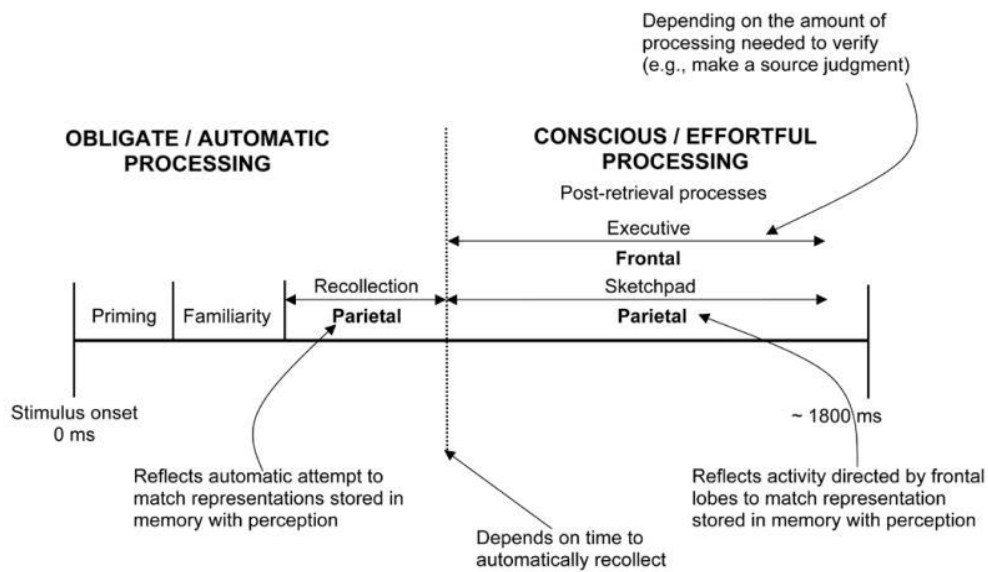




**Figure 13. Potentiel électrique (en jaune) et champ magnétique (en vert) mesurés respectivement par l'EEG et la MEG.**

La résolution temporelle de l'EEG est l'atout majeur de cette technique, puisque les enregistrements s'effectuent toutes les millisecondes, en revanche, la résolution spatiale est moins précise, de quelques millimètres à centimètre, et la localisation de la source des signaux est difficile. Cette excellente résolution temporelle permet ainsi une exploration des processus cognitifs associés à une tâche cognitive donnée, au moyen de la technique des potentiels évoqués. Par exemple, Ally & Budson (2007) ont montré que la reconnaissance d'images uniques repose sur plusieurs processus successifs : d'amorçage perceptuel, familiarité, récollection, et vérification post-récupération (figure 14). La mise en évidence de ces processus lors de la reconnaissance repose sur l' « effet old/new » ("*old/new effect*"), qui correspond à une plus grande positivité du potentiel évoqué associé aux items correctement reconnus (*old*) par rapport au potentiel évoqué associé aux items correctement reconnus comme nouveaux (*new*). La reconnaissance d'items unique – pouvant reposer sur la familiarité seule – correspond ainsi à un effet old/new sur le potentiel de familiarité FN400, tandis que la reconnaissance associative – reposant sur la récollection – est associée à un effet old/new sur le potentiel LPC de récollection (reviewé dans Yonelinas, 2001).

## ERP Model of Recognition Memory

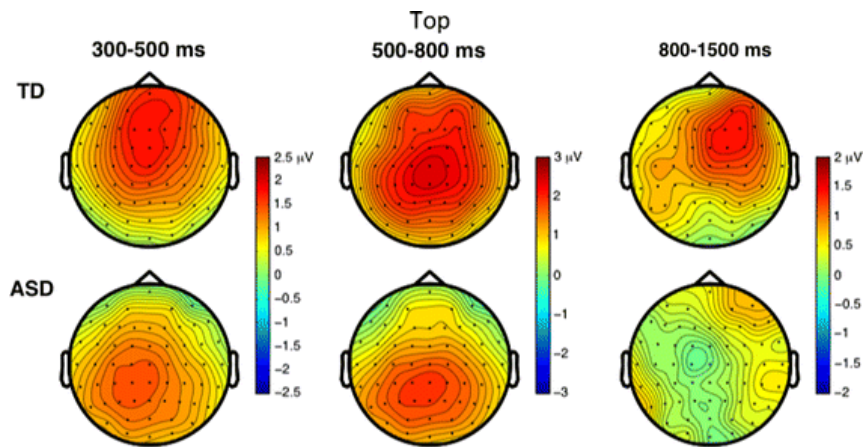


**Figure 14. Processus cognitifs identifiés en EEG lors de la reconnaissance d'images uniques (Ally & Budson 2007).**

L'étude des processus mnésiques en EEG est d'un intérêt majeur dans les TSA, étant donné les particularités de fonctionnement observées alors même que les performances de restitution peuvent être comparables à celles des participants avec TD. L'étude de la connectivité fonctionnelle et des gammes de fréquence dans les TSA est, en conséquence, tout à fait pertinente. Cependant, les études de la mémoire à long terme en EEG dans les TSA restent rares. Elles portent pour la plupart sur la reconnaissance de visages et seules deux ont été menées sur un autre matériel.

Massand et *al.* (2013) ont réalisé une épreuve de reconnaissance de mots après une phase d'encodage. Ils observent des performances comparables entre le groupe d'adultes avec TSA et le groupe contrôle. Les données en potentiels évoqués montrent chez les participants adultes contrôle, la succession de processus de familiarité (effet centro-frontal entre 300 et 500ms), de récollection (effet pariétal 500 – 800ms), et de vérification (effet frontal tardif après 800ms). En revanche, le pattern d'activité observé chez les participants avec TSA est différent. Ces auteurs identifient un effet old/new 300 – 500ms plus pariétal, ce qui suggère que le traitement sémantique associé à la familiarité est atypique dans les TSA. De plus, l'effet old/new est plus postérieur et moins ample, ce qui va dans le sens d'une récollection diminuée dans les TSA. Enfin, l'effet frontal tardif de vérification est également atténué. Malgré des résultats comportementaux similaires dans les deux groupes, les

résultats suggèrent que la reconnaissance dans les TSA est associée à un processus unique associée à la familiarité, davantage postérieur et plus long dans le temps.



**Figure 15. Effets old/new chez des participants contrôles (TD) et avec TSA (ASD), dans les plages temporelles correspondant à la familiarité (300 – 500ms), la récollection (500 – 800ms), et l'effet frontal tardif de vérification (800 – 1500ms) (Massand et al. (2013)).**

Dans une étude ultérieure, Massand & Bowler (2015) ont étudié au cours d'une même tâche, le processus de familiarité et de récollection. A la phase d'étude, des images d'objets ou animaux étaient présentés soit en bleu soit en rouge. A la phase de test, les participants devaient d'abord reconnaître si des items, présentés en noirs, avaient précédemment été montrés (tâche de reconnaissance, associé à la familiarité), et pour les items correctement reconnus comme *old*, il était demandé aux participants de rappeler la couleur, bleue ou rouge, de la phase d'étude (tâche de rappel, associé à la récollection). Les auteurs n'ont pas retrouvé l'effet old/new de familiarité dans le groupe TSA, mais ont mis en évidence un effet old/new unique dans le groupe TSA, dans la plage temporelle correspondant à la récollection, concluant que la mémoire dans les TSA reposerait sur un système unique et non-différencié, contrairement aux deux systèmes mnésiques de familiarité et de récollection chez les individus au développement typique (*dual-process theory*, voir Yonelinas, 2011 pour revue).

Pour explorer davantage les systèmes de mémoire associés à la familiarité et la récollection dans les TSA, nous avons développé une tâche de mémoire sollicitant spécifiquement ces deux processus. Dans cette étude préliminaire (Desaunay et al., 2017), nous avons utilisé un paradigme de reconnaissance associative de paires d'images (associé à la récollection et l'effet old/new pariétal tardif), en modulant le niveau d'association sémantique entre les images, c'est-à-dire avec ou sans lien

sémantique (le traitement sémantique est associé au potentiel de familiarité). Nos objectifs, dans cette étude expérimentale sont : (1) étudier spécifiquement la mémoire associative dans les TSA, et (2) étudier l'effet du facteur sémantique en tant que support potentiel à la mémorisation.

## 2. LA MEMOIRE ASSOCIATIVE EN EEG : ETUDE CHEZ DES ADULTES AU DEVELOPPEMENT TYPIQUE

La mémoire épisodique permet la récupération d'informations dans leur contexte temporo-spatial d'acquisition, ce qui implique de lier les différentes informations composant un souvenir. Aussi, les paradigmes de mémoire associative testent au plus près la mémoire épisodique par le biais de l'apprentissage de paires d'images ou de paires de mots. Les participants doivent retenir chaque item (item 1, item 2), et leur association (item1 – item 2).

Différents modèles de mémoire associative s'opposent sur la nature de l'information associative, en fonction des informations similaires (e.g. sémantiques) et spécifiques aux items. Les modèles globaux (par ex : REM pour *retrieving effectively from memory*, Shiffrin & Steyvers (1997) stipulent que l'item et l'information associative sont indissociables, stockés dans un système mnésique commun. Ces modèles permettent d'expliquer les effets du facteur sémantique sur la mémorisation associative d'items : les effets de similarité globale entre les items d'une même catégorie sémantique avantageraient leur récupération. En revanche, les modèles locaux stipulent que l'information associative est stockée séparément de l'information sur l'item : la mémoire épisodique d'une paire de mots a ainsi trois sources d'informations (Buchler et al., 2008) : chaque mot, et l'association. La reconnaissance associative selon les modèles locaux est basée sur deux processus mnésiques successifs, la familiarité, et la récollection (*dual-process model*, Yonelinas 2002). La familiarité est un processus automatique, qui permet de reconnaître des items précédemment encodés (*old*) parmi des items nouveaux (*new*). Au contraire, la récollection est un processus conscient qui nécessite davantage de ressources cognitives (Rugg & Curran, 2007), et permet d'accéder aux indices contextuels présentés lors de l'encodage.

L'utilisation d'images permet de confronter la mémorisation associative des similarités et des spécificités d'items, sur le plan superficiel (visuel) et sur le plan profond (verbal/conceptuel). Les images sont stockées en mémoire à la fois selon un code visuel et un code verbal (*dual-coding hypothesis*, Paivio, 1986). Ce double codage permet une mémorisation des images basée sur deux processus complémentaires, perceptif visuel et sémantique. Ce double codage participerait à l'effet de supériorité de la mémoire des images par rapport aux mots (*picture superiority effect*, Paivio), aussi montré en

reconnaissance associative de paires de dessins (Hockley, 2008). Le traitement des similarités, par exemple lors de la catégorisation d'images, repose sur l'identification d'une similarité visuelle globale entre les items, puis sur le traitement profond de ce lien sémantique (Snodgrass & McCullough, 1986 ; Job et al., 1992). La spécificité des images est liée à la fois à leur caractère distinctif perceptuel qui rend leur encodage unique (sensory-semantic model : Nelson et al., 1976), et au traitement conceptuel de ces caractéristiques distinctives (Hamilton & Kotschick, 2006).

Faire varier la force du lien sémantique entre des items permet de faire varier les indices de récupération, guidés par le traitement des similarités ou des spécificités. Par exemple, durant l'encodage de scènes visuelles, il est rapporté que les processus attentionnels guident la mémorisation vers le contexte global, favorisant la mémorisation d'indices sémantiques (Hutchinson & Turk-Browne, 2012). En diminuant cette guidance sémantique (c'est-à-dire en diminuant le nombre d'items de la catégorie), les processus attentionnels guident au contraire l'exploration d'une scène vers des informations spécifiques, favorisant la mémorisation d'indices contextuels plus épisodiques (Vö & Wolfe, 2013).

L'étude des potentiels évoqués dans une épreuve de reconnaissance d'items repose sur « l'effet *old-new* », identifié par une plus grande positivité d'un item correctement reconnu comme *old*, par rapport à un item correctement identifié comme nouveau *new* (pour revue : Friedman & Johnson, 2000). Les corrélats EEG de la *dual-process theory* reposent sur deux effets *old/new* successifs, de familiarité et de récollection (voir pour revue : Yonelinas, 2002). Le processus de familiarité correspond à un effet *old/new* sur le potentiel FN400 (pour frontal, négatif, à 400 millisecondes), parfois identifié avec des images comme le potentiel N450 (Noldy et al., 1990 ; Armilio, 1997). Le processus de récollection correspond à un effet *old/new* pariétal sur le potentiel LPC (*late positive component*, survenant entre 400 et 600 msec).

La récupération de l'information associative repose sur la récollection, associée à un effet *old/new* sur le potentiel LPC, initialement mis en évidence dans une tâche de reconnaissance associative de paires de mots sans lien sémantique (Donaldson & Rugg, 1998). Toutefois, des études récentes ont montré, avec des paires d'images visuellement proches, que la familiarité peut supporter la récupération associative. Jäger, Mecklinger, & Kipp (2006) ont étudié la reconnaissance associative de paires de photographies de visages avec une similarité visuelle importante, montrant une succession de deux effets *old/new*, tout d'abord sur la FN400 puis sur la LPC. Speer & Curran (2007) ont étudié la reconnaissance associative de paires de fractales, matériel visuel sans contenu sémantique, montrant une succession de trois effets *old/new* : visuelle précoce (100-175ms) sensible à la nouveauté, puis

centro-frontal, puis pariétal tardif, suggérant que la mémoire associative pour du matériel visuel est une combinaison d'amorçage perceptif, de familiarité, et de récollection. Toutefois, les corrélats électroencéphalographiques de la reconnaissance associative pour des paires d'objets réels n'ont pas encore été étudiés.

---

## 2.1. OBJECTIFS

Cette étude suit un double objectif, de tester une question scientifique auprès d'un groupe d'individus au TD et de valider une méthodologie qui sera ensuite proposée à des participants avec TSA. La question scientifique est d'évaluer l'effet de la proximité sémantique sur les processus de récupération associative de paires de dessins. Pour cela, nous avons utilisé des dessins avec et sans lien sémantique dans le but d'homogénéiser le design des stimuli et de minimiser la quantité de détails perceptifs afin que le contenu sémantique soit plus apparent. L'utilisation de matériel visuel permet de renforcer les similarités et les spécificités des items, grâce au double codage perceptif et sémantique. Ces deux types d'informations, similaires et spécifiques, vont générer respectivement des indices de récupération sémantiques et contextuels. Nous avons également choisi un encodage incident permettant un traitement profond des caractéristiques des items, favorisant l'utilisation spontanée du lien sémantique, et les stratégies auto-générées.

---

## 2.2. METHODOLOGIE

Les données comportementales et électroencéphalographiques de 20 participants ont été analysées (âge  $24.8 \pm 3.33$  ans, range 20 – 32 ans). Tous les participants ont bénéficié d'un paradigme constitué de paires d'images. Nous avons utilisé 400 images, correspondant à 20 images par catégorie sémantique, et 20 catégories sémantiques (classification de Marchal & Nicolas, 2003). A la phase d'étude, il y a 160 paires d'images : 80 paires d'images avec lien sémantique (ALS) et 80 sans lien sémantique (SLS). L'encodage est incident, suivi près 10 minutes, d'une phase de reconnaissance surprise. A la phase de test, la moitié des paires ALS et la moitié des paires SLS est gardée identique (paires identiques avec lien sémantique PIALS et paires identiques sans lien sémantique PISLS) ; l'autre moitié est réarrangée, avec un réarrangement intra-catégorie pour les paires d'images ALS (paires réarrangées avec lien sémantique PRALS et paires réarrangées sans lien sémantique PRSLS) ; nous avons ajouté 40 paires nouvelles sans lien sémantique (PNSLS) afin d'évaluer l'effet old/new. Pour l'ensemble des paires identiques (PIALS et PISLS) nous avons interverti la présentation (gauche – droite devient droite – gauche) afin de s'assurer que la reconnaissance des paires identiques soit bien réalisée avec des processus associatifs et non perceptifs ; cette inversion est sans incidence sur les potentiels

évoqués (Speer & Curran, 2007). Les participants doivent reconnaître les paires d'images identiques (que l'ordre de présentation ait changé ou non) et rejeter les paires d'images réarrangées et nouvelles. Après la phase de test, nous réalisons un débriefing afin de s'assurer que les sujets aient bien observé le lien sémantique des paires d'images ALS. L'activité EEG est enregistrée avec un casque 128 canaux.

---

### 2.3. RESULTATS ET DISCUSSION

Nous identifions sur le potentiel FN400, une diminution d'amplitude pour les paires de dessins avec lien sémantique par rapport aux paires de dessins sans lien sémantique, et, au sein de ces dernières, une déflexion isolée des paires identiques. Nous identifions un effet *old/new* LPC pour les paires cibles sans et avec lien sémantique, plus ample pour ces dernières.

#### ❖ Une recherche précoce d'indices de récupération sur le potentiel FN400

Tout d'abord, l'effet sémantique (amplitude du potentiel FN400 significativement inférieure pour les paires de dessins avec lien sémantique par rapport aux paires de dessins sans lien sémantique) pourrait correspondre à une recherche d'informations sémantiques communes, associé à un effort cérébral moindre pour intégrer les items dans leur contexte sémantique (McPherson & Holcomb, 1999).

L'effet condition sur les paires de dessins sans lien sémantique (amplitude des paires identiques significativement plus importante que celle des paires réarrangées et nouvelles) pourrait correspondre à un traitement épisodique supplémentaire, de recherche d'indices de récupération épisodique. En ce sens, Tibon & Levy (2014b) ont récemment mis en évidence un processus de recherche en mémoire précoce sur cette même plage temporelle dans une tâche de rappel libre. Cet effet correspondrait à un effet de « *working-with-memory* » (Moscovitch, 1992), càd d'accès direct aux informations stockées en mémoire.

#### ❖ Récupération de l'information associative sur le potentiel LPC

Nous montrons un effet *old/new* pariétal tardif LPC pour les paires de dessins identiques avec et sans lien sémantique. Ce résultat confirme que la récupération associative avec des paires de dessins repose sur la recollection, que l'association soit



# Impact of Semantic Relatedness on Associative Memory: An ERP Study

Pierre Desauvey<sup>1,2</sup>, Patrice Clochon<sup>1</sup>, Franck Doïdy<sup>1</sup>, Anna Lambrechts<sup>1,3</sup>,  
Dermot M. Bowler<sup>1,3</sup>, Priscille Gérardin<sup>2</sup>, Jean-Marc Baleyte<sup>1,4</sup>,  
Francis Eustache<sup>1</sup> and Bérangère Guillery-Girard<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, Caen, France, <sup>2</sup>Fédération Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Rouen, France, <sup>3</sup>Department of Psychology, City, University of London, London, United Kingdom, <sup>4</sup>Service de Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, France

Encoding and retrieval processes in memory for pairs of pictures are thought to be influenced by inter-item similarity and by features of individual items. Using Event-Related Potentials (ERP), we aimed to identify how these processes impact on both the early mid-frontal FN400 and the Late Positive Component (LPC) potentials during associative retrieval of pictures. Twenty young adults undertook a sham task, using an incidental encoding of semantically related and unrelated pairs of drawings. At test, we conducted a recognition task in which participants were asked to identify target identical pairs of pictures, which could be semantically related or unrelated, among new and rearranged pairs. We observed semantic (related and unrelated pairs) and condition effects (old, rearranged and new pairs) on the early mid-frontal potential. First, a lower amplitude was shown for identical and rearranged semantically related pairs, which might reflect a retrieval process driven by semantic cues. Second, among semantically unrelated pairs, we found a larger negativity for identical pairs, compared to rearranged and new ones, suggesting additional retrieval processing that focuses on associative information. We also observed an LPC old/new effect with a mid-parietal and a right occipito-parietal topography for semantically related and unrelated old pairs, demonstrating a recollection phenomenon irrespective of the degree of association. These findings suggest that associative recognition using visual stimuli begins at early stages of retrieval, and differs according to the degree of semantic relatedness among items. However, either strategy may ultimately lead to recollection processes.

**Keywords:** episodic memory, ERP, old/new effect, binding, pictures

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Manousos A. Klados,  
Technische Universität Dresden,  
Germany

### Reviewed by:

Brian D. Gonsalves,  
California State University, East Bay,  
United States  
Sebastian Schindler,  
Bielefeld University, Germany

### \*Correspondence:

Bérangère Guillery-Girard  
girard@ephe.sorbonne.fr

**Received:** 14 February 2017

**Accepted:** 12 June 2017

**Published:** 29 June 2017

### Citation:

Desauvey P, Clochon P, Doïdy F,  
Lambrechts A, Bowler DM,  
Gérardin P, Baleyte J-M, Eustache F  
and Guillery-Girard B (2017) Impact  
of Semantic Relatedness on  
Associative Memory: An ERP Study.  
*Front. Hum. Neurosci.* 11:335.  
doi: 10.3389/fnhum.2017.00335

## INTRODUCTION

Episodic memory refers to the most complex human memory system and requires both the individual's self-awareness (i.e., autonoetic consciousness) of having personally experienced a past event while retrieving the overall phenomenological details (i.e., context or source) bound to that unique moment (which gives a peculiar vividness to the recall) and the ability to make sense of this recall for future experiences (Tulving, 2002; Eustache and Desgranges, 2008). Thus, episodic memory processes rely on the binding of different pieces of information into a coherent event. In that sense, associative memory paradigms are well suited to test the ability to bind two or more items into a unique mental representation. These tasks involve memorizing each item (item 1, item 2) as



well as the associative information (item1–item 2) and may lead to the use of different strategies based either on similarities between items or on item-specific features. The existence of a semantic association would favor a processing of common properties (global matching model, for review see Clark and Gronlund, 1996), based on pre-existing associations (Wang and Morris, 2010). The encoding of related items is driven both by common visual similarity as well as by conceptual similarity (for review see Buchler et al., 2008), and attentional processes allow self-initiated semantic encoding, extracting commonalities between pairs of items (i.e., semantic information), which provide retrieval cues in the test phase (Hawco et al., 2013). Alternatively, when there is no semantic association between items, recall of weakly associated items places greater reliance on episodic, contextual information and the consequent specificity of retrieval cues (Määntylä, 1986). Experimental and neuroimaging data confirmed that recollection as well as familiarity are implicated in associative memory (Addante et al., 2012; Wang et al., 2012). However, they are differentially affected by the nature of any association between two studied items (Yonelinas, 2002).

These effects of semantic relatedness on recollection and familiarity processes were also investigated using Event-Related Potentials (ERP). ERP, thanks to its high temporal resolution, enables the exploration of temporal profile of the cognitive processes implicated in associative recognition. ERP analyses enable us to separate processes such as familiarity and recollection based upon their temporal effects. They have identified two successive but independent old/new effects, consisting of a greater positivity for correctly recognized old as compared to correctly rejected new items, successively on the mid-frontal negative potential FN400 (300–500 ms) for familiarity, and the Late Positive Component (LPC; 500–800 ms) for recollection (for review see Friedman and Johnson, 2000). Moreover, the specific sensitivity of ERP to the manipulation of experimental factors enables us to tease out their implications for different perceptual and cognitive processes. Thus ERP studies provide information that can further illuminate models of associative memory. Using word pairs, a growing corpus of EEG studies have confirmed that familiarity can support associative recognition when the to-be-associated stimuli are unitized into a single and coherent representation (for review see Zimmer and Ecker, 2010).

However, using verbal material limits the study the role of perceptual information in associative memory. Recently, a study of associative recognition using pairs of fractals identified three successive old/new effects: early visual P100 (100–175 ms) responsive to novelty, then mid-frontal (300–500 ms), then late parietal (500–800 ms), suggesting that associative memory for visual material is a combination of perceptual priming, familiarity and recollection (Speer and Curran, 2007). More recently, Tibon et al. (2014b) used pairs of pictures of objects that were either semantically related or unrelated. During the associative recognition phase, they identified a FN400 old/new effect for related pairs only, suggesting that the pictures

could be unitized semantically. In that study, participants were instructed to remember object-picture pairs presented in a vertical configuration and close to each other (a scoop of ice cream above an ice cream cone), and to perform two judgments: to choose the object they preferred and to decide which of the two objects was more common. Hence, the semantic link was driven by the functional configuration of the items, with the process of unitization being manipulated by the pairs being presented twice or three times. Another study published by the same author used cued recall to test retrieval of associative information between unrelated pairs of pictures (Tibon and Levy, 2014a). Picture cues were presented at test, and subjects were asked to recall the name of the associated target pictures. Unsuccessful recall was associated with a more negative FN400 during the presentation of the cue, which the authors argued was a reflection of working-with-memory operations (Moscovitch, 1992) such as frontal mechanisms tapping medial temporal lobe representations until recollection begins. As a result, FN400 waveforms seem sensitive to encoding operations occurring during associative retrieval. Old/new effects, reflecting familiarity-based recognition, have been found when encoding conditions favor unitization in particular with semantically related items (Rhodes and Donaldson, 2007). However, very few studies have examined ERPs when semantic link is used as the main associative recognition cue.

The aim of the present study is to identify how the semantic relatedness as a retrieval cue, would modify both the early mid-frontal FN400 and the LPC potentials during associative recognition of pictures. Pictures have both visual and verbal codes (dual-coding hypothesis, Paivio, 1971), that implicate complementary perceptual and semantic processes. We used colored line drawings as stimuli, to reduce the perceptual complexity of stimuli and highlight both the within-pair similarity and the specific features of items, and yield more vivid mental representations. Unlike Tibon et al. (2014b) study, where functional links were highlighted by the vertical arrangement of the pictures in the studied pairs to foster unitization, here, we presented pairs in a horizontal configuration, one at a time, in order to focus attention on semantic rather than functional links. Participants were instructed to imagine a situation that combined both pictures, to favor a more naturalistic context that yielded local and global processing.

On behavioral level, we hypothesized that semantic associations would foster associative recognition but increase false alarms, and on the contrary distinctiveness of non-related pairs would favor a better discrimination between identical and rearranged pairs. We predicted both a better recognition score for related pairs and fewer false alarms for unrelated ones. For ERP results, our working hypotheses are: (1) on the FN400 potential related and unrelated pairs would differ due to semantic effect, we predict that semantic processing of related pairs would modulate the FN400 waveform, associated with a possible but uncertain old/new effect because the study is not designed to favor unitization; and (2) on the LPC, in accordance with dual-process theory,

associative retrieval would rely on recollection, with a larger LPC old/new effect for unrelated pairs due to their specificity.

## MATERIALS AND METHODS

### Participants

Thirty three healthy adults participated in this study. Thirteen participants were excluded due to EEG constraints: low behavioral accuracy ( $n = 7$ ), or too many EEG artifacts arising from ocular movements, large alpha waveforms, or interfering heart rate signal ( $n = 6$ ). As a result behavioral and ERP analyses were run on a total of 20 healthy participants aged from 20 to 32: 9 male, mean age  $24.8 \pm 3.33$  years old (age range 20–32 years), mean level of education  $5.25 \pm 1.92$  (in years of post-primary education), right-handed scoring  $11 \pm 1$  on the Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971). Criteria for exclusion were a diagnosis of mental disorder or mental retardation, or use of psychotropic medication. This study constitutes the first part of an extended project on associative memory in Autism Spectrum Disorder approved by the local Ethics Committee (CPP Nord Ouest III, N° ID RCB : 2013-A01800-45). We obtained written informed consent from each participant after a comprehensive description of the study.

### Stimuli

Four hundred colored line drawings were used, depicting either objects or animals drawn from 20 semantic categories (Supplementary Data, list of semantic categories), each category comprising 20 items. Semantically related pairs were created by pairing pictures within each semantic category, and unrelated pairs consisted in pairing two pictures from different categories. Eighteen categories were selected from Marchal and Nicolas (2003), and for each category the 20 first distinct items generated were retained. A 19th (jewels) and a 20th (prepared food) category were generated based on a Wikipedia search. All stimuli were drawn to the same size (not scaled) on a same-color background in  $300 \times 300$  px squares. Within the same semantic category half of the drawings were presented on the left, and the other half on the right.

### Experimental Design (Figures 1, 2A)

At study, 80 semantically related pairs (e.g., piano-trumpet) and 80 semantically unrelated pairs (e.g., watering can-cap) were presented. Within related pairs, we avoided semantic associations (i.e., semantically related items with highest typicality), and intra-categorical associations (e.g., pairing “stringed instruments” together within the category “musical instruments”). Within unrelated pairs, we avoided supra-categorical pairings (e.g., pairing “pets” and “wild mammals”), and functionally associated items pairings (e.g., nail-hammer), in order to avoid unitization. At test, 40 semantically related pairs and 40 semantically unrelated pairs were presented exactly as during the learning phase (“related identical” and

“unrelated identical” pairs). In order to differentiate item memory and relational memory, the remaining 40 semantically related and 40 semantically unrelated pairs were rearranged (“related rearranged” and “unrelated rearranged” pairs). To test the classic old/new effect, 40 semantically unrelated new pairs were also presented. In order to control for a purely perceptual association between paired items and a relational association between items, the position of half the identical and rearranged pairs was swapped during the test phase.

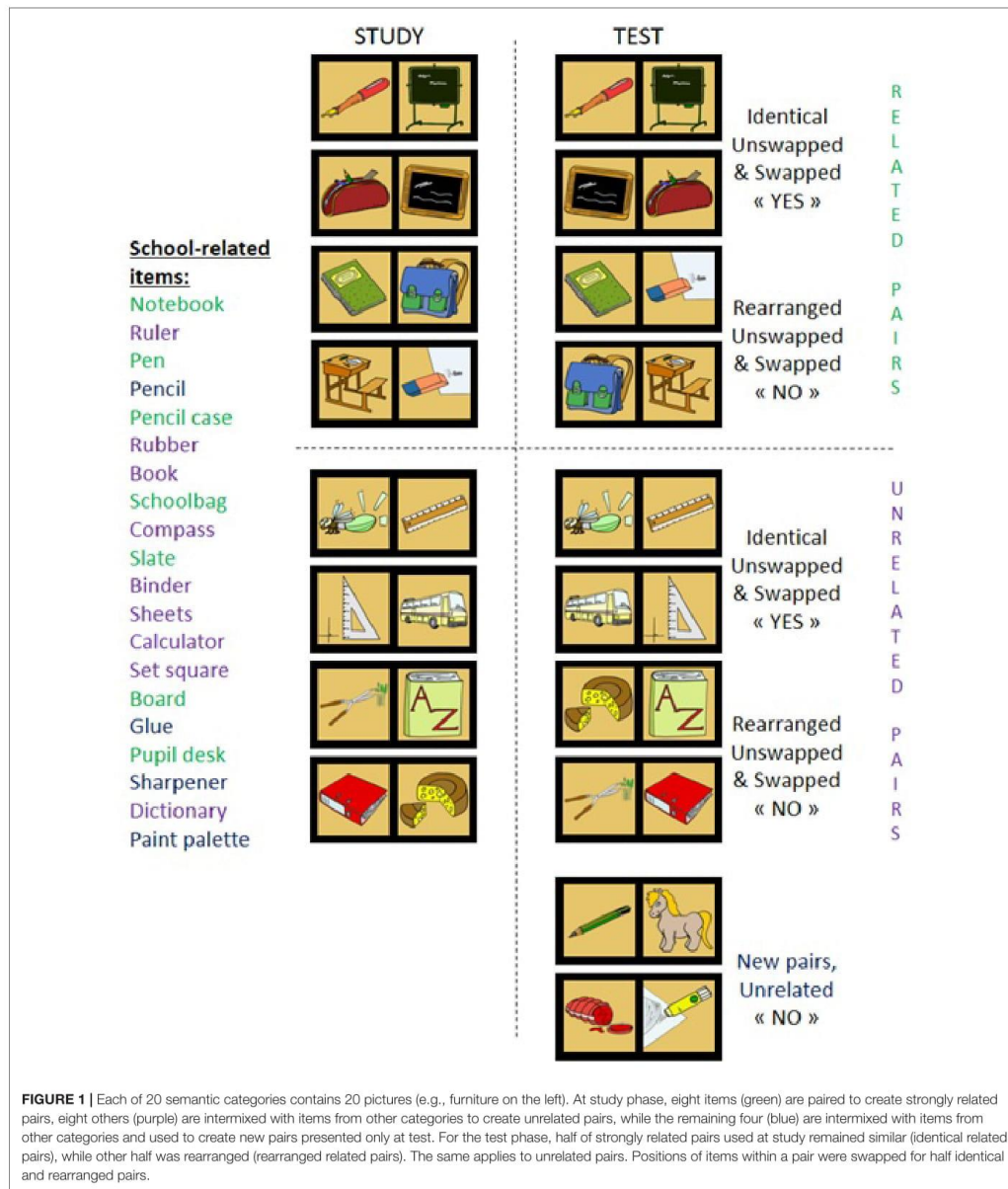
The semantic association for each pair was tested with 20 healthy adults (four males, mean age  $21.7 \pm 2.85$  years) different from the 20 previous participants. For semantically related pairs, the semantic link was identified in 97.67% of cases, whereas for unrelated ones no semantic link was identified in 97.90% of cases.

### Procedure (Figure 2B)

Stimulus presentation was controlled by Eprime Pro on a 17" LCD screen with a  $1280 \times 1024$  resolution. To ensure both that stimuli were not perceived as a single image but still fit in the visual field to avoid exploratory eye movements, pictures of a pair, each one measuring  $300 \times 300$  px squares, are 60 px squares apart (i.e., distant of 30 px squares from the fixation cross). Participants were seated comfortably in a dimly lit room during the whole experiment at a distance from 90 cm to 100 cm from the screen and were instructed to minimize blinking and moving during recording. In both study and test phases, a trial started with a white fixation cross presented on a black background for a pseudo-random interval of 1300–1700 ms, followed by a pair of images (presented in pseudo-random order) for 2000 ms, and next a blank screen for 1000 ms. During the incidental learning phase, in order to enhance a deep and relational encoding, participants were instructed to imagine putting the object/animal on the left onto the object/animal on the right, and to decide whether this would be possible in reality without damaging or hurting either the object or the animal. During the surprise recognition phase, participants were instructed to indicate whether they had seen both images together during the learning phase (old) or not (new), regardless of the position of the images on the screen. Participants were instructed to respond as quickly as possible on one of two keys on a response box. Both phases were preceded by a training phase using five mock items. The study phase lasted 15 min, and the test phase 12 min. An interval of 15 min separated the learning phase and the test phase.

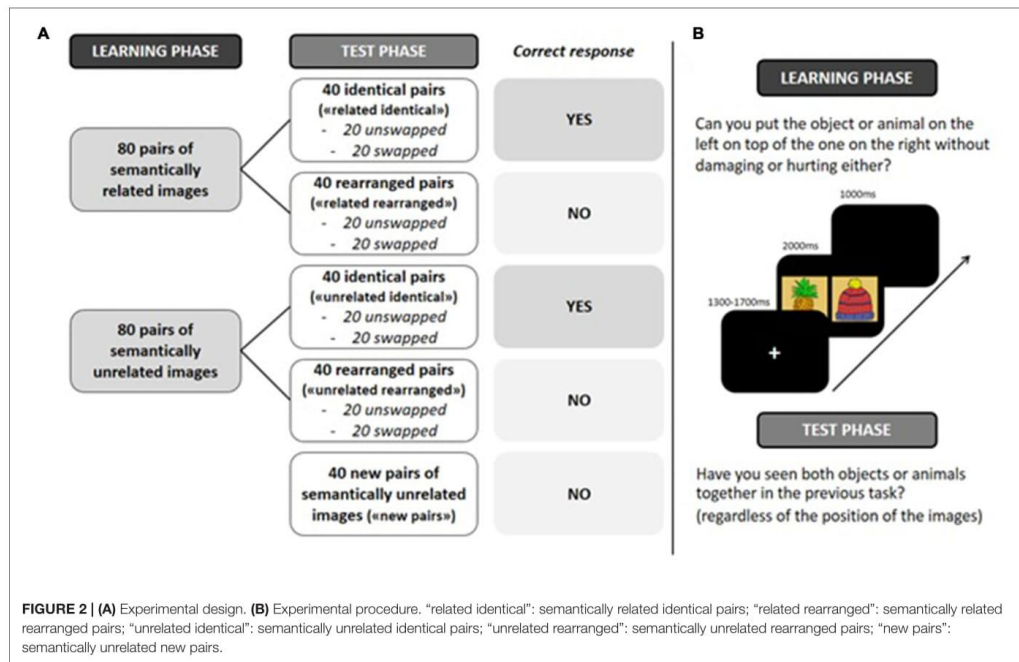
### EEG Recording

EEG activity was recorded continuously by GES 300 amplifier (Electrical Geodesics, INC.) using an EGI Hydrocel Geodesic Sensor Net (HGSN-128) with dense array of 128 Ag/AgCl sensors (Tucker, 1993). Impedances were kept under 100 k $\Omega$  (Ferree et al., 2001), and EEG channel was referenced to a vertex reference Cz and ground to CPPZ (fixed by the EGI system). The signal was sampled at 20 kHz frequency with a 24-bit A/D and was online (hardware) amplified and low pass filtered at 4 KHz. However, NetStation software cannot currently acquire



at any rate faster than 1 KHz. Hence, the signal was filtered by a Butterworth low pass Finite Impulse Response (FIR) filter at 500 Hz and sub-sampled at 1 KHz. Electro-oculogram was

recorded using four electrodes placed vertically and horizontally around the eyes. Before exporting EEG data, given that we use our own EEG processing software developed in-laboratory and



**FIGURE 2 | (A)** Experimental design. **(B)** Experimental procedure. “related identical”: semantically related identical pairs; “related rearranged”: semantically related rearranged pairs; “unrelated identical”: semantically unrelated identical pairs; “unrelated rearranged”: semantically unrelated rearranged pairs; “new pairs”: semantically unrelated new pairs.

since the amplifier are a DC coupled amplifier, EEG data were processed offline using Netstation 4.4.2 (Electrical Geodesics Inc., Eugene, OR, USA). The signal was filtered using a 1 Hz Kaiser FIR first order high-pass filter (which ensures a linear phase and no distortion in the bandwidth) in order to discard DC and very slow waves. Recordings were re-referenced offline to a common average reference (Bertrand et al., 1985; Tucker et al., 1994) to minimize the effects of reference-site activity and accurately estimate the scalp topography of the measured electrical fields (Dien, 1998). The artifact in EEG stimulus signal was excluded of the analysis by visual inspection. No other corrections and electrodes reconstructions were applied. ERP waveforms were created by averaging the ERPs and the signal was segmented into stimuli-synchronized epochs, which were extracted at 250 ms before (baseline) and until 1000 ms post stimulus onset. Trials were discarded from subjects for whom every individual response conditionalized. ERP average did not comprise at least 15 artifact-free trials (number of trials for “new pairs”: 15–30; “unrelated identical”: 15–22; “unrelated rearranged”: 15–23; “related identical”: 16–22; “related rearranged”: 15–24; Supplementary Table S2). Finally, the evoked potential was then baseline-corrected.

### Debriefing

Immediately after the EEG recording, we administered a 7-question debriefing questionnaire. Each participant was asked:

(1) if he noticed semantically related pairs; (2) in which proportion; (3) to name the observed semantic categories spontaneously; or (4) helped by a cue; (5) if the semantic link was helpful or not at study; and (6) at test; and (7) if swapping the position of pictures within pairs was helpful or not. Participant could give several answers to questions 6 and 7.

### Analysis

#### Behavioral

Analysis of behavioral data was conducted using IBM SPSS version 21. We measured accuracy (proportion of correct responses in each condition), and calculated the associative discrimination index  $Pr$  (percentage of hits minus percentage of false alarms, Snodgrass and Corwin, 1988). We ran analysis of variance (ANOVAs) using a General Linear Model procedure. *Post hoc* multiple comparisons were Tukey-corrected.

#### Event-Related Potentials (ERP)

The ERP analysis was run on the 20 participants, using SAS software (SAS Institute Software). We included only those participants whose performance provided a minimum of 15 exploitable epochs for each type of trial (suitable epochs had to be associated with both a correct answer and a clean EEG signal).

We used *a priori* defined latencies of interest according to the literature and confirmed by visual inspection in ERP grand-average. For FN400 effect in Cz (electrodes FFC1h, FFC2h,

FCC3h, FCC1h, FCZ, FCC4h, FCC2h), we focused the analysis on 400–600 ms latency, based upon literature using single visual items (FN400 peaking near 450 ms—Berman et al., 1990; Noldy et al., 1990; Armilio, 1997; Maher and Stephen, 2008), or visual complex and associative information (Tibon et al., 2014b), as well as complex paradigms requiring associative and source information (FN400 starting at 400 ms—Addante et al., 2012). In our experiment, the FN400 effect occurred during the time window 420–500 ms, and was immediately followed by the late parietal (LPC) effect in the 500–600 ms time window. Using pictures in associative memory, the FN400 time window can also fall in the later part of the range of the ERP, due to the increased demands of associative information or the complexity of these stimuli (Tibon et al., 2014b). Studies usually report that particular LPC as lasting longer, between 400 ms and 500 ms (Johnson et al., 1998; Friedman and Johnson, 2000; Vilberg et al., 2006; Woodruff et al., 2006), but shorter time-windows such as 200 ms duration are also described in studies using pictures with single item (450–700 ms, Ally and Budson, 2007) or associative (Tibon et al., 2014b) recognition, or when high semantic relatedness between pictures (450–600 ms; Paz-Caballero et al., 2006) as well as words (550–650 ms, Molinaro et al., 2012).

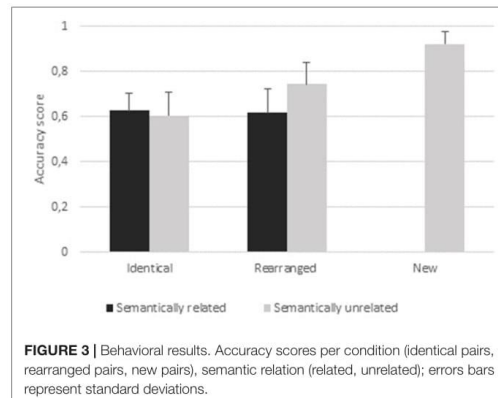
In order to focus on associative processes and to have a sufficient number of trials per condition, data for unswapped and swapped pairs were therefore collapsed across each type of trial. According to Speer and Curran (2007), varying the position of visual stimuli within a pair from one trial to the next has no effect on the FN400 and the LPC old/new effect. For the LPC analysis, electrode sites for analysis included CPz (electrodes CPZ, CCP2h, CPP1h, P1, PZ, P2) and were extended to parietal areas (electrodes CP2, CP4, CP6, TP8, P6, PO4, P8) and occipital Oz (electrodes POO1, POZ, OZ, POO2) areas, based on ERP literature with visual stimuli (Achim and Lepage, 2005).

## RESULTS

### Behavioral Data

#### Accuracy (Figure 3)

All accuracy results were higher than 0.50 (Supplementary Table S1), with chance level (proportion of correct answers produced by guessing) equal to 0.40 (i.e., the two hits conditions/a total of five conditions). A 2 (condition: identical, rearranged)  $\times$  2 (semantic: semantically related, semantically unrelated) ANOVA revealed a main effect of condition ( $F_{(1,20)} = 8.98, p = 0.004; \eta_p^2 = 0.11$ ) and a main effect of semantic ( $F_{(1,20)} = 6.11, p < 0.01; \eta_p^2 = 0.07$ ). Participants were better at rejecting rearranged pairs ( $Acc_{\text{rearranged pairs}} = 0.68$ ) than identifying identical pairs ( $Acc_{\text{identical pairs}} = 0.62$ ), and showed higher accuracy for semantically unrelated pairs ( $Acc_{\text{semantically unrelated}} = 0.67$ ) than for semantically related pairs ( $Acc_{\text{semantically related}} = 0.62$ ). The analysis also revealed a significant condition  $\times$  semantic interaction ( $F_{(1,20)} = 11.99, p = 0.001; \eta_p^2 = 0.14$ ). *Post hoc* paired *t*-tests indicated a higher accuracy for “unrelated rearranged” than any other type of pair (all  $ps \leq 0.0001$ ). We did not find any difference between “related identical” pairs ( $Acc_{\text{“related identical”}} = 0.62$ ) and



**FIGURE 3 |** Behavioral results. Accuracy scores per condition (identical pairs, rearranged pairs, new pairs), semantic relation (related, unrelated); errors bars represent standard deviations.

“unrelated identical” pairs ( $Acc_{\text{“unrelated identical”}} = 0.60, p = 0.84$ ). The discrimination index for “unrelated identical” pairs was 0.42 ( $SD = 0.11$ ) and for “related identical” pairs was 0.32 ( $SD = 0.11$ ). A one-way ANOVA ( $F_{(1,20)} = 8.25, p = 0.0066; \eta_p^2 = 0.17$ ) revealed this difference to be significant.

### ERP

#### FN400: Familiarity

##### Old/new effect (Figure 4A)

We conducted paired *t*-tests for all conditions to estimate old-new effects: “related identical”, “related rearranged”, “unrelated identical”, “unrelated rearranged” vs. new pairs. The comparison between “unrelated identical” vs. “new” conditions indicated that the amplitude of FN400 was larger for “unrelated identical” pairs than for new pairs ( $t_{(38)} = -2.62; p = 0.01$ ); there was no other significant difference ( $p = 0.35$  to  $p = 0.83$ ). This seems to indicate that a larger FN400 is associated with the retrieval of remembered associative information, independently from item familiarity. We have tested the old/rearranged effect by comparing “unrelated identical” with “unrelated rearranged” pairs and observed that the amplitude of “unrelated identical” was greater than “unrelated rearranged pairs” ( $p = 0.009$ ).

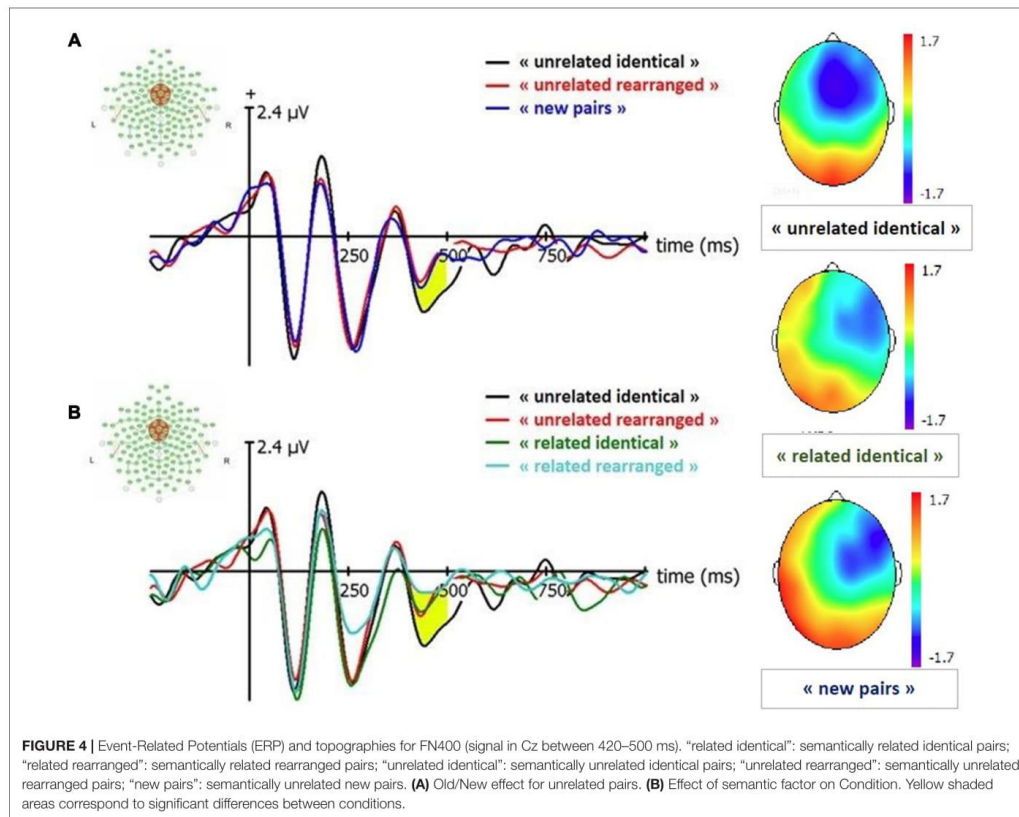
##### Effect of semantic relatedness (Figure 4B)

A 2 (condition: identical, rearranged)  $\times$  2 (semantic: semantically related, semantically unrelated) ANOVA conducted on the amplitude of the FN400 revealed a significant effect of the semantic factor ( $F_{(1,19)} = 4.72, p = 0.03; \eta_p^2 = 0.04$ ), with larger FN400 amplitude for semantically unrelated pairs than semantically related pairs.

### LPC: Recollection

##### Old/new effect (Figure 5A)

We conducted paired *t*-tests for all conditions to estimate old-new effects: “related identical”, “related rearranged”, “unrelated identical”, “unrelated rearranged” vs. new pairs. Results indicated that the amplitude of all old conditions were greater than new pairs: “related identical” ( $t_{(38)} = 4.39$ ;



$p < 0.0001$ ), “related rearranged” ( $t_{(38)} = -3.81$ ;  $p = 0.0005$ ), “unrelated identical” ( $t_{(38)} = 2.5$ ;  $p = 0.02$ ) and “unrelated rearranged” ( $t_{(38)} = -2.3$ ;  $p = 0.03$ ). No significant difference was observed between the amplitude of “unrelated identical” and “unrelated rearranged” pairs ( $p = 0.89$ ).

#### Effect of semantic relatedness (Figure 5B)

A 2 (condition: identical, rearranged)  $\times$  2 (semantic: related, unrelated) ANOVA conducted on the amplitude of the LPC in CPz revealed a significant main effect of the semantic factor ( $F_{(1,19)} = 7.38$ ,  $p = 0.008$ ;  $\eta_p^2 = 0.09$ ) with semantically related pairs characterized by a larger LPC amplitude than semantically unrelated pairs.

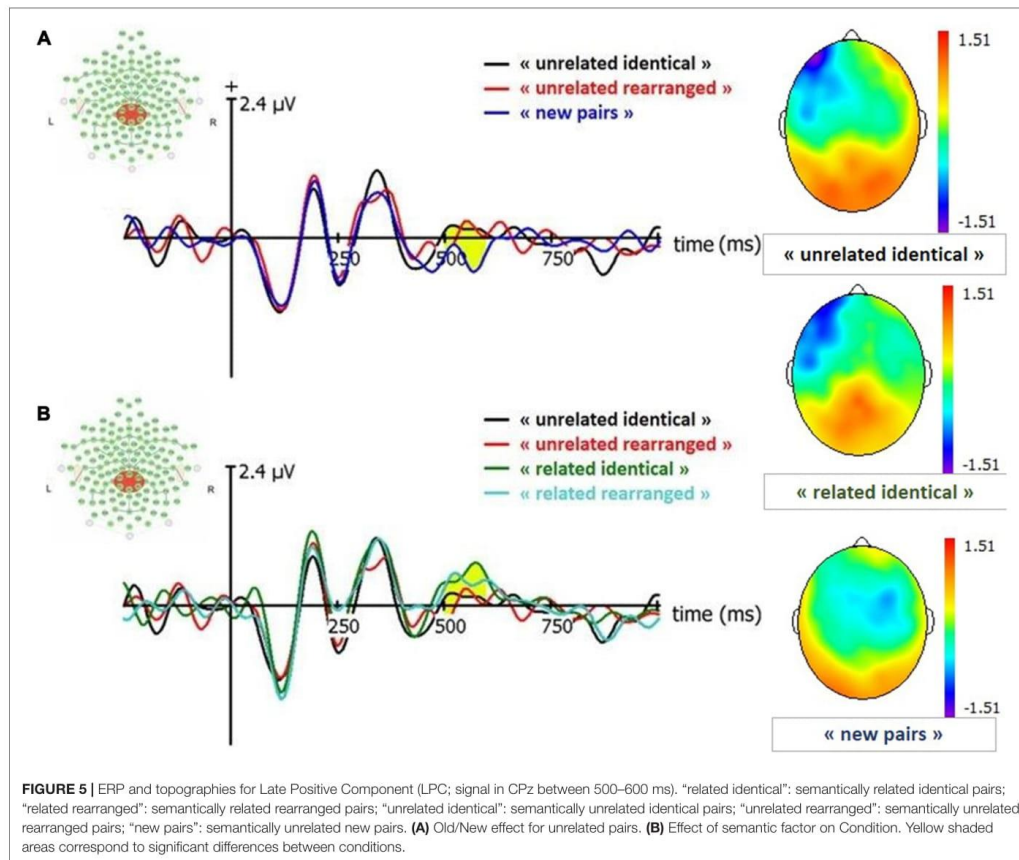
#### Right parietal and occipital extension

We conducted paired  $t$ -tests for all conditions to estimate old-new effects: “related identical”, “related rearranged”, “unrelated identical”, “unrelated rearranged” vs. new pairs. Analyses indicated that in Oz the amplitude of “related identical” pairs was significantly greater than new pairs ( $t_{(38)} = 2.42$ ;  $p = 0.02$ ), and amplitude of “unrelated identical”

in Oz was also greater than new pairs ( $t_{(38)} = 0.228$ ;  $p = 0.03$ ), and there was no significant difference for other conditions. In parietal areas, the amplitude of respectively “related identical” pairs and “related rearranged” was significantly greater than new pairs (related identical:  $t_{(38)} = 2.06$ ;  $p = 0.05$ ; related rearranged  $t_{(38)} = -2.28$ ;  $p = 0.03$ ). No other significant difference was found ( $p = 0.09$  to  $p = 0.91$ ).

#### Debriefing

All participants noticed the presence of semantic categories, estimating the proportion of semantically related pairs at study to  $44.3 \pm 8.7\%$  (the actual proportion was 50%). They spontaneously named  $9 \pm 2.3$  semantic categories, and  $17.3 \pm 1.4$  categories in response to cues provided by the experimenter. The semantic link between items was reported to be helpful by 75.7% of the participants at study, and at test was reported to be disadvantageous by 54.5%, as having made no difference by 54.5%, and to be helpful by 15.1% (several answers possible). Swapping the position of pictures at test was reported to have made no difference by 54.5%, was a hindrance for 36.3%,



and reported as being helpful by 9.0% (several answers possible). These results suggest that semantic links facilitated response at study and therefore constituted an index of encoding.

## DISCUSSION

The aim of this study was to identify the electrophysiological correlates of associative retrieval of pairs of pictures that are either strongly or weakly semantically related. The behavioral results showed no effect of semantic relatedness on accuracy, however, ERP revealed different patterns of associative recognition on the early mid-frontal and late parietal potentials. In the early mid-central component, we observed both a semantic effect (i.e., lower amplitude for semantically related compared to all other unrelated pairs) and a condition effect for the semantically unrelated pairs (i.e., an unexpectedly larger negativity for identical compared to rearranged and new pairs). Finally, we found a further late parietal old/new effect

for both related and unrelated pairs, providing evidence that associative recognition of pairs of drawings relies on recollection, regardless of whether the associative link was semantic or not.

### Distinguishing Semantic from Item Specific Processing on Early Mid-Central Potential

The semantic effect on the early mid-central potential may reflect an automatic conceptual processing of similarities among semantically related pairs. First, debriefing revealed that all participants correctly identified the semantic associations, which could have guided both encoding and retrieval, according to encoding/retrieval match (Tulving and Thomson, 1973). Semantic cues are based on pre-existing intra-category associations between items (Wang and Morris, 2010), identified on the basis of their common perceptual and conceptual properties (Clark and Gronlund, 1996), and are automatically encoded during incidental learning of semantically

related drawings (Hawco et al., 2013). Second, the early mid-frontal potential is thought to support both the familiarity FN400 potential during episodic retrieval, and semantic integration of related items (Bridger et al., 2012; Tibon et al., 2014b). The amplitude reduction found for all related pairs suggests particular retrieval operations, driven by a semantic processing of similarities (Voss and Federmeier, 2011), and would reflect the lower brain effort required to integrate related items into their semantic context (McPherson and Holcomb, 1999). We hypothesized a semantic effect, possibly due to a conceptual processing, but we cannot exclude another hypothesis that focuses on a familiarity-based recognition (i.e., unitiation) of related identical pairs (Zimmer and Ecker, 2010). Indeed familiarity processing is not usually associated with a FN400 effect (Wang et al., 2012).

Considering the condition effect for unrelated or weakly associated pairs (i.e., larger negativity for identical pairs), we hypothesize retrieval processes distinguishing identical from rearranged pairs, which differ by the type of associative information they contain. Larger negativity was first identified on the ERP literature as the reversed old/new effect (old more negative than new) in directed forgetting paradigms (Nowicka et al., 2009). Greater negativity on the early mid-central potential has recently been hypothesized to reflect the retrieval operation of the information associated with a pictorial cue (Tibon and Levy, 2014b), especially when the recall of the target fails (Tibon and Levy, 2014a). Similarly, we hypothesize that this larger early mid-central potential for unrelated target pairs could generate an additional retrieval effect focusing on cue processing, in the context of associative recognition. These processes may implicate perceptual properties as suggested by Langley (2010), who described larger FN400 when pictures encoding was oriented toward a perceptual processing opposed to a conceptual one.

### The Effect of Retrieval of Discriminant Associative Information on the LPC Potential

Accuracy was not improved by semantic relatedness contrary to our predictions. Each semantic category contained a large number of items (20), and some categories could have been perceived as one superordinate category, making the semantic cues less specific. Semantic facilitation would be observed with more distinctive semantic categories. Finally and as evidenced by the debriefing, common semantic properties of related pairs facilitated the study phase, i.e., required less cognitive resources but generated fewer contextual cue, which may have led to a lack of memory advantage at test.

Considering the LPC potential for both related and unrelated pairs, we found a brief (100 ms) LPC old/new effect. Recollection for pictures may reflect the actual matching of representations stored in memory with perceptual representations, and would be faster than words, in accordance with the distinctiveness account of the picture superiority effect (Ally and Budson, 2007), and since it yields more vivid representations than words (Tibon et al., 2014a). The occipital (Oz) extension observed in the

present study and the right parietal tendency might be more specific to pictorial stimuli (Achim and Lepage, 2005).

We reported a condition effect both for related and unrelated pairs, confirming that associative recognition of picture pairs relies on recollection. We also highlighted a late semantic effect detected by the LPC potential, i.e., a greater LPC amplitude for semantically related pairs, contrary to our working hypothesis. First, this greater LPC may reflect an increased brain effort to achieve recollection (Rugg and Wilding, 2000), corresponding to an effortful associative information retrieval. This hypothesis is in accordance with behavioral results in favor of a higher associative discrimination index for unrelated compared to related pairs (i.e., more false alarms for the latest), in line with our predictions. High false recognitions for related pairs may be due to a possible confusion between items that shared the same semantic category (Poirier et al., 2012). Second, associative recognition could operate a “recall-to-reject” process, in which the participant actively remembers the target pairs for excluding rearranged ones, as identified with single or associative picture recognition (Xu and Malmberg, 2007), and associated with the LPC old/new effect (Curran and Cleary, 2003). The specific features and distinctiveness of unrelated items (Määntylä, 1986) may have facilitated the “recall-to-reject” process, leading to a lower amplitude for unrelated pairs compared to related ones.

In conclusion, we have established that associative information guides encoding and retrieval strategies of pairs of pictures. We found that associative information requires recollection, regardless of the type of associative information, authenticated by an LPC old/new effect. The mid-parietal and right occipito-parietal topography of this effect may be specific to pictures. For semantically related pairs, retrieval requires searching for a semantic cue, i.e., similarities between items, which is reflected by a smaller amplitude of the early mid-frontal potential, followed by a larger LPC old/new effect both of which reflect the additional neural effort needed to achieve recollection. For unrelated pairs, we found an unexpected larger negativity on early mid-frontal potential, followed by a more limited late parietal old/new effect. This larger negativity argues in favor of additional mnemonic process, which may implicate the analysis of perceptual properties of picture pairs. Although the present study informs us about the different associative strategies used in memory, our paradigm did not allow us to investigate the electrophysiological correlates of perceptual processing that may operate in addition to semantic processing. Further research is needed to identify the contribution of dual-coding applied to pictures on the retrieval of associative memories.

### AUTHOR CONTRIBUTIONS

PD contributed to the conception or design of the work, data collection, data analysis and interpretation, drafting the article, critical revision of the article and final approval of the version to be published. PC and FD contributed to data collection, data analysis and interpretation and final approval of the version to be published. AL, DMB, J-MB, PG and FE contributed to conception or design of the work, data analysis and interpretation, critical revision of the



article and final approval of the version to be published. BG-G contributed to the conception or design of the work, data analysis and interpretation, drafting the article, critical revision of the article and final approval of the version to be published.

## REFERENCES

- Achim, A. M., and Lepage, M. (2005). Neural correlates of memory for items and for associations: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 652–667. doi: 10.1162/0898929053467578
- Addante, R. J., Ranganath, C., Olichney, J., and Yonelinas, A. P. (2012). Neurophysiological evidence for a recollection impairment in amnesia patients that leaves familiarity intact. *Neuropsychologia* 50, 3004–3014. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.038
- Ally, B. A., and Budson, A. E. (2007). The worth of pictures: using high density event-related potentials to understand the memorial power of pictures and the dynamics of recognition memory. *Neuroimage* 35, 378–395. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.11.023
- Armilio, M. L. (1997). *Event-Related Potentials During Learning and Recognition of Complex Pictures*. Canada: University of Toronto.
- Berman, S., Friedman, D., and Cramer, M. (1990). A developmental study of event-related potentials during explicit and implicit memory. *Int. J. Psychophysiol.* 10, 191–197. doi: 10.1016/0167-8760(90)90034-b
- Bertrand, O., Perrin, F., and Pernier, J. (1985). A theoretical justification of the average reference in topographic evoked potential studies. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 62, 462–464. doi: 10.1016/0168-5597(85)90058-9 Available online at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0168559785900589>
- Bridger, E. K., Bader, R., Kriukova, O., Unger, K., and Mecklinger, A. (2012). The FN400 is functionally distinct from the N400. *Neuroimage* 63, 1334–1342. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.07.047
- Buchler, N. G., Light, L. L., and Reder, L. M. (2008). Memory for items and associations: distinct representations and processes in associative recognition. *J. Mem. Lang.* 59, 183–199. doi: 10.1016/j.jml.2008.04.001
- Clark, S. E., and Gronlund, S. D. (1996). Global matching models of recognition memory: how the models match the data. *Psychon. Bull. Rev.* 3, 37–60. doi: 10.3758/BF03210740
- Curran, T., and Cleary, A. M. (2003). Using ERPs to dissociate recollection from familiarity in picture recognition. *Cogn. Brain Res.* 15, 191–205. doi: 10.1016/s0926-6410(02)00192-1
- Dien, J. (1998). Addressing misallocation of variance in principal components analysis of event-related potentials. *Brain Topogr.* 11, 43–55.
- Eustache, F., and Desgranges, B. (2008). MNESIS: towards the integration of current multistage models of memory. *Neuropsychol. Rev.* 18, 53–69. doi: 10.1007/s11065-008-9052-3
- Ferree, T. C., Luu, P., Russell, G. S., and Tucker, D. M. (2001). Scalp electrode impedance, infection risk and EEG data quality. *Clin. Neurophysiol.* 112, 536–544. doi: 10.1016/s1388-2457(00)00533-2
- Friedman, D., and Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: a selective review. *Microsc. Res. Tech.* 51, 6–28. doi: 10.1002/1097-0029(20001001)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R
- Hawco, C., Armony, J. L., and Lepage, M. (2013). Neural activity related to self-initiating elaborative semantic encoding in associative memory. *Neuroimage* 67, 273–282. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.11.004
- Johnson, R., Kreiter, K., Zhu, J., and Russo, B. (1998). A spatio-temporal comparison of semantic and episodic cued recall and recognition using event-related brain potentials. *Cogn. Brain Res.* 7, 119–136. doi: 10.1016/s0926-6410(98)00017-2
- Langley, M. M. (2010). “An event-related potential investigation of the neural representations that support familiarity-based picture recognition,” in *Graduate Theses and Dissertations* (Iowa, IA: University of Iowa State), 11557.
- Määntylä, T. (1986). Optimizing cue effectiveness: recall of 500 and 600 incidentally learned words. *J. Exp. Psychol. Hum. Learn.* 12, 66–71. doi: 10.1037/0278-7393.12.1.66
- Maher, M., and Stephen, M. M. (2008). *Time Course of Visual Object Categorization and Long-Term Memory*. Medford, MA: Tufts University.
- Marchal, A., and Nicolas, S. (2003). Normes de production catégorielle pour 38 catégories sémantiques: étude sur des sujets jeunes et âgés. *Amee Psychol.* 103, 313–366. doi: 10.3406/psy.2003.29639
- McPherson, W. B., and Holcomb, P. J. (1999). An electrophysiological investigation of semantic priming with pictures of real objects. *Psychophysiology* 36, 53–65. doi: 10.1017/s0048577299971196
- Molinaro, N., Carreiras, M., and Duñabestia, J. A. (2012). Semantic combinatorial processing of non-anomalous expressions. *Neuroimage* 59, 3488–3501. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.009
- Moscovitch, M. (1992). Memory and working-with-memory: a component process model based on modules and central systems. *J. Cogn. Neurosci.* 4, 257–267. doi: 10.1162/jocn.1992.4.3.257
- Noldy, N. E., Stelmack, R. M., and Campbell, K. B. (1990). Event-related potentials and recognition memory for pictures and words: the effects of intentional and incidental learning. *Psychophysiology* 27, 417–428. doi: 10.1111/j.1469-8986.1990.tb02337.x
- Nowicka, A., Jednoróg, K., Wypych, M., and Marchewka, A. (2009). Reversed old/new effect for intentionally forgotten words: an ERP study of directed forgetting. *Int. J. Psychophysiol.* 71, 97–102. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2008.06.009
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9, 97–113. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Paivio, A. (1971). *Imagery and Verbal Processes*. New York, NY: Holt Rinehart and Winston. doi: 10.1016/0028-3932(71)90067-4
- Paz-Caballero, D., Cuetos, F., and Dobarro, A. (2006). Electrophysiological evidence for a natural/artificial dissociation. *Brain Res.* 1067, 189–200. doi: 10.1016/j.brainres.2005.10.046
- Poirier, M., Nairne, J. S., Morin, C., Zimmermann, F. G. S., Koutmeridou, K., and Fowler, J. (2012). Memory as discrimination: a challenge to the encoding-retrieval match principle. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 38, 16–29. doi: 10.1037/a0024956
- Rhodes, S. M., and Donaldson, D. I. (2007). Electrophysiological evidence for the influence of unitization on the processes engaged during episodic retrieval: enhancing familiarity based remembering. *Neuropsychologia* 45, 412–424. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.022
- Rugg, M. D., and Wilding, E. L. (2000). Retrieval processing and episodic memory. *Trends Cogn. Sci.* 4, 108–115. doi: 10.1016/s1364-6613(00)01445-5
- Snodgrass, J. G., and Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *J. Exp. Psychol. Gen.* 117, 34–50. doi: 10.1037/0096-3445.117.1.34
- Speer, N. K., and Curran, T. (2007). ERP correlates of familiarity and recollection processes in visual associative recognition. *Brain Res.* 1174, 97–109. doi: 10.1016/j.brainres.2007.08.024
- Tibon, R., and Levy, D. A. (2014a). Temporal texture of associative encoding modulates recall processes. *Brain Cogn.* 84, 1–13. doi: 10.1016/j.bandc.2013.10.003
- Tibon, R., and Levy, D. A. (2014b). The time course of episodic associative retrieval: electrophysiological correlates of cued recall of unimodal and crossmodal pair-associate learning. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 14, 220–235. doi: 10.3758/s13415-013-0199-x
- Tibon, R., Ben-Zvi, S., and Levy, D. (2014a). Associative recognition processes are modulated by modality relations. *J. Cogn. Neurosci.* 26, 1785–1796. doi: 10.1162/jocn\_a\_00586
- Tibon, R., Gronau, N., Scheuplein, A.-L., Mecklinger, A., and Levy, D. A. (2014b). Associative recognition processes are modulated by the semantic unitizability of memoranda. *Brain Cogn.* 92, 19–31. doi: 10.1016/j.bandc.2014.09.009

## SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2017.00335/full#supplementary-material>

- Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 87, 154–163. doi: 10.1016/0013-4694(93)90121-b
- Tucker, D. M., Liotti, M., Potts, G. F., Russell, G. S., and Posner, M. I. (1994). Spatiotemporal analysis of brain electrical fields. *Hum. Brain Mapp.* 1, 134–152. doi: 10.1002/hbm.460010206
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev. Psychol.* 53, 1–25. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135114
- Tulving, E., and Thomson, D. M. (1973). Encoding specificity and retrieval processes in episodic memory. *Psychol. Rev.* 80, 352–373. doi: 10.1037/h0020071
- Vilberg, K. L., Moosavi, R. F., and Rugg, M. D. (2006). The relationship between electrophysiological correlates of recollection and amount of information retrieved. *Brain Res.* 1122, 161–170. doi: 10.1016/j.brainres.2006.09.023
- Voss, J. L., and Federmeier, K. D. (2011). FN400 potentials are functionally identical to N400 potentials and reflect semantic processing during recognition testing. *Psychophysiology* 48, 532–546. doi: 10.1111/j.1469-8986.2010.01085.x
- Wang, T. H., de Chastelaine, M., Minton, B., and Rugg, M. D. (2012). Effects of age on the neural correlates of familiarity as indexed by ERPs. *J. Cogn. Neurosci.* 24, 1055–1068. doi: 10.1162/jocn\_a\_00129
- Wang, S.-H., and Morris, R. G. M. (2010). Hippocampal-neocortical interactions in memory formation, consolidation and reconsolidation. *Annu. Rev. Psychol.* 61, 49–79, C1–C4. doi: 10.1146/annurev.psych.093008.100523
- Woodruff, C. C., Hayama, H. R., and Rugg, M. D. (2006). Electrophysiological dissociation of the neural correlates of recollection and familiarity. *Brain Res.* 1100, 125–135. doi: 10.1016/j.brainres.2006.05.019
- Xu, J., and Malmberg, K. J. (2007). Modeling the effects of verbal and nonverbal pair strength on associative recognition. *Mem. Cognit.* 35, 526–544. doi: 10.3758/bf03193292
- Yonelinas, A. (2002). The nature of recollection and familiarity: a review of 30 years of research. *J. Mem. Lang.* 46, 441–517. doi: 10.1006/jmla.2002.2864
- Zimmer, H. D., and Ecker, U. K. H. (2010). Remembering perceptual features unequally bound in object and episodic tokens: neural mechanisms and their electrophysiological correlates. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 34, 1066–1079. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.01.014

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

Copyright © 2017 Desaunay, Clochon, Doidy, Lambrechts, Bowler, Gérardin, Baleye, Eustache and Guillery-Girard. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

### 3. LA MEMOIRE ASSOCIATIVE EN EEG : ETUDE DANS LES TSA

Nous avons adapté le protocole en vue de la passation avec des sujets avec TSA. L'inconvénient majeur de l'EEG est le rejet d'un grand nombre de sujets du fait d'artefacts (clignement oculaires) ou d'un nombre d'époques insuffisants pour générer un potentiel évoqué. Dans la version révisée du protocole, nous nous sommes affranchis du lien sémantique entre les items, pour ne garder que des paires d'images sans lien sémantique.

---

#### 3.1. OBJECTIFS

##### ❖ Données comportementales

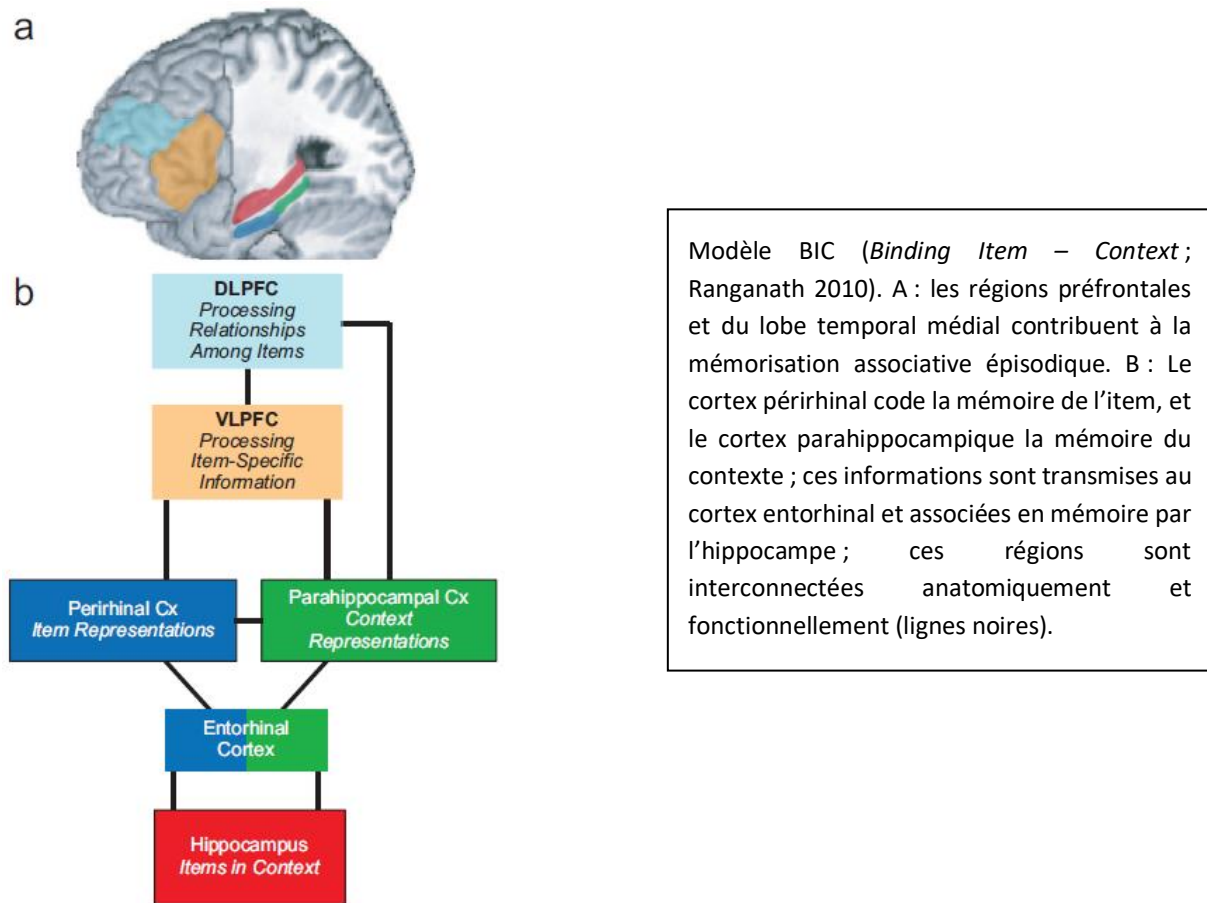
Les paradigmes expérimentaux en mémoire dans les TSA ont initialement mis en évidence des performances conservées dans la mémoire d'items uniques (par exemple, mémoire épisodique pour des mots, images, visages présentés de manière individuelle) (Bowler, Gardiner, & Grice, 2000 ; Hauck et al., 1998). Ces résultats contrastent avec les performances diminuées dans les épreuves évaluant la mémoire inter-item (Bowler et al., 2008 ; Gaigg, Gardiner, & Bowler, 2008), ou la mémoire item-contexte (telle qu'un objet et sa couleur ou sa localisation ; Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2014 ; Ring et al., 2015). Les difficultés de mémoire associative dans les TSA sont aussi retrouvées en mémoire sérielle à court terme (Williams et al., 2014) et à long terme (Gaigg et al., 2014).

Maister et al. (2013) ont mis en évidence que les performances en mémoire associative sont corrélées aux fonctions exécutives chez les enfants avec TSA, et moins dépendantes de celles-ci chez les enfants neurotypiques, suggérant que la récupération associative dans l'autisme serait moins automatique et requerrait un réseau cérébral plus large, incluant l'hippocampe, et étendu aux aires frontales et pariétales. Plus récemment, Solomon et al. (2016) ont montré que la mémoire associative peut être préservée chez les adolescents avec TSA, dans les paradigmes requérant un faible niveau de fonction exécutive ; leurs résultats conforteraient l'hypothèse que la mémoire associative dans les TSA serait moins dépendante de la fonction de *binding* hippocampique, et associerait davantage les aires frontales et préfrontales.

##### ❖ Données en neuroimagerie

A notre connaissance, une seule étude a exploré la neuroimagerie de la mémoire associative dans les TSA : Cooper et al. (2017) ont réalisé une tâche de récupération associative item-contexte en IRMf chez des adultes avec TSA. Les modèles actuels de mémoire inter-item et item-contexte

suggèrent le recrutement des régions frontales et préfrontales d'une part, et du lobe temporal médial d'autre part, connectées fonctionnellement au cours de la récupération (Diana, Yonelinas, & Ranganath, 2007 ; Ranganath, 2010, figure 16).



**Figure 16: modèle BIC (Binding Item – Context ; Ranganath 2010).**

Cooper et al. (2017) ont identifié, lors de la récupération, une diminution d'activité des régions préfrontales, et une diminution globale de la connectivité fonctionnelle hippocampique, par rapport aux sujets contrôles. L'activité hippocampique est en revanche similaire dans les deux groupes. Cooper et al suggèrent que les représentations en mémoire sont traitées de la même manière par l'hippocampe chez les individus avec et sans TSA, en revanche, la recherche des informations cibles et leur intégration entre les différentes régions cérébrales diffèreraient dans l'autisme ; les auteurs font l'hypothèse que consécutivement, les processus cognitifs associés à la récupération épisodique pourraient différer, et recommandent leur exploration en EEG ou MEG, du fait de la meilleure résolution temporelle.

---

### 3.2. METHODOLOGIE

Pour ces résultats préliminaires, nous avons inclus 23 individus avec TSA et 33 individus sans TSA, droitiers ; le diagnostic de TSA est porté par l'ADI et/ou L'ADOS chez tous les patients, et le diagnostic de TSA est en accord avec les critères du DSM-5 et CIM-10. La méthodologie utilisée est une version adaptée de l'étude de validation (Desaunay et *al.*, 2017), où le facteur sémantique entre les dessins n'a pas été conservé.

---

### 3.3. RESULTATS ET DISCUSSION

#### ❖ Résultats comportementaux

Les ANOVAs à 1 facteur (groupe : TSA, contrôle) identifient que les paires identiques sont mieux reconnues par les sujets contrôles qu'avec TSA, que ce soit pour l'ensemble des paires identiques (swappées et non swappées), pour les paires de dessins identiques swappées, et non swappées. Il n'y a pas de différence significative sur les paires réarrangées et les paires nouvelles. Les ANOVAs à 1 facteur (groupe : TSA, contrôle) n'identifient pas de différence significative entre les temps de réponse des individus avec TSA et contrôles.

Le pourcentage de réponses correctes sur l'ensemble des paires identiques diminué dans le groupe TSA par rapport au groupe contrôle est en accord avec les difficultés identifiées par certaines études en mémoire associative dans l'autisme (*relational binding account*, Bowler et *al.*, 2011), mais est contraire aux résultats de la méta-analyse. Cela pourrait être lié à la nature visuelle du matériel utilisé, mais aussi à la charge mnésique (nombre des paires d'images à mémoriser). L'absence de différence significative sur les temps de réponse est un résultat inattendu, étant donné que les individus avec TSA sont généralement décrits comme plus lents dans les tâches cognitives et mnésiques (Haigh et *al.*, 2018 ; Lazar et *al.*, 2014), mais de manière controversée (Scheuffgen et *al.*, 2000). Cette absence de différence significative pourrait aussi être liée à un manque de puissance statistique.

Le pourcentage de réponses correctes sensiblement identique entre les paires de dessins identiques swappées et non swappées, dans les deux groupes, suggère que la reconnaissance associative pour les PINS n'a pas été faite sur une modalité purement perceptive (les deux images ensemble reconnues comme une seule), mais bien associative.

#### ❖ Potentiels évoqués

L'inspection visuelle des potentiels évoqués révèle dans les deux groupes un potentiel FN400 centro-frontal de familiarité suivi d'un potentiel LPC pariétal droit de récollection. Les potentiels évoqués des paires identiques et nouvelles semblent différer sur ce potentiel LPC, et les ANOVAs à un facteur (condition : paires identiques, paires nouvelles) confirment l'effet *old/new* de récollection sur ce potentiel dans les deux groupes, avec et sans TSA, en accord avec la littérature associant LPC et récupération associative (Yonelinas, 2002 ; Woodruff, Hayama, & Rugg, 2006).

La latéralisation droite du potentiel LPC est liée à la nature visuelle des stimuli et son traitement préférentiel hémisphérique droit, en accord avec l'étude de validation (Desaunay et al., 2017) et la littérature en électrophysiologie utilisant des stimuli visuels (Achim & Lepage, 2005). Les générateurs neuronaux associés au potentiel LPC seraient de localisation hippocampique, temporale, paralimbique (Guillem et al., 1999). La topographie réduite du potentiel LPC dans le groupe TSA par rapport au groupe contrôle pourrait correspondre à un recrutement d'aires cérébrales diminué par rapport au groupe contrôle lors de la récollection.

---

#### 3.4. CONCLUSION SUR LA MEMOIRE ASSOCIATIVE ET PERSPECTIVES

Ces résultats préliminaires suggèrent que les capacités préservées en mémoire associative chez les individus avec TSA réussissant correctement la tâche (*good performers*) sont associées à des processus de reconnaissance associative similaires aux individus au développement typique. Toutefois, ces résultats actuels (différences significatives sur le potentiel LPC uniquement) ne permettent pas de caractériser suffisamment le fonctionnement de la mémoire associative dans les TSA. Plusieurs perspectives sont envisageables :

- Identifier les différents processus mnésiques par la technique des micro-états
- Localiser les sources par Loreta
- Etudier la connectivité fonctionnelle au cours de la récollection par la cohérence des gammes de fréquences

## **Exploring the ERP time-course of associative recognition in autism**

Pierre Desauvay. <sup>1,2</sup>, Patrice Clochon <sup>1</sup>, Franck Doidy <sup>1</sup>, Anna Lambrechts <sup>3</sup>, Prany Wantzen <sup>1</sup>, Fabrice Wallois <sup>4</sup>, Jean-Marc Guile <sup>4</sup>, Fabian Guérolé <sup>1,2</sup>, Jean-Marc Baleyte <sup>1,5</sup>, Francis Eustache <sup>1</sup>, Dermot M. Bowler <sup>3</sup>, Bérengère Guillery-Girard <sup>1</sup>

1 Normandie Univ, UNICAEN, PSL Université Paris, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, GIP Cyceron, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

2 Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU de Caen, Caen, France

3 Autism Research Group, Department of Psychology, City, University of London, London, United Kingdom

4 Picardie Univ, INSERM, U 1105, CHU Amiens, groupe de recherches sur l'analyse multimodale de la fonction cérébrale, 80025 Amiens, France

5 Service de Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, Créteil University Hospital, Créteil, France

### **Abstract**

The literature on diminished episodic recollection in Autism Spectrum Disorders (ASD) is mostly behavioral but with a small number of neuroimaging studies. All point to limited relational memory functioning or diminished hippocampal connectivity. However, the involvement of successive memory processes in the profile of episodic memory in ASD needs more study. Here, we investigated the time-course of episodic recollection by means of Event-Related Potentials (ERP) using an associative recognition paradigm with picture pairs.

Twenty-two participants with ASD and 32 with Typical Development (TD), all right-handed, were included. Behavioral results confirmed difficulties in correctly recognizing identical pairs in the ASD relative to TD group. ERP data revealed that the recognition of associative information relies on the same electrophysiological process (old/new effect in the Late Positive Component on 600-700ms time-window) in ASD participants as in TD ones. We also found an unexpected amplitude decrement on the P2 potential (that indexes an intermediate processing stage linking elementary perceptual processes to higher-level processes in 220-270ms time-window) in the ASD relative to TD group.

These ERP results suggest that the electrophysiological processes of associative recognition in individuals with ASD are qualitatively similar to those of TD controls but may differ quantitatively. This difference may be driven by the reduced early processing of picture pairs that may in turn lead to their

diminished integration into the semantic memory system, leading to reduced associative recognition by the episodic memory system. Further studies are needed into cognitive and neural processes associated with this atypical recollection in ASD.

**Lay summary:** Associative recognition of picture pairs relies on the same electrophysiological processes in autism as in typically developed individuals. Reduced behavioral performance in autism may however be related to the diminished early integration of perceptual and conceptual information implicated into the first stage of recollection.

**Running title:** ERP of associative recognition in autism

**Keywords:** autism, episodic memory, associative memory, recollection, EEG, Event-Related Potentials, Late Positive Component.



## **INTRODUCTION**

Memory studies in Autism Spectrum Disorders (ASD) have consistently identified a dissociation between diminished recollection and preserved familiarity, suggesting atypical functioning in the episodic memory system (see Boucher, Mayes, & Bigham, 2012 for a review), that consists of specific memories of personally-experienced events and rely on the binding of different pieces of information into a coherent event (Eustache *et al.*, 2016; Tulving, 2002). By contrast, the semantic memory system that stores general knowledge and is associated with noetic conscious awareness (familiarity) seems to be relatively preserved (Gaigg, Bowler, & Gardiner, 2014). To account for diminished recollection and difficulties in some tasks involving relational processing, the *relational binding hypothesis* (Bowler *et al.*, 2011; Gaigg *et al.*, 2008; and Hogeveen *et al.* 2019 for contradictory results) suggests a specific impairment in relational and contextual memory, while item-specific and context-independent memory remain intact.

To date, relatively few neuroimaging studies aimed at gaining a better understanding of recollection difficulties and particularly binding deficits in ASD. Using functional Magnetic Resonance Imaging to test the associative recognition of item or contextual information, Cooper *et al.* (2017) identified reduced overall hippocampal connectivity, suggesting that memory representations are processed by the hippocampus in a similar way to individuals with Typical Development (TD), but not searched or monitored in an efficient way. As a limitation, authors recognized that the poor temporal resolution of fMRI prevent conclusions about which retrieval stage might be associated with memory difficulties in ASD and recommended further investigations of the neural processes of episodic memory retrieval via electroencephalography (EEG) or magnetoencephalography (MEG). In a more recent fMRI study, Hogeveen *et al.* (2019) found that preserved associative memory ability in ASD is supported by increased hippocampal recruitment during the encoding phase, compensating for decreased hippocampal connectivity.

Thanks to its high temporal resolution, EEG is a key method to explore the temporal profile of the cognitive processes implicated in associative recognition. Behavioral and EEG studies have consistently shown that recognition relies on the succession of two main processes: first familiarity, which can support single item recognition and reflects the operation of the semantic memory system, then recollection, which reflects the operation of the episodic memory system and enables retrieval of associations (*dual-process theory* of recognition, Yonelinas, 2002). The Event-Related Potentials (ERP) correlates of these two systems consist of two successive but independent old/new effects, consisting of a greater positivity for correctly recognized old as compared to correctly rejected new items, successively on the mid-frontal negative potential FN400 (300–500 ms) for familiarity, and the

Late Positive Component (LPC; 500–800 ms) for recollection (see Friedman & Johnson, 2000 and Rugg & Curran, 2007 for reviews. Since episodic memory requires binding, associative memory paradigms are well suited to testing the ability to bind two or more items into a unique mental representation, showing LPC old/new effect for semantically unrelated items (e.g. Opitz & Cornell, 2006; Desautay et al., 2017).

To date, only two studies have been conducted using ERPs to investigate episodic recognition in ASD. First, Massand *et al.* (2013) employed a single words recognition paradigm, and found a parietal rather than anterior early familiarity old/new effect in ASD relative to TD participants, followed by parietal recollective process in both groups. To explain this lack of topographical difference in the ASD group, these authors hypothesized overlapping neural generators for the semantic and episodic memory systems, being possibly collapsed into a single memory system. Massand & Bowler (2015) conducted an another more elaborated study designed to further distinguish the semantic and episodic systems, using a single-pictures recognition test followed by a recall phase – recall of the colour of the studies items - that relied more on episodic memory. Massand et al. described successive old/new effects with a posterior only topographical distribution in the ASD group and made similar arguments as Massand et al (2013) in favor of a single non-differentiated memory system.

The present study aims to better characterize the recollection process in ASD, using an associative recognition ERP paradigm with picture pairs as stimuli, since visual memory is often described as a strength in ASD (e.g. Jiang *et al.*, 2015) which is thought to be related to enhanced perceptual functioning (e.g. Mottron *et al.*, 2009). In particular, we aim to assess whether recollection relies on the same electrophysiological process than in TD individuals as characterized by the LPC potential. On behavioral level, we hypothesized lower correct associative recognition with higher false recognition for ASD participants relative to TD ones, given their binding difficulties. For ERP correlates, we hypothesized that there would be an old/new effect only on the LPC potential, occurring in both groups, with a lower amplitude in the ASD group, in line with their diminished subjective recollection.

## **METHODS**

### **Participants**

Twenty-two participants with ASD (2 female) and 32 participants with Typical Development (2 female) matched on age, IQ, and gender took part in this study. Participants with ASD were recruited through a database at *Autism Resource Centers* from Caen and Amiens. Clinical diagnoses were based

on the Autism Diagnostic Interview-Revised (Rutter, Le Couteur, Lord, 2003) and/or the Autism Diagnostic Observation Schedule (Lord *et al.*, 2000), in accordance with DSM-5 and ICD-10 criteria.

For all participants, exclusion criteria were attention-deficit disorder with or without hyperactivity, schizophrenia, history of head trauma with loss of consciousness, recent or regular use of alcohol or drugs, chronic neurological or endocrine disorder, medication use likely to interfere with memory measures or EEG signal (evaluated on a case-by-case basis depending on drug and dosage), left hand dominance, mental retardation, and major deficit in associative memory ( $NS < 5$ , 5<sup>th</sup> percentile subtest of Verbal Paired Associates Immediate and Delayed recall scores, Wechsler Memory Scale – fourth edition, 2012). All participants took part in this study on a voluntary basis, and written consent was obtained from children and their parents after being provided with detailed information about this study. This research was undertaken in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the regional ethics committee (CPP Nord Ouest III). This study was supported by the French Ministry of Health (PHRC, ID-RCB: 2014-A00481-46).

All participants were right-handed (assessed by the De Agostini & Dellatolas, 1988 checklist), and reported normal or corrected to normal vision. General functioning was evaluated by the Wechsler Intelligence Scales (Wechsler Intelligence Scale for Children-IV, and Wechsler Adult Intelligence Scale-IV). Participants characteristics are reported in Table 1.

### **Materials**

Materials and methods were derived from the Desautay *et al.* (2017) study. One hundred and sixty simple, colored line drawings were used for this study. The items depicted were either objects or animals selected from 20 semantic categories (18 were selected from Marchal & Nicolas, 2003 according to their imageability, a 19<sup>th</sup> category – jewels – and a 20<sup>th</sup> category – prepared food – were generated based on a Wikipedia search), selected for their distinctiveness. All stimuli were drawn at to the same size (not scaled) on a same-color background in 300 x 300 pixel squares.

Stimuli were used to create 120 semantically unrelated pairs of pictures that were presented during the learning phase. We avoided supra-categorical pairings (e.g., pairing “pets” and “wild mammals”), and functionally associated items pairings (e.g., nail-hammer), to avoid familiarity-based recognition at test (e.g. Rhodes & Donaldson, 2007; Tibon & Levy, 2014).

For the retrieval phase, 80 target pairs of pictures were the same as those seen in the learning phase (identical pairs), 40 pairs of pictures were rearranged in order to differentiate item memory and

relational memory, and 40 new pairs were also presented to test the classic old/new effect. In order to control for a purely perceptual association between paired items and a relational association between items, the position of half the identical and rearranged pairs was swapped during the test phase.

### **Procedure**

Stimulus presentation was controlled by Eprime Pro on a 17" LCD screen with a 1280 x 1024 resolution. Participants were sitting comfortably 90-100cm from the screen in a dimly lit room during the whole experiment and were asked to try and minimize blinking and moving during recording.

At both study and test phases (Figure 1), a trial started with a white fixation cross presented on a black background for a pseudo-random interval of  $1500 \pm 200$ ms. A pair of pictures then appeared on the screen for 3000ms, followed by a blank screen for 1000ms. Pairs were presented in pseudo-random order. For the incidental learning phase, participants were given the following instructions: "for each pair of drawings, you have to imagine a situation or an image that associates the two drawings presented on the screen. You must then decide whether this situation is plausible (possible) in reality or not. If you think the situation is possible (plausible), press the left button. If it is not plausible, press the right button". These instructions aimed to enhance a deep, relational encoding. There was no mention that participants would later be tested on their memory for the pairs, so learning was incidental. In recognition phase, participants were instructed to indicate whether or not they had seen both pictures together during the learning phase, regardless of the position of the images on the screen. In both cases participants responded by pressing one of two keys on a response box. They were instructed to respond as quickly as possible, and responses were collected only if they were produced either during the presentation of the stimulus or during the following blank (3000ms response interval). Both phases were preceded by a training phase using 5 mock items, which was repeated if necessary. An interval of 15min separated the learning phase and the test phase, during which participants did not engage in any particular task while the experimenter checked the impedances of the electrodes.

### **EEG acquisition**

EEG activity was recorded continuously by GES 300 amplifier (Electrical Geodesics, INC.) using an EGI Hydrocel Geodesic Sensor Net (HGSN-130) with dense array of 128 Ag/AgCl sensors (Tucker, 1993). Impedances were kept under 100 k $\Omega$  (Ferree *et al.*, 2001), and EEG was measured with respect to a vertex reference Cz and ground to CPPZ (fixed by the EGI system). The signal was sampled at 20

kHz frequency with a 24-bit A/D and was online (hardware) amplified and low pass filtered at 4 KHz. The signal was later filtered using a 1Hz Kaiser FIR first order high-pass filter in order to discard DC and very slow waves. Electro-oculogram was recorded using 4 electrodes placed vertically and horizontally around the eyes. Trials were discarded from subjects for whom every individual response-conditionalized ERP average did not comprise at least 15 artefact-free trials. Recordings were re-referenced to a common average reference to minimize the effects of reference-site activity and accurately estimate the scalp topography of the measured electrical fields (Dien, 1998). ERP waveforms were created by averaging the ERPs within each region and across participants.

### **Analysis**

Behavioral analyses were conducted using SAS software (SAS Institute Inc., version 9.4). We measured accuracy (proportion of correct responses in each condition), and calculated the associative discrimination index  $Pr$  (percentage of hits minus percentage of false alarms, Snodgrass & Corwin, 1988). We ran analyses of variance (ANOVAs) using a General Linear Model procedure. *Post-hoc* multiple comparisons were Tukey-corrected.

For EEG analyses, we chose to regroup all electrodes according to regions and hemispheric laterality, with 4 to 8 electrodes per region, similarly to Kurikawa *et al.* (2019) method. We obtained 15 regions of interest (Figure 2): LpF left prefrontal, MpF midline prefrontal, RpF right prefrontal, LF left frontal, MF midline frontal, RF right frontal, LT left temporal, RT right temporal, MC midline central, LP left parietal, MP midline parietal, RP right parietal, LO left occipital, MO midline occipital, RO right occipital. Statistical analyses of qEEG parameters were also performed with SAS software. Differences in qEEG indices were analyzed by the means of a General Linear Model (GLM) with age as a covariate.

We used *a priori* defined latencies of interest according to the literature and confirmed by visual inspection of ERP grand-average, resulting in two time-windows for the ERP analysis. First, visual inspection of ERPs revealed an unexpected difference between ASD and TD groups on the 220-270ms time-window, corresponding to the P2 potential. Second, for the late parietal component (LPC), we focused analyses on 600-700ms. Studies usually report that the LPC lasts longer with verbal material (e.g. Johnson *et al.*, 1998; Friedman & Johnson, 2000; Vilberg *et al.*, 2006; Woodruff *et al.*, 2006), but shorter time-windows lasting around 100ms are identified in studies using pictures with single item (Ally & Budson, 2007) or associative recognition (Desaunay *et al.*, 2017; Tibon *et al.*, 2014). In order to focus on associative processes and to have a sufficient number of trials per condition, data for unswapped and swapped pairs were therefore collapsed across each type of trial. According to Speer

& Curran (2007), varying the position of visual stimuli within a pair from one trial to the next has no effect on the FN400 and the LPC old/new effect.

For the P2 analysis, electrode sites for analysis included occipital areas LO (electrodes PO7, O1, PPO9h, POO9h, P11), RO (electrodes PO8, O2, PPO10, POO10, P12), and MO (electrodes POO1, POZ, OZ, POO2). For the LPC analysis, electrode sites for analysis included MP (electrodes CPZ, CCP2h, CPP1h, P1, PZ, P2), and were extended to right parietal RP (electrodes CP2, CP6, TP8, P6, PO4, P8, P4, P10) and occipital MO areas, based on previous data (Desaunay *et al.*, 2017) and neuroimaging studies using visual stimuli (e.g. Achim & Lepage, 2005).

## **RESULTS**

### **Behavioral results**

There were no within-group differences on the correct identification of unswapped and swapped identical pairs (ASD:  $p=0.63$ ; TD: 0.89), suggesting that associative recognition was based on relational processes. Hence, we collapsed these two conditions (as “identical pairs”). All accuracy results were significantly higher than chance level (0.50, all  $ps < 0.05$ ) (Figure 3). A 2 (group: ASD, TD) x 3 (condition: identical, rearranged, new pairs) ANOVA revealed a main effect of group ( $F_{(1,48)}= 5.3$ ,  $p= 0.022$ ;  $\eta_p^2 = 0.099$ ) and condition ( $F_{(2,48)}= 33.94$ ,  $p < .0001$ ;  $\eta_p^2 = 0.59$ ) on accuracy. The group x condition interaction was also significant ( $F_{(2,48)}= 3.33$ ,  $p= 0.038$ ;  $\eta_p^2 = 0.12$ ) *Post hoc* Tukey tests indicated that participants with ASD had lower scores than control participants on correctly identified identical pairs ( $p= 0.01$ ), but groups did not differ on the correct rejection of rearranged and new pairs. The *Pr* discrimination index for all identical compared to new pairs was 0.54 (SD = 0.24) in the ASD group, and 0.68 (SD = 0.17) in the control group, this difference was significant ( $F_{(1, 52)}= 5.81$ ,  $p = 0.019$ ;  $\eta_p^2 = 0.10$ ) revealed this difference to be significant. There were also no between-group differences in reaction times (Figure 4).

### **ERP results**

To characterize the P2 potential (Figure 5), we conducted a 2 (group: ASD, TD) x 2 (condition: identical, new pairs) ANOVA which revealed a main effect of group unexpectedly indicating that P2 amplitude was lower across conditions in the ASD compared to the TD group, in each of the three clusters of electrodes: LO ( $F_{(1,50)}= 10.79$ ,  $p= 0.0014$ ;  $\eta_p^2 = 0.18$ ), RO ( $F_{(1,50)}= 5.44$ ,  $p= 0.021$ ;  $\eta_p^2 = 0.098$ ), and MO ( $F_{(1,50)}= 11.36$ ,  $p= 0.001$ ;  $\eta_p^2 = 0.18$ ). In line with the ERP literature on recognition identifying

no old/new effect on early potentials, there was no significant effect of conditions in either group: in LO, in RO, and in MO ( $F_{(1,50)} < 1$ ) nor interaction ( $F_{(1,50)} < 1$ ).

To characterize the recollection effect on LPC component (Figure 6), we conducted a 2 (group: ASD, TD)  $\times$  2 (condition: identical, new pairs) ANOVA on the LPC potential. First, we identified a significant condition effect in three clusters of electrodes: RP ( $F_{(1,50)} = 23.63$ ,  $p < .0001$ ;  $\eta_p^2 = 0.32$ ), MP ( $F_{(1,50)} = 8.14$ ,  $p = 0.005$ ;  $\eta_p^2 = 0.14$ ), and MO ( $F_{(1,50)} = 14.76$ ,  $p = 0.0002$ ;  $\eta_p^2 = 0.23$ ). We also obtained a group effect on MP ( $F_{(1,50)} = 4.51$ ,  $p = 0.036$ ;  $\eta_p^2 = 0.083$ ). To pursue our objectives, we estimated old-new effects by conducting *post-hoc* Tuckey corrected comparisons between “identical” and “new” conditions in each group separately. In the ASD group the LPC amplitude for “identical pairs” was greater than “new pairs” on RP ( $p = 0.006$ ), MP ( $p = 0.05$ ), and was marginally significant on MO ( $p = 0.076$ ). In the TD group the LPC amplitude of “identical pairs” was greater than “new pairs” on RP ( $p = 0.002$ ) and MO ( $p = 0.014$ ). There was no interaction ( $F_{(1,50)} < 1$ ).

## **DISCUSSION**

The objective of this study was to explore the associative recognition in ASD using pairs of pictures, with a paradigm designed to emphasize the relational processing of items. We identified diminished associative recognition of identical pairs in the ASD relative to the TD group. ERP results revealed that associative recognition was qualitatively similar in both groups and was associated with the LPC old/new effect although it may differ quantitatively.

Diminished associative recognition of identical pairs for ASD relative to TD participants is in line with the *relational binding account* (Bowler *et al.*, 2011; Gaigg *et al.*, 2008), that posits a specific impairment in relational memory accompanied by intact item-specific memory. However, using a paradigm close to ours in an adolescent sample with ASD, Solomon *et al.* (2016) demonstrated that associative recognition could be unimpaired when participants were given specific instructions at study (as was done in the present study) to foster relational encoding. The diminished performance in our paradigm may have resulted from higher memory load, i.e. the number of to-be-remembered pairs of pictures, that may have exceeded the cognitive resources of participants with ASD.

The lower discrimination index in the ASD group is consistent with the higher false recognition rates (i.e. false alarms) previously identified in visual recognition studies (e.g. Cooper *et al.*, 2015; Parra *et al.*, 2016). Cooper *et al.* (2015) attributed these false recognitions to the diminished recollection of contextual details in ASD, in line with the binding deficit account. According to Parra *et al.* (2016), false

recognition with visual stimuli may emerge from greater difficulties in ASD from acquiring item information when compared to words.

Visual inspection of ERP waveforms identified the same succession of potentials in ASD and TD groups, although varying in amplitude on the P2 and LPC potentials. This suggests that information-processing during associative recognition in ASD relies on the same electrophysiological processes as in TD individuals, which corresponds to a succession of cognitive processes, from priming through familiarity to recollection, on which identical and new pairs differ (Ally & Budson, 2007). This interpretation seems consistent with Cooper *et al.*'s (2017) study on visual recognition using functional magnetic resonance imaging, which showed similar patterns of brain activity in ASD and TD individuals, reflecting same processing of memory representations.

We also found an unexpected amplitude decrement on the P2 potential in the ASD group compared to TD. The functional significance of the P2 potential is not yet fully understood, but may probably index an intermediate processing stage linking elementary perceptual processes with higher-level processes such as categorization (De Cesarei, Mastria, & Codispoti, 2013). In TD individuals, the occipital P2 potential has been suggested as reflecting the perception of shape during picture categorization and memory tasks (Lee *et al.*, 2018; Schendan & Kutas, 2007), while higher-order between- and within-category information have been associated with later N300 and N400 potentials respectively (Hamm, Johnson, & Kirk, 2002). But a reduction in the amplitude of P2 potential has also been shown for visual material when there is greater perceptual overlap between encoding and episodic recognition stages, corresponding to memory reactivation or priming (Schendan & Kutas, 2007).

Hence, this reduced P2-wave amplitude in the ASD relative to the TD group may correspond either to reduced early semantic processing of stimuli, or to their enhanced perceptual-visual processing i.e. priming. Overall, it may reflect a reduced integration of visual/shallow and semantic/categorical information in ASD participants, as concluded in other EEG paradigms with multimodal information such as audiovisual speech (Megnin *et al.*, 2012), or social stimuli (Magnée *et al.*, 2011). In that sense, pictures have both visual and verbal codes (*dual-coding hypothesis*, Paivio, 1971), and the *weak central coherence* hypothesis in ASD posits a bias towards local and featural processing, resulting in diminished global processing (Happé & Frith, 2006). We hypothesize that the reduced P2-wave amplitude in ASD participant may correspond to diminished integration of visual and verbal codes of pictures during the early stages of recognition.



In both groups, we identified an old/new effect on the LPC potential only, highlighting that associative recognition in ASD is supported by the recollection process, just as in TD individuals (Donaldson & Rugg, 1998; Rugg & Vilberg, 2013). This finding may challenge previous ERP studies from Massand *et al.* (2013) and Massand & Bowler (2015), who suggested a single non-differentiated memory system in ASD, contrary to the semantic/episodic distinction observed in TD individuals (Tulving, 1972). These paradigms required single-item recognition, that can be supported by the familiarity process only, associated to FN400 old/new effect. In Massand *et al.*'s (2013) study, the FN400 and LPC potentials for the ASD group were located in overlapping parietal areas, preventing a clear distinction between these two potentials. In their following study, Massand & Bowler (2015) observed an attenuated familiarity old/new effect for ASD group, but in a large time-window (300-650ms), less specific to the FN400 potential (see Rugg & Curran, 2007 for a review). The LPC old/new effect identified in our study may rather suggest a distinctive recollective process, which suggests a relative preservation of the dual-process theory of recognition (Yonelinas, 2002) in autism. These data echo Bowler, Gardiner, & Gaigg's (2007) behavioral findings of similar responses in ASD and TD participants to manipulations affecting recollection and familiarity.

Analysis of the LPC old/new effect showed similar latency and duration in both groups, with a spatial extension to Midline Parietal (MP) areas in the ASD compared to TD group. This spatial extension may correspond to recruitment of additional parietal areas for the processing and recognition of picture pairs, possibly to compensate the diminished early processing of stimuli. By contrast, the similar amplitude of the LPC old/new effect in both groups may be questionable, since it usually correlates positively with the amount of contextual information recollected as well as with remembering (see Rugg & Curran, 2007 review), but is diminished in ASD (see Cooper & Simons, 2019 for a review). Possible explanations may include a lack of statistical power. Alternatively, the LPC old/new effect may correspond to similar levels of brain activity in parietal areas, as evidenced in fMRI by Cooper *et al.* (2017).

To conclude, these electrophysiological results suggest qualitatively similar (i.e. succession of same ERP) but quantitatively different (i.e. reduced P2 potential and greater LPC spatial distribution) information processing during associative recognition in ASD. We identified diminished associative recognition, which has also been found in behavioral and fMRI studies, pointing to reduced hippocampal function or connectivity (Cooper *et al.*, 2017). Our data may suggest new insights into difficulties experienced by ASD individuals during associative recognition with visual material. The early processing of picture pairs, which next triggers single item recognition then controlled associative recognition, may be atypical in ASD, with possible reduced integration of visual and semantic

information, related to the P2-wave decrement. According to ERP models of recognition (Ally & Budson, 2007), episodic retrieval is associated with perceptual and semantic processing of information. Hence, reduced early processing of pictures may in turn lead to their diminished integration into the semantic memory system, then to reduced associative recognition and recollection by the episodic memory system, partially compensated by the recruitment of additional parietal areas in the ASD group. Close to this hypothesis, Parra *et al.* (2016) have reported that memory for semantically-related pictures in ASD is enhanced by associating picture names to the pictures themselves, suggesting that words would foster item and inter-item conceptual processing, leading to better memory.

The present study challenges the possibility that recollective processes may have atypical functioning in autism while having a largely common electrophysiological correlates. Beyond that, our results suggest that people with autism adapt their strategies according to the task and that, under certain conditions, they would be quite capable of mobilizing the same cognitive resources as TD individuals. By demonstrating electrophysiological correlates of associative memory that are largely similar to those in typical comparison participants and which reflect recollective processes in memory, our study further refines our understanding of memory in ASD. The operation of intact underlying neural processes suggests that there is scope for intervention to remediate diminished behavioral performance. Future studies could address the neural consequences of the provision of task support (Bowler, Gardiner, & Berthollier, 2004) which is known to enhance behavioral memory performance in this population.

#### **Acknowledgements**

We would like to thank all participants and clinicians for taking part in this research. There are no conflicts of interest for any of the authors.

## **BIBLIOGRAPHY**

- Achim, A. M., & Lepage, M. (2005). Neural Correlates of Memory for Items and for Associations: An Event-related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 17(4), 652–667. <https://doi.org/10.1162/0898929053467578>
- Ally, B. A., & Budson, A. E. (2007). The worth of pictures: Using high density event-related potentials to understand the memorial power of pictures and the dynamics of recognition memory. *NeuroImage*, 35(1), 378–395. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.023>
- Boucher, J., Mayes, A., & Bigham, S. (2012). Memory in autistic spectrum disorder. *Psychological Bulletin*, 138(3), 458–496. <https://doi.org/10.1037/a0026869>
- Bowler, D., Gaigg, S., & Lind, S. (2011). Memory in autism: binding, self and brain. In I. Roth & P. Rezaie (Eds.), *Researching the Autism Spectrum* (pp. 316–346). <https://doi.org/10.1017/CBO9780511973918.013>
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Berthollier, N. (2004). Source memory in adolescents and adults with Asperger's syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(5), 533–542. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15628607>
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Gaigg, S. B. (2007). Factors affecting conscious awareness in the recollective experience of adults with Asperger's syndrome. *Consciousness and Cognition*, 16(1), 124–143. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2005.12.001>
- Cooper, R. A., Plaisted-Grant, K. C., Hannula, D. E., Ranganath, C., Baron-Cohen, S., & Simons, J. S. (2015). Impaired recollection of visual scene details in adults with autism spectrum conditions. *Journal of Abnormal Psychology*, 124(3), 565–575. <https://doi.org/10.1037/abn0000070>
- Cooper, R. A., Richter, F. R., Bays, P. M., Plaisted-Grant, K. C., Baron-Cohen, S., & Simons, J. S. (2017). Reduced Hippocampal Functional Connectivity During Episodic Memory Retrieval in Autism. *Cerebral Cortex*. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw417>
- Cooper, R. A., & Simons, J. S. (2019). Exploring the neurocognitive basis of episodic recollection in autism. *Psychonomic Bulletin & Review*, 26(1), 163–181. <https://doi.org/10.3758/s13423-018-1504-z>
- De Agostini, M., & Dellatolas, G. (1988). Une épreuve simple pour évaluer la préférence manuelle chez l'enfant à partir de 3 ans. *Enfance*, 41(3), 139–147. <https://doi.org/10.3406/enfan.1988.2161>
- De Cesarei, A., Mastria, S., & Codispoti, M. (2013). Early Spatial Frequency Processing of Natural Images: An ERP Study. *PLoS ONE*, 8(5), e65103. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0065103>
- Desaunay, P., Clochon, P., Doidy, F., Lambrechts, A., Bowler, D. M., Gérardin, P., ... Guillery-Girard, B. (2017). Impact of Semantic Relatedness on Associative Memory: An ERP Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00335>
- Dien, J. (1998). Addressing misallocation of variance in principal components analysis of event-related potentials. *Brain Topography*, 11(1), 43–55. <https://doi.org/10.1023/A:1022218503558>
- Donaldson, D. I., & Rugg, M. D. (1998). Recognition memory for new associations: Electrophysiological evidence for the role of recollection. *Neuropsychologia*, 36(5), 377–395. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00143-7)
- Eustache, F., Viard, A., & Desgranges, B. (2016, July). The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, Vol. 87, pp. 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.006>
- Ferree, T. C., Luu, P., Russell, G. S., & Tucker, D. M. (2001). Scalp electrode impedance, infection risk, and EEG data quality. *Clinical Neurophysiology*, 112, 536–544. [https://doi.org/10.1016/S1388-2457\(00\)00533-2](https://doi.org/10.1016/S1388-2457(00)00533-2)

- Friedman, D., & Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Research and Technique*, *51*(1), 6–28. [https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001001\)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001001)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R)
- Gaigg, S. B., Bowler, D. M., & Gardiner, J. M. (2014). Episodic but not semantic order memory difficulties in autism spectrum disorder: Evidence from the Historical Figures Task. *Memory*, *22*(6), 669–678. <https://doi.org/10.1080/09658211.2013.811256>
- Gaigg, S. B., Gardiner, J. M., & Bowler, D. M. (2008). Free recall in autism spectrum disorder: The role of relational and item-specific encoding. *Neuropsychologia*, *46*(4), 983–992. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.011>
- Hamm, J. P., Johnson, B. W., & Kirk, I. J. (2002). Comparison of the N300 and N400 ERPs to picture stimuli in congruent and incongruent contexts. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, *113*(8), 1339–1350. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138824570200161X>
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The Weak Coherence Account: Detail-focused Cognitive Style in Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *36*(1), 5–25. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0039-0>
- Hogeveen, J., Krug, M. K., Geddert, Raphael, M., Daniel Ragland, J., & Solomon, M. (2019). Compensatory Hippocampal Recruitment Supports Preserved Episodic Memory in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.08.009>
- Jiang, Y. V., Palm, B. E., DeBolt, M. C., & Goh, Y. S. (2015). High-precision visual long-term memory in children with high-functioning autism. *Journal of Abnormal Psychology*, *124*(2), 447–456. <https://doi.org/10.1037/abn0000022>
- Johnson, R., Kreiter, K., Zhu, J., & Russo, B. (1998). A spatio-temporal comparison of semantic and episodic cued recall and recognition using event-related brain potentials. *Cognitive Brain Research*, *7*(2), 119–136. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(98\)00017-2](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(98)00017-2)
- Kurikawa, T., Mizuseki, K., & Fukai, T. (2019). *Oscillation-driven memory encoding, maintenance and recall in an entorhinal-hippocampal circuit model*. <https://doi.org/10.1101/804062v1>
- Lee, C., Huang, H.-W., Federmeier, K. D., & Buxbaum, L. J. (2018). Sensory and semantic activations evoked by action attributes of manipulable objects: Evidence from ERPs. *NeuroImage*, *167*, 331–341. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.11.045>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*(3), 205–223. <https://doi.org/10.1023/A:1005592401947>
- Magnée, M. J. C. M., de Gelder, B., van Engeland, H., & Kemner, C. (2011). Multisensory Integration and Attention in Autism Spectrum Disorder: Evidence from Event-Related Potentials. *PLoS ONE*, *6*(8), e24196. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024196>
- Marchal, A., & Nicolas, S. (2003). Normes de production catégorielle pour 38 catégories sémantiques: Étude sur des sujets jeunes et âgés. *Année Psychologique*, *103*(2), 313–366. <https://doi.org/10.3406/psy.2003.29639>
- Massand, E., & Bowler, D. M. (2015). Atypical Neurophysiology Underlying Episodic and Semantic Memory in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *45*(2), 298–315. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1869-9>
- Massand, E., Bowler, D. M., Mottron, L., Hosen, A., & Jemel, B. (2013). ERP Correlates of Recognition Memory in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *43*(9),

2038–2047. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1755-x>

- Megnin, O., Flitton, A., R.G. Jones, C., de Haan, M., Baldeweg, T., & Charman, T. (2012). Audiovisual speech integration in autism spectrum disorders: ERP evidence for atypicalities in lexical-semantic processing. *Autism Research*, 5(1), 39–48. <https://doi.org/10.1002/aur.231>
- Mottron, L., Dawson, M., & Soulières, I. (2009). Enhanced perception in savant syndrome: patterns, structure and creativity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 364(1522), 1385–1391. <https://doi.org/10.1098/rstb.2008.0333>
- Opitz, B., & Cornell, S. (2006). Contribution of Familiarity and Recollection to Associative Recognition Memory: Insights from Event-related Potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 18(9), 1595–1605. <https://doi.org/10.1162/jocn.2006.18.9.1595>
- Paivio, A. (1971). *Imagery and verbal processes*. Retrieved from [http://www.scirp.org/\(S\(351jmbntvnst1aadkposzje\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?Refere nceID=773634](http://www.scirp.org/(S(351jmbntvnst1aadkposzje))/reference/ReferencesPapers.aspx?Refere nceID=773634)
- Parra, M. A., Cubelli, R., Bellamy, K. J., Abrahams, S., Avila, C. L., Castro-Jaramillo, L. D., & Della Sala, S. (2016). Gist-based illusions within and across stimulus modalities in autism spectrum disorder. *Memory*, 24(3), 295–305. <https://doi.org/10.1080/09658211.2015.1004349>
- Rhodes, S. M., & Donaldson, D. I. (2007). Electrophysiological evidence for the influence of unitization on the processes engaged during episodic retrieval: Enhancing familiarity based remembering. *Neuropsychologia*, 45(2), 412–424. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.022>
- Rugg, M. D., & Curran, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(6), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.04.004>
- Rugg, M. D., & Vilberg, K. L. (2013). Brain networks underlying episodic memory retrieval. *Current Opinion in Neurobiology*, 23(2), 255–260. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.11.005>
- Rutter, M.; Le Couteur, A; Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) manual* (Western Ps). Los Angeles.
- Schendan, Haline E, & Kutas, M. (2007). Neurophysiological Evidence for the Time Course of Activation of Global Shape, Part, and Local Contour Representations during Visual Object Categorization and Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 19(5), 734–749. <https://doi.org/10.1162/jocn.2007.19.5.734>
- Schendan, Haune E, & Kutas, M. (2007). Neurophysiological evidence for transfer appropriate processing of memory: processing versus feature similarity. *Psychonomic Bulletin & Review*, 14(4), 612–619. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17972722>
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology. General*, 117(1), 34–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2966230>
- Solomon, M., McCauley, J. B., Iosif, A.-M., Carter, C. S., & Ragland, J. D. (2016). Cognitive control and episodic memory in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 89, 31–41. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.013>
- Speer, N. K., & Curran, T. (2007). ERP correlates of familiarity and recollection processes in visual associative recognition. *Brain Research*, 1174(1), 97–109. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.024>
- Tibon, R., Gronau, N., Scheuplein, A.-L., Mecklinger, A., & Levy, D. A. (2014). Associative recognition processes are modulated by the semantic unitizability of memoranda. *Brain and Cognition*, 92, 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2014.09.009>
- Tibon, R., & Levy, D. a. (2014). Temporal texture of associative encoding modulates recall processes. *Brain and Cognition*, 84(1), 1–13. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.10.003>

- Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 87(3), 154–163. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(93\)90121-B](https://doi.org/10.1016/0013-4694(93)90121-B)
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory* (NY: Academ, pp. 382–402).
- Tulving, Endel. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, 53(1), 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Vilberg, K. L., Moosavi, R. F., & Rugg, M. D. (2006). The relationship between electrophysiological correlates of recollection and amount of information retrieved. *Brain Research*, 1122(1), 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.09.023>
- Woodruff, C. C., Hayama, H. R., & Rugg, M. D. (2006). Electrophysiological dissociation of the neural correlates of recollection and familiarity. *Brain Research*, 1100(1), 125–135. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.019>
- Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441–517. <https://doi.org/10.1006/jmla.2002.2864>

Table 1. Participant Characteristics and Independent Samples t-Test. FSIQ = full-scale intelligence quotient; VCI = verbal comprehension index; PRI = perceptual reasoning index; VPA – IR / VPA - DR = verbal paired associates immediate recall / delayed recall; AQ = autistic quotient (total).

	Autism Spectrum Disorders Group (n = 22)				Typical Development Group (n = 32)				p Value
	Mean	SD	Min	Max	Mean	SD	Min	Max	
Age (years)	16.51	3.56	10.4	25.75	17.95	3.97	12.3	25.6	0.178
FSIQ	101.4	14.65	72	132	106.22	12.38	86	134	0.199
VCI	106.72	17.32	69	145	110.06	17.11	77	143	0.487
PRI	105.68	18.22	72	142	104.40	12.51	84	130	0.761
VPA – IR	10.86	3.37	5	18	11.06	2.78	5	16	0.813
VPA – DR	10.4	3.59	1	17	10.46	2.43	5	15	0.942
AQ	34.42	8.57	17	47					

Figure 1. Materials (left panel) and procedure (right panel).

Figure 2. Electrode grouping and localizations : LpF left prefrontal, MpF midline prefrontal, RpF right prefrontal, LF left frontal, MF midline frontal, RF right frontal, LT left temporal, RT right temporal, MC midline central, LP left parietal, MP midline parietal, RP right parietal, LO left occipital, MO midline occipital, RO right occipital

Figure 3. Accuracy scores per condition (identical pairs, rearranged pairs, new pairs), in the ASD group and TD group.

Figure 4. Reaction times per condition (identical pairs, rearranged pairs, new pairs), in the ASD group and TD group.

Figure 5. Event-Related Potentials (ERP) and topographies for P2 potential (signal in midline occipital area between 220-270ms). Yellow shaded areas correspond to significant differences between ASD and TD waveforms.

Figure 6. ERP and topographies for Late Positive Component – LPC potential (signal in right parietal area between 500–600ms). Yellow shaded areas correspond to significant differences between conditions, i.e. old/new effect in ASD and TD groups.



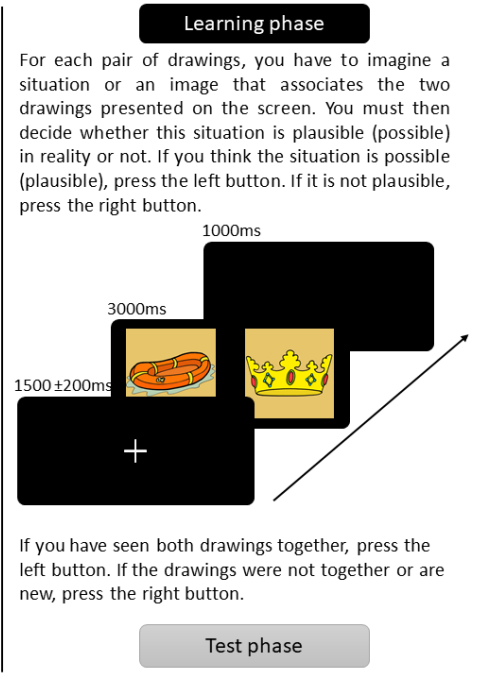
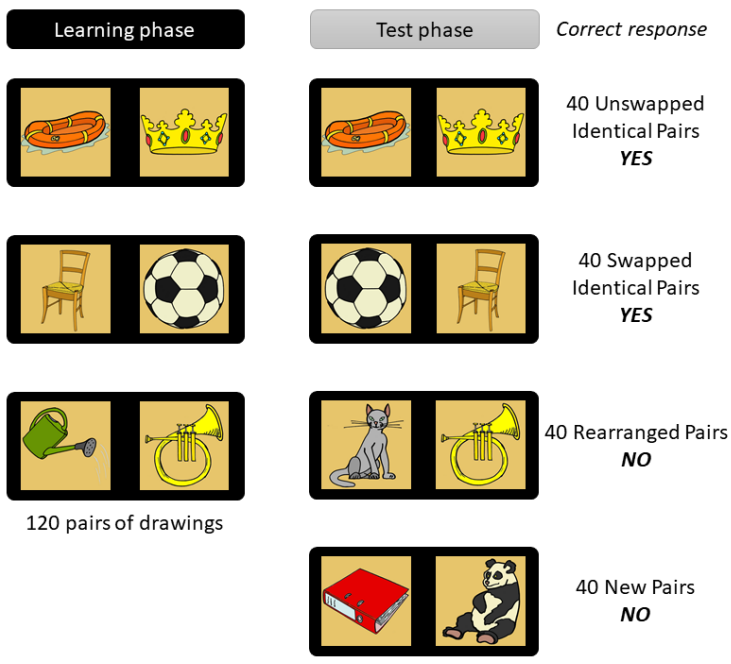


Figure 1

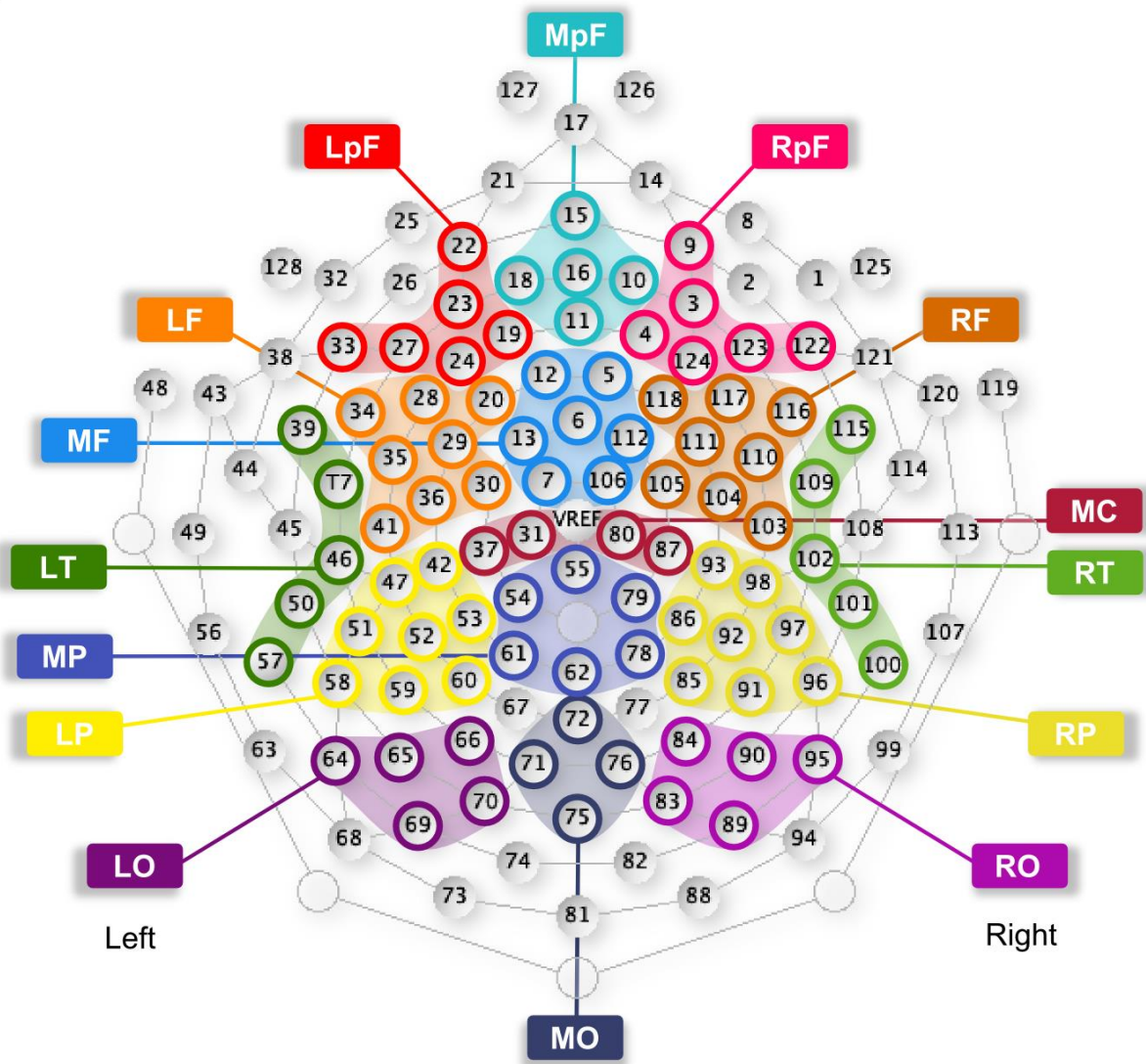


Figure 2

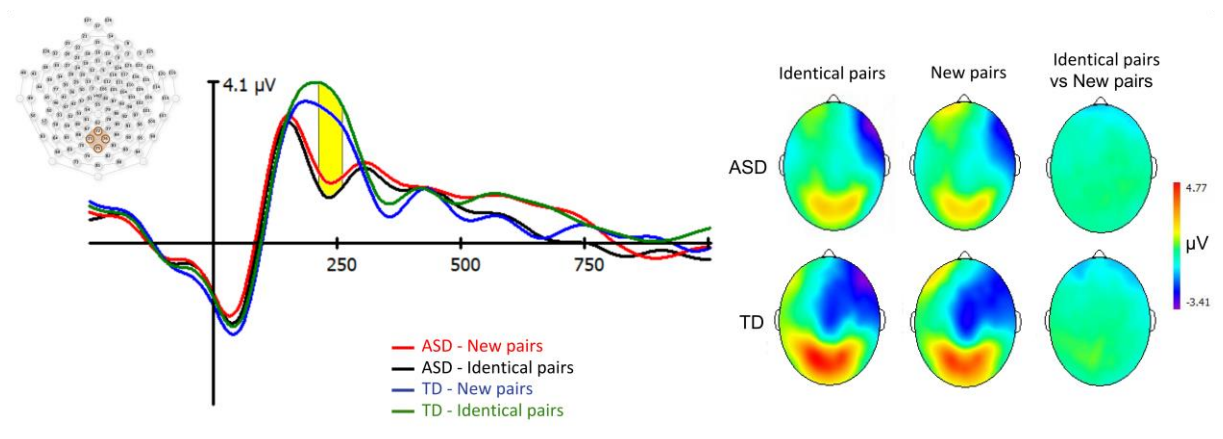


Figure 5

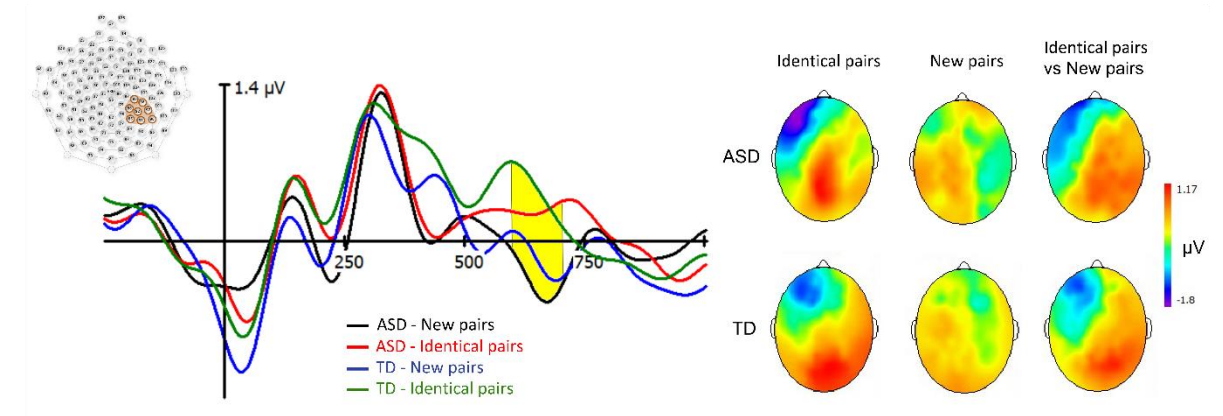


Figure 6

## DISCUSSION ET CONCLUSION GENERALES

Au cours de cette thèse portant sur l'étude comportementale et électrophysiologique de la mémoire dans les troubles du spectre de l'autisme, nous avons utilisé des paradigmes variés, identifiant un ensemble de compétences mnésiques diminuées et préservées. Ces résultats peuvent sembler hétérogènes, toutefois, nous pouvons identifier des invariants.

Les résultats de la méta-analyse renseignent sur les compétences en mémoire verbale préservées, et une normalisation des performances en mémoire lorsqu'un support à la récupération est fourni. En revanche, les individus avec TSA se montrent davantage en difficultés lorsque du matériel visuel est utilisé à l'encodage, et dans les épreuves de rappel libre. Dans l'épreuve de mémoire prospective *event-based*, les résultats suggèrent que ce type de mémoire peut être diminué chez les adolescents avec TSA, mais que ces derniers ont recours à des stratégies de compensation pouvant être de nature verbale. En lien avec les résultats de la méta-analyse, nous pouvons supposer que les individus avec TSA ont des performances mnésiques d'autant plus proches de celles des individus au développement typique, qu'ils peuvent s'appuyer sur des stratégies verbales et/ou connaissances sémantiques, supposées préservées, pour réaliser ces tâches en mémoire.

Les performances de mémoire associative diminuées, dans l'étude en potentiels évoqués, chez les participants avec TSA par rapport aux participants contrôles, ne sont pas incompatibles avec les résultats de la méta-analyse (absence de déficit en mémoire associative, et en reconnaissance). Les difficultés de reconnaissance présentées par les participants pourraient être liées à la nature visuelle du matériel, et la charge mnésique élevée dans cette étude. Les potentiels évoqués montrent que les capacités préservées en reconnaissance associative dans les TSA reposent sur les mêmes processus mnésiques que chez les sujets au développement typique ; en particulier, que le processus de récollection est qualitativement similaire.

Au niveau étiopathogénique, la sous-connectivité anatomique et fonctionnelle pourrait contribuer aux difficultés mnésiques dans les TSA. Mais, au-delà de ce facteur général, nous supposons des « aménagements cognitifs » qui constituent les particularités mnésiques des TSA. Nous supposons que ces « aménagements » reposent soit sur des circuits cérébraux moins impactés par la sous-connectivité, soit sur des compensations à l'échelle cognitive. Les résultats de la méta-analyse montrent des difficultés relativement homogènes en MCT ; la sous-connectivité entre les aires cérébrales antérieures (exécutives) et postérieures (sensorielles) pourrait limiter le stockage actif en MCT dans les TSA. En revanche, la MLT verbale, relativement préservée par rapport à la MLT visuelle

chez les individus avec HFA, reposerait sur des voies de connectivité fonctionnelle moins diminuée, en l'occurrence hémisphériques gauches (O'Reilly et al., 2017). Dans la tâche de mémoire prospective *event-based*, les données imageriques chez les adultes neurotypiques (Gonneaud et al., 2014, 2017) suggèrent une association positive entre performances et connectivité fonctionnelle à longue distance. La sous-connectivité à longue distance dans les TSA pourrait contribuer aux difficultés observées chez les participants de l'étude. En revanche, nous avons observé qu'en augmentant la charge mnésique rétrospective, les participants avec TSA, contrairement à ceux sans TSA, adaptaient leur stratégie pour réussir la tâche *event-based*. Ce résultat suggère que les ressources cognitives sont redéployées vers ce que les participants estiment devoir d'abord réussir.

En conclusion, ces études suggèrent des difficultés mnésiques dans certains domaines, pouvant s'intégrer au modèle de la sous-connectivité dans les TSA. La mise en évidence de compétences mnésiques préservées est un élément important ; celles-ci pourraient s'associer, sur le plan cognitif, à un chevauchement plus important avec le système de mémoire sémantique, ou des stratégies de compensations verbales, et sur le plan physiologique, à des réseaux de connectivité préservée.



## BIBLIOGRAPHIE

- Achim, A. M., & Lepage, M. (2005). Neural Correlates of Memory for Items and for Associations: An Event-related Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *17*(4), 652–667. <https://doi.org/10.1162/0898929053467578>
- Ally, B. A., & Budson, A. E. (2007). The worth of pictures: Using high density event-related potentials to understand the memorial power of pictures and the dynamics of recognition memory. *NeuroImage*, *35*(1), 378–395. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.023>
- Altgassen, M., Koban, N., & Kliegel, M. (2012). Do Adults with Autism Spectrum Disorders Compensate in Naturalistic Prospective Memory Tasks? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *42*(10), 2141–2151. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1466-3>
- Altgassen, M., & Koch, A. (2014). Impact of inhibitory load on remembering delayed intentions in autism. *International Journal of Developmental Disabilities*, *60*(3), 198–204. <https://doi.org/10.1179/2047387714Y.0000000042>
- Altgassen, M., Williams, T. I., Bölte, S., & Kliegel, M. (2009). Time-Based Prospective Memory in Children With Autism Spectrum Disorder. *Brain Impairment*, *10*(1), 52–58. <https://doi.org/10.1375/brim.10.1.52>
- Arbab, T., Battaglia, F. P., Pennartz, C. M. A., & Bosman, C. A. (2018). Abnormal hippocampal theta and gamma hypersynchrony produces network and spike timing disturbances in the Fmr1-KO mouse model of Fragile X syndrome. *Neurobiology of Disease*, *114*(November 2017), 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.02.011>
- Armilio, M. L. M. (1997). *Event-related potentials during learning and recognition of complex pictures*.
- Asperger, H. (1944). Die “Autistischen Psychopathen” im Kindesalter. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *117*(1), 76–136.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The Control of Short-Term Memory. *Scientific American*, *225*(2), 82–90. <https://doi.org/10.1038/scientificamerican0871-82>
- Baddeley. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(11), 417–423. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058819>
- Badre, D., & D’Esposito, M. (2009). Is the rostro-caudal axis of the frontal lobe hierarchical? *Nature Reviews Neuroscience*, *10*(9), 659–669. <https://doi.org/10.1038/nrn2667>
- Baixauli, I., Colomer, C., Roselló, B., & Miranda, A. (2016). Narratives of children with high-functioning autism spectrum disorder: A meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities*, *59*, 234–

254. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.09.007>

Barbalat, G., Leboyer, M., & Zalla, T. (2014). A specific impairment in cognitive control in individuals with high-functioning autism. *Journal of Psychiatric Research*, *58*, 26–35.

<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.07.013>

Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind” ? *Cognition*, *21*(1), 37–46. [https://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](https://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)

Booth, R. D. L., & Happé, F. G. E. (2018). Evidence of Reduced Global Processing in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *48*(4), 1397–1408.

<https://doi.org/10.1007/s10803-016-2724-6>

Boucher, J., & Warrington, E. K. (1976). Memory deficits in early infantile autism: some similarities to the amnesic syndrome. *British Journal of Psychology (London, England : 1953)*, *67*(1), 73–87.

Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1268453>

Boucher, Jill, Mayes, A., & Bigham, S. (2012). Memory in autistic spectrum disorder. *Psychological Bulletin*, *138*(3), 458–496. <https://doi.org/10.1037/a0026869>

Bowler, D., Gaigg, S., & Lind, S. (2011). Memory in autism: binding, self and brain. In I. Roth & P. Rezaie (Eds.), *Researching the Autism Spectrum* (pp. 316–346).

<https://doi.org/10.1017/CBO9780511973918.013>

Bowler, Dermont M, Gardiner, J. M., & Grice, S. J. (2000). Episodic memory and remembering in adults with Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*(4), 295–304. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11039856>

Bowler, Dermot M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2009). Free Recall Learning of Hierarchically Organised Lists by Adults with Asperger’s Syndrome: Additional Evidence for Diminished Relational Processing. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(4), 589–595.

<https://doi.org/10.1007/s10803-008-0659-2>

Bowler, Dermot M., Gardiner, J. M., & Gaigg, S. B. (2007). Factors affecting conscious awareness in the recollective experience of adults with Asperger’s syndrome. *Consciousness and Cognition*, *16*(1), 124–143. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2005.12.001>

Bowler, Dermot M, Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2008). Effects of related and unrelated context on recall and recognition by adults with high-functioning autism spectrum disorder.

*Neuropsychologia*, *46*(4), 993–999. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.004>

Bowler, Dermot M, Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2014). Binding of multiple features in memory by

- high-functioning adults with autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(9), 2355–2362. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2105-y>
- Bowler, Dermot M, Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2015). Brief Report: The Role of Task Support in the Spatial and Temporal Source Memory of Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(8), 2613–2617. <https://doi.org/10.1007/s10803-015-2378-9>
- Bowler, Dermot M, Gardiner, J. M., & Berthollier, N. (2004). Source memory in adolescents and adults with Asperger’s syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(5), 533–542. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15628607>
- Bowler, Dermot M, Matthews, N. J., & Gardiner, J. M. (1997). Asperger’s syndrome and memory: similarity to autism but not amnesia. *Neuropsychologia*, 35(1), 65–70. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028393296000541>
- Brandimonte, M. A., Filippello, P., Coluccia, E., Altgassen, M., & Kliegel, M. (2011). To do or not to do? Prospective memory versus response inhibition in autism spectrum disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Memory*, 19(1), 56–66. <https://doi.org/10.1080/09658211.2010.535657>
- Bryson, S. E., Zwaigenbaum, L., Brian, J., Roberts, W., Szatmari, P., Rombough, V., & McDermott, C. (2007). A Prospective Case Series of High-risk Infants who Developed Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(1), 12–24. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0328-2>
- Buchler, N. G., Light, L. L., & Reder, L. M. (2008). Memory for items and associations: Distinct representations and processes in associative recognition. *Journal of Memory and Language*, 59(2), 183–199. <https://doi.org/10.1016/j.jml.2008.04.001>
- Bucks, R. S., Olaithe, M., & Eastwood, P. (2013). Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 18(1), 61–70. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x>
- Caron, M.-J., Mottron, L., Berthiaume, C., & Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain : A Journal of Neurology*, 129(Pt 7), 1789–1802. <https://doi.org/10.1093/brain/awl072>
- Caron, M. J., Mottron, L., Rainville, C., & Chouinard, S. (2004). Do high functioning persons with autism present superior spatial abilities? *Neuropsychologia*, 42(4), 467–481. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2003.08.015>



- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D., & Gomez, J. (2003). Disruption in the Inhibitory Architecture of the Cell Minicolumn: Implications for Autism. *The Neuroscientist*, *9*(6), 496–507.  
<https://doi.org/10.1177/1073858403253552>
- Cohen, D. (2012). Controverses actuelles dans le champ de l'autisme. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, *170*(7), 517–525.  
<https://doi.org/10.1016/j.amp.2012.06.019>
- Cohen, M. (1997). *CMS: Children's Memory Scale* (Psychologi). San Antonio.
- Cohen, N., & Squire, L. (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, *210*(4466), 207–210.  
<https://doi.org/10.1126/science.7414331>
- Cooper, R. A., Richter, F. R., Bays, P. M., Plaisted-Grant, K. C., Baron-Cohen, S., & Simons, J. S. (2017). Reduced Hippocampal Functional Connectivity During Episodic Memory Retrieval in Autism. *Cerebral Cortex*, *27*(2), 888–902. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw417>
- Courchesne, E., Pramparo, T., Gazestani, V. H., Lombardo, M. V., Pierce, K., & Lewis, N. E. (2019). The ASD Living Biology: from cell proliferation to clinical phenotype. *Molecular Psychiatry*, *24*(1), 88–107. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0056-y>
- Craik, F., & Lockart, R. (1972). Levels of Processing: A Framework for Memory Research. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior*, *11*, 671–684.
- Cui, T., Wang, P. P., Liu, S., & Zhang, X. (2017). P300 amplitude and latency in autism spectrum disorder: a meta-analysis. *European Child & Adolescent Psychiatry*, *26*(2), 177–190.  
<https://doi.org/10.1007/s00787-016-0880-z>
- Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Development and Psychopathology*, *20*(03).  
<https://doi.org/10.1017/S0954579408000370>
- Dawson, G. (2013). Dramatic Increase in Autism Prevalence Parallels Explosion of Research Into Its Biology and Causes. *JAMA Psychiatry*, *70*(1), 9.  
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.488>
- de Bruin, E. I., Verheij, F., & Ferdinand, R. F. (2006). WISC-R subtest but no overall VIQ-PIQ difference in Dutch children with PDD-NOS. *Journal of Abnormal Child Psychology*, *34*(2), 263–271.  
<https://doi.org/10.1007/s10802-005-9018-3>
- Demetriou, E. A., Lampit, A., Quintana, D. S., Naismith, S. L., Song, Y. J. C., Pye, J. E., ... Guastella, A. J.

- (2018). Autism spectrum disorders: A meta-analysis of executive function. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1198–1204. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.75>
- Desaunay, P., Clochon, P., Doidy, F., Lambrechts, A., Bowler, D. M., Gérardin, P., ... Guillery-Girard, B. (2017). Impact of Semantic Relatedness on Associative Memory: An ERP Study. *Frontiers in Human Neuroscience*, 11. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00335>
- Diana, R. A., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). Imaging recollection and familiarity in the medial temporal lobe: a three-component model. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(9), 379–386. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.08.001>
- Donaldson, D. I., & Rugg, M. D. (1998). Recognition memory for new associations: Electrophysiological evidence for the role of recollection. *Neuropsychologia*, 36(5), 377–395. [https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)00143-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)00143-7)
- Einstein, G. O., & McDaniel, M. A. (1990). Normal aging and prospective memory. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 16(4), 717–726. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2142956>
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y.-J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcín, C., ... Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Research : Official Journal of the International Society for Autism Research*, 5(3), 160–179. <https://doi.org/10.1002/aur.239>
- Eustache, F., & Desgranges, B. (2008). MNESIS: Towards the Integration of Current Multisystem Models of Memory. *Neuropsychology Review*, 18(1), 53–69. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9052-3>
- Eustache, F., Viard, A., & Desgranges, B. (2016, July). The MNESIS model: Memory systems and processes, identity and future thinking. *Neuropsychologia*, Vol. 87, pp. 96–109. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.006>
- Favre, M. R., Markram, H., & Markram, K. (2019). Individual Differences in Sensory Sensitivity: Further Lessons from an Autism Model. *Cognitive Neuroscience*. <https://doi.org/10.1080/17588928.2019.1592143>
- Fombonne, E., Quirke, S., & Hagen, A. (2009). Prevalence and interpretation of recent trends in rates of pervasive developmental disorders. *McGill Journal of Medicine : MJM : An International Forum for the Advancement of Medical Sciences by Students*, 12(2), 73. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21152334>

- Ford, R. M., Driscoll, T., Shum, D., & Macaulay, C. E. (2012). Executive and theory-of-mind contributions to event-based prospective memory in children: Exploring the self-projection hypothesis. *Journal of Experimental Child Psychology*, *111*(3), 468–489.  
<https://doi.org/10.1016/j.jecp.2011.10.006>
- Friedman, D., & Johnson, R. (2000). Event-related potential (ERP) studies of memory encoding and retrieval: A selective review. *Microscopy Research and Technique*, *51*(1), 6–28.  
[https://doi.org/10.1002/1097-0029\(20001001\)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R](https://doi.org/10.1002/1097-0029(20001001)51:1<6::AID-JEMT2>3.0.CO;2-R)
- Friston, K. J. (1994). Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, *2*(1–2), 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Frith, U. (1996). Cognitive explanations of autism. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992). Supplement*, *416*, 63–68. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8997451>
- Gabrielsen, T. P., Anderson, J. S., Stephenson, K. G., Beck, J., King, J. B., Kellems, R., ... South, M. (2018). Functional MRI connectivity of children with autism and low verbal and cognitive performance. *Molecular Autism*, *9*(1), 67. <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0248-y>
- Gaigg, S. B., Bowler, D. M., & Gardiner, J. M. (2014). Episodic but not semantic order memory difficulties in autism spectrum disorder: Evidence from the Historical Figures Task. *Memory*, *22*(6), 669–678. <https://doi.org/10.1080/09658211.2013.811256>
- Gaigg, S. B., Gardiner, J. M., & Bowler, D. M. (2008). Free recall in autism spectrum disorder: The role of relational and item-specific encoding. *Neuropsychologia*, *46*(4), 983–992.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.011>
- Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, *128*(2), 344–355. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
- Gilbert, S. J., & Burgess, P. W. (2008). Executive function. *Current Biology : CB*, *18*(3), R110-4.  
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2007.12.014>
- Giovannini, F., Knauer, B., Yoshida, M., & Buhry, L. (2017). The CAN-In network: A biologically inspired model for self-sustained theta oscillations and memory maintenance in the hippocampus. *Hippocampus*, *27*(4), 450–463. <https://doi.org/10.1002/hipo.22704>
- Gonneaud, J., Lecouvey, G., Groussard, M., Gaubert, M., Landeau, B., Mézenge, F., ... Rauchs, G. (2017). Functional dedifferentiation and reduced task-related deactivations underlie the age-related decline of prospective memory. *Brain Imaging and Behavior*, *11*(6), 1873–1884.

<https://doi.org/10.1007/s11682-016-9661-z>

- Gonneaud, J., Rauchs, G., Groussard, M., Landeau, B., Mézenge, F., de La Sayette, V., ... Desgranges, B. (2014). How do we process event-based and time-based intentions in the brain? an fMRI study of prospective memory in healthy individuals. *Human Brain Mapping, 35*(7), 3066–3082. <https://doi.org/10.1002/hbm.22385>
- Guillem, F., Rougier, A., & Claverie, B. (1999). Short- and long-delay intracranial ERP repetition effects dissociate memory systems in the human brain. *Journal of Cognitive Neuroscience, 11*(4), 437–458. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10471850>
- Haigh, S. M., Walsh, J. A., Mazefsky, C. A., Minshew, N. J., & Eack, S. M. (2018). Processing Speed is Impaired in Adults with Autism Spectrum Disorder, and Relates to Social Communication Abilities. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 48*(8), 2653–2662. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3515-z>
- Hala, S., Rasmussen, C., & Henderson, A. M. E. (2005). Three Types of Source Monitoring by Children With and Without Autism: The Role of Executive Function. *Journal of Autism and Developmental Disorders, 35*(1), 75–89. <https://doi.org/10.1007/s10803-004-1036-4>
- Halford, G. S. (1993). *Children's understanding: The development of mental models* (Lawrence Erlbaum Associates, Ed.). Retrieved from <http://psycnet.apa.org/record/1993-97383-000>
- Hamilton, M. J. D., & Kotschick, D. (2006). Minimality and irreducibility of symplectic four-manifolds. *International Mathematics Research Notices, 119*(1), 1–20. <https://doi.org/10.1155/IMRN/2006/35032>
- Hauck, M., Fein, D., Maltby, N., Waterhouse, L., & Feinstein, C. (1998). Memory for Faces in Children with Autism. *Child Neuropsychology, 4*(3), 187–198. <https://doi.org/10.1076/chin.4.3.187.3174>
- Hebb, D. O. (1949). *The Organization Of Behavior: A Neuropsychological Theory* (Wiley & Sons, Ed.). New York.
- Henry, J. D., Terrett, G., Altgassen, M., Raponi-Saunders, S., Ballhausen, N., Schnitzspahn, K. M., & Rendell, P. G. (2014). A Virtual Week study of prospective memory function in autism spectrum disorders. *Journal of Experimental Child Psychology, 127*, 110–125. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2014.01.011>
- Hockley, W. E. (2008). The picture superiority effect in associative recognition. *Memory & Cognition, 36*(7), 1351–1359. <https://doi.org/10.3758/MC.36.7.1351>
- Hoerl, C. (2018). Episodic memory and theory of mind: A connection reconsidered. *Mind & Language,*

- 33(2), 148–160. <https://doi.org/10.1111/mila.12170>
- Hutchinson, J. B., & Turk-Browne, N. B. (2012, December). Memory-guided attention: Control from multiple memory systems. *Trends in Cognitive Sciences*, Vol. 16, pp. 576–579.  
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.003>
- Jäger, T., Mecklinger, A., & Kipp, K. H. H. (2006). Intra- and Inter-Item Associations Doubly Dissociate the Electrophysiological Correlates of Familiarity and Recollection. *Neuron*, 52(3), 535–545.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.09.013>
- Job, R., Rumiati, R., & Lotto, L. (1992). The picture superiority effect in categorization: Visual or semantic? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 18(5), 1019–1028. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.18.5.1019>
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain : A Journal of Neurology*, 127(Pt 8), 1811–1821.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awh199>
- Kanner, L. (1968). Autistic disturbances of affective contact. *Acta Paedopsychiatrica*, 35(4), 100–136.  
<https://doi.org/10.1105/tpc.11.5.949>
- Kelley, D., BHATTACHARYYA, A., LAHVIS, G., YIN, J., MALTER, J., & DAVIDSON, R. (2008). The cyclic AMP phenotype of fragile X and autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(8), 1533–1543. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.06.005>
- Koyama, T., & Kurita, H. (2008). Cognitive profile difference between normally intelligent children with Asperger’s disorder and those with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 62(6), 691–696.  
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01871.x>
- Kretschmer, A., Altgassen, M., Rendell, P. G., & Bölte, S. (2014). Prospective memory in adults with high-functioning autism spectrum disorders: Exploring effects of implementation intentions and retrospective memory load. *Research in Developmental Disabilities*, 35(11), 3108–3118.  
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.052>
- Lai, C. L. E., Lau, Z., Lui, S. S. Y., Lok, E., Tam, V., Chan, Q., ... Cheung, E. F. C. (2017). Meta-analysis of neuropsychological measures of executive functioning in children and adolescents with high-functioning autism spectrum disorder. *Autism Research*, 10(5), 911–939.  
<https://doi.org/10.1002/aur.1723>

- Lam, J., Sutton, P., Kalkbrenner, A., Windham, G., Halladay, A., Koustas, E., ... Woodruff, T. (2016). A Systematic Review and Meta-Analysis of Multiple Airborne Pollutants and Autism Spectrum Disorder. *PLoS One*, *11*(9), e0161851. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161851>
- Landsiedel, J., Williams, D. M., & Abbot-Smith, K. (2017). A Meta-Analysis and Critical Review of Prospective Memory in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *47*(3), 646–666. <https://doi.org/10.1007/s10803-016-2987-y>
- Larrain-Valenzuela, J., Zamorano, F., Soto-Icaza, P., Carrasco, X., Herrera, C., Daiber, F., ... Billeke, P. (2017). Theta and Alpha Oscillation Impairments in Autistic Spectrum Disorder Reflect Working Memory Deficit. *Scientific Reports*, *7*(1), 14328. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-14744-8>
- Lazar, M., Miles, L. M., Babb, J. S., & Donaldson, J. B. (2014). Axonal deficits in young adults with High Functioning Autism and their impact on processing speed. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 417–425. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2014.01.014>
- Levitt, P., Eagleson, K. L., & Powell, E. M. (2004). Regulation of neocortical interneuron development and the implications for neurodevelopmental disorders. *Trends in Neurosciences*, *27*(7), 400–406. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.05.008>
- Lezak, M. D., Howieson, D. B., Bigler, E. D., & Tranel, D. (2012). *Neuropsychological assesment. Edition 5*. Oxford University Press.
- Lind, S. E., & Bowler, D. M. (2009). Recognition Memory, Self-Other Source Memory, and Theory-of-Mind in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(9), 1231–1239. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0735-2>
- Loomes, R., Hull, L., & Mandy, W. P. L. (2017). What Is the Male-to-Female Ratio in Autism Spectrum Disorder? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *56*(6), 466–474. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*(3), 205–223. <https://doi.org/10.1023/A:1005592401947>
- Maister, L., Simons, J. S., & Plaisted-Grant, K. (2013). Executive functions are employed to process episodic and relational memories in children with autism spectrum disorders. *Neuropsychology*, *27*(6), 615–627. <https://doi.org/10.1037/a0034492>
- Marchal, A., & Nicolas, S. (2003). Normes de production cat??gorielle pour 38 cat??gories

- s??mantiques: ??tude sur des sujets jeunes et ??g??s. *Annee Psychologique*, 103(2), 313–366.  
<https://doi.org/10.3406/psy.2003.29639>
- Markram, K., & Markram, H. (2010). The Intense World Theory – A Unifying Theory of the Neurobiology of Autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4(December), 224.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00224>
- Massand, E., & Bowler, D. M. (2015). Atypical Neurophysiology Underlying Episodic and Semantic Memory in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(2), 298–315. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1869-9>
- Massand, E., Bowler, D. M., Mottron, L., Hosein, A., & Jemel, B. (2013). ERP Correlates of Recognition Memory in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(9), 2038–2047. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1755-x>
- Mayes, A. (1997). Prospective memory: Theory and applications. *Neuropsychologia*, 35(10), 1423.  
[https://doi.org/10.1016/S0028-3932\(97\)80257-6](https://doi.org/10.1016/S0028-3932(97)80257-6)
- McDaniel, M. A., & Einstein, G. O. (2000). Strategic and automatic processes in prospective memory retrieval: a multiprocess framework. *Applied Cognitive Psychology*, 14(7), S127–S144.  
<https://doi.org/10.1002/acp.775>
- McPHERSON, W. B., & HOLCOMB, P. J. (1999). An electrophysiological investigation of semantic priming with pictures of real objects. *Psychophysiology*, 36(1), S0048577299971196.  
<https://doi.org/10.1017/S0048577299971196>
- Minshew, N. J., Goldstein, G., & Siegel, D. J. (1997). Neuropsychologic functioning in autism: profile of a complex information processing disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 3(4), 303–316. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9260440>
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097.  
<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Montoya, A., Pelletier, M., Menear, M., Duplessis, E., Richer, F., & Lepage, M. (2006). Episodic memory impairment in Huntington’s disease: A meta-analysis. *Neuropsychologia*, 44(10), 1984–1994. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.01.015>
- Moscovitch, M. (1992). Memory and Working-with-Memory: A Component Process Model Based on Modules and Central Systems. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 4(3), 257–267.  
<https://doi.org/10.1162/jocn.1992.4.3.257>

- Mottron, L., Burack, J. a. J., Dawson, M., Soulières, I., & Hubert, B. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism. *The Development of Autism: Perspectives from Theory and Research*, 36(January 2001), 27–43. <https://doi.org/10.1007/s10803-005-0040-7>
- Mottron, L., Morasse, K., & Belleville, S. (2001). A Study of Memory Functioning in Individuals with Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42(2), S0021963001006722. <https://doi.org/10.1017/S0021963001006722>
- Nelson, D. L., Reed, V. S., & Walling, J. R. (1976). Pictorial superiority effect. *Journal of Experimental Psychology: Human Learning and Memory*, 2(5), 523–528. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.2.5.523>
- Nevison, C., Blaxill, M., & Zahorodny, W. (2018). California Autism Prevalence Trends from 1931 to 2014 and Comparison to National ASD Data from IDEA and ADDM. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(12), 4103–4117. <https://doi.org/10.1007/s10803-018-3670-2>
- Noldy, N. E., Stelmack, R. M., & Campbell, K. B. (1990). Event-Related Potentials and Recognition Memory For Pictures and Words: The Effects of Intentional and Incidental Learning. *Psychophysiology*, 27(4), 417–428. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.1990.tb02337.x>
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS One*, 12(5), e0175870. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0175870>
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: relationship to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 32(7), 1081–1105. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1787138>
- Pagnozzi, A. M., Conti, E., Calderoni, S., Fripp, J., & Rose, S. E. (2018). A systematic review of structural MRI biomarkers in autism spectrum disorder: A machine learning perspective. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 71, 68–82. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.08.010>
- Paivio, A. (1986). Mental representations: A dual-coding approach. In *New York: Oxford University Press*. Retrieved from <http://www.oxfordscholarship.com/view/10.1093/acprof:oso/9780195066661.001.0001/acprof-9780195066661>
- Perner, J., Kloo, D., & Gornik, E. (2007). Episodic memory development: theory of mind is part of re-



- experiencing experienced events. *Infant and Child Development*, 16(5), 471–490.  
<https://doi.org/10.1002/icd.517>
- Ramaswami, G., & Geschwind, D. H. (2018). *Genetics of autism spectrum disorder*.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X>
- Ranganath, C. (2010). Binding Items and Contexts. *Current Directions in Psychological Science*, 19(3), 131–137. <https://doi.org/10.1177/0963721410368805>
- Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2015). Object-location memory in adults with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 8(5), 609–619. <https://doi.org/10.1002/aur.1478>
- Roig, M., Nordbrandt, S., Geertsen, S. S., & Nielsen, J. B. (2013). The effects of cardiovascular exercise on human memory: A review with meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(8), 1645–1666. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.06.012>
- Roser, M. E., Aslin, R. N., McKenzie, R., Zahra, D., & Fiser, J. (2015). Enhanced visual statistical learning in adults with autism. *Neuropsychology*, 29(2), 163–172.  
<https://doi.org/10.1037/neu0000137>
- Rubenstein, J. L. R., & Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes, Brain, and Behavior*, 2(5), 255–267.  
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.6b01413>
- Rugg, M. D., & Curran, T. (2007). Event-related potentials and recognition memory. *Trends in Cognitive Sciences*, 11(6), 251–257. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2007.04.004>
- Rutter, M.; Le Couteur, A; Lord, C. (2003). *Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) manual* (Western Ps). Los Angeles.
- Sandin, S., Hultman, C. M., Kolevzon, A., Gross, R., MacCabe, J. H., & Reichenberg, A. (2012). Advancing maternal age is associated with increasing risk for autism: a review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(5), 477-486.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.02.018>
- Scheuffgen, K., Happé, F., Anderson, M., & Frith, U. (2000). High “intelligence,” low “IQ”? Speed of processing and measured IQ in children with autism. *Development and Psychopathology*, 12(1), 83–90. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10774597>
- Schnitzspahn, K. M., Stahl, C., Zeintl, M., Kaller, C. P., & Kliegel, M. (2013). The role of shifting, updating, and inhibition in prospective memory performance in young and older adults. *Developmental Psychology*, 49(8), 1544–1553. <https://doi.org/10.1037/a0030579>

- Schurink, J., Hartman, E., Scherder, E. J. A., Houwen, S., & Visscher, C. (2012). Relationship between motor and executive functioning in school-age children with pervasive developmental disorder not otherwise specified. *Research in Autism Spectrum Disorders, 6*(2), 726–732.  
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.10.013>
- Shailesh, H., Gupta, I., Sif, S., & Ouhtit, A. (2016). Towards understanding the genetics of Autism. *Frontiers in Bioscience (Elite Edition), 8*, 412–426. Retrieved from  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27100348>
- Sheppard, D. P., Kvavilashvili, L., & Ryder, N. (2016). Event-based prospective memory in mildly and severely autistic children. *Research in Developmental Disabilities, 49–50*, 22–33.  
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2015.09.018>
- Shiffrin, R. M., & Steyvers, M. (1997). A model for recognition memory: REM—retrieving effectively from memory. *Psychonomic Bulletin & Review, 4*(2), 145–166.  
<https://doi.org/10.3758/BF03209391>
- Snodgrass, J. G., & McCullough, B. (1986). The role of visual similarity in picture categorization. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition, 12*(1), 147–154.  
 Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2949047>
- Solomon, M., McCauley, J. B., Iosif, A.-M., Carter, C. S., & Ragland, J. D. (2016). Cognitive control and episodic memory in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuropsychologia, 89*, 31–41.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.05.013>
- Speer, N. K., & Curran, T. (2007). ERP correlates of familiarity and recollection processes in visual associative recognition. *Brain Research, 1174*(1), 97–109.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.08.024>
- Strauss, E., Sherman, E., & Spreen, O. (2006). *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary* (3rd ed.). Oxford University Press.
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology, 18*(6), 643.
- Tager-Flusberg, H. (1991). Semantic processing in the free recall of autistic children: Further evidence for a cognitive deficit. *British Journal of Developmental Psychology, 9*(3), 417–430.  
<https://doi.org/10.1111/j.2044-835X.1991.tb00886.x>
- Thurm, A., Powell, E. M., Neul, J. L., Wagner, A., & Zwaigenbaum, L. (2018). Loss of skills and onset patterns in neurodevelopmental disorders: Understanding the neurobiological mechanisms.

*Autism Research*, 11(2), 212–222. <https://doi.org/10.1002/aur.1903>

- Tibon, R., & Levy, D. A. (2014). The time course of episodic associative retrieval: Electrophysiological correlates of cued recall of unimodal and crossmodal pair-associate learning. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 14(1), 220–235. <https://doi.org/10.3758/s13415-013-0199-x>
- Toichi, M., & Kamio, Y. (2002). Long-term memory and levels-of-processing in autism. *Neuropsychologia*, 40(7), 964–969. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900748>
- Tsiouris, J. A., & Brown, W. T. (2004). Neuropsychiatric Symptoms of Fragile X Syndrome. *CNS Drugs*, 18(11), 687–703. <https://doi.org/10.2165/00023210-200418110-00001>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of Memory* (NY: Academ, pp. 382–402).
- Tulving, Endel. (1995). Organization of memory : quo vadis? In *The cognitive neurosciences* (pp. 839–847). Cambridge: The MIT Press.
- Varghese, M., Keshav, N., Jacot-Descombes, S., Warda, T., Wicinski, B., Dickstein, D. L., ... Hof, P. R. (2017). Autism spectrum disorder: neuropathology and animal models. *Acta Neuropathologica*, 134(4), 537–566. <https://doi.org/10.1007/s00401-017-1736-4>
- Vö, M. L. H., & Wolfe, J. M. (2013). The interplay of episodic and semantic memory in guiding repeated search in scenes. *Cognition*, 126(2), 198–212. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2012.09.017>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W., & Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006696>
- Wang, Y., Zhang, Y., Liu, L., Cui, J., Wang, J., Shum, D. H. K., ... Chan, R. C. K. (2017). A Meta-Analysis of Working Memory Impairments in Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychology Review*, 27(1), 46–61. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9336-y>
- Waye, M. M. Y., & Cheng, H. Y. (2018). Genetics and epigenetics of autism: A Review. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(4), 228–244. <https://doi.org/10.1111/pcn.12606>
- Wechsler, D. (2005). *WISC-IV: Echelle d'Intelligence de Wechsler pour Enfants - Quatrième Edition*. (Editions d). Paris.
- West, R. (2011). The temporal dynamics of prospective memory: A review of the ERP and prospective

- memory literature. *Neuropsychologia*, 49(8), 2233–2245.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.12.028>
- Williams, D., Boucher, J., Lind, S., & Jarrold, C. (2013). Time-Based and Event-Based Prospective Memory in Autism Spectrum Disorder: The Roles of Executive Function and Theory of Mind, and Time-Estimation. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 43(7), 1555–1567.  
<https://doi.org/10.1007/s10803-012-1703-9>
- Williams, D., & Happé, F. (2010). Representing intentions in self and other: Studies of autism and typical development. *Developmental Science*, 13(2), 307–319. <https://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00885.x>
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). Neuropsychologic Functioning in Children with Autism: Further Evidence for Disordered Complex Information-Processing. *Child Neuropsychology*, 12(4–5), 279–298. <https://doi.org/10.1080/09297040600681190>
- Williams, D. M., Jarrold, C., Grainger, C., & Lind, S. E. (2014). Diminished time-based, but undiminished event-based, prospective memory among intellectually high-functioning adults with autism spectrum disorder: Relation to working memory ability. *Neuropsychology*, 28(1), 30–42. <https://doi.org/10.1037/neu0000008>
- Woodruff, C. C., Hayama, H. R., & Rugg, M. D. (2006). Electrophysiological dissociation of the neural correlates of recollection and familiarity. *Brain Research*, 1100(1), 125–135.  
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.019>
- Yi, L., Fan, Y., Joseph, L., Huang, D., Wang, X., Li, J., & Zou, X. (2014). Event-based prospective memory in children with autism spectrum disorder: The role of executive function. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(6), 654–660. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2014.03.005>
- Yonelinas, A. P. (2002). The Nature of Recollection and Familiarity: A Review of 30 Years of Research. *Journal of Memory and Language*, 46(3), 441–517. <https://doi.org/10.1006/jmla.2002.2864>
- Zahorodny, W., Shenouda, J., Howell, S., Rosato, N. S., Peng, B., & Mehta, U. (2014). Increasing autism prevalence in metropolitan New Jersey. *Autism : The International Journal of Research and Practice*, 18(2), 117–126. <https://doi.org/10.1177/1362361312463977>

Autisme et connectivité cérébrale : contribution des études de neuroimagerie à la compréhension des signes cliniques. Desautay *et al.*, 2014.

## AUTISME ET CONNECTIVITÉ CÉRÉBRALE : CONTRIBUTION DES ÉTUDES DE NEUROIMAGERIE À LA COMPRÉHENSION DES SIGNES CLINIQUES

Pierre Desaunay, Fabian Guénolé, Francis Eustache, Jean-Marc Baleyte et Bérangère Guillery-Girard

John Libbey Eurotext | « [Revue de neuropsychologie](#) »

2014/1 Volume 6 | pages 25 à 35

ISSN 2101-6739

Article disponible en ligne à l'adresse :

-----  
<https://www.cairn.info/revue-de-neuropsychologie-2014-1-page-25.htm>  
-----

Distribution électronique Cairn.info pour John Libbey Eurotext.

© John Libbey Eurotext. Tous droits réservés pour tous pays.

La reproduction ou représentation de cet article, notamment par photocopie, n'est autorisée que dans les limites des conditions générales d'utilisation du site ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Toute autre reproduction ou représentation, en tout ou partie, sous quelque forme et de quelque manière que ce soit, est interdite sauf accord préalable et écrit de l'éditeur, en dehors des cas prévus par la législation en vigueur en France. Il est précisé que son stockage dans une base de données est également interdit.

## Autisme et connectivité cérébrale : contribution des études de neuroimagerie à la compréhension des signes cliniques

### *Autism and brain connectivity: contribution of neuroimaging studies in understanding clinical symptoms*

Pierre Desaunay<sup>1,2,4,5</sup>,  
Fabian Guérolé<sup>1,2,3,4,5</sup>,  
Francis Eustache<sup>1,2,3,4</sup>,  
Jean-Marc Baleyte<sup>1,2,3,4,5</sup>,  
Béregère Guillery-Girard<sup>1,2,3,4</sup>

<sup>1</sup> Inserm, U1077, Université de Caen U1077, CHU Côte de Nacre, avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>2</sup> Université de Caen Basse-Normandie, UMR-S1077, avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>3</sup> École pratique des Hautes-Études, UMR-S1077, avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>4</sup> CHU de Caen, UMR-S1077, avenue de la Côte de Nacre, CS 30001, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>5</sup> CHU de Caen, Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen cedex 9, France  
<desaunay-p@chu-caen.fr>

Pour citer cet article : Desaunay P, Guérolé F, Eustache F, Baleyte JM, Guillery-Girard B. Autisme et connectivité cérébrale : contribution des études de neuroimagerie à la compréhension des signes cliniques. *Rev Neuropsychol* 2014 ; 6 (1) : 25-35  
doi:10.1684/nrp.2014.0296

doi: 10.1684/nrp.2014.0296

**Correspondance :**  
P. Desaunay

#### Résumé

Les données neuropsychologiques recueillies dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA) mettent en évidence, de façon générale, une dissociation entre des compétences dites de bas niveau préservées, et des déficits de traitement de haut niveau dans des domaines cognitifs variés. Ce pattern suggère l'existence d'un défaut d'intégration de l'information entre les aires cérébrales postérieures, qui permettent un traitement sensoriel élémentaire, et les aires cérébrales antérieures et notamment frontales, qui permettent un traitement complexe. L'intégration de l'information entre les différentes aires cérébrales renvoie à la notion de connectivité anatomique mais aussi fonctionnelle et effective observée lors d'une tâche donnée. Le modèle de la dysconnectivité dans l'autisme propose une explication de ces déficits par une sous-connectivité antéro-postérieure et inter-hémisphérique, générant un défaut d'intégration de l'information par les aires cérébrales antérieures, tandis que les capacités préservées reposeraient sur une sur-connectivité au sein des aires cérébrales postérieures. Dans cette revue de la littérature, nous présentons des données récentes en imagerie cérébrale permettant une compréhension des principaux signes cliniques de l'autisme. Les études en IRM anatomique et fonctionnelle suggèrent que les troubles du langage et de la communication reposent sur une sous-connectivité antéro-postérieure, et les troubles comportementaux sur une sur-connectivité sous-corticale. Nous confrontons ces résultats avec ceux obtenus avec d'autres techniques comme l'électroencéphalographie (EEG) et aux études anatomo-pathologiques pour discuter des limites du modèle de la dysconnectivité.

**Mots-clés :** troubles du spectre autistique • symptômes • connectivité • neuroimagerie

#### Abstract

*Neuropsychological studies in Autism Spectrum Disorders (ASD) report a dissociation between preserved low-level processing and deficits in high-level processing in various cognitive domains. This pattern suggests a lack of integration of information between posterior brain areas associated to sensory processing, and anterior brain areas, especially frontal, which are specialized in complex processing. The integration of information between different brain areas refers to anatomical connectivity, but also functional and effective connectivity, observed during a given task. The disconnection model in autism provides an explanation of these deficits and proposes a rostro-caudal and inter-hemispheric under-connectivity, generating a deficit in the integration of information by anterior brain areas, while preserved capacities rely on over-connectivity within posterior brain areas. In this review, we present recent brain imaging data which may help to understand behavioral impairments in autism. Anatomical*

and functional MRI studies suggest that disorders of language and communication are mainly associated with rostral-caudal under-connectivity and behavioral disorders with subcortical over-connectivity. These results are confirmed by another imaging technique, electroencephalography (EEG), and by pathological studies which show the limits of this disconnection model.

**Key-words:** autism spectrum disorder • symptomatology • connectivity • neuroimaging

## ■ Introduction

L'autisme est un trouble durable du développement de l'enfant qui se manifeste, dès la petite enfance, par trois types de perturbations : des altérations de la communication verbale et non verbale, des altérations des interactions sociales réciproques et des comportements et intérêts restreints et stéréotypés. Pour rendre compte de sa variabilité, le DSM-V utilise les termes de « troubles du spectre autistique » (TSA), dont la prévalence globale est estimée à 1/150 enfants selon la Haute Autorité de santé (HAS). Le diagnostic de l'autisme est clinique, les principaux outils diagnostiques utilisés sont l'ADI (*Autism Diagnostic Interview*), entretien semi-structuré avec les parents, et l'ADOS (*Autism Diagnostic Observation Schedule*), échelle d'observation de l'enfant dans une situation standardisée de jeu.

Les facteurs de risque, génétiques ou environnementaux, associés à l'autisme ont le point commun d'avoir un effet sur le développement et la maturation cérébrale précoces, susceptibles d'altérer le développement de la connectivité cérébrale. Cohen [1] propose ainsi un modèle étiopathologique de l'autisme qui englobe le développement du cerveau au niveau intra-utérin et post-natal précoce, avec en particulier toutes les réorganisations de l'architecture du cerveau, aboutissant à une trajectoire neuro-développementale altérée.

Les théories cognitives de l'autisme, comme le déficit de théorie de l'esprit, le défaut de cohérence centrale, le dysfonctionnement exécutif, et le modèle de traitement des informations complexes, vont toutes dans le sens d'un défaut d'intégration de l'information, entre les aires corticales de bas niveau, postérieures, qui permettent un traitement sensoriel et perceptif élémentaire, et les aires corticales de haut niveau, frontales et antérieures, engagées dans le traitement cognitif complexe.

Le traitement de l'information nécessite que l'information soit intégrée entre des régions cérébrales spécialisées, et l'on nomme connectivité l'ensemble de ces liens anatomiques, fonctionnels, et effectifs [2]. Cette connectivité s'exerce à trois niveaux de contrôle : à l'échelle microscopique des neurones, à l'échelle mésoscopique des mini-colonnes de neurones regroupées en macro-colonnes, et à l'échelle macroscopique des régions cérébrales interconnectées par les faisceaux de substance blanche.

La connectivité anatomique ou structurale entre régions cérébrales repose sur les faisceaux de substance blanche. L'imagerie par tenseur de diffusion (ou ITD) permet

d'évaluer cette connectivité anatomique : la fraction d'anisotropie (FA), le coefficient de diffusivité apparente (ADC), la diffusivité moyenne, radiale, et longitudinale caractérisent la diffusion des molécules d'eau, donc renseignent sur la qualité de la microstructure des fibres blanches. Enfin, la tractographie utilise des algorithmes de suivi de fibres pour reconstruire le trajet d'un faisceau de fibres nerveuses sur toute sa longueur. Lors du développement typique de la substance blanche, la densité des gaines de myéline s'accroît, et les fibres se réorganisent, aboutissant à une augmentation de la FA (diffusion anisotropique) et une diminution de la diffusivité. Au contraire, lorsque la substance blanche est immature ou altérée, la FA reste basse, et les paramètres de diffusivité élevés.

L'organisation de la connectivité débute lors de la période anténatale, pendant la neurogenèse (production et différenciation de cellules nerveuses), l'hodogenèse (formation des faisceaux d'association dont le corps calleux), et la synaptogenèse (qui permet la maturation corticale locale). Le développement des réseaux cérébraux se poursuit en post-natal selon les principes de ségrégation (connexion à courte distance diminuée) et d'intégration (connexion à longue distance augmentée), grâce à des événements progressifs (myélinisation, arborisations atonales terminales, formation de synapses) et des événements régressifs (élagage d'axones collatéraux, élagage synaptique). Trois principes fonctionnels sous-tendent les interactions entre connectivités anatomique, fonctionnelle, et effective. Le principe de *ségrégation fonctionnelle* est lié à l'existence de régions cyto-architectoniques différentes (aires de Brodman). Le principe de *spécialisation fonctionnelle* sous-entend que ces différentes régions ont aussi des rôles fonctionnels différents (ex : l'homunculus de Penfield). L'interaction entre ces régions cérébrales spécialisées définit le principe d'*intégration fonctionnelle*, au sein de réseaux fonctionnels cérébraux.

Lorsque l'activité de deux régions cérébrales est connectée dans le temps, l'activité est dite synchronisée, et l'on suppose qu'elles participent ensemble au traitement de l'information. Les mesures en IRM fonctionnelle (IRMf), EEG et MEG, de connectivité fonctionnelle estiment cette synchronisation, et la connectivité effective décrit l'influence qu'une région cérébrale exerce sur une autre. La connectivité fonctionnelle est estimée, soit lors de tâches cognitives, soit au repos, pour évaluer le réseau au repos.

La connectivité inter-hémisphérique est supportée en grande partie par les fibres homotopiques du corps calleux, tandis que la connectivité antéro-postérieure est supportée



par les fibres hétérotopiques du corps calleux et les faisceaux d'association. Cette connectivité à longue distance est altérée dans l'autisme. La taille du corps calleux est en effet globalement réduite [3], avec un effet qui décroît graduellement de la partie antérieure à la partie postérieure, et maximale dans la région antérieure (genou). Le lien entre des anomalies structurelles et fonctionnelles apparaît clairement dans l'étude de Just *et al.* [4], montrant dans une tâche de mémoire de travail, que la réduction de taille du genou du corps calleux est corrélée à la sous-connectivité fonctionnelle entre les aires frontales et pariétales, mais aussi à la sévérité de l'autisme mesurée par l'ADOS.

La première étude de connectivité dans l'autisme a maintenant 10 ans. Nous proposons ici une revue de la littérature concernant la connectivité cérébrale dans l'autisme, et les liens avec les trois types de signes cliniques de ce trouble (figure 1).

### ■ Altérations de la communication verbale et non verbale

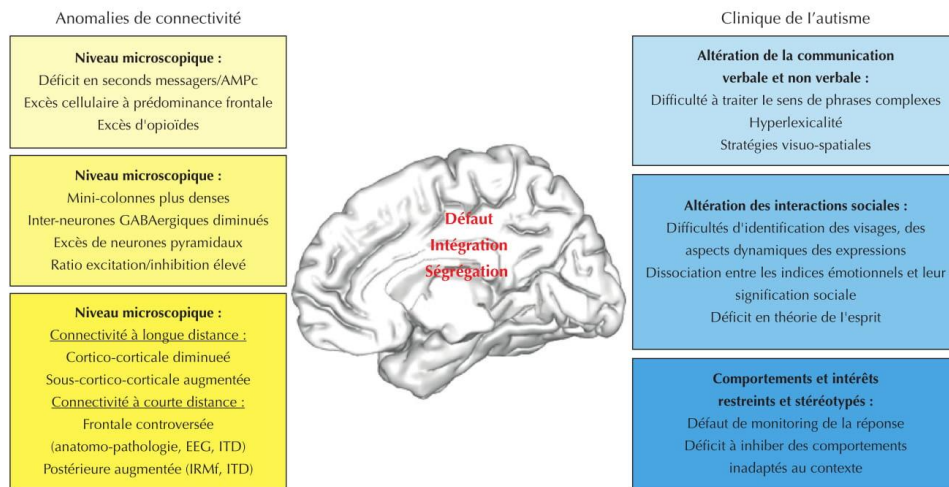
L'altération qualitative de la communication peut concerner un retard ou une absence complète du langage oral sans compensation par le geste ou la mimique, une incapacité à engager ou à maintenir une conversation, c'est-à-dire un échange réciproque avec d'autres personnes. Lorsqu'il se développe, le langage se caracté-

rise par de nombreuses particularités : écholalie, inversion pronominale, incapacité à utiliser des termes abstraits, mots détournés de leur sens habituel, stéréotypies ou idiosyncrasies de mots ou de phrases. Les modes de communication non verbale sont aussi limités, que ce soit pour comprendre autrui (mimiques, sourires, gestes) ou pour aider à l'expression : pointage proto-déclaratif, expressions corporelles émotionnelles.

### ■ Connectivité anatomique et langage

Historiquement, la description des bases cérébrales du langage a permis l'identification de l'aire de Broca (*pars opercularis* et *pars triangularis* du gyrus frontal inférieur), qui intervient dans la production du langage, et l'aire de Wernicke (tiers postérieur du gyrus temporal supérieur) engagée dans sa compréhension. Chez des personnes neuro-typiques droitières, la spécialisation hémisphérique gauche du langage génère une asymétrie de volume des faisceaux arqués, le faisceau arqué gauche étant plus volumineux. Dans l'autisme, les résultats sont hétérogènes.

Chez des adolescents avec autisme de haut niveau, cette asymétrie de volume est conservée [5], mais la FA basse et les mesures de diffusivité augmentées suggèrent une altération de la microstructure du faisceau arqué. Ces anomalies sont peu latéralisées, ce qui remet en cause la spécialisation langagière du faisceau arqué gauche dans l'autisme. Par ailleurs, chez des enfants de 6 à 9 ans avec autisme et déficit complet du langage [6], la mesure des volumes



**Figure 1.** Les anomalies de connectivité à l'échelle micro, méso, et macroscopique, génèrent un défaut d'intégration et de ségrégation de l'information, entre les aires cérébrales antérieures et notamment frontales engagées dans les processus de haut niveau, et les aires cérébrales postérieures permettant le traitement sensoriel élémentaire. Les déficits en communication et en interactions sociales résulteraient d'une sous-connectivité antéro-postérieure, tandis que les comportements et intérêts restreints et stéréotypés seraient secondaires à une sur-connectivité sous-cortico-corticale.

des faisceaux arqués montre une asymétrie en faveur du faisceau arqué droit. Ainsi, certaines capacités de langage préservées dans l'autisme pourraient reposer sur un traitement perceptif et spatial, sous la dépendance de régions cérébrales droites [7, 8].

### ■ Étude du langage en connectivité fonctionnelle

Dans une étude princeps, Just *et al.* [9] ont testé la compréhension de phrases lues, en IRM fonctionnelle. La difficulté des patients à traiter le sens des phrases complexes correspondrait à l'hypoactivation de l'aire de Broca et en particulier de la *pars triangularis*, aire qui intervient normalement dans de nombreux processus intégratifs permettant la compréhension de phrases (tels que le traitement syntaxique, sémantique, et la mémoire de travail), qui intègrent le sens des mots individuels dans le contexte cohérent d'une phrase. L'hyper-lexicalité ou traitement excessif des mots individuels, de même que le traitement inhabituel des mots dans l'autisme, correspondraient à l'activation augmentée de l'aire de Wernicke, aire qui permet normalement le traitement lexical et la compréhension des mots constituant une phrase. Le degré de connectivité fonctionnelle entre plusieurs paires de régions d'intérêt montre un schéma de connectivité fonctionnelle similaire dans les groupes autisme et neuro-typique, mais globalement diminué dans l'autisme entre les régions frontales et postérieures, en particulier entre les aires de Broca et de Wernicke, ce qui expliquerait l'activation différente de ces deux aires.

Cette étude a permis à ses auteurs de formuler la première théorie de la sous-connectivité : les fonctions cognitives (langage, communication, interactions sociales...) qui dépendent de la coordination de régions cérébrales frontales et postérieures, sont altérées dans l'autisme. Les tâches cognitives de haut niveau sont d'autant plus affectées que la demande de coordination entre aires cérébrales pour traiter l'information augmente. En même temps que cette sous-connectivité, Just et ses collaborateurs suggèrent l'existence d'une sur-connectivité à courte distance, postérieure, qui permettrait l'expression de certaines capacités exceptionnelles dans l'autisme, les îlots de compétences, moins dépendants des centres intégratifs frontaux.

### ■ Utilisation atypique de stratégies visuo-spatiales dans le traitement du langage

La compréhension du langage dans l'autisme s'appuierait davantage sur des stratégies visuo-spatiales, dépendantes des régions cérébrales postérieures, au détriment de stratégies purement linguistiques. Cette hypothèse a été étayée avec un paradigme original comparant la lecture de phrases avec une imagerie mentale importante (exemple « le nombre huit quand il est tourné à 90 degrés ressemble à une paire de lunettes ») à des phrases comprenant peu d'imagerie mentale. Les auteurs, Kana *et al.* [10], ont de fait identifié une activation plus importante des régions pariétales gauches (sillon intra-pariétal) et

occipitales (gyrus lingual), aires normalement associées à l'imagerie mentale, dans les deux types de phrases. Ce schéma d'activation serait sous-tendu par une sous-connectivité fronto-pariétale, et correspondrait à un défaut d'intégration du langage à l'image mentale qui lui est associée.

Ce recours aux processus visuels dans le traitement du langage fait discuter une stratégie cognitive, comme le suggère l'utilisation accrue de l'imagerie mentale, ou une adaptation physiopathologique, comme une sur-connectivité locale. Des mesures de connectivité effective dans une épreuve de catégorisation sémantique de mots [11] tendent à confirmer cette première hypothèse. Les auteurs ont montré une hyper-activation du cortex visuel extra-strié droit, associée à une sur-connectivité de cette région avec l'aire de Broca, en désaccord avec la théorie de la sous-connectivité. Les analyses de connectivité effective ont montré que le cortex extra-strié droit fait partie intégrante du circuit du langage, suggérant que le traitement visuel n'est pas isolé, mais interactif avec le traitement des informations sémantiques par les régions frontales.

### ■ Aspect développemental des troubles du langage

L'étude du développement du langage chez des tout-petits à haut risque d'autisme ou avec autisme permet de rechercher des marqueurs précoces de dysconnectivité, puisque les troubles du langage font partie des signes cliniques les plus précoces.

Dans ce sens, une anomalie de connectivité du faisceau arqué pourrait représenter un biomarqueur homogène de la dysconnectivité dans l'autisme. Lors d'un enregistrement EEG de repos, chez une large cohorte de 430 enfants de 2 à 12 ans avec autisme et présentant un retard intellectuel, Duffy *et al.* [7] ont identifié un facteur de connectivité consistant dans le groupe autisme, quel que soit l'âge. Ils montrent une diminution de la synchronisation dans la gamme de fréquence *béta* (24 Hz) dans l'hémisphère gauche, entre les régions temporale antérieure et frontale. Cette sous-connectivité fronto-temporale gauche refléterait une connectivité anatomique réduite du faisceau arqué gauche, et sa consistance dans la population d'étude pourrait ainsi constituer un marqueur fiable de la dysconnectivité dans l'autisme.

Chez de plus jeunes enfants, âgés de 1 à 3 ans ½ et à haut risque d'autisme ou avec autisme, il existe des anomalies de la connectivité inter-hémisphérique, non retrouvées chez des enfants du même âge souffrant d'un retard de langage [12]. En utilisant un protocole d'IRMf d'écoute de mots et de sons pendant le sommeil, les auteurs ont mis en évidence, dans le groupe autisme, une synchronisation inter-hémisphérique diminuée, entre les gyri frontaux inférieurs droit et gauche, et entre les gyri temporaux supérieurs droit et gauche, deux aires associées à la production et à la compréhension du langage. Ces résultats suggèrent un défaut précoce dans la mise en place de la connectivité des aires cérébrales du langage. De plus, les auteurs montrent

un déficit de synchronisation inter-hémisphérique temporel très précoce, dès l'âge de 12 à 24 mois, qui serait un marqueur physiopathologique spécifique de l'autisme.

Les capacités de langage préservées se développeraient grâce au raisonnement visuo-spatial, dépendant des régions hémisphériques droites et postérieures. Chez des personnes neuro-typiques, le développement normal du langage et des capacités visuelles s'accompagne d'une latéralisation gauche et droite de l'activité cérébrale, respectivement. Kikuchi *et al.* [8] ont comparé les capacités de raisonnement visuel et de lecture, chez des enfants avec autisme de 5 à 7 ans ½, au cours d'un enregistrement en MEG. Ils montrent que le raisonnement visuel s'associe à une synchronisation au sein de l'hémisphère droit, dans la gamme de fréquence gamma, entre les lobes pariétal et temporal, et que les capacités de lecture préservées s'associent à la même synchronisation pariéto-temporale droite, et dans la même gamme de fréquence.

Ces schémas de sous-connectivité à longue distance et de sur-connectivité locale postérieure pourraient ainsi sous-tendre les particularités du langage dans l'autisme.

## ■ Altérations des interactions sociales réciproques

Ces altérations concernent quatre domaines. Il peut s'agir d'une absence d'interaction *via* le contact visuel, l'expression faciale, ou les attitudes corporelles. Le déficit des interactions sociales peut se présenter sous la forme d'une incapacité à développer des relations avec les pairs. La réponse aux émotions d'autrui peut faire défaut, de même que le manque de modulation du comportement en fonction du contexte social et émotionnel. Enfin, les personnes avec autisme peuvent ne pas partager d'intérêt, plaisir, ou succès avec les autres.

## ■ Connectivité anatomique du cerveau social

Les régions cérébrales engagées dans les habiletés sociales forment le « cerveau social ». Rechercher des anomalies anatomiques spécifiques peut sembler limité, tant les régions cérébrales du « cerveau social » sont largement distribuées. Toutefois, plusieurs études en IRM structurale et ITD ont identifié des anomalies qui peuvent avoir une influence sur le fonctionnement de ces réseaux.

La méta-analyse de Frazier *et al.* [3], citée précédemment, a montré que la réduction de taille du corps calleux dans l'autisme prédomine dans le genou, qui contient les fibres reliant les régions motrices supplémentaires et pré-motrices, connectées au réseau des neurones miroirs. L'atrophie du genou du corps calleux suggère que l'information sortant des neurones miroirs (*output*) est réduite, ce qui expliquerait les déficits observés en théorie de l'esprit. De même, Ameis *et al.* [13] ont identifié en ITD, chez des enfants avec autisme, des anomalies de

diffusivité au niveau du faisceau unciné droit et du faisceau longitudinal inférieur droit, pouvant interrompre la connectivité du circuit fronto-temporo-occipital, qui joue un rôle dans le traitement des informations sociales et émotionnelles. Le faisceau unciné relie les structures du lobe temporal interne (dont l'amygdale et l'hippocampe) au cortex orbito-frontal et insulaire, et donc permet l'intégration de l'information entre les processus émotionnels et cognitifs. Le faisceau longitudinal inférieur, étendu du cortex occipital aux lobes temporaux permet la connectivité entre le sillon temporal supérieur engagé dans le traitement des mouvements corporels et du regard, l'aire fusiforme des visages, et l'amygdale. Ces résultats d'imagerie anatomique suggèrent des altérations des faisceaux à longue distance, limitant l'intégration de l'information à la fois au niveau des entrées (*input*) et des sorties (*output*) des différentes aires du cerveau social.

## ■ Connectivité fonctionnelle dans le traitement des visages

Deux circuits interconnectés permettent le traitement des visages. Le circuit sous-cortical (colliculus supérieur, pulvinar, amygdale) permet la détection des visages, et module le traitement du circuit cortical, engagé dans l'identification des visages (gyrus fusiforme latéral – ou aire fusiforme des visages – et gyrus occipital inférieur), l'expression et les émotions faciales (amygdale, cortex orbito-frontal, cortex sensori-moteur), et la direction du regard (sillon temporal supérieur, gyrus temporal supérieur). Ce réseau cérébral associé à l'identification des visages [14] apparaît plus limité dans l'autisme, et se caractérise par une interruption de la connectivité entre les structures corticales, dont l'aire fusiforme des visages, et les structures sous-corticales. Une interruption du circuit sous-cortical du traitement des visages pourrait être une des causes du déficit social de l'autisme.

Une attention particulière peut être portée au traitement du regard, qui contient à la fois des informations émotionnelles et sociales. Le déficit dans le traitement du regard pourrait être lié à une dissociation, entre un processus inefficace de facilitation par des indices émotionnels (*via* l'amygdale), et une sur-attribution de la saillance des stimuli (traités par l'insula et le thalamus). Avec un paradigme isolant l'attention portée à la direction du regard, Murphy *et al.* [15] ont ainsi identifié une sous-connectivité entre l'amygdale (activée lors du traitement émotionnel des visages) et un réseau incluant le sillon temporal supérieur (activé lors du traitement du regard), le cortex cingulaire (activé lors de l'analyse du contenu émotionnel), l'insula et le thalamus (qui permettraient d'identifier les informations saillantes de ces stimuli).

## ■ Connectivité fonctionnelle dans le traitement des expressions émotionnelles

La mimique, c'est-à-dire l'ensemble des expressions du visage et des expressions du regard, renseigne sur les

émotions et les intentions d'autrui, dont la compréhension engage le système des neurones miroirs. Ce système de correspondance entre observation et exécution par le sujet permettrait la compréhension automatique des actions et des intentions d'autrui, et donc l'imitation. De concert avec l'activité des centres limbiques, ce système permettrait également la compréhension des états émotionnels. Le système des neurones miroirs se localise d'une part au niveau frontal, dans la *pars opercularis* du gyrus frontal inférieur (poGFI) et du cortex pré-moteur ventral adjacent, et d'autre part au niveau pariétal dans la partie rostrale du lobule pariétal inférieur.

La difficulté des patients à identifier les expressions du visage pourrait être liée à leur aspect dynamique, dans les conditions écologiques. Le réseau associé au traitement d'expressions faciales dynamiques recrute le cortex visuel primaire (V1) et le gyrus temporal moyen (GTM) puis les neurones miroirs (poGFI), permettant ainsi la représentation motrice et l'imitation de ces expressions [16]. En réponse à des expressions faciales dynamiques vs statiques, la connectivité effective de l'axe V1 ↔ GTM ↔ poGFI augmente chez des personnes neuro-typiques, mais pas ou peu dans l'autisme, ce qui génère ainsi un défaut d'intégration de l'information par les neurones miroirs.

En plus de cette difficulté à traiter les aspects dynamiques des expressions, il existerait un défaut de traitement des stimuli émotionnels et d'association avec leur signification sociale [17], limitant la reconnaissance des émotions par les personnes avec autisme. La visualisation d'expressions faciales dynamiques de joie ou de colère génère, chez des personnes neuro-typiques, un réseau de connectivité effective de l'amygdale vers le cortex pré-frontal, puis vers le sillon temporal supérieur (STS) et le gyrus frontal. L'interaction entre ces régions suggère que les informations émotionnelles sont d'abord intégrées au sein des régions préfrontales, qui permettraient la comparaison de ces informations émotionnelles avec les informations contenues en mémoire à long terme. L'interaction fonctionnelle des régions préfrontales avec le STS et le gyrus frontal activés lors du traitement des visages permettrait alors l'interprétation des émotions observées. Dans l'autisme, il existerait un défaut de traitement automatique des stimuli émotionnels par l'amygdale associé à un défaut d'interprétation des informations émotionnelles par les régions préfrontales, en lien avec une connectivité diminuée de l'axe amygdale – cortex préfrontal. Ces déficits seraient compensés par des processus attentionnels supérieurs : la connectivité augmentée de l'axe cortex préfrontal – gyrus fusiforme permettrait de maintenir une attention soutenue sur la recherche d'informations émotionnelles par le gyrus fusiforme.

Ces défauts de connectivité au sein du réseau du traitement des visages suggèrent un défaut d'intégration des informations émotionnelles et sociales. Si cette capacité d'intégration de l'information peut être estimée en IRMf par la connectivité fonctionnelle positive (régions cérébrales fortement connectées entre elles à un instant

donné), d'autres méthodes de calcul permettent d'évaluer la ségrégation fonctionnelle, en mesurant la connectivité fonctionnelle négative (régions cérébrales non connectées, au même instant). Grâce à ces méthodes de calcul, Rudie *et al.* [18] ont mis en évidence dans le réseau fonctionnel du traitement des visages, un défaut d'intégration et de ségrégation de l'information de l'amygdale et de la région des neurones miroirs, suggérant que ce réseau est peu efficace dans une tâche de traitement des expressions faciales émotionnelles.

### ■ Connectivité fonctionnelle et théorie de l'esprit des patients avec autisme

La théorie de l'esprit est étudiée au travers de tâches d'attribution d'états mentaux utilisant des images, des histoires, ou des animations. Une première étude [19] a comparé les activations et la connectivité cérébrales lors de la lecture de phrases requérant de faire des inférences, identifiant une sous-connectivité entre les aires frontales et temporo-pariétales droites habituellement impliquées dans la théorie de l'esprit, ainsi qu'entre ces aires et les régions hémisphériques gauches du traitement du langage. Ces schémas de connectivité s'associent à des activations hémisphériques droites supplémentaires, suggérant que les aires du langage de l'hémisphère gauche ne sont pas suffisantes pour la compréhension des phrases, et nécessitent un recrutement additionnel des aires hémisphériques droites homologues. Par ailleurs, en testant la capacité de participants avec autisme à faire des inférences sur des figures géométriques en mouvement, Kana *et al.* [20] ont montré que le déficit en théorie de l'esprit pouvait résulter d'un défaut d'intégration des informations sociales par les aires frontales du réseau sous-tendant la théorie de l'esprit. Les auteurs ont de fait mis en évidence une hypo-activation de ces régions frontales, associée à une hyper-activation du STS. La sous-connectivité fronto-temporale pourrait refléter un défaut d'intégration des informations sociales entre ces deux aires, et l'hyper-activation du STS, un processus de compensation.

Le STS, en particulier sa partie postérieure et dans l'hémisphère droit, est normalement activé lors du traitement du mouvement biologique, comme la direction du regard, les expressions faciales et les mouvements corporels. Le STS, largement interconnecté avec les autres structures du « cerveau social », permettrait à des stades précoces du développement un traitement préférentiel des stimuli sociaux élémentaires, permettant *in fine* le développement des interactions sociales. Selon Zilbovicius *et al.* (voir [21], pour revue), des anomalies développementales précoces du STS pourraient générer un développement anormal de la connectivité entre les différentes structures du « cerveau social », depuis le défaut précoce de contact visuel jusqu'aux déficits sociaux de l'autisme.

En outre, les résultats comportementaux souvent comparables aux sujets contrôles dans les études suggèrent des mécanismes de compensation, comme

une sur-connectivité au sein des régions postérieures ou sous-corticales, ou l'utilisation de stratégies cognitives différentes.

## ■ Comportements et intérêts restreints et stéréotypes

Ce troisième volet de la triade autistique s'exprime de manière hétérogène. Il peut s'agir d'une préoccupation marquée pour un ou plusieurs centres d'intérêts, d'une adhésion apparemment compulsive à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels, de maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs, ou encore d'une attention pour certaines parties d'un objet ou des éléments non fonctionnels d'un jeu (chez les enfants).

Des études réalisées chez l'animal et chez l'homme ont permis l'identification de circuits cortico-striataux, qui jouent un rôle dans la sélection et le contrôle d'un comportement moteur, cognitif, ou motivationnel dirigé vers un but. Toute interruption entre les ganglions de la base et les structures cérébrales, qui constituent ces circuits, génère un feed-back cortical dysfonctionnel, résultant en une répétition inadéquate d'un geste, une incapacité à changer de comportement, ou une facilitation de certains comportements inappropriés. L'atteinte de ces circuits n'est pas spécifique de l'autisme, et se retrouve dans de multiples troubles neuropsychiatriques : troubles obsessionnels compulsifs, syndrome de Gilles de la Tourette, maladie de Huntington, maladie de Parkinson. Trois circuits sont décrits : le circuit sensori-moteur (desservant les cortex moteur et pré-moteur), impliqué dans les stéréotypies motrices ; le circuit associatif (desservant le cortex préfrontal dorso-latéral), impliqué dans l'impulsivité et la rigidité ; enfin, le circuit limbique (desservant les cortex cingulaire antérieur et orbito-frontal), impliqué dans les aspects motivationnels du contrôle comportemental comme les obsessions et compulsions.

Aucune méthodologie ne permet l'étude directe des anomalies comportementales de l'autisme, l'exploration de ces circuits s'appuie nécessairement sur des méthodologies indirectes. L'étude des saccades oculaires a conduit Minshew *et al.* [22] à considérer l'autisme comme lié à un dysfonctionnement des lobes frontaux, hypothèse formulée dès 1978 par Damasio et Maurer. De fait, Minshew *et al.* ont montré que les personnes avec autisme exécutent correctement les saccades oculaires visuellement guidées, dont la coordination est assurée par le cervelet, en revanche font des erreurs lors des saccades mémorisées et des anti-saccades, comme les patients frontaux.

Dans cette perspective, Takkar *et al.* [23] ont étudié l'activation et la micro-structure du cortex cingulaire antérieur au cours d'un paradigme de saccades et d'anti-saccades, en IRMf et ITD dans l'autisme. Le cortex cingulaire antérieur permet le monitoring de la réponse, c'est-à-dire l'évaluation des conséquences d'un comportement, ce qui permet d'ajuster le comportement en fonction

de ses résultats, afin d'en optimiser les conséquences. L'activation du cortex cingulaire antérieur droit est identique pour des anti-saccades correctes ou incorrectes. Cette activation augmentée du cortex cingulaire antérieur lors des anti-saccades correctes peut être interprétée comme la perception d'une erreur, ce qui va déclencher des tentatives répétées de correction. L'analyse de la micro-structure de la substance blanche en ITD montre de plus des anomalies de la substance blanche périphérique au cortex cingulaire antérieur droit, suggérant une dysconnexion anatomique de cette aire avec le reste du cortex. Ces résultats supportent l'hypothèse d'un défaut de monitoring de la réponse dans l'autisme, qui contribuerait à des comportements en lien avec le stimulus, c'est-à-dire à des comportements répétitifs.

Le monitoring de la réponse fait partie des fonctions exécutives, terme qui désigne des processus cognitifs de haut niveau, qui permettent un comportement flexible et adapté au contexte, et qui seraient altérés dans l'autisme (hypothèse du dysfonctionnement exécutif). Les personnes avec autisme montrent de fait une perturbation de l'inhibition, révélée par une incapacité à inhiber des comportements inappropriés au contexte. L'étude de l'inhibition de la réponse, par un paradigme de go/no-go [24], montre ainsi une sous-connectivité entre le réseau d'inhibition comportant le cortex cingulaire et l'insula, et le réseau stratégique ou exécutif qui englobe les régions préfrontale et pariétale. Ce schéma de connectivité suggère que le contrôle de l'inhibition serait plus stratégique, et non automatique.

Si les études de connectivité cérébrale dans des épreuves de langage ou de cognition sociale montrent une connectivité cortico-corticale réduite entre des aires cérébrales éloignées, en accord avec la théorie de la sous-connectivité, des paradigmes explorant la connectivité des noyaux gris centraux montrent en revanche une sur-connectivité de ces structures sous-corticales avec le cortex cérébral. Cette connectivité sous-corticale augmentée participerait aux troubles comportementaux de l'autisme.

Ainsi, dans une tâche de coordination oculomotrice [25], les analyses de connectivité fonctionnelle du groupe contrôle mettent en évidence des circuits associés au noyau caudé : circuits moteur et oculomoteur, associatif, limbique. La connectivité fonctionnelle cortico-corticale au sein de ces circuits apparaît moins prononcée ou absente dans le groupe autisme, en accord avec la théorie de la sous-connectivité. En revanche, il existe une connectivité augmentée entre le noyau caudé et les aires prémotrice et péri-centrale habituellement engagées dans la planification de l'action et la coordination motrice, qui pourrait ainsi sous-tendre les comportements stéréotypés et les déficits exécutifs.

## ■ La connectivité au repos

Pendant le repos, les analyses de connectivité fonctionnelle identifient un ensemble de « réseaux au repos » (*Resting State Networks*). Parmi ces réseaux, il existe un « réseau cérébral par défaut » (*Default Mode Network*), qui se désactive lorsqu'un sujet réalise une tâche, et qui

correspondrait à la connectivité intrinsèque du cerveau. Dans l'autisme, l'étude de ce « réseau par défaut » en IRMf a montré une sous-connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et le gyrus frontal supérieur, associée à une sur-connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et à la fois le lobe temporal droit et le gyrus para-hippocampique droit [26]. De manière intéressante, cette sous-connectivité, prédominante dans les régions antérieures, est corrélée au déficit en interactions sociales, tandis que la sur-connectivité, montrée dans les régions postérieures, est corrélée avec l'intensité des troubles comportementaux. Cette sur-connectivité serait soit la cause, c'est-à-dire qu'elle pourrait sous-tendre ces anomalies comportementales, soit la conséquence, et refléterait alors la manifestation neurale de l'effort constant à contrôler ces comportements.

L'estimation de la connectivité fonctionnelle au repos en rapport avec les noyaux gris centraux, en particulier du striatum, montre une sur-connectivité sous-corticale. Cette connectivité sous-cortico-corticale augmentée refléterait un développement atypique de la connectivité, qui compenserait la sous-connectivité cortico-corticale. Di Martino *et al.* [27] ont ainsi mis en évidence une sur-connectivité du striatum à l'état de repos avec les structures corticales (gyrus temporal supérieur droit, cortex limbique et associatif), corrélée positivement à l'intensité de comportements restreints et répétitifs.

### ■ Particularité des troubles de la mémoire épisodique

La mémoire permet l'acquisition d'habiletés, de connaissances sur soi-même et le monde extérieur, et structure la vie psychique de tout individu. En ce sens, les troubles de la mémoire déclarative et non déclarative dans l'autisme apparaissent comme le point de convergence des troubles du langage, des interactions sociales, et du comportement. En particulier, la manière dont est perçu le monde et dont un sujet agit sur le monde va modifier la formation des souvenirs et en conséquence, sa mémoire épisodique [28].

Initialement, Boucher et Warrington [29] ont comparé les déficits mnésiques de l'autisme à ceux observés dans l'amnésie hippocampique, hypothèse appuyée par des études montrant une dissociation entre des performances en rappel libre et en reconnaissance altérées, un rappel indicé intact, et des études anatomo-pathologiques identifiant des atteintes majeures de l'hippocampe. Les difficultés en mémoire épisodique pourraient être liées à des stratégies d'encodage et d'organisation de l'information à mémoriser peu efficaces, tandis que le stockage et la récupération de l'information seraient préservés. Boucher *et al.* [30] proposent une explication de ces troubles mnésiques en lien avec l'hypothèse de la dysconnectivité. Une dysconnexion entre les aires sensorielles primaires pariéto-occipitales et les aires associatives frontales, pourrait expliquer les stra-

tégies d'encodage et d'organisation déficitaires. Il pourrait également s'agir d'une dysconnexion des aires normalement engagées dans la récupération épisodique, comme le cortex préfrontal médian, l'hippocampe, ou le cortex pariétal postérieur.

Partant de l'hypothèse que les fonctions cérébrales reposent sur la coordination d'assemblées neuronales appelées « modules », Shi *et al.* [31] ont identifié en ITD dans l'autisme un module exécutif/sensori-moteur, un module pour le traitement spatial et auditif, et un module de la mémoire épisodique et la conscience de soi. En particulier, le troisième module, permettant la conscience de soi et la mémoire épisodique, présente une connectivité intra et inter-modulaire augmentée par rapport aux deux autres. Ce schéma de connectivité pourrait expliquer plusieurs traits cognitifs, comme les déficits en mémoire épisodique et de l'empathie, et les intérêts autocentrés.

## ■ Hypothèses physiopathologiques

### ■ Anomalies à l'échelle microscopique

Par analogie avec le syndrome de l'X fragile, première cause d'autisme syndromique, plusieurs auteurs ont proposé un déficit dans la cascade de l'AMP cyclique. L'adénosine monophosphate cyclique, ou AMPc, agit en tant que second messenger, qui permet la transduction intracellulaire du signal des neurotransmetteurs. La théorie de l'excès d'opioïdes irait dans le même sens, en proposant que l'excès d'opioïdes endogènes ou de substances opioïde-like diminuerait la synthèse d'AMPc par l'adénylate cyclase [32].

Certaines anomalies cellulaires, comme une densité neuronale anormalement importante, ou des cellules grises ectopiques, suggèrent un défaut dans la migration neurale, aboutissant à la mise en place d'une connectivité basique prénatale altérée. L'observation, dans les années 1990, d'un « syndrome fœtal des anticonvulsivants » associé à des traits autistiques et sa réplique dans des études chez l'animal, ont permis à Makram *et al.* [33] de décrire des microcircuits corticaux hyperfonctionnels, caractérisés par une hyper-réactivité et une hyper-plasticité. La théorie du « monde intense » suppose qu'un fonctionnement cérébral augmenté est au cœur de l'autisme, générant une perception, une attention, et des capacités mnésiques augmentées. L'environnement est alors perçu par les patients comme trop intense et aversif, ce qui conduit aux symptômes autistiques du retrait social et communicationnel.

### ■ Anomalies à l'échelle mésoscopique

La connectivité à l'échelle mésoscopique est sous-tendue par les mini-colonnes, constituées de neurones de projections pyramidaux excitateurs, et d'inter-neurones GABAergiques inhibiteurs qui modulent les *inputs* et *outputs* pyramidaux. Plusieurs études suggèrent que

des anomalies des mini-colonnes génèrent une hyperexcitabilité corticale, à prédominance frontale.

Plusieurs auteurs ont rapporté, dans des études post-mortem, des altérations cellulaires contrastées, mais siégeant davantage dans le lobe frontal. D'autres études, rétrospectives, ont montré un périmètre crânien élevé chez des enfants en bas âge ultérieurement diagnostiqués avec autisme. Sur ces arguments, Courchesne *et al.* [34] ont développé l'hypothèse d'un excès de neurones pyramidaux dans les cortex frontal et temporal, où la surcroissance apparaît maximale. Cette trajectoire développementale expliquerait pourquoi les premiers signes d'autisme apparaissent avant deux ans : c'est durant cette période que la formation du circuit neural des régions antérieures est la plus importante, mais aussi la plus vulnérable. Cet excès cellulaire et de connexions à courte distance générerait un cortex hyperexcitable et peu synchronisé, ce qui limiterait l'émergence des capacités de haut niveau, et interromprait la formation de connexions à longue distance. En imagerie, seule une étude en EEG montrant une cohérence *thêta* élevée dans les régions frontales [35], et une étude en ITD [31] montrant des connexions augmentées entre plusieurs régions du lobe frontal, appuient cette hypothèse de sur-connectivité locale frontale [34].

Les études anatomo-pathologiques confortent cette hypothèse d'une stimulation pyramidale excessive, en montrant des mini-colonnes réduites en taille mais augmentées en nombre [35]. La réduction de taille des mini-colonnes va diminuer le nombre et l'inhibition des inter-neurones GABAergiques, ce qui secondairement, va affecter la quantité ou la qualité du flux exciteur entre les mini colonnes. L'excès relatif de neurones pyramidaux va alors générer une excitabilité excessive et moins contrôlée, entravant le traitement de l'information.

### ■ Connectivité anatomique

Plusieurs auteurs ont rapporté des anomalies de volume du corps calleux [3], et des anomalies micro-structurelles des faisceaux d'association en ITD, qui sous-tendraient le déficit de connectivité anatomique à longue distance, inter-hémisphérique et antéro-postérieure. À courte distance, la connectivité est assurée par les fibres arquées ou fibres U, dont l'analyse en tractographie révèle des altérations étendues dans les lobes frontaux, temporaux et pariétaux bilatéraux [36].

Ces déficits de connectivité, tant anatomique que fonctionnelle, sont localisés préférentiellement dans la partie antérieure du cerveau. Plusieurs études permettent de retracer l'origine de ces anomalies développementales.

Chez de jeunes enfants avec autisme, âgés de 5 ans, Sundaram *et al.* [37] ont mis en évidence, en ITD, des atteintes sélectives des fibres d'associations à courte et longue distance des lobes frontaux. Plus précocement, des altérations de la substance blanche frontale ont été repérées par Ben Bashat *et al.* [38] en ITD chez des tout-petits avec autisme (1,8-3,3 ans), montrant une FA augmentée sélecti-

vement dans le lobe frontal et la partie antérieure du corps calleux. L'élévation de la FA chez des tout-petits (< 3 ans) avec autisme, suivie d'une diminution, va dans le sens d'une maturation anormalement précoce de la substance blanche, suivie d'une altération. L'atteinte précoce de la microstructure du genou du corps calleux serait le point de départ du déficit en théorie de l'esprit, argument déjà évoqué par Frazier *et al.* [3]. Ces atteintes frontales précoces seraient un marqueur pathognomonique de l'autisme, puisqu'elles ne sont pas retrouvées chez des enfants en bas âge avec troubles du développement non autistique.

### ■ Modèle de dysconnectivité : l'hypothèse de Kana *et al.* (2011)

De nombreuses études en IRMf montrent une connectivité réduite entre les régions frontales et postérieures dans des tâches de compréhension du langage, d'interactions sociales, de contrôle cognitif, de mémoire de travail, et de traitement visuo-spatial. Le réseau par défaut apparaît globalement sous-connecté, avec des résultats de connectivité sous-corticale hétérogènes. La littérature en EEG ou en MEG sur la connectivité fonctionnelle dans l'autisme est en revanche peu étendue. Plusieurs études ont montré une cohérence de la bande gamma (40 Hz) réduite à courte distance lors du traitement visuel ou auditif, évoquant un *binding* perceptif altéré. De même, à l'état de repos, la cohérence  $\alpha$  (8-10 Hz) s'avère réduite au sein des régions frontales, et entre les régions frontales et postérieures, suggérant une connectivité fonctionnelle faible du lobe frontal avec le reste du cortex, en accord avec la théorie de la sous-connectivité [39].

Kana *et al.* [40] ont fait évoluer le modèle initial de sous-connectivité au profit d'une « connectivité corticale interrompue », postulant que la sous-connectivité se manifeste dans les connexions à longue distance, et s'exprime dans les fonctions cognitives et sociales complexes et non dans les tâches perceptives de bas niveau, et que la sur-connectivité des aires postérieures représente un processus de compensation.

En faveur de cette sur-connectivité postérieure, Samson et Mottron, dans une méta-analyse [41] d'études en imagerie d'activation, montrent que les personnes avec autisme ont plus d'activité dans les régions corticales postérieures (temporales, pariétales, occipitales) et moins d'activité dans les régions corticales frontales. Ils postulent l'existence d'une connectivité locale augmentée qui se développerait en même temps que la connectivité à longue distance diminuée. Cette sur-connectivité postérieure serait un processus de compensation, permettant une utilisation préférentielle des voies visuelles pour le traitement de l'information.

### ■ Le modèle de la dysconnectivité : pertinent mais insuffisant

Le modèle de la dysconnectivité dans l'autisme s'appuie sur un défaut de l'intégration de l'information secondaire à

des troubles de la connectivité cérébrale. Nous présentons ici plusieurs limites à ce modèle.

Premièrement, la comparaison entre l'agénésie du corps calleux partielle ou complète et l'autisme fait ressortir un même modèle de dysconnectivité inter-hémisphérique. Toutefois, en fractionnant la triade autistique, il apparaît que seuls les déficits sociaux de l'autisme se recoupent avec les troubles de l'agénésie du corps calleux. Le modèle de la sous-connectivité à longue distance n'est sans doute pas suffisant pour expliquer entièrement la triade autistique. Seuls les déficits sociaux de l'autisme pourraient être sous-tendus par cette connectivité atypique, des atypies neuronales supplémentaires sont nécessaires pour expliquer l'ensemble des troubles.

Deuxièmement, l'hétérogénéité interindividuelle importante de l'autisme pourrait être sous-tendue par une génétique et un substrat neural spécifique à chaque patient. Hasson *et al.* [42] ont mis en évidence que l'expression de cette hétérogénéité structurale s'exprime dans le cortex entier de personnes avec autisme. Les auteurs ont analysé les profils d'activation cérébrale en IRMf, lors du visionnage répété d'une séquence de film audio-visuel. Ces stimuli évoquent une réponse corticale très consistante dans le groupe contrôle, en revanche cette réponse corticale dans l'autisme est atypique et montre une grande variabilité interindividuelle. De plus, la présentation répétée du film génère une réponse unique et hautement répliquée pour chaque participant autiste. Cette réponse idiosyncrasique pourrait émerger de stratégies individuelles, mais surtout de réseaux de connectivité locale spécifiques à chaque patient. Par ailleurs, la population évaluée dans les études de connectivité comprend souvent des personnes avec autisme de haut niveau ou syndrome d'Asperger, et les résultats ne sont pas forcément extrapolables à l'ensemble des TSA, en particulier avec autisme dit « de bas niveau ».

Troisièmement, l'hypothèse d'un traitement atypique de l'information dans l'autisme repose sur un défaut d'intégration de l'information entre les aires cérébrales, mais n'examine pas si la spécialisation fonctionnelle des aires corticales est identique à celle de sujets neuro-typiques. La dysconnectivité ne semble pas pathomonique de l'autisme mais existe aussi dans de nombreux troubles neuropsychiatriques. Alternativement, les différences de développement neurobiologique des aires cérébrales génèrent un traitement de l'information altéré, dont la dysconnectivité est la manifestation. Ce déficit neurobiologique initial s'associe à des comportements précocement altérés, générant eux-mêmes des troubles de rétroaction, d'où un cycle cerveau-comportement-cerveau qui aboutit finalement à une spécialisation fonctionnelle atypique des aires cérébrales. Par exemple, le défaut d'attention conjointe, précoce, conduirait au final, au déficit en théorie de l'esprit.

Quatrièmement, la sous-connectivité à longue distance est imputée à des anomalies des faisceaux d'association dont le corps calleux, mais il est peu fait référence aux noyaux gris centraux. La fonction générale de ces structures sous-corticales est d'acheminer l'information depuis des zones corticales distribuées jusqu'aux lobes frontaux, et cette fonction pourrait être perturbée dans l'autisme. La sous-connectivité cortico-corticale serait ainsi compensée par une connectivité sous-cortico-corticale hyper-fonctionnelle, les boucles cortico-thalamo-corticales servant alors de connexions cortico-corticales indirectes.

## Conclusion

Les études de connectivité cérébrale dans les TSA, depuis la formulation initiale de la théorie de la dysconnectivité en 2004, apportent des résultats hétérogènes, mais unanimes quant à un traitement de l'information atypique.

Les études anatomo-pathologiques suggèrent que les connexions anatomiques sont augmentées au sein du lobe frontal, tandis que les études en IRM fonctionnelle tendent à montrer le contraire. Cette différence pourrait être secondaire à un trouble développemental de la mise en place de la connectivité dans l'autisme, et à une hétérogénéité des résultats en fonction de l'âge.

Les études en IRMf proposent, de manière relativement cohérente, un réseau de connectivité marqué par une sous-connectivité à longue distance, antéro-postérieure, associée à une sur-connectivité locale à prédominance postérieure, qui serait une compensation physiopathologique. Les résultats en EEG et MEG, à l'état de repos, identifient une synchronisation à longue distance généralement diminuée, avec des résultats à courte distance variables en fonction des gammes de fréquence.

Les déficits en communication et interactions sociales seraient ainsi l'expression d'un défaut global d'intégration de l'information au sein des réseaux cérébraux spécialisés, tandis que la connectivité sous-corticale augmentée sous-tendrait les troubles comportementaux. Ce schéma de connectivité suppose un trouble du développement cérébral précoce, associant une dysconnexion des aires associatives frontales à une connectivité augmentée des noyaux gris centraux.

Permettre un recrutement efficace de ce réseau à longue distance, en mobilisant des capacités normalement sous-tendues par des régions cérébrales antérieures, pourrait constituer un moyen d'intervention thérapeutique ■

## Liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.



## Références

1. Cohen D. Controverses actuelles dans le champ de l'autisme. Recent controversies in Autism Spectrum Disorder. *AMP* 2012; 170: 517-25.
2. Friston KJ. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis. *Hum Brain Map* 1994; 2: 56-78.
3. Frazier TW, Hardan AY. A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 935-41.
4. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, et al. Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an FMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex* 2007; 17: 951-61.
5. Fletcher PT, Whitaker RT, Tao R. Microstructural connectivity of the arcuate fasciculus in adolescents with high-functioning autism. *Neuroimage* 2010; 51: 1117-25.
6. Wan CY, Marchina S, Norton A, Schlaug G. Atypical hemispheric asymmetry in the arcuate fasciculus of completely nonverbal children with autism. *Ann N Y Acad Sci* 2012; 1252: 332-7.
7. Dufly FH, Als H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Medicine* 2012; 10: 64-82.
8. Kikuchi M, Shitamichi K, Yoshimura Y, et al. Altered brain connectivity in 3-to 7-year-old children with autism spectrum disorder. *NeuroImage: Clinical* 2013; 2: 394-401.
9. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ. Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 2004; 127: 1811-21.
10. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, et al. Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain* 2006; 129: 2484-93.
11. Shen MD, Shih P, Öttl B, et al. Atypical lexicosemantic function of extrastriate cortex in autism spectrum disorder: evidence from functional and effective connectivity. *Neuroimage* 2012; 62: 1780-91.
12. Dinstein I, Pierce K, Eyer L, et al. Disrupted neural synchronization in toddlers with autism. *Neuron* 2011; 70: 1218-25.
13. Ameis SH, Fan J, Rockel C, et al. Impaired structural connectivity of socio-emotional circuits in autism spectrum disorders: a diffusion tensor imaging study. *PLoS One* 2011; 6: e28044.
14. Kleinhans NM, Muller RA, Cohen DN, et al. Atypical functional lateralization of language in autism spectrum disorders. *Brain Res* 2008; 1221: 115-25.
15. Murphy ER, Foss-Feig J, Kenworthy L, et al. Atypical Functional Connectivity of the Amygdala in Childhood Autism Spectrum Disorders during Spontaneous Attention to Eye-Gaze. *Autism Res Treat* 2012; 2012: 652408.
16. Sato W, Toichi M, Uono S. Atypical recognition of dynamic changes in facial expressions in autism spectrum disorders. *Res Aut Spectr Disord* 2013; 7: 906-12.
17. Wicker B, Fonlupt P, Hubert B, et al. Abnormal cerebral effective connectivity during explicit emotional processing in adults with autism spectrum disorder. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2008; 3: 135-43.
18. Rudie JD, Shehzad Z, Hernandez LM, et al. Reduced functional integration and segregation of distributed neural systems underlying social and emotional information processing in autism spectrum disorders. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1025-37.
19. Masson RA, Williams DL, Kana RK, et al. Theory of mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia* 2008; 46: 269-80.
20. Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, et al. Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci* 2009; 4: 135-52.
21. Saitovitch A, Bargiacchi A, Chabane N, et al. Social cognition and the superior temporal sulcus: implications in autism. *Rev Neurol* 2012; 168: 762-70.
22. Minshew NJ, Luna B, Sweeney JA. Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 1999; 52: 917-22.
23. Thakkar KN, Polli FE, Joseph RM, et al. Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders. *Brain* 2008; 131: 2464-78.
24. Kana RK, Keller TA, Minshew NJ, et al. Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 198-206.
25. Turner KC, Frost L, Linsenbardt D, et al. Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism. *Behav and Brain Funct* 2006; 2: 34.
26. Monk CS, Peltier SJ, Wiggins JL, et al. Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage* 2009; 47: 764-72.
27. Di Martino A, Kelly C, Grzadzinski R, et al. Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 847-56.
28. Bowler DM. La mémoire des autistes: une clé potentielle pour une meilleure compréhension de leurs difficultés sociocognitives? *Rev neuropsychol* 2014; 5: 233-4.
29. Boucher J, Warrington EK. Memory deficits in early infantile autism: some similarities to the amnesic syndrome. *Br J Psychiatry* 1970; 67: 73-87.
30. Boucher J, Mayes A, Bigham S. Memory in autistic spectrum disorder. *Psychol Bull* 2012; 138: 458-96.
31. Shi F, Wang L, Peng Z, et al. Altered modular organization of structural cortical networks in children with autism. *PLoS One* 2013; 8: e63131.
32. Kelley DJ, Bhattacharyya A, Lahvis GP, et al. The cyclic AMP phenotype of fragile X and autism. *Neurosci Biobehav Rev* 2008; 32: 1533-43.
33. Markram K, Markram H. The Intense World Theory – A Unifying Theory of the Neurobiology of Autism. *Front Hum Neurosci* 2010; 4: 224.
34. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al. Mapping early brain development in autism. *Neuron* 2007; 56: 399-413.
35. Casanova MF, van Kooten IA, Switala AE, et al. Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol* 2006; 112: 287-303.
36. Shukla DK, Keehna B, Smyliea DM, et al. Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia* 2011; 49: 1378-82.
37. Sundaram SK, Kumar A, Makki M, et al. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex* 2008; 18: 2659-65.
38. Ben Bashat, D. Abnormal developmental trajectories of white matter in autism: the contribution of MRI. In: Eapen V. *Autism – A Neurodevelopmental Journey from Genes to Behavior*. Rijeka: InTech 2011, 1-24.
39. Murias M, Webb SJ, Greenson J, et al. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 270-3.
40. Kana RK, Libero LE, Moore MS. Disrupted cortical connectivity theory as an explanatory model for autism spectrum disorders. *Phys Life Rev* 2011; 8: 410-37.
41. Samson F, Mottron L, Soulières I, et al. Enhanced visual functioning in autism: An ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33: 1553-81.
42. Hasson U, Avidan G, Gelbard H, et al. Shared and idiosyncratic cortical activation patterns in autism revealed under continuous real-life viewing conditions. *Autism Res* 2009; 2: 220-31.

## Études comportementale et électrophysiologique de la mémoire dans les troubles du spectre de l'autisme

**RESUME.** La mémoire est une fonction cognitive majeure, support de nos souvenirs personnels, et permettant les apprentissages et les résultats académiques. Son étude dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA) est principalement comportementales et peu imagerie, avec une hétérogénéité de résultats et certain domaines peu explorés. Dans cette perspective, nous présentons dans cette thèse les résultats d'une méta-analyse de la mémoire dans les TSA, des résultats comportementaux en mémoire prospective *event-based*, et des données préliminaires en électroencéphalographie (EEG). Les résultats de la méta-analyse suggèrent des difficultés globales en mémoire dans les TSA, mais des performances d'autant meilleures que les tâches mnésiques ont un chevauchement important avec le système de mémoire sémantique : mémoire épisodique, matériel verbal, récupération avec support (rappel indicé, reconnaissance). Nous identifions des difficultés en mémoire prospective *event-based*, et des stratégies de compensation de nature verbale. L'étude des potentiels évoqués de la tâche en EEG suggère des difficultés en mémoire associative visuel pouvant résulter d'une diminution de l'intégration précoce des informations perceptuelles visuelles et sémantiques. Ces résultats suggèrent des difficultés mnésiques dans certains domaines, pouvant s'intégrer au modèle de la sous-connectivité dans les TSA. La mise en évidence de compétences mnésiques préservées est un élément important, pouvant s'associer, sur le plan cognitif, à un chevauchement plus important avec le système de mémoire sémantique, et sur le plan physiologique, à des réseaux de connectivité préservée.

**ABSTRACT.** Memory is a main cognitive function, supporting our personal memories and enabling learning and academic results. Its study in autism spectrum disorder (ASD) is mainly behavioral, with heterogeneous results or underexplored domains. In this perspective, we present in this thesis the results of a meta-analysis of memory in ASD, behavioral results on event-based prospective memory, and preliminary results in electroencephalography (EEG). Results of the meta-analysis suggest overall difficulties in memory in ASD, but higher performance when greater overlap between the memory tasks and the semantic memory system, i.e. episodic memory, verbal material, supported retrieval (cued recall, recognition). We identify difficulties in event-based prospective memory, and verbal compensatory strategies. Study of Event Related Potentials in the EEG task suggests difficulties in visual associative memory that may result from a diminution in the early integration of perceptual visual and semantic information. Together, these results suggest some memory difficulties that may result from under-connectivity in ASD. By contrast, preserved memory domains are important, and may be associated on the cognitive level, with a greater overlap of the memory tasks with the semantic memory system, and on the physiological level, with networks of preserved connectivity.