



HAL
open science

Exploration neurodéveloppementale de la prédiction somatosensorielle chez l'enfant d'âge préscolaire et le nouveau-né prématuré

Anne-Lise Marais

► **To cite this version:**

Anne-Lise Marais. Exploration neurodéveloppementale de la prédiction somatosensorielle chez l'enfant d'âge préscolaire et le nouveau-né prématuré. Psychologie. Normandie Université, 2023. Français. NNT : 2023NORMC030 . tel-04402770

HAL Id: tel-04402770

<https://theses.hal.science/tel-04402770>

Submitted on 18 Jan 2024

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



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité **PSYCHOLOGIE**

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Exploration neurodéveloppementale de la prédiction somatosensorielle chez l'enfant d'âge préscolaire et le nouveau-né prématuré

Présentée et soutenue par
ANNE LISE MARAIS

**Thèse soutenue le 08/12/2023
devant le jury composé de**

MME SAHAR MOGHIMI	Chercheur HDR, UNIVERSITE AMIENS PICARDIE JULES VERNE	Rapporteur du jury
M. OLIVIER PASCALIS	Directeur de recherche au CNRS, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES	Rapporteur du jury
MME GHISLAINE DEHAENE-LAMBERTZ	Directrice de recherche, NEUROSPIN	Membre du jury
M. THOMAS HINAULT	Chargé de recherche Inserm HDR, Université de Caen Normandie	Membre du jury
MME NADÈGE ROCHE LABARBE	Maître de conférences, Université de Caen Normandie	Membre du jury
M. BERNARD GUILLOIS	Professeur émérite, CHU de Caen	Président du jury

Thèse dirigée par NADEGE ROCHE LABARBE (Mobilités : vieillissement, pathologie, santé - COMETE)



Normande de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

Exploration neurodéveloppementale de la prédiction
somatosensorielle chez l'enfant d'âge préscolaire et le nouveau-né
prématuré

Anne-Lise Marais

“So, I guess the only thing that actually stays the same
is that things are always changing.”

The Change Constant, The Big Bang Theory, season 12, episode 23

Avant-propos

Un avant-propos permet de décrire les conditions dans lesquelles un ouvrage a été écrit. Il permet d'exposer ses intentions et l'origine de l'ouvrage, mais aussi de poser un cadre un peu plus personnel notamment pour un ouvrage théorique tel que celui-ci.

A tout juste 20 ans, je rentre en Master 1 de psychologie de l'éducation. Je n'ai pas envie de devenir psychologue mais je ne sais pas du tout ce que je veux faire non plus. L'aspect clinique (fondamental) de la psychologie m'échappe, je veux plus de théorie. Mais le Master délivre le titre alors, il faut que je m'y colle. Je fais deux stages cette année-là, qui se passe mal, vraiment mal. Je comprends parfaitement la théorie de la psychologie, mais je suis bien incapable de l'appliquer. Ma soutenance de stage est désastreuse (merci Victoria !). Je perds confiance en moi, je suis refusée là où je voulais aller, je dois faire un métier que je ne veux pas faire et en plus ça se passe mal.

En master 2, je cherche une thèse. Un jour Anthony me dit que les résultats des attributions des financements ANR sont sortis et que je n'ai qu'à regarder si quelque chose me plaît. Cette année-là, Nadège a obtenu son financement ANR, inscrit dans le cadre des plans autisme. Je la contacte aussitôt et elle accepte de me donner un entretien. Tous les morceaux s'imbriquent. En parallèle, je suis bien décidée à en découdre avec le métier de psychologue. Je veux y arriver et je ne veux pas rester sur un échec. Je suis très tôt prise en stage dans une unité d'enseignement maternelle qui accueille six enfants ayant un trouble du spectre de l'autisme de trois à six ans. C'est une révélation, j'adore les défis que posent ce trouble et j'adore cette tranche d'âge. Deux personnes ont contribué de façon majeure à mon évolution (professionnelle et personnelle) et à mon épanouissement. D'un côté il y a Sarah Rombaut, ma maître de stage de master 2. Elle m'a fait confiance très rapidement et contrairement à mes autres expériences, elle m'a considéré comme une psychologue en devenir, pas comme une étudiante. Ces deux paramètres ont tout changé pour moi. Je me sentais valorisée, jamais jugée, confiante et elle me donnait la sensation que mon avis comptait et qu'il était valide. De plus j'admire sa façon de travailler, son regard et sa compréhension du développement de l'enfant. Elle m'a aidé à faire naître la psychologue que je suis, à travailler sur mes savoir-être, à prendre une position juste. Je lui suis infiniment reconnaissante de tout ce qu'elle m'a apporté. Et bien sûr, toute l'équipe de mon lieu de stage était vraiment super. La deuxième personne qui a grandement contribué à mon évolution est Enguerrand Lemenand, mon superviseur durant mon master. Quand mes stages se passaient mal, quand ça s'effondrait un peu autour de moi, quand je ne savais plus à qui m'adresser pour devenir une bonne psychologue, il était là pour moi. Il m'a beaucoup aidé à m'apaiser et à trouver mon chemin. Je lui ai régulièrement envoyé des pavés de mails avec toutes les choses qui se passaient mal, je l'ai eu longtemps au téléphone pour toutes ces difficultés. Il a été un excellent superviseur. Avec ces deux personnes à mes côtés, j'ai obtenu mon titre de psychologue, et j'ai été major de promotion. Autant dire que je suis passée de rien à tout. Pour l'anecdote, j'ai dit que je n'utiliserai jamais mon titre puisque je souhaitais faire de la recherche, mais j'ai pourtant continué à exercer durant ma thèse et la psychologie me sert toujours autant dans la recherche.

En parallèle de ces aventures, une toute autre chose m'attend, le concours pour obtenir un financement de thèse. Je passe le concours de l'école doctorale et je le sens bien. Nadège m'a fait passé l'oral plusieurs fois, je me suis entraînée, je suis convaincue que ça va être facile. Qui dit 2020, dit visioconférence. La première partie, où je déroule mon texte se passe sans accroc, mais la phase de question c'est autre chose. « Qu'est ce que vous faites si un nourrisson décède durant votre passation ? », « Comment vous allez convaincre les parents de participer à une telle étude ? ». Je me sens pâlir, mais je tente de répondre du mieux que je peux. Visiblement ça a fonctionné ! Je rate un appel de Nadège, mais elle me laisse un message me disant que je suis classée quatrième et que je suis donc admise !!! Le doctorat commence dans deux mois et demi. Mais est ce que j'ai la moindre idée de ce qu'est un doctorat ? Je sais que j'y suis pour trois ans, que je vais faire de la recherche, je connais mon thème pour l'avoir travaillé en master, mais en fait je n'ai aucune idée de l'éventail de possibilités qu'offre cette formation.

On est en octobre 2020, Nadège me choisit la meilleure place dans le bureau des doctorants et je commence mon travail. Ma première année est en dents de scie. Covid, pas covid, confinée, pas confinée, j'habite à Paris la plupart du temps, je n'ai pas accès au laboratoire pour travailler sur mon protocole, je lis des articles, je lis beaucoup. Mais ça rempli pas un doctorat. Je décide de faire de la vulgarisation scientifique, je participe à une dizaine de projets de vulgarisation qui me permettent de faire autre chose que lire. Je vais dans les écoles, j'écris des articles, je fais des vidéos et des interviews. En parallèle j'essaye de faire avancer le développement du protocole. Ma vie personnelle est assez chaotique, c'est difficile de tout conjuguer. L'été 2021 est un nouvel essor. Je commence à voyager seule, à vivre seule, à penser plus sérieusement à mon avenir et à ce que je suis en train de faire. Je prends des décisions importantes pour moi-même qui ont leur lot de conséquences sur mon doctorat. Et surtout je rencontre des nouvelles personnes (Jérémy, Emma et Marc ♥) qui changent mes deux années suivantes. Ma deuxième année de thèse n'a rien à voir avec la première, j'investis de nouvelles compétences : la programmation, le travail d'équipe, le prétraitement de données, etc. On commence les recrutements sur les trois projets. Quel changement ! C'est un gros soulagement de voir que ça avance. On a aujourd'hui une centaine de participants donc j'apprends très vite à gérer de nombreuses données, à être rigoureuse, ce qui fait qu'aujourd'hui Python et Matlab sont des amis proches. J'adore ma deuxième année, elle est le signe d'un renouveau personnel et professionnel, le début d'une nouvelle ère. Je commence ma troisième année avec deux objectifs principaux en tête, devenir une professionnelle de l'analyse de données et choisir ce que je veux faire de mon avenir. J'apprends à analyser des données de bien des façons, j'expérimente mes langages de programmation, je retourne mon cerveau dans tous les sens. Je trouve cette partie du travail particulièrement stimulante mais aussi plus difficile que ce que j'avais fait jusque-là. Ma troisième année se résume à travailler, travailler et travailler. Commencer trois projets c'est bien, mais les terminer c'est mieux ! Je mange des analyses et des statistiques matin, midi et soir et la nuit je rêve d'analyse en composante principale. Je me réveille et mes premiers mots sont « Mais en fait quand tu fais une régression linéaire... » (ça a fait un heureux).

A l'heure où j'écris ces lignes, je dois rendre ma thèse et je n'ai pas encore choisi ce que je veux faire de mon avenir, mais j'y ai beaucoup travaillé. Partir à OHBM au Canada a été une étape importante puisque je me sentais suffisamment compétente pour échanger avec d'autres chercheurs mais surtout, c'était la première fois que j'avais envie de quitter mon projet pour aller travailler sur d'autres. J'ai adoré mes trois ans de doctorat, j'ai adoré ce projet, maintenant

il est temps de terminer ce chapitre. Alors quoi de mieux que les vacances d'été pour tourner la page ? En fait j'ai plutôt écrit des pages puisque je suis passée à l'avant dernière étape du doctorat : écrire la thèse. Je pensais que ça allait être un exercice pénible. Il se trouve que j'ai commencé à écrire ma thèse en 2022, des petits morceaux regroupés dans un fichier qui m'ont été bien utiles. Ça a été la meilleure décision de ces trois années. J'ai bien aimé écrire, même si c'était un peu long, ça me permet de mettre un point final à ce parcours. Aujourd'hui, je mets le point final à ce manuscrit. Je sens que je suis prête. Je n'ai qu'une hâte, c'est de soutenir cette thèse dans moins de deux mois. J'ai déjà hâte de partager avec tout le monde les fruits de ces trois ans, j'ai hâte d'en discuter avec d'autres chercheurs.

Cher lecteur, je te souhaite autant de plaisir à lire cette thèse que j'ai eu de plaisir à la réaliser.

Remerciements

Je remercie Sahar Moghimi, Olivier Pascalis, Ghislaine Dehaene-Lambertz, Bernard Guillois et Thomas Hinault de me faire l'honneur de composer mon jury de thèse.

Je remercie chaleureusement Nadège Roche-Labarbe avec qui je travaille sur ce projet depuis la deuxième année de Master. Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir donné la chance de faire ce doctorat, décision qui a complètement changé ma vie. Merci de m'avoir laissé la liberté nécessaire pour que je forge mon âme de chercheuse et de m'aider à me recentrer quand je m'emballe. Merci notamment pour la qualité de tes nombreuses relectures et pour tout le travail accompli durant ces trois ans. On dit qu'il y a toujours un enfant spécial dans la fratrie, j'ai l'honneur d'être aussi le plus pailleté !

Je remercie Marie et Victoria avec qui on a travaillé sur les différents projets. Notre synergie nous a permis de faire grandir nos trois projets en même temps. On aura vécu toutes les galères (et tous les messages d'erreur) possibles et imaginables. Vous avez été un super soutien, je pars de cette équipe avec de très bons souvenirs.

Ma gratitude va à tous les enfants et tous les parents qui ont participé à nos études et à ceux qui vont continuer de l'enrichir. Et que serait DECODE sans les trois plus beaux enfants de cette recherche, Colin la célébrité universelle (et Antoine caché derrière lui), et Léon et Anatole qui ont sauvé ma première publication (et Vic et Jen par la même). Ces trois têtes d'anges sont affichées partout dans nos publications, posters et autres communications.

Je remercie les membres de COMETE. Ce laboratoire de recherche est un endroit accueillant et il était particulièrement agréable d'y faire sa thèse. C'est grâce à toutes les superbes personnes qui font vivre ce laboratoire. Merci particulièrement à Gaëlle pour son attention et sa bonté.

Merci aux incontournables (bientôt Dr.) Emma et (très bientôt Dr.) Marc avec qui nous avons fait les quatre cents coups comme des vrais « BB ». Nos bêtises nous ont permis de créer un jardin écologique pour des milliers d'étudiants (et peut être de casser le plafond quelque part dans le laboratoire). Jamais je n'aurais pu rêver de trouver de tels amis. Vous êtes incroyables, JTM ♥.

Merci à Elisa et Philippe. Il n'y a pas de mot pour remercier des personnes si importantes et si bienveillantes.

Quelques remerciements improbables : les tableaux blancs sur qui j'ai écrit mille idées mais aussi milles bêtises et surtout beaucoup de jeux pour le laboratoire, les pâtes au pesto cuisinées après des journées de programmation, mon vélo qui n'a jamais faibli, mon tour de cou sans qui j'aurais perdu ma carte du labo et la cinquantaine de boîtes de mouchoirs de la salle des doctorants dont j'ai dû consommer la moitié.

Merci à toutes les personnes que je n'ai pas citées, mes amis, mes collègues, les gestionnaires, les membres du CSI, les chercheurs que j'ai rencontrés, les organismes, les entreprises, les personnes qui ont contribué de près ou de loin à mon doctorat.

Enfin, merci à mon humain préféré. Pour tout. La vie est tellement plus belle à tes côtés.



Figure 0 : La team DECODE

Liste des publications et communications du travail de thèse

Publication

Marais, A-L. & Roche-Labarbe, N. (2023). *Predictive coding in early development: perspectives for neurodevelopmental disorders.* (en révision). Developmental review.

Marais, A-L., Dumont, V., Anquetil, M & Roche-Labarbe, N. (2024). *Somatosensory prediction in typical and atypical children.* (in preparation). eLife.

Marais, A-L., Dumont, V., Anquetil, A, Trentesaux, A-S. & Roche-Labarbe, N. (2024). (in preparation)

Communications orales

Marais, A-L., Anquetil, M., Dumont, V. & Roche-Labarbe, N. (2023). *Evoked brain responses to prediction in typical and atypical children from 2 to 6 years of age.* [Oral presentation]. SPNC, Caen, France.

Roche-Labarbe, N., Dumont, V., **Marais, A-L.,** Anquetil M. & Trentesaux, A-S. (2023). Top-down regulation of somatosensory processing in the premature neonate brain as an early marker of neurodevelopmental susceptibility. *Mapping the impact of early life adversity on sensory processing through the sensitive periods of infancy, adolescence, and pregnancy.* [Oral presentation]. Flux 2023, Santa Rosa, CA, United States.

Anquetil, M., **Marais, A-L.,** Dumont, V., Roche-Labarbe, N. & Rossi, S. (2023). *Executive Attention development and tactile Sensory Prediction: Perspectives for understanding Neurodevelopmental Disorders.* [Oral presentation]. 23rd Conference of the European Society for Cognitive Psychology, Porto, Portugal.

Dumont, V., **Marais, A-L.,** Anquetil, M., Trentesaux, A-S. et Roche-Labarbe, N. (2023). *Étude électroencéphalographique des capacités de régulation du traitement sensoriel dans la modalité tactile chez le nouveau-né prématuré : un marqueur néonatal pertinent du*

risque neurodéveloppemental ? [Oral presentation]. Journées Francophones de Recherche en Néonatalogie, Paris, France.

Anquetil, M., Dumont, V., **Marais, A-L.**, Roche-Labarbe, N. & Rossi, S. (2022). *Traitement de l'information sensorielle tactile et attention exécutive chez les enfants d'âge préscolaire aux profils développementaux variés.* [Oral presentation]. RIPSYDEVE, Montpellier, France.

Communications affichées

Marais, A-L., Anquetil, M., Dumont, V. & Roche-Labarbe, N. (2023). *Somatosensory prediction from birth to four years old in typical and atypical children.* [Poster presentation]. OHBM, Montréal, Canada. [10.13140/RG.2.2.22842.77761](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.22842.77761)

Marais, A-L., Dumont, V., Anquetil, M., Trentesaux, A-S. & Roche-Labarbe, N. (2023). *Evoked brain responses to repetition, deviance and omission of tactile stimuli in a sequence in premature neonates.* [Poster presentation]. Flux, Santa Rosa, CA, United States.

Marais, A-L., Anquetil, M., Dumont, V. & Roche-Labarbe, N. (2023). *Somatosensory prediction in typical children.* [Poster presentation]. JED, Rouen, France.

Marais, A-L., Anquetil, M., Dumont, V. & Roche-Labarbe, N. (2023). *Somatosensory prediction in typical children.* [Poster presentation]. JNRB, Caen, France.

Dumont, V., **Marais, A-L.**, Anquetil, M., Rossi, S., Trentesaux, A-S. & Roche-Labarbe, N. (2023). *Etude électroencéphalographique des capacités de régulation du traitement sensoriel dans la mosalité tactile chez le nouveau-né prématuré : un marqueur néonatal pertinent du risque neurodéveloppemental ?* [Poster presentation]. JFRN, Paris, France.

Dumont, V., **Marais, A-L.**, Anquetil, M., Rossi, S., Trentesaux, A-S. & Roche-Labarbe, N. (2023). *The study of brain tactile perception as neonatal precursors of neurodevelopment in preterm infants.* [Poster presentation]. JNRB, Caen, France. [10.13140/RG.2.2.24972.69764](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.24972.69764)

Anquetil, M., **Marais, A-L.**, Dumont, V., Roche-Labarbe, N., Rossi, S. (2023). *Tactile sensory prediction and executive attention development at preschool age: perspectives for*

- understanding neurodevelopmental disorders*. [Poster presentation]. JNRB, Caen, France.
- Marais, A-L.**, Anquetil, M., Dumont, V. & Roche-Labarbe, N. (2022). *Somatosensory prediction in preschool children: a preliminary ERP study*. [Poster presentation]. OHBM, Glasgow, United Kingdoms. [10.13140/RG.2.2.19413.29926](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.19413.29926)
- Marais, A-L.**, Anquetil, M., Dumont, V. & Roche-Labarbe, N. (2022). *Somatosensory prediction among preschooler children: a cross-sectional study*. [Poster presentation]. Flux, Paris, France. [10.13140/RG.2.2.12702.41289](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.12702.41289)
- Marais, A-L.**, Dumont, V., Anquetil, M. & Roche-Labarbe, N. (2022). *Simultaneous EEG-fNIRS to explore somatosensory prediction in the premature neonate brain*. [Poster presentation]. fNIRS 2022, Boston, MA, USA. [10.13140/RG.2.2.12566.01609](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.12566.01609)
- Anquetil, M., Dumont, V., **Marais, A-L.**, Roche-Labarbe, N. & Rossi, S. (2022). *Is tactile perception related with attention ?* [Poster presentation]. ESCOP, Lille, France.
- Dumont, V., **Marais, A-L.**, Anquetil, M., Rossi, S., Trentesaux, A-S. & Roche-Labarbe, N. (2022). *Investigating tactile processing precursors of cognitive development in the premature newborn brain*. [Poster presentation]. Flux, Paris, France.
- Anquetil, M., Dumont, V., **Marais, A-L.**, Roche-Labarbe, N. & Rossi, S. (2022). *Sensory prediction and repetition suppression in the tactile modality as early markers of executive attention development at preschool age*. [Poster presentation]. Flux, Paris, France.
- Dumont, V., **Marais, A-L.**, Anquetil, M., Rossi, S., Trentesaux, A-S. & Roche-Labarbe, N. (2022). *Précurseurs néonataux du neurodéveloppement : traitement somatosensoriel et cognitif des stimuli tactiles non douloureux dans le cerveau du nouveau-né prématuré avant l'âge équivalent du terme*. [Poster presentation]. JNRB, Rouen, France.
- Anquetil, M., Dumont, V., **Marais, A-L.**, Roche-Labarbe, N. & Rossi, S. (2022). *Is tactile sensory processing related to attention in preschool children ?*. [Poster presentation]. JNRB, Rouen, France.
- Marais, A-L.**, Dumont, V., Anquetil, M. & Roche-Labarbe, N. (2021). *Simultaneous EEG-fNIRS to explore sensory prediction as a screening tool for neurodevelopmental*

disorders. [Poster presentation]. CuttingEEG, Aix-en-Provence, France.
[10.13140/RG.2.2.11863.55205](https://doi.org/10.13140/RG.2.2.11863.55205)

Workshop

Marais, A-L. (2021-08-05). *Sensory prediction as a screening tool for neurodevelopmental disorders*. [Data blitz]. Hands-on fNIRS data analysis for fundamental, applied & clinical research, Tübingen, Germany.

Liste des activités connexes au travail de thèse

Vulgarisation scientifique

Articles

Toutain, M., & **Marais, A-L.** (2022). Le yoga modifie le cerveau et améliore la santé mentale. *The conversation*. <https://theconversation.com/le-yoga-modifie-le-cerveau-et-ameliore-la-sante-mentale-195064>

Anquetil, A., Dumont, V. & **Marais, A-L.** (2022) Le toucher c'est important pour grandir. *Kidi'science*. 27/04/2022. <https://kidiscience.cafe-sciences.org/articles/le-toucher-cest-important-pour-grandir/>

DECODE. (2021). Reportage « Quand le toucher éveille au monde ». *Inserm Magazine*. 51.

Videos

Anquetil, M. & **Marais, A-L.** (2021). Décodons l'attention à l'aide du toucher. Chercheurs, chercheuses, Le Dôme, Caen, France. <https://www.youtube.com/watch?v=9tSjJDPLEuM&t=418s>

Roche-Labarbe N., Dumont, V., **Marais, A-L.** & Anquetil, M. (2021). *Les câlins sont indispensables à la survie*. BRUT media (<https://www.brut.media/fr/health/les-calins-sont-indispensables-a-la-survie-b5972c13-a00d-4df2-aab8-841301060928>)

Ateliers

Anquetil, M. & **Marais, A-L.** (2022). Le toucher éveille au monde. *Chercheurs chercheuses*, France

Marais, A-L. (2021). A la découverte du cerveau. *Atelier des chercheurs*, France

Expositions

Decode (2021). Les jeunes neurones s'expriment. Exposition « Images de Sciences », Fête de la Science 2021, Caen, France.

Marais, A-L. (2021). Enregistrement de l'activité neuronale d'un enfant avec un encéphalogramme pour étudier le développement précoce à partir du toucher. Dessin exposé à l'Atrium de Rouen, France.

Fête de la science

Marais, A-L., Toutain, M., Lefort-Besnard, J., Kuldavletova, O., Attoh-Mensah, E., Milot, E., & Navarro-Morales, C. (2021). Escape Game de l'espace. Fête de la science. Caen, France.

Compétitions

Candidature de l'équipe DECODE au concours Têtes Chercheuses, prix Musée Schlumberger (2021). Projet PRESTON (PRÉdiction Sensorielle du Toucher chez le NOUveau-né), le Dôme, Caen.

Enseignement

2022-2023

Travaux dirigés de Licence 3 en psychologie du développement : « Approches contemporaines de la psychopathologie du développement » (64h).

2021-2022

Travaux dirigés de Licence 3 en psychologie du développement : « Approches contemporaines de la psychopathologie du développement » (64h).

Encadrement

Co-encadrement de deux CSI (Comité de suivi individuel) de doctorant en n-1, dont un étudiant international.

Autres activités durant la thèse

Vie du laboratoire

Marais, A-L., Milot, E., Toutain, M., Saliou, P. (2023). Appel à projet CVEC (projet par et pour les étudiants) pour la création d'un jardin collaboratif et écologique. Obtention de 34 005€ pour la mise en place de ce projet.

Sommaire

1. Introduction.....	1
2. Le codage prédictif	3
2.1. La théorie du codage prédictif	4
2.2. La suppression par répétition chez l'adulte sain	7
2.3. La prédiction sensorielle chez l'adulte sain	10
2.4. L'organisation hiérarchique des processus prédictifs	13
2.5. Le codage prédictif et l'attention	15
2.6. Perspectives dans l'étude des processus prédictifs	17
3. Le codage prédictif dans le chez l'enfant et le bébé	22
3.1. La théorie du codage prédictif dans le développement typique.....	22
3.2. La prédiction sensorielle chez le bébé au neurodéveloppement typique	23
3.3. La prédiction sensorielle chez l'enfant typique	26
3.4. Le codage prédictif et le trouble du spectre de l'autisme	29
3.5. Le codage prédictif et les autres troubles neurodéveloppementaux	31
4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement	34
4.1. Définition de la prématurité	34
4.2. Les enjeux de la prématurité	35
4.3. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle chez les nouveau-nés prématurés	40
5. Problématique	43
6. Contributions expérimentales	45
6.1. Étude 1 : processus de prédiction chez des enfants de deux à six ans typiques et à risque de TND.....	45
6.1.1. Objectifs.....	45

6.1.2.	Matériel et méthode	46
6.1.2.1.	Échantillon	46
6.1.2.2.	Le protocole expérimental	47
6.1.2.3.	Les évaluations psychomotrices	48
6.1.2.4.	Les questionnaires parentaux	50
6.1.2.5.	La stimulation tactile et le protocole de stimulation	53
6.1.2.6.	Acquisition et prétraitement de l'EEG.....	54
6.1.2.7.	Analyse et statistiques.....	55
6.1.2.7.1.	Analyse de l'EEG.....	55
6.1.2.7.2.	Analyse de l'EEG en fonction des tests psychologiques	57
6.1.2.7.3.	Statistiques	59
6.1.3.	Résultats des enfants typiques	59
6.1.3.1.	La prédiction sensorielle chez les enfants typiques	59
6.1.3.2.	Effet de l'âge sur la prédiction sensorielle.....	64
6.1.3.3.	Corrélations entre les réponses cérébrales et les composants principaux des tests psychologiques chez les enfants typiques	65
6.1.4.	Discussion des résultats des enfants typiques.....	66
6.1.5.	Résultats des enfants atypiques	69
6.1.5.1.	La prédiction sensorielle chez les enfants atypiques	69
6.1.5.2.	Comparaison des potentiels évoqués entre enfants typiques et atypiques	71
6.1.5.3.	Corrélations entre les réponses cérébrales et les réponses aux tests psychologiques chez les enfants atypiques	71
6.1.5.3.1.	Résultats des tests.....	71
6.1.5.3.2.	Résultats des corrélations	73
6.1.6.	Discussion des résultats des enfants atypiques.....	75
6.2.	Étude 2 : processus de prédiction chez des nouveau-nés prématurés	78
6.2.1.	Objectifs.....	78
6.2.2.	Matériel et méthode	79

6.2.2.1.	Échantillon	79
6.2.2.2.	Protocole d'acquisition	80
6.2.2.3.	Prétraitement de l'enregistrement EEG	82
6.2.2.4.	Analyse et statistiques	82
6.2.3.	Résultats.....	84
6.2.3.1.	Réponses cérébrales des nouveau-nés prématurés aux conditions testant la prédiction sensorielle.....	86
6.2.3.2.	Lien entre les variables physiologiques et les réponses cérébrales.....	89
6.2.3.2.1.	Corrélations	89
6.2.3.2.2.	Régressions.....	90
6.2.4.	Discussion.....	90
7.	Discussion générale et conclusion	96

Sommaire des figures

Figure 1 : Effet de répétition, traduit de Nordt et al. (2016).	9
Figure 2 : Modélisation du codage prédictif en neurosciences computationnelles, traduit de Friston, (2018).	18
Figure 3 : Un nouveau-né en couveuse en néonatalogie durant un enregistrement EEG de l'étude 2.	37
Figure 4 : Enfant portant le filet EEG.	46
Figure 5 : Enfant installé avant le début du protocole EEG.	47
Figure 6 : Subtest de la troisième échelle du MABC-2, sauter de tapis en tapis et marcher sur la pointe des pieds sur un ligne.	48
Figure 7 : Subtest de la deuxième échelle du MABC-2, attraper le sac.	48
Figure 8 : Subtests de la première échelle du MABC-2, mettre des pièces dans une tirelire, enfiler des perles et suivre un chemin.	48
Figure 9 : Enfant passant l'HTKS.	49
Figure 10 : Enfant passant le stroop animaux.	49
Figure 11 : Exemple d'item de la troisième planche du Stroop animaux.	49
Figure 12 : Matrice tactile taille enfant.	53
Figure 13 : Schéma de la séquence de stimulation tactile (protocole oddball-omission).	54
Figure 14 : Régions d'intérêt.	55
Figure 15 : Extraction des amplitudes et latences par sujet et par condition.	56
Figure 16 : Poids des échelles des questionnaires parentaux dans le composant principal de chaque ACP chez les enfants typiques.	58
Figure 17 : Poids des échelles des tests psychologiques dans le composant principal de chaque ACP chez les enfants de quatre ans, typiques et atypiques.	59
Figure 18 : Potentiels évoqués par les différentes conditions à deux, quatre et six ans chez les enfants typiques.	61
Figure 19 : Courbes des soustractions des conditions chez les enfants typiques.	62
Figure 20 : Amplitude des réponses cérébrales des enfants typiques.	63
Figure 21 : Comparaison des amplitudes des pics de réponses cérébrales des enfants typiques en fonction de l'âge.	64

Figure 22 : Corrélations entre les composants principaux des ACP et réponses cérébrales aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle chez les enfants typiques.....	65
Figure 23 : Topographie des réponses cérébrales à la déviance entre 350 et 450 ms poststimulation à deux et quatre ans.	67
Figure 24 : Grande moyenne des potentiels évoqués aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle chez les enfants atypiques de quatre ans.....	69
Figure 25 : Courbes des soustractions des conditions des enfants atypiques de quatre ans. ...	70
Figure 26 : Amplitude des pics d'activation cérébrales aux différentes conditions de la prédiction sensorielle chez les enfants atypiques.....	71
Figure 27 : Amplitudes et latences des réponses cérébrales des enfants de quatre typiques et atypiques aux différentes conditions de la prédiction sensorielle.....	71
Figure 28 : Comparaison des scores des enfants typiques et atypiques de quatre ans aux évaluations psychomotrices.....	72
Figure 29 : Comparaison des scores des enfants typiques et atypiques de quatre ans aux questionnaires parentaux.....	73
Figure 30: Corrélations entre les composants principaux des ACP et réponses cérébrales aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle chez les enfants de quatre ans typiques ou atypiques.....	74
Figure 31 : Nouveau-né portant le filet EEG et la matrice tactile sur l'avant-bras.	81
Figure 32 : Matrice tactile taille bébé.....	81
Figure 33 : Régions d'intérêt.	82
Figure 34 : Grande moyenne des potentiels évoqués des nouveau-nés aux différentes conditions de la prédiction sensorielle.....	84
Figure 35 : Courbe des soustractions des conditions chez les nouveau-nés prématurés.....	85
Figure 36 : Amplitudes des réponses cérébrales aux différentes conditions de la prédiction sensorielle en fonction du groupe de sévérité de la prématurité.	87
Figure 37 : Différences d'amplitude des réponses aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle en fonction du groupe de sévérité de la prématurité.	88
Figure 38 : Corrélations entre les variables cliniques et les réponses cérébrales à la prédiction sensorielle.....	89
Figure 39 : Le potentiel d'action (Figure extraite du livre Anatomie et physiologie humaine, (2019), Chapitre 11 Le système nerveux : notions de base, Zoom 11.5 La physiologie du neurone influencée par sa structure, page 473, édition Pearson, 11 ^e édition).....	106
Figure 40 : Calculer les SA, GA et AGc.	107

Figure 41 : Salle d'accueil des enfants.	109
Figure 42 : Pose du filet sur une enfant.....	109
Figure 43 : Cage de Faraday décorée.	109
Figure 44 : Photo d'un enfant prêt pour le test de perception tactile.....	109
Figure 45 : Exemple du questionnaire démographique.....	110
Figure 46 : Exemple d'items du profil sensoriel.....	110
Figure 47 : Exemple d'items de la BRIEF et de la BRIEF-P.	111
Figure 48 : Exemple d'items d'ESSENCE.....	111
Figure 49 : Exemple de sens de vibration des matrices (contrebalancé).	113
Figure 50 : Latences des réponses cérébrales des enfants typiques aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle en fonction de l'âge.	114
Figure 51 : Score au sous-échelles de la BRIEF en fonction de l'âge.....	114
Figure 52 : Comparaison des résultats des enfants typiques de quatre et six ans aux tests psychomoteurs.....	115
Figure 53 : Comparaison des résultats significatifs des enfants typiques aux questionnaires parentaux.	115
Figure 54 : Scores aux sous échelles du profil sensoriel de Dunn en fonction de l'âge.....	116
Figure 55 : Scores aux sous échelles d'ESSENCE en fonction de l'âge.....	116
Figure 56 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la suppression par répétition et la déviance, et le composant principal des ACP des questionnaires parentaux.	117
Figure 57 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la postomission et l'omission, et le composant principal des ACP des questionnaires parentaux.	118
Figure 58 : Latences des réponses cérébrales des enfants de quatre ans typiques et atypiques aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle.....	119
Figure 59 : Scores aux sous-échelles du MABC-2 en fonction du statut neurodéveloppemental.	119
Figure 60 : Scores aux sous-échelles de la BRIEF en fonction du statut neurodéveloppemental.	119
Figure 61 : Scores au profil sensoriel de Dunn en fonction du statut neurodéveloppemental.	120
Figure 62 : Scores aux sous-échelles d'ESSENCE en fonction du statut neurodéveloppemental.	

Figure 63 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la suppression par répétition et la déviance, et le composant principal des ACP des tests psychologiques en fonction du statut neurodéveloppemental.	121
Figure 64 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la postomission et l'omission, et le composant principal des ACP des tests psychologiques en fonction du statut neurodéveloppemental.	122
Figure 65 : Acquisition dans une chambre des soins intensifs.....	123
Figure 66 : Topographie de la réponse cérébrale moyenne des nouveau-nés prématurés à la stimulation standard au cours du temps.	124
Figure 68 : Corrélations entre les variables cliniques et la présence de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou la présence d'anomalie à l'échographie transfontanellaire (ETF).	125
Figure 67 : Corrélations entre les variables cliniques.	125
Figure 69 : Corrélations entre l'amplitude des réponses cérébrales à la suppression par répétition et la déviance, et les variables cliniques.....	126
Figure 70 : Corrélations entre l'amplitude des réponses cérébrales à la postomission et l'omission, et les variables cliniques.	126

Sommaire des tableaux

Tableau 1 : Les degrés de prématurité.	34
Tableau 2 : Taux de survie des nourrissons en fonction du nombre de semaines d'aménorrhée.	36
Tableau 3 : Détail de l'échantillon de l'étude NEOPRENE.....	80
Tableau 4: Détail de l'échantillon de l'étude 1.	108
Tableau 5 : Activation des vibreurs de la matrice enfant.	112
Tableau 6 : Activation des vibreurs de la matrice bébé.	112
Tableau 7 : Détail des régressions linéaires multiples de l'étude 2.	127

Sommaire des schémas

Schéma 1 : Le codage prédictif décrit un processus circulaire.	4
Schéma 2 : Les caractéristiques physiques et spatio-temporelles sont traitées dans le cortex sensoriel.....	4
Schéma 3 : Le déviance entraîne une MMN.	5
Schéma 4 : Prédiction dans un environnement volatile.....	5
Schéma 5 : La suppression par répétition.....	8
Schéma 6: La MMN est dépendante de la volatilité du contexte (bottom-up). Illustration de l'entrée B dans un contexte AAAAA fiable à gauche et dans un contexte ACEAD volatile à droite.....	10
Schéma 7 : L'amplitude de la MMN est influencée par le niveau de déviance local (bottom-up) ou global (top-down). Illustration de l'entrée B dans un contexte AAAAB, violation locale à gauche et de l'entrée A dans un contexte AAAAB, violation globale à droite.....	12
Schéma 8 : La déviance entraîne une P300, dépendante des processus top-down et bottom-up.	13
Schéma 9 : L'omission entraîne des composants intermédiaires qui perdurent après 200ms..	14
Schéma 10 : Modèle de la prédiction sensorielle.....	15
Schéma 11 : L'attention module les seuils d'erreur de prédiction lorsqu'elle est portée sur la tâche, mais empêche la production de composants tardifs lorsqu'elle est engagée dans une tâche interférente.	17

Liste des abréviations

ACP : Analyse en composante principale

AG : Âge gestationnel

AGc : Âge gestationnel corrigé

BRIEF(-P) : Questionnaire parental sur le développement de fonction exécutives

DRESS : Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques

EEG : Electroencéphalographie

ESSENCE : Questionnaire parental sur le développement global

ETF : Ecographie Transfontanellaire

HTKS : *Head-Toes-Knees-Shoulders* – Evaluation de l'inhibition motrice

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MABC-2 : Batterie d'évaluation du développement psychomoteur

MEG : Magnétoencéphalographie

MMN : *Mismatch negativity* – Négativité de discordance. Associé à la détection de la déviance.

MMP : *Mismatch positivity* – Positivité de discordance. Associé à la détection de la déviance.

N140 : (potentiel évoqué en EEG) Dans la modalité tactile, généralement associé au traitement des caractéristiques de la stimulation

NIRS : *Near infrared spectroscopy* – Spectroscopie dans le proche infrarouge

P300 : (potentiel évoqué en EEG) Généralement associé à l'éveil et l'implication de l'attention dans une tâche. Peut être divisé en sous-composants P3a et P3b.

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SA : Semaines d'aménorrhée

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

TND : Troubles neurodéveloppementaux

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

1. Introduction

Les troubles neurodéveloppementaux (TND) sont une famille de troubles caractérisée par des difficultés impactant toutes les sphères de la vie et tous les domaines de développement dès l'enfance et pour toute la vie. Ils comprennent le trouble du spectre de l'autisme (TSA), la déficience intellectuelle, le trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles du langage et de la communication, les troubles moteurs, et les troubles des apprentissages (Crocq & Guelfi, 2015). Ils touchent entre 5 et 10% de la population mondiale avec la répartition suivante : TSA : 0,7-3% ; déficience intellectuelle : 0,63% ; TDAH : 5-11% ; troubles du langage et de la communication : 1-3,42% ; troubles moteur : 0,76-17% et troubles des apprentissages 3-10% (Francés *et al.*, 2022).

Les TND ont un coût moral inestimable pour les personnes touchées et leur entourage. Comme le décrit la stratégie nationale pour l'autisme au sein du neurodéveloppement, 13,6% des enfants de moins de six ans ayant un handicap sont scolarisés en maternelle, 0,5% des adultes ayant un TSA travaillent en milieu ordinaire et 11,6% ont un logement personnel (Secrétariat d'état chargé des personnes handicapées, 2018). Ces chiffres indiquent que, tout au long de la vie, les personnes en situation de handicap ont besoin d'une prise en charge médico-sociale importante. L'accès aux institutions, tels que les instituts médicoéducatifs, centre ressource autisme ou encore centre référent des troubles du langage et des apprentissages, institutions incontournables dans la prise en charge des personnes ayant un TND, est très long et il n'est pas garanti pour toutes les familles. Il est estimé un temps d'attente d'environ un an entre le moment où les parents ou autres responsables légaux prennent un rendez-vous au regard des symptômes de leur enfant et le moment où le diagnostic est posé et permet une prise en charge pluridisciplinaire. Ce délai a un impact sur les parents qui sont dans l'attente de réponses et d'aide quant à leurs difficultés quotidiennes avec leur enfant. Il a aussi un impact sur le développement du trouble et l'ancrage des symptômes dans le fonctionnement de l'enfant : plus l'enfant avance en âge avec ses symptômes et moins il sera plastique à l'acquisition de comportements adaptés.

Les TND trouvent leur origine dans la toute petite enfance, probablement dès la période prénatale, voire la conception. Ils partagent des origines génétique et environnementale communes. En effet, des centaines de gènes ont été référencés comme augmentant le risque d'apparition d'un TND et beaucoup d'entre eux semblent être communs à deux ou plusieurs TND (Satterstrom *et al.*, 2019; Stam, 2009). Cela se retrouve au niveau clinique où les enfants présentant un TND ont souvent un TND comorbide, mais aussi dans les fratries où la présence d'un TND

chez un enfant augmente les risques de présence de tous types de TND chez ses frères et sœurs (Dewey, 2018). Les facteurs de risque des TND sont la naissance prématurée, qui fera l'objet de la deuxième étude de cette thèse (page 78), la consommation de substances nocives durant la grossesse, l'anxiété durant la grossesse, etc. (Scattolin *et al.*, 2022). L'exposition à certaines substances telles que le Bisphénol-A ou les phtalates pourrait aussi contribuer à la présence de ces troubles (Dewey, 2018). Si l'origine des TND est précoce, il y a un intérêt majeur à les dépister le plus tôt possible pour prendre en charge les difficultés de l'enfant avant l'installation des symptômes dans son fonctionnement global.

Bien que décrits et intégrés dans les manuels diagnostiques depuis quelques décennies, les TND restent mal connus et difficiles à diagnostiquer. A l'heure actuelle, les diagnostics des TND se font sur la base d'observations comportementales à partir de deux ans pour les TSA et déficiences intellectuelles légères sévères et au plus tard aux alentours de sept ans pour les troubles des apprentissages (bien que les diagnostics puissent être posés à l'âge adulte). Le diagnostic repose la plupart du temps sur une évaluation cognitive et développementale de compétences qui pourraient être impactées par le trouble, par exemple par l'évaluation des compétences sociales dans le TSA, ou des compétences motrices dans les troubles moteurs, mais aussi par l'évaluation de fonctions plus globales, les fonctions exécutives et l'attention (Crocq & Guelfi, 2015). Les fonctions exécutives sont un ensemble de processus mentaux permettant de mobiliser les ressources cognitives dans le but de faire une tâche non-automatique. Au sens large, elles regroupent la flexibilité mentale, l'inhibition, la planification, le contrôle de soi et des émotions (Diamond, 2013). Elles sont étroitement liées aux fonctions attentionnelles qui permettent de contrôler le focus attentionnel dans le but de réaliser des tâches. Les TND ont aussi en commun le traitement sensoriel atypique (Zoenen & Delvenne, 2018) tels que l'hypo- et l'hyper-réactivité sensorielle qui se traduisent par des symptômes tels que ne pas supporter d'être touché, ou se couvrir les oreilles lorsqu'il y a du bruit.

L'observation de signes cliniques du comportement de l'enfant avant deux ans est possible. Elle permet de dépister des difficultés de régulation, des déficiences intellectuelles ou des troubles moteurs sévères. Cependant elle ne permet pas l'argumentation d'un diagnostic complet pour une prise en charge. En effet, les fonctions exécutives et l'attention, qui sont des fonctions centrales du développement, sont largement immatures avant deux ans, ce qui ne permet pas de statuer sur des difficultés attentionnelles ou d'apprentissages. De plus, les symptômes caractéristiques des TND ne sont pas encore identifiables.

Une autre piste de dépistage précoce pourrait se trouver dans l'évaluation de l'intégrité de fonctions cérébrales communes à tout ou partie des domaines de développement de l'enfant. Il est admis que les enfants ayant des TND présentent des anomalies variées du développement cérébral (Cortese *et al.*, 2012; Ecker *et al.*, 2015; Richlan *et al.*, 2013). L'une des hypothèses fortes des dix dernières années est que les déficits cognitifs des enfants ayant des TND pourraient être en partie expliqués par un déficit de deux compétences cérébrales fondamentales, la suppression par répétition et la prédiction sensorielle (Lawson *et al.*, 2014; Van de Cruys *et al.*, 2014). Ces compétences, qui découleraient du codage prédictif de l'information dans le cerveau (Friston, 2005), permettent de s'habituer à une information redondante et à anticiper de nouvelles stimulations. Etant donné qu'elles semblent fonctionnelles avant l'âge gestationnel du terme (Dumont *et al.*, 2022), un dysfonctionnement de la suppression par répétition et de la prédiction sensorielle pourrait contribuer à l'émergence de trajectoires de développement atypiques et constituer un outil de dépistage précoce de celles-ci.

L'objectif de cette thèse est de mesurer les processus liés au codage prédictif chez des enfants de zéro à six ans, typiques ou à risque de TND, pour évaluer leur pertinence comme outil de dépistage précoce d'atypies du neurodéveloppement. Le cadre théorique de cette thèse comprendra en premier une introduction à la théorie du codage prédictif. Ensuite, nous nous intéresserons à l'implication de la prédiction dans le développement de l'enfant typique, puis dans les TND. Enfin, je présenterai l'état des connaissances sur les processus de prédiction chez le nouveau-né prématuré, une population à risque de TND. Je présenterai ensuite les résultats des deux études que j'ai réalisées durant mon doctorat. La première s'intéresse d'une part au développement des processus de prédiction chez l'enfant typique, d'autre part à la comparaison de la prédiction entre des enfants typiques et atypiques pour évaluer s'il existe des différences dans les compétences de prédiction à l'âge préscolaire. Les résultats seront mis en perspective à l'aide de tests psychomoteurs réalisés chez ces participants. La deuxième étude s'intéresse à l'émergence des processus de prédiction chez le nouveau-né prématuré, vulnérable aux TND, et à la variabilité des réponses cérébrales en fonction de l'âge gestationnel de naissance, du poids de naissance, et des événements de soin douloureux subis.

2. Le codage prédictif

Ce chapitre a pour objectif de présenter le cadre théorique dans lequel s'inscrit cette thèse : le codage prédictif. Dans la première section (section 2.1., page 4), je présenterai les grands principes de la théorie du codage prédictif. Dans la section suivante, je présenterai une revue de la

littérature des études portant sur la suppression par répétition et de leur interprétation dans le cadre de la théorie du codage prédictif (section 2.2., page 7). Puis je présenterai les travaux utilisant les protocoles *oddball*¹ et omission chez l'adulte sain et leurs résultats concernant la prédiction sensorielle (section 2.3., page 10). En section 2.4. (page 13), je présenterai l'organisation hiérarchique des processus de prédiction, puis dans la section suivante (section 2.5., page 16) les liens les processus de prédiction et l'attention. Pour terminer ce chapitre sur le codage prédictif, j'exposerai dans une nouvelle section (section 2.6., page 17) les limites et perspectives de l'étude des processus de prédiction.

2.1. La théorie du codage prédictif

Le **codage prédictif** est un cadre théorique du fonctionnement cérébral basé sur le théorème de Bayes (Annexe 1, page 105) proposant le cerveau comme une machine à prédiction. Il décrit un processus circulaire continu entre des processus descendants ou *top-down*, qui vont former des prédictions ; et les processus ascendants ou *bottom-up*, qui vont comparer les stimulations sensorielles entrantes avec les prédictions produites pour améliorer les prochaines prédictions (Friston, 2005) (Schéma 1). Ces processus sont donc liés mais ce chapitre montrera qu'ils influencent indépendamment les réponses cérébrales.

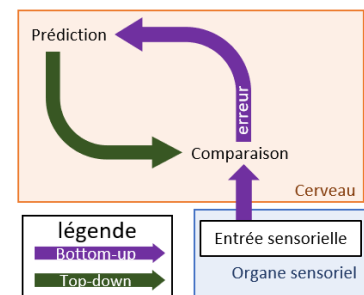


Schéma 1 : Le codage prédictif décrit un processus circulaire.

Les stimulations sensorielles entrantes sont d'abord traitées dans le cortex sensoriel correspondant, permettant de déterminer les caractéristiques de la stimulation. Par exemple dans le cas d'une stimulation tactile, le cortex somatosensoriel permettra de déterminer si l'objet en contact avec la peau est chaud ou froid, dur ou mou, lisse ou granuleux etc. Ce traitement automatique produit des réponses cérébrales identifiées. Par exemple pour la stimulation tactile, on observe à l'électroencéphalogramme (EEG) un complexe de réponse P50-N80-P100

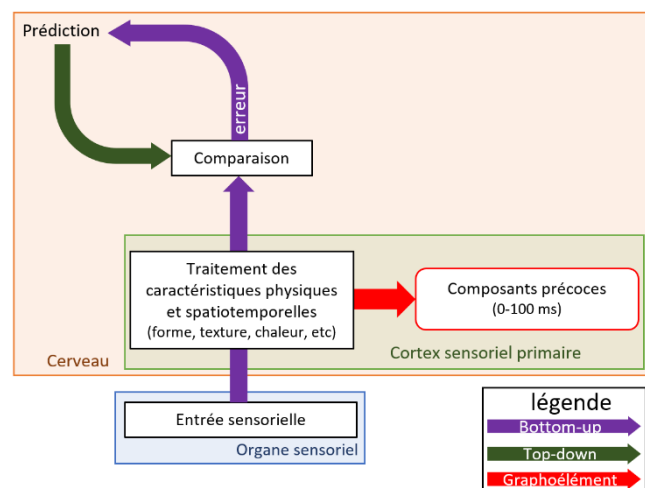


Schéma 2 : Les caractéristiques physiques et spatio-temporelles sont traitées dans le cortex sensoriel.

¹ Traduit de l'anglais : aberrant

(Espenhahn *et al.*, 2021; Restuccia *et al.*, 2009) (Schéma 2). Le stimulus entrant est ensuite comparé à une prédiction et la différence entre la stimulation et la prédiction, appelée **erreur de prédiction**, est remontée vers un modèle interne (*bottom-up*). Le **modèle interne** est le résultat de l'apprentissage des caractéristiques physiques et spatio-temporelles de la stimulation : si la stimulation est mal connue, le modèle de celle-ci est instable, mais devient de plus en plus stable au fur et à mesure des expositions. Le modèle interne produit les prédictions (*top-down*) qui seront comparées à la stimulation, c'est la **prédiction sensorielle**.

L'erreur produit une signature à l'EEG, la **négativité de discordance (MMN)**, qui est le résultat négatif de la soustraction de la réponse cérébrale à une stimulation standard connue et répétée, à la réponse cérébrale à une stimulation déviante (MMN = déviant – standard). La MMN est la traduction d'une détection automatique d'un changement dans les entrées sensorielles.

L'erreur est remontée jusqu'au traitement de haut niveau qui va pouvoir produire de nouvelles prédictions en fonction de l'erreur (Schéma 3). En accord avec le théorème de Bayes, Lawson *et al.* (2014) établissent une loi supplémentaire régissant le fonctionnement des prédictions : la prédiction et l'erreur de prédiction sont **pondérées** par les connaissances *a priori*, les croyances individuelles, le contexte, etc. La pondération de l'erreur permet de lui attribuer un poids qui dépassera ou non un seuil déclenchant des réponses cérébrales lors de la stimulation, tandis que la pondération de la prédiction permettra de lui accorder une confiance en fonction de la stabilité du modèle interne de l'environnement et des intentions.

Il arrive que l'environnement soit trop imprévisible, volatile. Dans un environnement volatile, il est difficile de distinguer le bruit du signal. Dans de tels contextes, le poids des erreurs de prédictions

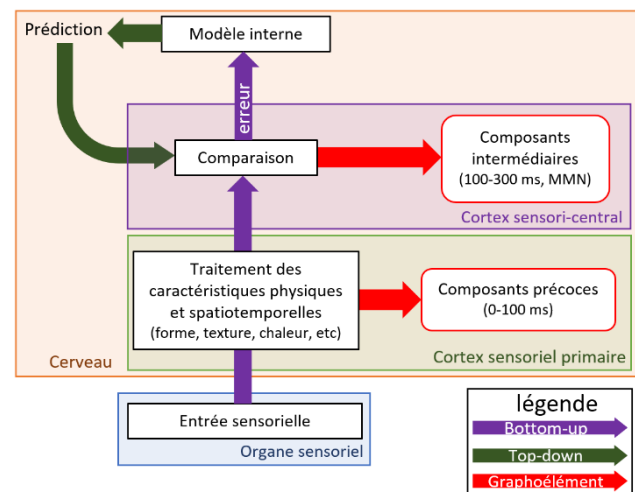


Schéma 3 : Le déviance entraîne une MMN.

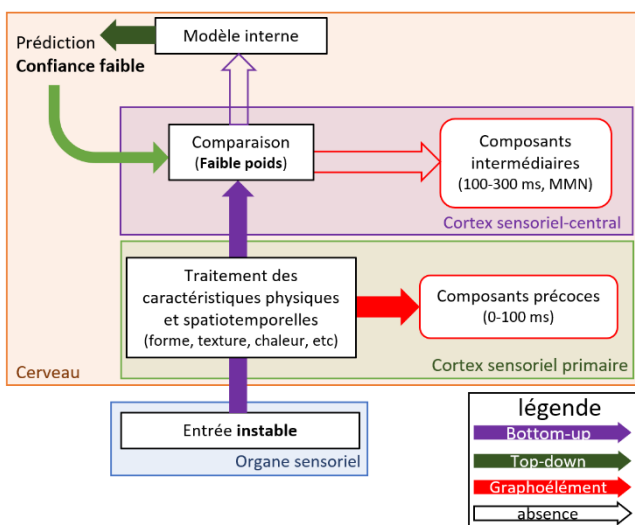


Schéma 4 : Prédiction dans un environnement volatile.

est atténué et les erreurs ne sont plus transmises au traitement de haut niveau. Le modèle interne de l'environnement est donc plus difficilement stabilisé et se reposera davantage sur les connaissances et l'expérience (Yon & Frith, 2021). Cependant, si le modèle interne reste instable, les prédictions sont produites avec peu de confiance (Schéma 4).

Dans les prochaines sections, ce schéma sera complété et illustré avec des expériences. Les expériences décrites ont utilisé pour la plupart des protocoles *oddball* qui permettent de mettre en évidence la prédiction sensorielle. Dans ces protocoles, il y a au moins une stimulation standard qui est répétée et permet de donner un contexte *bottom-up*, qui peut être appris et dont le cerveau peut créer un modèle interne (ex. répétition de sons AAAAA), et une stimulation déviante plus rare (ex. **B**).

Il existe différents types de protocole *oddball* :

- Des protocoles où une stimulation standard est répétée et avec une stimulation déviante rare (AAAA**B**AAA). Ce type de protocole suppose que la personne va apprendre du contexte (*bottom-up*) pour créer son modèle interne puis produire des prédictions de plus en plus précises.
- Des protocoles dans lequel des blocs sont répétés et parfois une stimulation du bloc est déviante (AAA A**AB** AAA). Ce type de protocole plus structuré repose sur un apprentissage *bottom-up* double afin de créer le modèle interne et produire les prédictions. (1) il faut apprendre la succession temporelle de trois items, (2) il faut apprendre la nature des items. Ce type de protocole permet de créer des conditions de prédiction plus complexes en modifiant le bloc standard (ex. A**AB** AAA A**AB**). Ici, la déviance locale **B** fait partie d'un schéma global standard A**AB**.
- Des protocoles dans lesquels un indice indique la prédiction à faire, mais où l'indice n'est pas toujours valide (indice A → A, indice B → B, indice A → **B**). Ce type de protocole évalue particulièrement les processus *top-down* puisque l'indice force la confiance attribuée à une prédiction.

Dans tous ces protocoles, la stimulation déviante produit une déflexion négative environ 200 ms après la stimulation, généralement plus ample que la stimulation standard (ce qui permet de calculer la MMN) dans les aires sensorielles à centrales (Näätänen *et al.*, 2007). La stimulation déviante peut aussi produire une **P300**, une déflexion positive environ 300 ms après la stimulation dans les régions centrales à frontales, qui traduirait la redirection de l'attention sur les stimulations déviantes (Chennu *et al.*, 2013). Pour quantifier la prédiction sensorielle, il est aussi possible

d'utiliser un protocole d'omission où l'essai d'intérêt n'est pas une stimulation déviante mais une absence de stimulation. Cela produit typiquement un signal de détection de l'absence de stimulation à partir de 100 ms après l'omission dans les régions sensorielles (Dercksen *et al.*, 2022).

2.2. La suppression par répétition chez l'adulte sain

Lorsque l'erreur de prédiction devient nulle à la suite de présentations répétées du même stimulus ayant stabilisé le modèle, la différence perçue entre la prédiction et la stimulation ne dépasse pas le seuil d'erreur de prédiction et son traitement s'arrête, c'est la suppression par répétition. La **suppression par répétition** correspond à la diminution de l'activation du cerveau par un stimulus au fur et à mesure de sa répétition. Elle sous-entend que le modèle interne est suffisamment stable pour produire des prédictions avec un haut degré de confiance. Les explications théoriques quant à cette diminution sont multiples.

Avant la théorie du codage prédictif, les auteurs expliquaient cette diminution de la réponse cérébrale par trois mécanismes passifs (Grill-Spector *et al.*, 2006):

- (1) *La fatigue neuronale*. D'une part, il y aurait une dépression synaptique (Annexe 2 page 106), c'est-à-dire une quantité moins importante de neurotransmetteurs relâchée par le neurone présynaptique, diminuant le passage de l'influx nerveux vers le neurone postsynaptique.
- (2) *L'aiguïsement*. Lors des premières stimulations, de nombreux neurones seraient sollicités pour traiter l'information sensorielle. A mesure des répétitions, les neurones les moins excités par la stimulation n'y répondraient plus, tandis que les neurones les plus excitable continueraient à être activés à chaque stimulation.
- (3) *La facilitation*. Lors des premières stimulations de nombreux neurones répondraient à l'information sensorielle, puis avec les répétitions les réponses neuronales se feraient plus courtes en latence et faibles en amplitude. Ce phénomène serait lié à la potentialisation à long terme, c'est-à-dire l'augmentation durable de la quantité de transmission du signal entre les neurones.

Selon la théorie du codage prédictif, cette diminution serait plutôt liée à une association de mécanismes actifs *bottom-up* et *top-down* de détection de la violation d'une prédiction (Schéma 5) : le cerveau comparerait la stimulation provenant des entrées sensorielles à la prédiction provenant d'un modèle interne créé à partir des stimulations précédentes. En effet, plus une stimulation est répétée, plus les entrées sensorielles deviennent prévisibles, ce qui permet la stabilisation du modèle interne de la stimulation et ainsi la production de prédictions avec un haut degré de confiance (Grotheer & Kovács, 2016).

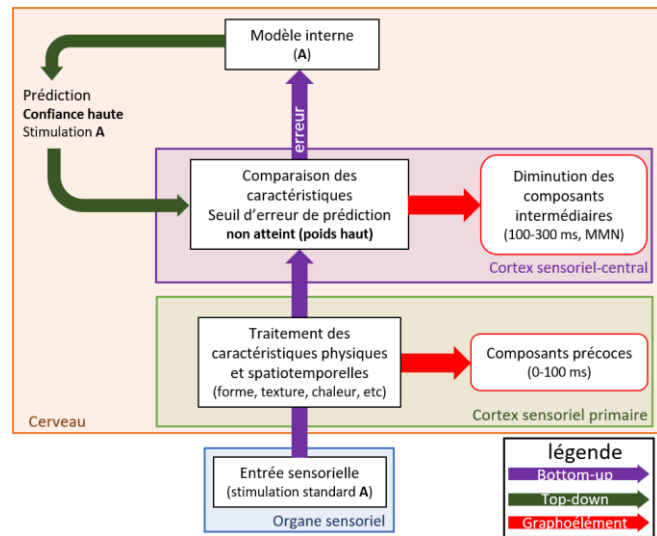


Schéma 5 : La suppression par répétition.

Bien que les explications passives et actives ne soient pas incompatibles, il est possible de déterminer si la suppression par répétition repose sur une composante active en faisant varier le contexte : si dans les contextes les plus volatiles, la suppression est moins importante, alors elle est en partie dépendante de mécanismes actifs. Hsu *et al.* (2019) montrent une suppression des composants intermédiaires précoces dans tous les contextes, mais les composants intermédiaires tardifs de la réponse cérébrale sont atténués uniquement dans la condition où le contexte est suffisamment prévisible. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un processus actif impliqué dans la suppression de certains composants. D'autres auteurs ont testé ces hypothèses : Summerfield *et al.* (2008) proposent une tâche visuelle de suppression par répétition où dans une première condition, la répétition d'un même visage est plus fréquente et dans la seconde condition, la présentation d'un nouveau visage est plus fréquente. Les auteurs montrent que la suppression par répétition est présente lors de la répétition de deux visages identiques dans les deux conditions dans l'aire fusiforme mais plus importante dans la condition où la répétition est attendue. Ces auteurs ont répliqué l'étude IRM en EEG et ont obtenu les mêmes résultats avec une suppression plus forte aux électrodes centrales (Summerfield *et al.*, 2011). Ces études nous permettent de conclure que la suppression par répétition est au moins en partie dépendante des processus *bottom-up* et *top-down* : dans les contextes volatiles il est plus difficile de s'habituer que dans les contextes très prévisibles. Larsson et Smith (2012) utilisent ce même protocole en y ajoutant une composante attentionnelle. Quand l'attention est portée sur la tâche, les auteurs répliquent les résultats, la suppression est moins importante dans le contexte volatile. Cependant lorsque l'attention est

portée sur une autre tâche, les auteurs observent une suppression atténuée, et d'amplitude similaire entre les deux conditions. Cela indique que la suppression par répétition est robuste, mais surtout que la confiance accordée à la prédiction et le poids de l'erreur de prédiction sont sensibles à l'attention (ce résultat sera discuté dans la section 2.5. *Le codage prédictif et l'attention*, page 16). En d'autres termes les aspects passifs de la suppression par répétition sont robustes tandis que les aspects actifs sont sensibles aux variations du contexte et de l'attention.

La suppression par répétition est un résultat couramment retrouvé dans les études, cependant il arrive parfois que les auteurs trouvent une augmentation par répétition (Segaert *et al.*, 2013). L'augmentation par répétition est l'augmentation de l'activité cérébrale lors de la répétition d'une stimulation, qui peut coexister avec la suppression par répétition. Andrews et Ewbank (2004) présentent à leurs participants des paires de photos de visages qui peuvent soit être les mêmes, soit être des visages différents, soit le visage change de taille ou alors il change de point de vue. Les auteurs relèvent une suppression par répétition dans l'aire fusiforme plus importante lors de la répétition des mêmes visages que lors de la présentation de visages différents, ainsi qu'une augmentation par répétition dans le sillon temporal supérieur lors de la présentation répétée d'un visage depuis différents points de vue. Selon Nordt *et al.* (2016), l'augmentation par répétition pourrait refléter la phase d'apprentissage des caractéristiques d'un stimulus. Il y aurait une augmentation de l'activité du cerveau jusqu'à ce qu'il ait stabilisé le modèle interne de la stimulation. Les auteurs traduisent ces phénomènes dans la figure 1. Les mécanismes à l'origine

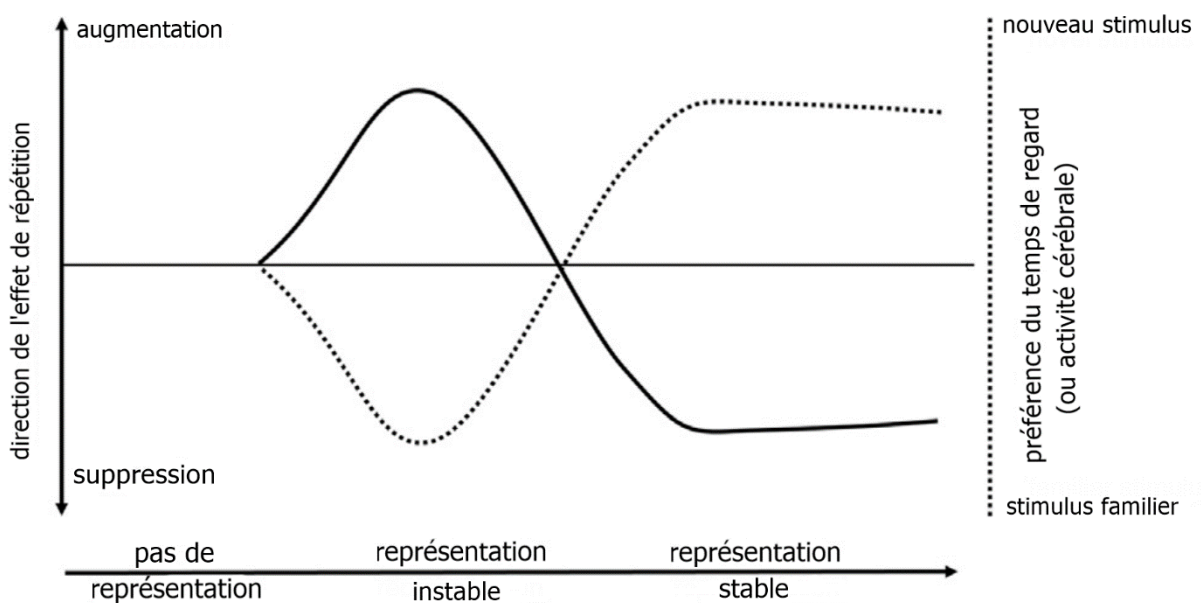


Figure 1 : Effet de répétition, traduit de Nordt *et al.* (2016).

de ce phénomène sont encore inconnus, cependant ils pourraient être lié au nombre de répétition, à la complexité de la stimulation, ou encore à des mécanismes attentionnels.

2.3. La prédiction sensorielle chez l'adulte sain

Afin d'explorer l'influence des processus *bottom-up* sur le traitement de la stimulation déviante, SanMiguel *et al.* (2021) manipulent la fiabilité du contexte. Dans un bloc de onze stimulations auditives, la stimulation déviante cible est toujours présentée une fois, tandis que la stimulation standard est présentée une, quatre, sept ou dix fois (condition *oddball*), les autres stimulations étant des distracteurs aléatoires différents des standards et des déviants. Les auteurs montrent que les composants intermédiaires des potentiels évoqués² sont influencés par la fiabilité du contexte : lorsque le contexte est peu fiable, les déviants évoquent une activité positive dans les aires centrales, tandis que plus le contexte devient fiable plus l'activité devient négative dans les aires frontocentrales, jusqu'à l'apparition de la MMN en condition *oddball*. Ainsi, il est possible de moduler la détection de l'erreur en manipulant les informations disponibles dans l'environnement, c'est-à-dire en manipulant les processus *bottom-up*. L'erreur de prédiction est pondérée : plus l'environnement est fiable et plus l'erreur de prédiction lors de la déviance est importante et produit une MMN de grande amplitude, et inversement (Schéma 6).

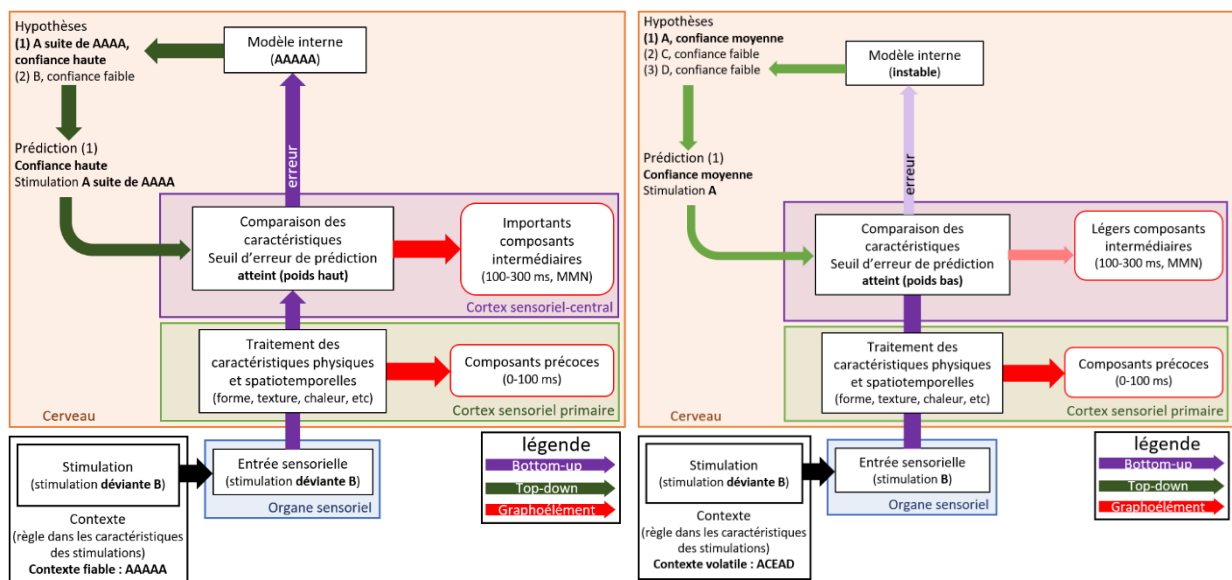


Schéma 6: La MMN est dépendante de la volatilité du contexte (bottom-up). Illustration de l'entrée B dans un contexte AAAAA fiable à gauche et dans un contexte ACEAD volatile à droite.

² Les potentiels évoqués sont la modification du potentiel électrique et magnétique des neurones en réponse à une stimulation.

Afin d'explorer l'influence des processus *top-down* et leur interaction avec les processus *bottom-up* sur la MMN, Darriba *et al.* (2021) manipulent la confiance attribuée aux prédictions. Ils présentent des blocs de quatre sons ascendants (ex. Do, Ré, Mi, Fa) ou descendants (ex. Fa, Mi, Ré, Do), le dernier son devant être produit par le participant en appuyant sur un bouton. Avant chaque bloc, un indice indiquait quel son (ex. Fa ou Do) devait être produit. Quand le son produit complète le bloc selon une progression logique (ex. Fa pour une suite Do, Ré, Mi), la prédiction basée sur le contexte sensoriel est remplie (*bottom-up*). Quand le son émis correspond à l'indice guidant l'action du participant (Fa pour un indice Fa), la prédiction basée sur l'intention est remplie (*top-down*). Cela donne quatre conditions expérimentales : soit les deux prédictions sont remplies, soit celle basée sur le contexte, soit celle basée sur l'intention, soit aucune. Les auteurs montrent que la réponse d'erreur est présente dans les aires centrales dans les quatre conditions mais avec un gradient : la réponse est plus ample lorsqu'aucune prédiction n'est remplie que lorsqu'une seule prédiction est violée. Ce résultat et d'autres (Chennu *et al.*, 2013, 2016; Wacongne *et al.*, 2011) montrent que la MMN est peu dépendante des processus *top-down* mais tout de même influencée puisque son amplitude augmente en fonction de la violation. La MMN peut également être manipulée d'une autre manière. Wacongne *et al.* (2011) ont utilisé un paradigme local-global dans lequel des stimuli (ici des sons purs) sont présentés par blocs. Dans ce paradigme, il y a des blocs standards (AAAAA) et des blocs déviants (AAAAB). Dans l'étude de la déviance locale, les blocs standards sont présentés fréquemment et les blocs déviants rarement. Dans l'étude de la déviance globale, les blocs déviants sont présentés plus fréquemment et les blocs standards sont rares : le dernier son A du bloc AAAAA est localement standard mais le bloc est globalement déviant. Dans cette étude, les auteurs montrent que la stimulation déviante, qu'elle soit localement (B) ou globalement (A) déviante, produit une MMN. Ce résultat permet de confirmer que l'augmentation de l'activité cérébrale consécutive à la violation d'une règle est une réponse robuste. Cependant cette réponse est modulée par le contexte : dans un contexte de violation globale (AAAAB fréquent, AAAAA rare), la stimulation déviante du bloc fréquent évoque une MMN de plus petite amplitude que la stimulation standard du bloc rare. Ce résultat suggère que la MMN contient des mécanismes passifs, la stimulation déviante produit une réponse d'erreur, cependant cette réponse semble atténuée par le fait que la déviance était prédite, les mécanismes actifs *top-down* modulent l'amplitude la MMN.

Ainsi la MMN est calculée à partir de l'activité cérébrale intermédiaire (entre 100 et 200 ms) des aires sensorielles à centrales. Elle est sensible à la violation des règles locales et globales. Son apparition est dépendante de processus *bottom-up*, il faut que le contexte soit suffisamment prévisible et que la stimulation déviante soit suffisamment aberrante. Enfin cette réponse cérébrale est peu influencée par les processus *top-down*, puisque la fiabilité des prédictions module son amplitude (Schéma 7).

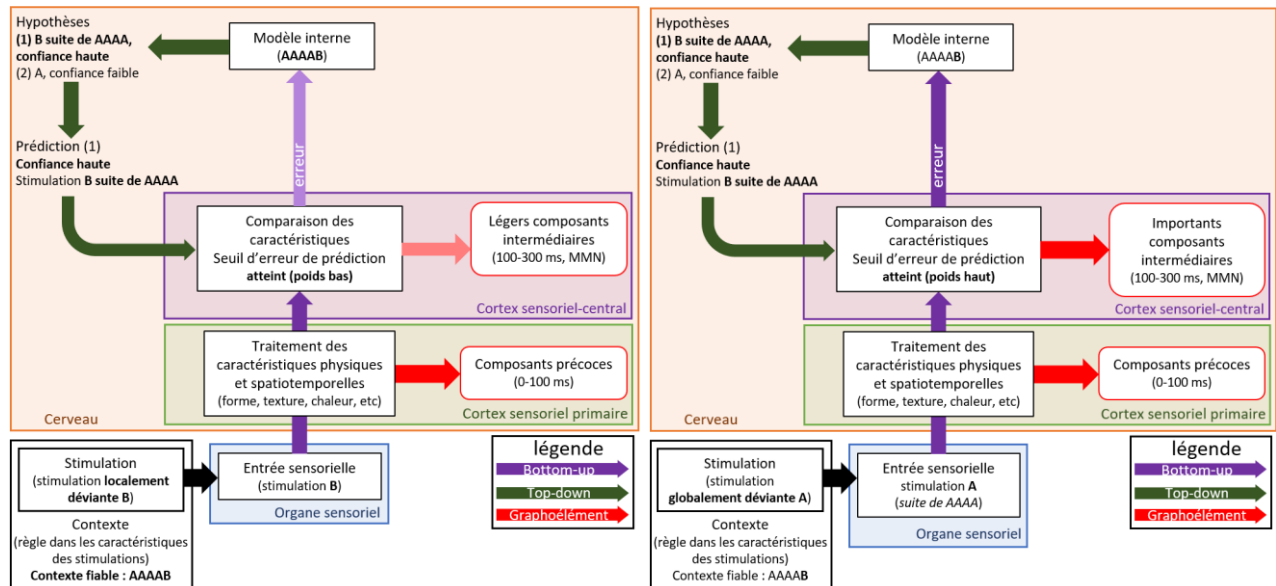


Schéma 7 : L'amplitude de la MMN est influencée par le niveau de déviance local (bottom-up) ou global (top-down). Illustration de l'entrée B dans un contexte AAAAB, violation locale à gauche et de l'entrée A dans un contexte AAAAB, violation globale à droite.

La MMN n'est pas la seule manifestation du traitement de la stimulation déviante, elle est parfois suivie d'une P300. Dans l'étude de Darriba *et al.* (2021), une P300 frontocentrale est présente lors de la violation des deux prédictions et lors de la seule violation de la prédiction basée sur l'intention, mais pas pour la seule violation de la prédiction basée sur le contexte sensoriel. Ce résultat indique que la prédiction *top-down*, basée sur l'indice, entraîne un traitement et une réponse cérébrale supplémentaire que les auteurs associent à l'orientation de l'attention. Dans l'étude de Bekinschtein *et al.* (2009), la violation d'une règle locale entraîne une P300 courte et localisée dans les aires pariétales, tandis que la violation d'une règle globale entraîne une P300 prolongée jusqu'à 700 ms et localisée dans les aires frontales. D'autres auteurs ont trouvé les mêmes résultats : Chennu *et al.* (2013) présentent des blocs de cinq sons dans une oreille (*i.e.* AAAAA). Les processus *bottom-up* sont manipulés par l'apparition d'un stimulus localement déviant (*i.e.* AAAAB) ou latéralement déviant (*i.e.* AAAAA dans l'oreille opposée). Les blocs sont présentés avec un ratio de 71,5% de bloc standards (AAAAA ou AAAAB), 14,25% de blocs localement déviants (AAAAB ou AAAAA) et 14,25% de blocs latéralement déviants (AAAAA), ce qui permet d'étudier les prédictions *top-down*. De plus, l'attention est manipulée par la consigne

qui était de compter soit les blocs rares (*i.e.* compter les blocs AAAAA dans les séquences de blocs AAAAB), soit les sons rares (*i.e.* compter les sons A dans les séquences de blocs AAAAA). En plus des résultats déjà trouvés sur la MMN, les stimuli déviants entraînent l'apparition d'une P300 dans les aires centrales qui subit la même influence des processus *bottom-up* : la P300 est de plus grande amplitude pour les blocs latéralement déviants car le changement de latéralité entraîne un traitement plus important. Dans une condition contrôle où la déviance latérale est attendue, elle n'évoque plus de P300. Ce résultat montre la dépendance de la P300 aux prédictions. Dans l'étude de Wacongne *et al.* (2011) qui utilise un protocole similaire, l'amplitude de la P300 subit une influence *top-down* : la P300 est de plus grande amplitude pour les blocs globalement déviants. Ainsi il semble que la P300 soit aussi une réponse à la déviance, mais davantage dépendante des processus *top-down* (Schéma 8). L'ensemble de ces résultats nous permet d'émettre l'hypothèse que les mécanismes *bottom-up* et *top-down* sont organisés hiérarchiquement.

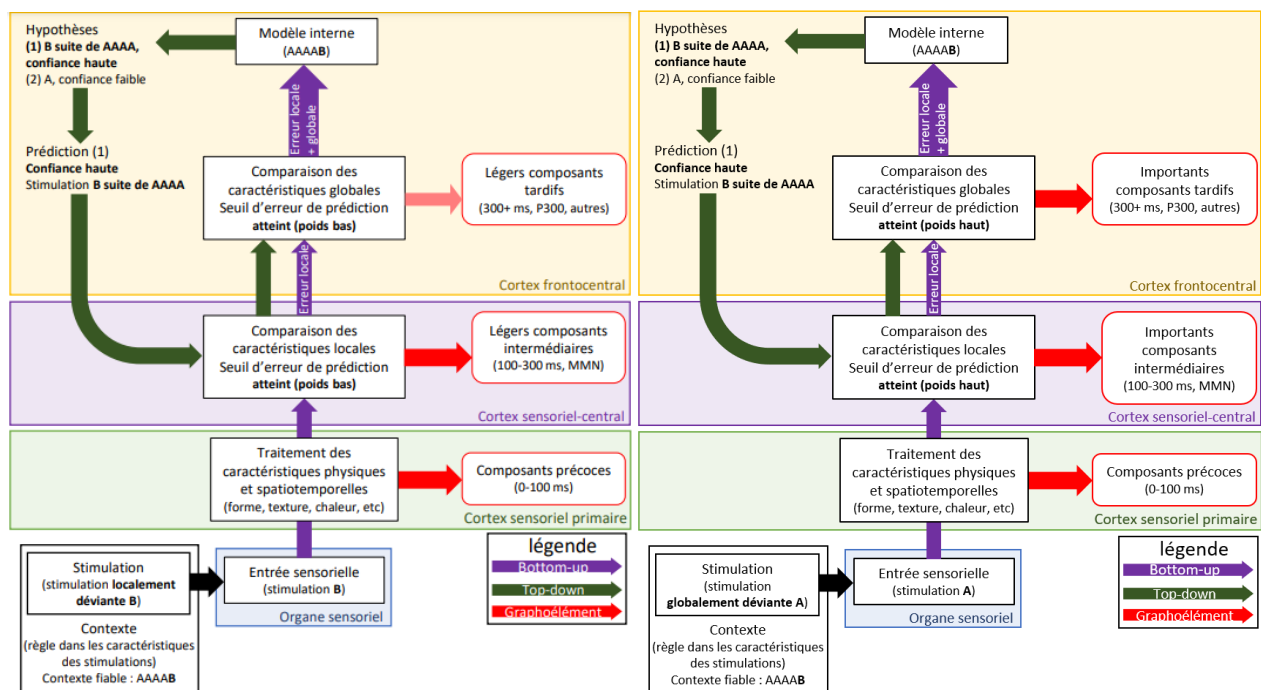


Schéma 8 : La déviance entraîne une P300, dépendante des processus top-down et bottom-up.

2.4. L'organisation hiérarchique des processus prédictifs

Afin de déterminer la hiérarchie des contributions *top-down* et *bottom-up* à la prédiction sensorielle, il est possible d'observer l'activité cérébrale au cours de l'omission d'un stimulus : si dans un contexte de stimulation répétée, le cerveau émet une activité lors de l'absence d'une stimulation, alors les processus *top-down* sont prépondérants sur les processus *bottom-up*, et inversement. Todorovic *et al.* (2011) présentent des paires de sons dans lequel le second est omis soit 75% du temps (omission attendue), soit 25% du temps (omission inattendue). Lors d'une

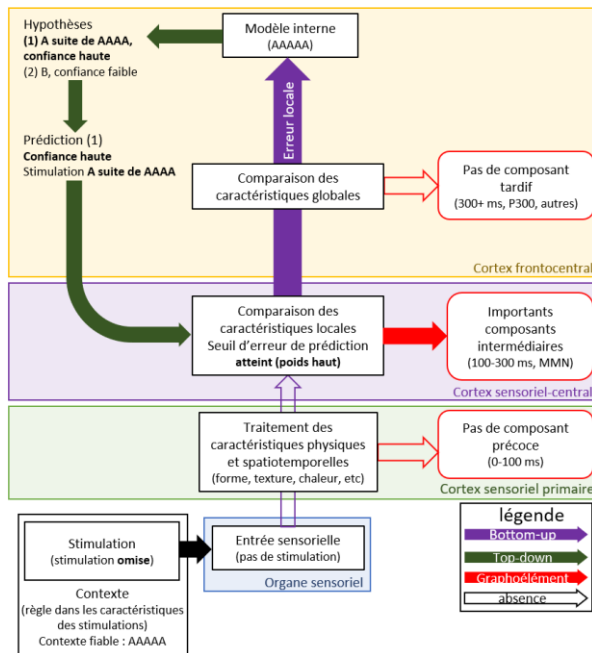


Schéma 9 : L'omission entraîne des composants intermédiaires qui perdurent après 200ms.

omission inattendue dans une séquence répétée, les auteurs observent une activité dans le cortex auditif 200 à 400 ms après l'omission. Cette activation cérébrale lors de l'omission d'une stimulation est le signe que les processus *top-down* et *bottom-up* sont hiérarchiques (Schéma 9). Chennu *et al.* (2016) réalisent une étude similaire à celle de 2013 présentée au paragraphe précédent, à laquelle ils ont ajouté une condition omission où le dernier son n'était pas émis (*i.e.* AAAA_). Après avoir répliqué les résultats, les auteurs montrent une augmentation de l'activité cérébrale dans le cortex auditif 100 à 200 ms après le début de l'omission. Cette différence de latence avec l'étude de

Todorovic *et al.* (2011) indique que l'activité cérébrale durant l'omission peut être trouvée plus tôt, mais les différences de latences ne sont pas expliquées. Wacongne *et al.* (2011) présentent également des blocs de cinq sons dont le dernier est soit localement standard (*i.e.* AAAAA), soit localement déviant (*i.e.* AAAAB), soit omis (*i.e.* AAAA_) et les participants doivent porter leur attention sur les séquences. Dans ce paradigme, le bloc localement déviant ou localement standard est présenté 75% du temps (règle globale) tandis que les autres blocs sont présentés plus rarement. Les auteurs montrent que l'omission laisse apparaître un composant intermédiaire précoce environ 100 ms après le début de l'omission, plus ample lorsque la règle globale est établie sur les blocs localement déviants. Les auteurs soulignent l'effet opposé des processus cérébraux lors de la déviance et l'omission : tandis que la MMN est plus sensible aux processus *bottom-up*, elle est plus ample lors de la violation de règle locale, tandis que l'activité cérébrale lors de l'omission est plus sensible aux processus *top-down*, elle est plus ample lors de la violation de règle globale.

Il semble que les processus impliqués dans la prédiction soient hiérarchiques puisque l'activité cérébrale est répartie temporellement et topographiquement et en fonction de la stimulation et du contexte. Les études sur l'omission révèlent une première étape dans la prédiction de la stimulation : la prédiction de la présence/absence de stimulation. Lorsqu'un stimulus est attendu mais est absent, il n'y a pas de composant précoce puisqu'il n'y a pas de caractéristique physique de la stimulation à traiter. Cependant l'absence d'une stimulation normalement attendue entraîne une activité cérébrale pouvant commencer vers 100 ms et s'étendre jusqu'à 400 ms dans

le cortex sensoriel, dont les composants les plus précoces pourraient refléter le signal de prédiction,

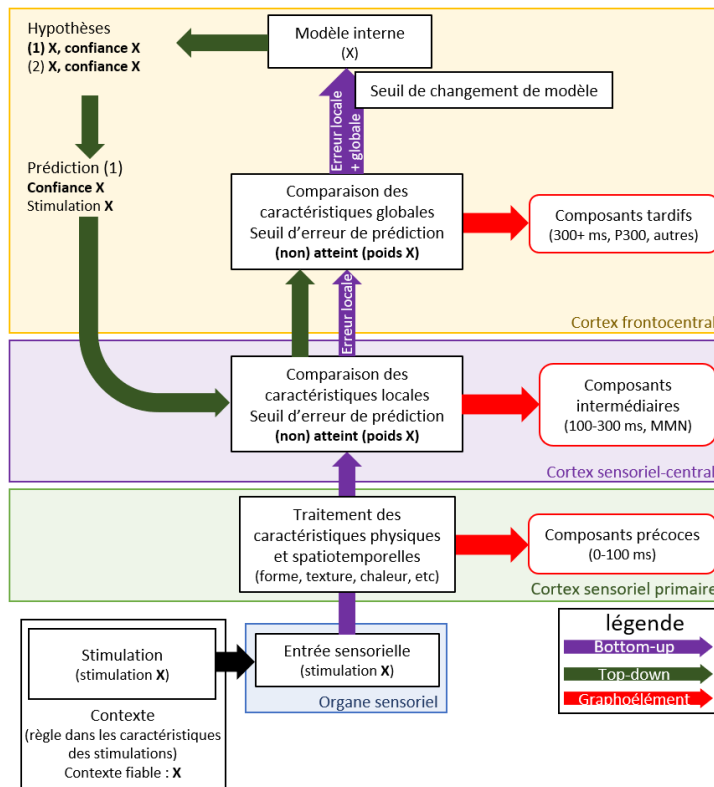


Schéma 10 : Modèle de la prédiction sensorielle.

tandis que les composants suivants correspondraient au signal d'erreur (Schéma 9). Lorsque la stimulation est présente, il y a une réponse cérébrale en trois temps, résumée dans le schéma 10. Ainsi le traitement des stimulations et des prédictions semble suivre un gradient temporel et topographique dans le cerveau, plus l'information est de haut niveau, plus elle est traitée tardivement et dans les régions frontocentrales. Une dernière hypothèse semble nécessaire pour compléter le schéma : le seuil de changement du modèle interne. En effet si après de multiples stimulations de type A, le

pattern change pour uniquement des stimulations de type B, les premières stimulations B vont être considérées comme des stimulations déviantes et diminuer le degré de confiance dans les prédictions. Cependant après suffisamment de répétitions, le nouveau pattern serait considéré comme standard et des stimulations de type A seraient considérées comme déviantes. Le seuil de changement du modèle interne primaire ne serait alors presque jamais atteint après une unique stimulation déviante, mais après une répétition de stimulations qui créent un nouveau pattern environnemental. Un nouveau modèle interne serait créé et de nouvelles prédictions pourraient être produites.

2.5. Le codage prédictif et l'attention

Comme soulevé par Schröger *et al.* (2015), les définitions données aux termes « prédiction » et « attention » ne sont pas les mêmes dans toutes les études, ils sont souvent confondus et les paramètres attentionnels ne sont pas toujours rapportés. Selon ces auteurs, l'attention agirait comme un processus *top-down* optimisant le poids alloué à l'erreur de prédiction. L'attention peut être manipulée en demandant aux individus de diriger leur attention sur les entrées sensorielles ou sur une tâche annexe. La prédiction et l'attention auraient des rôles bien distincts et seraient indépendants dans leur fonctionnement.

L'attention et la prédiction interagissent de diverses manières. Lorsqu'on s'intéresse aux stimulations standards, ces processus semblent avoir des effets opposés sur les réponses cérébrales : les prédictions auraient tendance à diminuer l'amplitude des réponses standards (*i.e.* la suppression par répétition) tandis que l'attention aurait tendance à les augmenter (Hsu *et al.*, 2014; Kok, Rahnev, *et al.*, 2012; Lange, 2013). Cependant, il est toujours possible d'observer une suppression par répétition lorsque l'attention est dirigée sur la stimulation (Larsson & Smith, 2012). Ceci est probablement lié au fait que des mécanismes passifs permettent la suppression de la réponse alors que les mécanismes actifs sont modulés par l'attention. Concernant les stimuli déviants, l'attention pourrait autant être un facilitateur qu'un inhibiteur de la réponse cérébrale. Kok, Jehee *et al.* (2012) demandent à des sujets de juger de l'orientation de lignes (incliné à 45° ou à 135°), en s'aidant d'un indice sonore indiquant avec une précision de 75% l'orientation des lignes. Les auteurs montrent que les stimuli correctement prédits évoquent une réponse occipitale plus faible que les stimuli imprévus (incongruents avec l'indice). Dans ce cas, l'attention a un effet synergique avec la prédiction. Bekinschtein *et al.* (2009) constatent que lorsque l'attention est détournée de la tâche *oddball* lors du paradigme local-global, il n'y a plus de composant tardif (P300) des potentiels évoqués lors des déviations globales. Nous pouvons alors supposer que la P300 suivant la déviance peut contenir au moins en partie une composante attentionnelle, ou alors que l'attention a un effet de primauté sur la réponse cérébrale tardive à la déviance. Cependant l'effet de l'attention semble ne toucher que le traitement de haut niveau, puisque lorsque l'attention est dirigée sur une autre tâche, la MMN et la réponse à l'omission restent présentes bien qu'atténuées pour les stimulations localement déviantes (Chennu *et al.*, 2016). Ainsi l'attention aurait un effet marginal sur le traitement de bas niveau lors de la déviance, les composants intermédiaires seraient résistants aux effets attentionnels, mais l'attention aurait un effet important sur le traitement de haut niveau. (Schéma 11).

Lorsque l'attention est dirigée sur la stimulation, il est difficile de démêler les effets attentionnels des effets prédictifs puisqu'ils produisent tous les deux une P300 dans les aires centrales du cerveau. Dans l'étude des effets attentionnels, la P300 est généralement subdivisée en deux processus, la P3a dont l'amplitude maximale est mesurée autour de 300 ms après la stimulation dans le cortex frontocentral et qui est associée à l'éveil de l'attention (*e.g.* suite à une déviance) et la P3b dont l'amplitude maximale est mesurée entre 300 et 500 ms après la stimulation dans le cortex centropariétal et qui est associée à l'engagement de l'attention et de la mémoire (Polich, 2007). Des études examinant spécifiquement les liens entre l'attention et la prédiction sont nécessaires.

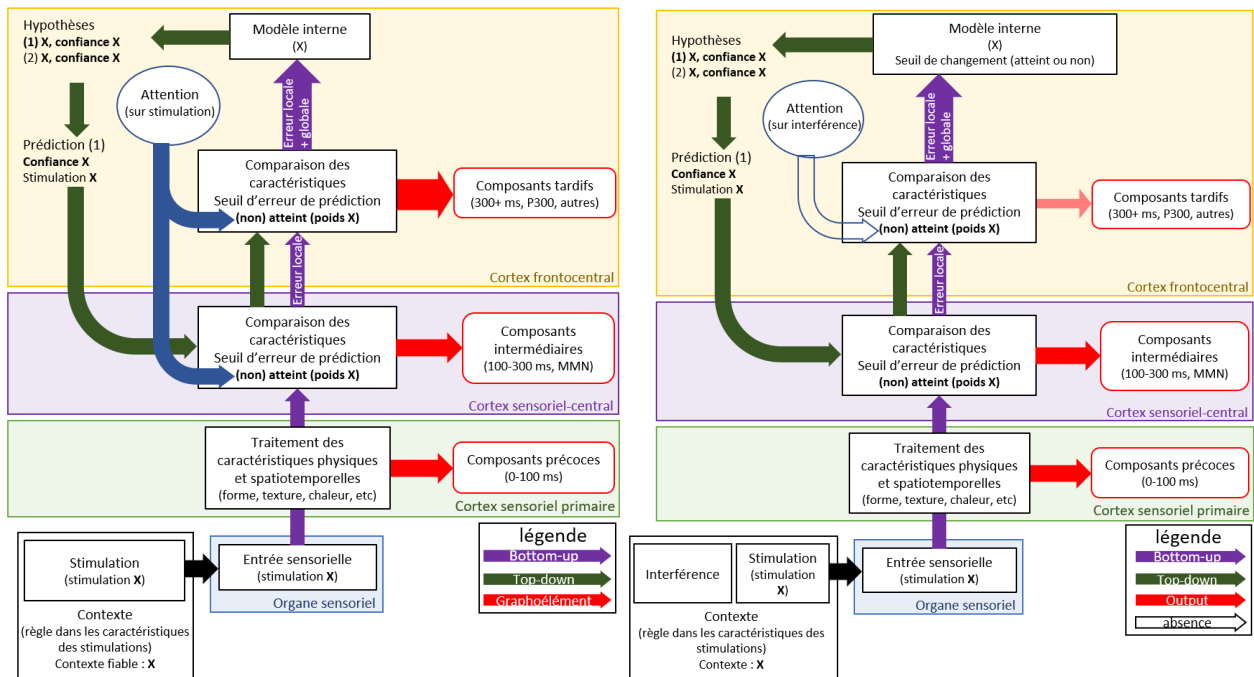


Schéma 11 : L'attention module les seuils d'erreur de prédiction lorsqu'elle est portée sur la tâche, mais empêche la production de composants tardifs lorsqu'elle est engagée dans une tâche interférente.

2.6. Perspectives dans l'étude des processus prédictifs

Le codage prédictif est une théorie jeune. Les premières évocations d'un fonctionnement prédictif du cerveau remontent aux années 90 (Rao & Ballard, 1999), mais elle a été théorisée et popularisée plus spécifiquement dans les années 2000 (Friston, 2005). Ainsi nous n'avons qu'une vingtaine d'années de mise à l'épreuve expérimentale de cette théorie, ce qui rend difficile d'évaluer sa robustesse mais aussi d'en proposer une critique. Cependant, je mettrai en avant dans les paragraphes suivants des questionnements encore en cours sur cette théorie et les limites méthodologiques que nous rencontrons dans nos recherches pour répondre à ceux-ci.

(1) La propagation de la prédiction dans le cerveau

Il existe différentes manières de schématiser la théorie du codage prédictif. En neurosciences computationnelles, le codage prédictif est modélisé avec des processus de prédiction qui fonctionnent sur plusieurs niveaux de traitement *feedback/feedforward*. Dans la figure 2, le traitement de bas niveau (triangles rouges au bas de la figure) représente des neurones qui produisent une erreur de prédiction. L'erreur de prédiction est remontée vers des neurones de traitement de plus haut niveau (triangles rouges et noirs) qui renvoient une prédiction vers le bas niveau. En même temps, ces neurones de traitement de haut niveau communiquent avec d'autres neurones qui intègrent les prédictions et leur précision (triangles rouges et bleus). Ces derniers produisent deux types de prédiction, une prédiction de premier ordre concernant les

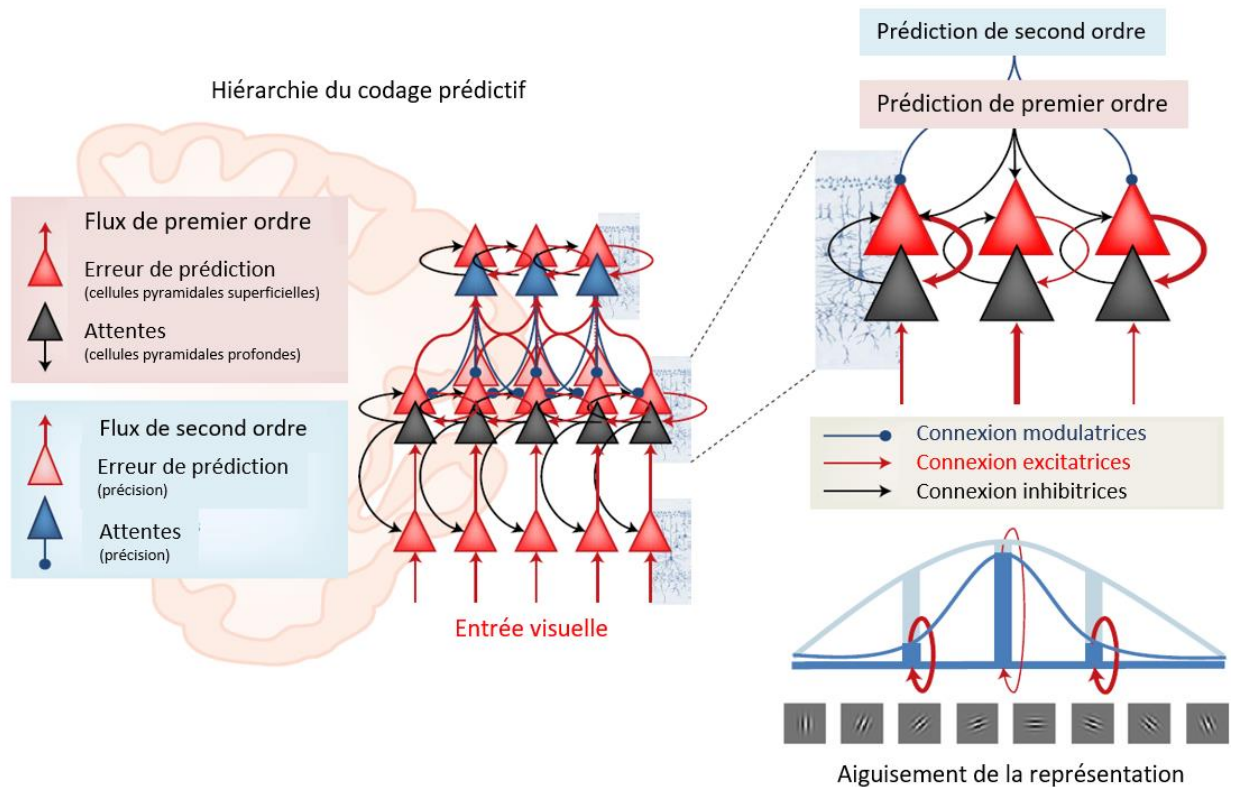


Figure 2 : Modélisation du codage prédictif en neurosciences computationnelles, traduit de Friston, (2018).

caractéristiques de la stimulation qui sont descendues dans le traitement de haut niveau, et une prédiction de second ordre concernant le contexte qui module la prédiction de premier ordre. Ce type de modèle est largement répandu et semble être utilisé communément en neurosciences computationnelles (Fong *et al.*, 2020; Friston, 2018; Stefanics *et al.*, 2014). Dans cette représentation, chaque population de neurones ne communique qu'avec les neurones qui ont des niveaux de traitement adjacents, l'erreur de prédiction et les prédictions se transmettent de proche en proche. Ainsi la prédiction doit toujours passer par un traitement de haut niveau avant de redescendre vers un traitement de bas niveau.

Les schémas proposés au cours de ce chapitre ont été construits à l'aide des résultats des études que j'ai décrites. Ces schémas représentent donc le codage prédictif à un niveau cognitif, plus global. Il existe donc des différences intrinsèques entre cette représentation et celle de Friston. Par exemple, mes schémas proposent une communication possible entre le modèle interne et le traitement des caractéristiques locales, sans passer par chaque niveau de traitement. Cette proposition est justifiée par l'absence d'activité frontale lors de l'omission. Dans le codage prédictif, l'activité cérébrale lors de l'omission est proposée comme étant le signal pur de la prédiction. Si la prédiction était fournie au cortex sensoriel de proche en proche, une activité pourrait être repérée dans les aires frontales dès le début de la fenêtre temporelle d'apparition du stimulus, donc dès le début de l'omission. Or le pic d'activité cérébral lors de l'omission est mesuré

dans les aires sensorielles, le signal pur de la prédiction ne passerait donc pas par un intermédiaire, ce qui suggère une communication directe de la prédiction du modèle interne avec un niveau de traitement intermédiaire.

La différence de représentation entre le modèle neuronal et le modèle cognitif pourrait être sous-tendue par une activité des neurones dans la région frontocentrale trop diffuse pour être mesurée en potentiels évoqués, ou la communication des neurones pourrait se faire par des voies plus profondes qui sont moins accessibles à l'imagerie cérébrale. D'autres méthodes de traitement du signal EEG pourraient permettre de résoudre cette incertitude. Une autre explication possible est que chaque région cérébrale soit en capacité de produire ses propres prédictions d'un niveau correspondant à ses capacités de traitement (Caucheteux *et al.*, 2023). Des prédictions autonomes seraient alors formées à plusieurs échelles de temps (plus rapide dans le traitement de bas niveau) et dans tout le cerveau. Chaque région cérébrale aurait une représentation partielle de la stimulation, et la communication avec des niveaux de traitement supérieurs permettrait une régulation des prédictions et la propagation de l'erreur jusqu'à un modèle intégratif de la stimulation.

(2) Analyser plus finement les réponses cérébrales

Il pourrait être intéressant d'analyser finement l'activité cérébrale durant l'omission pour déterminer si la prédiction est formée localement ou si elle se propage depuis des neurones de traitement de haut niveau. Actuellement, la diversité des méthodes employées pour tester la théorie du codage prédictif ne permet pas de faire une discrimination fine de ces processus cérébraux. Par exemple, la topographie des réponses cérébrales à la déviance n'est pas constante. Dans la modalité auditive la P300 peut être observée dans les régions centropariétales (Darriba *et al.*, 2021) ou dans les aires frontales (Bekinschtein *et al.*, 2009). Dans la modalité tactile, la P300 peut être observée dans ces mêmes régions (Restuccia *et al.*, 2009; Spackman *et al.*, 2007) mais également dans les aires pariétales (Kekoni *et al.*, 1997). Dans la modalité auditive certains auteurs rapportent la MMN dans le cortex frontal (Näätänen *et al.*, 2007), d'autres dans le cortex frontocentral (Chennu *et al.*, 2013; Spackman *et al.*, 2007) et d'autres encore dans le cortex sensoriel à central (Chen *et al.*, 2014; Wacongne *et al.*, 2011). Dans la modalité tactile, la MMN est retrouvée dans ces mêmes aires cérébrales (Chen *et al.*, 2014; Spackman *et al.*, 2007) mais parfois dans le cortex sensoriel à frontal (Restuccia *et al.*, 2009) ou encore dans les trois aires frontale, centrale et sensorielle en même temps (Shen *et al.*, 2018). Ainsi nous n'avons pas accès à un consensus sur les aires cérébrales à étudier pour mettre en évidence les processus décrits dans la théorie du codage

prédictif. L'EEG a une résolution spatiale médiocre ce qui rend difficile la proposition d'un consensus. Il est également possible que les variations topographiques soient dues à la diversité des méthodes utilisées dans les expériences sur le codage prédictif. Le couplage de différente méthode d'imagerie cérébrale pourrait améliorer la précision dans la description de la topographie des réponses cérébrales et permettrait de compléter les propositions théoriques.

Dans les différents protocoles décrits précédemment, il existe de nombreuses petites variations qui pourraient influencer les résultats. Étant donné que les études sont le plus souvent faites dans la modalité auditive avec l'EEG, nous nous intéresserons à cela. Par exemple la déviance est parfois un stimulus d'une différente tonalité (Bekinschtein *et al.*, 2009), présenté dans une oreille différente (Chennu *et al.*, 2013) ou avec des intervalles interstimuli différents (Feuerriegel *et al.*, 2019). Le premier est un changement de nature du stimulus, le second est un changement d'organe sensoriel, tandis que le dernier est un changement de durée. Bien que ces trois types de déviants aient le potentiel de produire une MMN et une P300, nous n'avons aucun moyen de savoir s'ils renvoient à différents niveaux de traitement du modèle interne. Ainsi, il pourrait y avoir des MMN et des P300 résultant de processus cérébraux différents que nous regroupons à l'heure actuelle sous une même nomenclature. Ceci n'est qu'un exemple dans la diversité des méthodes employées (type d'imagerie cérébrale, type d'analyse, type de statistiques, choix des pics et régions d'intérêt, âge et caractéristiques de la population...). Cette diversité analytique explique en partie la difficulté à garantir la robustesse des résultats obtenues dans les études sur la théorie du codage prédictif. De nombreuses études seront nécessaire à l'avenir, à la fois des études de réplifications ou des méta-analyses permettant de donner des bases expérimentales solides à la théorie du codage prédictif, mais aussi des études dans les différentes modalités sensorielles, avec diverses techniques d'imagerie cérébrales, à différents âges, dans des populations en bonne santé ou atteintes de divers troubles. Ce corpus de données permettra d'éprouver et d'affiner la théorie dont la validation expérimentale n'en est encore qu'à ses débuts.

(3) La prédiction et le neurodéveloppement

L'évolution semble avoir favorisé un fonctionnement du cerveau optimisé, efficace mais économe. La capacité à produire des prédictions serait un processus permettant cette optimisation du traitement de l'information (Schwartz & Kotz, 2013). La question de l'émergence des processus de prédiction dans le neurodéveloppement prend tout son sens puisque les enfants et les bébés ont des ressources cognitives limitées alors qu'ils doivent développer de nombreux processus cognitifs de haut niveau en seulement quelques années. Chez les enfants qui développent

des processus cognitifs atypiques, comme les enfants ayant un TND, il est intéressant d'explorer l'émergence des processus de prédiction pour comprendre s'ils sont associés aux symptômes (fonctionnement moins efficace) ou à la fatigabilité (coût accru de performances conservées). Des compétences de prédiction altérées dès le début de la vie pourraient contribuer à l'infléchissement d'une trajectoire de développement vers un fonctionnement atypique. Dans le chapitre suivant, *Le codage prédictif chez l'enfant et le bébé*, nous nous intéresserons aux capacités de prédiction chez l'enfant et le bébé typique et chez les personnes qui ont un TND. La prédiction se révèle être déjà présente chez le bébé et être altérée chez les personnes ayant un TND. Ces deux constats nous poussent à nous intéresser à la prédiction dans une population plus jeune et à risque de TND : les nouveau-nés prématurés. Dans le dernier chapitre, *La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement*, nous nous intéresserons à l'émergence des processus de prédiction chez les nouveau-nés prématurés.

3. Le codage prédictif dans le chez l'enfant et le bébé

Ce chapitre a pour objectif de présenter l'intérêt du codage prédictif dans l'étude du développement typique et atypique de l'enfant. Dans une première section, (section 3.1., page 22), j'expliquerai l'implication théorique du codage prédictif dans le développement. Puis, je développerai les études réalisées dans le cadre de cette théorie chez le bébé au neurodéveloppement typique (section 3.2., page 23) puis chez l'enfant typique (section 3.3., page 26). Dans la section suivante (section 3.4., page 28) je présenterai les liens théoriques et les études faites sur le codage prédictif chez les personnes ayant un TSA, puis dans la dernière section (section 3.5., page 31), je présenterai les études sur le codage prédictif dans les autres TND, particulièrement le TDAH.

3.1. La théorie du codage prédictif dans le développement typique

Nous vivons dans un monde extrêmement complexe, où les stimulations sont nombreuses, constantes et parfois contradictoires. Si nous prenons l'exemple de l'humour ou du sarcasme, nous disons même parfois l'exact inverse de ce que nous pensons (ex. Dire « qu'est-ce qu'il fait beau aujourd'hui », alors qu'il pleut). Notre capacité à naviguer dans cette complexité avec succès est le résultat de processus variés et encore mal expliqués, mais nous savons que cela commence dès la conception et que c'est ensuite une variation d'interactions entre les gènes, les molécules, les cellules, le cerveau, le corps et l'environnement au sens large. Cette interrogation est le cœur de la psychologie du développement : comment les individus se développent-ils physiquement, cognitivement, émotionnellement et socialement tout au long de leur vie, et comment ces processus sont-ils influencés par des facteurs biologiques, psychologiques et environnementaux ? Nous savons aujourd'hui que dès le début de la vie, les enfants typiques sont des apprentis actifs, en quête de nouveautés et de compétences et qu'ils sont particulièrement doués pour apprendre les patterns et les régularités statistiques (Saffran *et al.*, 1996).

Baek *et al.* (2020) défendent l'idée que trois processus fondamentaux permettent le développement – l'attention, l'apprentissage et la prédiction – et que le développement cognitif découle en partie d'interactions entre ces trois processus. Dès les premiers mois de vie, les enfants sont capables de moduler leur attention en dirigeant volontairement leur regard (Gibson, 1988). Cette compétence s'appelle l'attention endogène, par opposition à l'attention exogène qui est sollicitée par l'environnement (ex. se tourner vers la source d'un son). En grandissant les enfants vont apprendre à maîtriser leur focus attentionnel jusqu'à atteindre l'une des compétences les plus

avancées, l'attention exécutive qui permet un contrôle fin de l'attention et par extension des perceptions, cognitions et actions (Rueda *et al.*, 2023). L'apprentissage peut être défini comme la capacité à construire et modifier des représentations internes à partir de l'environnement. Cette définition proposée par Baek *et al.* (2020) contient deux modalités supplémentaires : nos représentations internes (1) influencent la perception que nous avons de notre environnement et (2) permettent un traitement plus rapide des stimuli entrants. Dans le cadre du codage prédictif, il semble que cette compétence corresponde à la création et la stabilisation du modèle interne. La prédiction, présentée au chapitre précédent, serait le pont entre l'apprentissage (*i.e.* la construction du modèle interne) et la perception de l'environnement, et elle serait influencée par les compétences attentionnelles.

Le codage prédictif, en proposant que seule l'erreur de prédiction serait rapportée au traitement de haut niveau, sous-tend que les réponses cérébrales ne seraient émises que quand elles sont nécessaires. Ceci permettrait d'économiser les ressources cognitives pour le traitement de l'information (Schwartz & Kotz, 2013), ressources qui sont limitées dans la petite enfance. Si les processus prédictifs sont présents dès le début de la vie, ils permettent une construction efficace de modèles internes et une adaptation optimale à l'environnement. Nous avons donc tout intérêt à comprendre leur émergence et leur implication dans le neurodéveloppement.

3.2. La prédiction sensorielle chez le bébé au neurodéveloppement typique

Avant que les techniques d'imagerie cérébrale soient utilisées chez le nourrisson et l'enfant, les chercheurs s'intéressaient déjà à l'habituation comportementale. La tâche d'habituation/déshabitude consiste à présenter un stimulus de manière répétée et à mesurer le temps d'exploration visuelle par le sujet à chaque présentation. En dessous d'un certain temps d'exploration de la stimulation familière, on considère que l'enfant y est habitué. Ceci serait l'analogue comportemental de la suppression par répétition (Nordt *et al.*, 2016). Une fois ce seuil atteint, le temps de regard de l'enfant est mesuré lors de la présentation d'un nouveau stimulus et généralement l'enfant explore plus longtemps l'objet nouveau. Ce comportement serait un analogue de la détection de la déviance : l'objet nouveau ne correspondant pas au modèle interne de l'objet familier, l'enfant passerait plus de temps à l'explorer pour former un modèle accommodant cette nouvelle stimulation. Ce phénomène a été éprouvé dans plusieurs modalités sensorielles et a permis de mettre en évidence une grande variété de compétences dès la vie fœtale (chez le fœtus, les variations de rythme cardiaque sont utilisées au lieu de l'exploration visuelle) (Sicard-Cras *et al.*, 2022). Les auteurs ajoutent que la diminution de l'exploration du stimulus

répété serait directement liée au désengagement de l'attention : de l'attention exogène chez les enfants et de l'attention exécutive chez les adolescents et adultes. L'étude de Grossmann *et al.* (2009) teste à la fois l'habituation comportementale et la suppression par répétition chez des bébés de six mois. Ils proposent aux bébés une phase de familiarisation dans laquelle ils leur montrent une série d'images puis les repropose dans une phase de tests. Les auteurs observent que durant la phase de familiarisation, la répétition des images provoque une augmentation par répétition des composants intermédiaires précoces dans le cortex visuel. Durant la phase de test, les images connues suscitent un temps de regard comparable à la familiarisation et sont associées à une suppression par répétition. Cette étude montre qu'il y a une évolution biphasique de la réponse cérébrale : en phase d'apprentissage il y a une augmentation par répétition alors qu'en phase de test il y a une suppression par répétition. Nordt *et al.* (2016) mettent en avant que lorsque la phase d'habituation comportementale est trop courte, les enfants n'explorent pas l'objet nouveau mais préfèrent continuer à explorer l'objet précédemment présenté, ce qui confirmerait que l'augmentation par répétition correspond à une phase transitoire d'apprentissage précédant l'habituation comportementale. Les résultats suggèrent que la stabilité du modèle interne est une condition nécessaire à la suppression par répétition. L'étude de Grossmann *et al.* (2009) montre également la concomitance de la suppression comportementale (diminution du temps de regard) et cérébrale (suppression par répétition). Ce résultat est confirmé par Nordt *et al.* (2016) qui montrent qu'en habituation comportementale comme cérébrale il y a une diminution de l'activité consécutive à la répétition d'un stimulus, et toutes deux permettraient de diminuer les ressources cognitives allouées à un objet connu pour qu'elles soient disponibles à traiter les stimuli nouveaux. Récemment, Emberson *et al.* (2019) montrent que, comme chez l'adulte, la suppression par répétition est dépendante d'un traitement actif lié à la prédiction chez le bébé. Ils ont proposé à des bébés de six mois des blocs de stimulation auditive qui contenaient soit le même mot répété, soit des mots différents. Ces blocs sont présentés soit de façon équiprobable, soit avec 75 % de blocs dont les mots sont variables. Les auteurs montrent que lorsque les blocs sont présentés avec une proportion équivalente, il n'y a pas de suppression par répétition dans le lobe frontal pour le bloc variable, alors que lorsque la variabilité est plus fréquente, il y a une suppression par répétition dans le lobe frontal durant les blocs variables. Ces résultats soutiennent l'hypothèse d'un processus actif impliqué dans la suppression de certains composants à six mois.

La détection de la déviance est également présente chez le bébé avant un an. Dehaene-Lambertz et Dehaene (1994) utilisent un protocole *oddball* auditif chez des bébés de deux à trois mois. Les séquences de cinq stimuli sont soit identiques (/ba) soit le cinquième stimulus est

différent (/ga). Pendant les séquences standards, les auteurs observent une diminution significative de l'amplitude des potentiels évoqués dans le cortex frontal en réponse au stimulus déviant, correspondant à une suppression par répétition. En revanche, lors des séquences déviantes, il y a une augmentation de la réponse neuronale dans le cortex frontal lors du cinquième stimulus et une activité frontale tardive. Cela indique que les bébés détectent la déviance et produisent une erreur de prédiction. Par ailleurs, les auteurs concluent que les bébés de deux à trois mois pourraient déjà avoir un réseau supramodal de détection de la nouveauté impliquant des processus d'orientation de l'attention analogues à la P300. Grossman *et al.* (2009) ont mesuré des réponses comportementales et cérébrales durant un paradigme d'habituation/déshabituaiton. Après avoir présenté à des bébés de six mois des images d'une catégorie (e.g. oiseau), ils présentent de nouvelles images issues de la même catégorie ou d'une catégorie différente (e.g. poisson). L'analyse comportementale a révélé une préférence pour la nouveauté : les bébés ont regardé plus longtemps les images de la nouvelle catégorie. De plus, l'analyse des signaux cérébraux a montré que les images d'une nouvelle catégorie provoquaient une réponse de type MMN dans les aires centrales contrairement aux nouvelles images issues de la même catégorie. La différence de stimulation entre ces deux études (item *vs.* catégorie) montre que la détection de la déviance est indépendante de la nature du stimulus et que le modèle interne peut s'adapter à différents niveaux de traitement. Otte *et al.* (2013) montrent que chez les bébés de deux mois, la réponse un son déviant est dépendante du type de déviance : les déviations physiques (changement de son) entraînent une réponse de type MMN mais de polarité inversée (MMP), tandis que la déviance temporelle (changement d'intervalle interstimuli) entraîne une MMN environ 200 ms poststimulation ainsi qu'une positivité tardive dans les aires frontocentrales. Les auteurs concluent que dès deux mois, la détection de la déviance pourrait être en place comme chez les adultes pour ces types de déviance, avec des morphologies spécifiques de l'âge à l'EEG.

Comme chez l'adulte, la détection de la déviance et de l'omission semble modulée par la volatilité de l'entrée sensorielle dès la première année de vie. Basirat *et al.* (2014) mesurent les réponses cérébrales de bébés de trois mois lors d'un paradigme local-global. Dans ce paradigme audio-visuel, des voyelles sont présentées par blocs de quatre (AAAA), avec une déviance locale (la dernière voyelle est déviante, AAAB), ainsi qu'une déviance globale : soit les blocs AAAA sont présentés plus souvent (donc les blocs déviants violent la règle globale), soit les blocs AAAB sont présentés plus souvent (donc AAAA viole la règle globale) dans un ratio 75/25%. Les auteurs montrent que pour les déviations locales et globales, il y a une réponse de type MMP entre 270 et 370 ms poststimulation aux électrodes antérieures, plus ample lorsque la déviance locale est rare.

Lors de la déviance globale uniquement, il y a une négativité tardive entre 900 et 1200 ms poststimulation dans les aires frontales. Concernant l'omission, Emberson *et al.* (2015) utilisent un protocole d'association auditif-visuel en fNIRS dans lequel l'omission peut être attendue (l'association bimodale permet d'anticiper l'omission) ou inattendue (l'omission de l'image ne peut pas être anticipée). Les auteurs montrent que chez des bébés de six mois, il y a une augmentation de l'hémoglobine oxygénée dans les régions occipitales durant les omissions inattendues, mais pas durant les omissions attendues. Cela semble traduire un traitement actif de l'omission et donc la présence de processus de prédiction dès six mois de vie et cela déjà en fonction du contexte : si l'omission est attendue (donc prédite) elle n'entraîne pas de changement de l'activité cérébrale. Nous retrouvons, dans ces deux études, une modulation des réponses cérébrales aux stimuli non-standards par le contexte, comme chez l'adulte. Dans leur protocole, Nelson *et al.* (1990) utilisent un protocole d'association bimodale similaire avec des bébés de six mois. Les sons étaient toujours présents alors que l'image était omise 20% du temps. Les auteurs n'observent aucun changement en EEG durant l'omission elle-même, mais montrent une augmentation de l'activité sur la stimulation standard postomission entre 100-150 ms et 600-700 ms poststimulation.

3.3. La prédiction sensorielle chez l'enfant typique

Alors que la suppression par répétition est un phénomène décrit chez l'adulte et chez le bébé, moins d'études se sont intéressées à ce processus chez les enfants. Elle a été explorée et rapportée à divers âges de développement (Hartkopf *et al.*, 2019), plus particulièrement de 5 à 17 ans en modalité auditive (Gonzalez-Heydrich *et al.*, 2016; Helenius *et al.*, 2014) et de 10 à 14 ans en modalité visuelle (Cohen Kadosh *et al.*, 2013; Swartz *et al.*, 2013). De même, à l'âge préscolaire la détection de la déviance et de l'omission a été peu étudiée, bien que Piatti *et al.* (2021) ont exploré les réponses cérébrales et la déviance chez l'enfant d'un à quatre ans et montrent la présence d'une MMN et d'une P3a consécutives d'une déviance auditive (voyelle ou son complexe).

Nous retrouvons à nouveau la modulation des réponses cérébrales par le contexte. Gonzalez-Gadea *et al.* (2015) explorent la déviance auditive chez l'enfant de 8 à 15 ans. Ils utilisent un protocole dans lequel soit les stimulations auditives sont standard (AAAAA), soit des déviations attendues (AAAAB), soit des déviations inattendues (AAAAB) présentées dans l'oreille opposée. Les participants doivent compter les blocs déviants attendus. Les résultats montrent que les déviants attendus entraînent une MMN suivie d'une P300 dans les aires centrales. De plus, les

déviants attendus entraînent une P300 plus grande que les déviants inattendus, ceci étant expliqué par un effet attentionnel puisque les participants devaient les compter. Ainsi, il semble que les effets de l'attention soient aussi présents chez l'enfant, à partir d'un âge où il est possible de moduler l'attention et la prédiction séparément. Dercksen *et al.* (2022) proposent une tâche auditive dans laquelle des enfants de six à huit ans et des adultes doivent presser un bouton qui émet un son 85% du temps (donc 15% d'omission). Soit le son produit est toujours le même, soit le son produit est nouveau à chaque pression. L'activité cérébrale des adultes et des enfants semble similaire, l'omission entraîne une négativité dans les aires sensorielles 90-200 ms poststimulation, mais les réponses des enfants sont en moyenne plus lentes de 40ms et plus amples par rapport à celles des adultes. De plus, lorsque le son est toujours le même l'omission est plus ample que lorsque le son est différent à chaque fois. Ce résultat confirme ceux présentés chez les bébés et les adultes : dans un environnement plus stable, les prédictions sont produites avec un poids plus important et la violation d'un pattern entraîne une réponse cérébrale plus importante. Ces deux études mettent en évidence que les enfants ont bien une modulation par le contexte des réponses cérébrales aux stimuli non-standards.

Dans la modalité tactile, que nous utiliserons dans nos protocoles, Espenhahn *et al.* (2021) explorent la suppression par répétition somatosensorielle chez l'enfant de trois à six ans en stimulant le bout de l'index et du majeur avec des vibreurs. Les auteurs rapportent une suppression par répétition sur la P50 mais ils n'ont pas exploré les réponses cérébrales après 100ms poststimulation. Ainsi nous pouvons conclure à une suppression des composants très précoces chez l'enfant d'âge préscolaire, mais les composants intermédiaires et tardifs devront également être étudiés. De plus, les auteurs ne rapportent les résultats par âge donc les effets développementaux n'ont pas été discutés. Restuccia *et al.* (2009) évaluent la réponse électrique du cerveau durant des déviations et des omissions chez des enfants de 6 à 11 ans, pendant que l'attention est engagée dans une tâche annexe. Les auteurs observent la présence d'une MMN somatosensorielle associée à une négativité frontale 220 ms suivant la stimulation pour les déviations et une N140 somatosensorielle lors de l'omission. Dans la modalité tactile, nous retrouvons donc des résultats similaires aux autres modalités, les enfants s'habituent à la répétition d'une stimulation et ont une activité cérébrale de plus grande amplitude lors de la déviation et de l'omission.

Le manque d'étude entre un et six ans est une lacune majeure, ne permettant pas de comprendre les effets développementaux sur la prédiction sensorielle et la suppression par répétition à un âge où le neurodéveloppement est très important. De plus, c'est dans cette tranche d'âge que les

symptômes des TND apparaissent (Hendry *et al.*, 2016), c'est-à-dire que c'est durant cette période que les trajectoires de développement atypiques vont se dessiner. Ainsi le risque de développer des compétences de prédiction atypiques est d'autant plus élevé avant l'âge scolaire. L'étude de la prédiction sensorielle et de la suppression par répétition à l'âge préscolaire est cruciale pour servir de référence à l'étude de ces processus dans les TND chez qui ils semblent altérés. Ces lacunes feront l'objet de ma première étude (page 45).

Les études présentées plus haut tendent à montrer que la suppression par répétition et la prédiction sensorielle sont bien présentes dès les premiers mois de vie et qu'il est possible de les évaluer à tout âge. Cependant, les questions développementales restent en suspens. D'une part, il n'est pas possible de déterminer si les effets prédictifs sont confondus avec les effets attentionnels. Dans les études présentées, les effets attentionnels ne sont pas systématiquement rapportés. Cohen-Kadosh *et al.* (2013) notent que de possibles effets attentionnels sont confondus avec la prédiction, Espenhhan *et al.* (2021) relève que l'absence de prise en compte de l'attention est une limite, tandis qu'Hartkopf *et al.* (2019) abordent la question en disant qu'il n'est pas possible de conclure sur les effets attentionnels. Ainsi la question de la dissociation entre l'attention et la prédiction dans le développement reste entière. D'autre part, les effets développementaux de l'amplitude et de la latence des réponse cérébrales nécessitent d'être explorés plus précisément. La revue systématique d'Hartkopf *et al.* (2019) s'est intéressée à la suppression par répétition dans les modalités visuelles et auditives de la période fœtale à l'âge adulte en EEG ou MEG. Les effets développementaux rapportés dans cette étude sont peu précis puisque la tranche d'âge est étendue, mais les auteurs rapportent tout de même une tendance à la diminution de la latence et une augmentation de l'amplitude des pics avec l'avancement de l'âge. Cependant les effets semblent dépendants de la modalité sensorielle explorée, puisqu'en modalité visuelle la plupart des effets développementaux concernent la diminution de la latence avec l'âge alors que les résultats sur l'amplitude sont moins probants. De plus, les auteurs regrettent le manque de consistance dans les méthodes des études qui ne permettent qu'une comparaison partielle et peu de consensus dans les résultats. Le neurodéveloppement des enfants à l'âge préscolaire est rapide et comprend de nombreux changements, mais il est surtout individuel. Des études longitudinales, modélisant le développement individuel des compétences attentionnelles et de prédiction, permettraient peut-être de démêler ces effets.

3.4. Le codage prédictif et le trouble du spectre de l'autisme

Alors que la recherche sur le codage prédictif est importante depuis dix ans (2004-2014), trois publications de 2014 (Lawson *et al.*, 2014; Sinha *et al.*, 2014; Van de Cruys *et al.*, 2014) proposent une nouvelle orientation à cette théorie : les personnes ayant un TSA feraient des prédictions différentes des personnes typiques, ce qui contribuerait à leurs symptômes. Le TSA est diagnostiqué selon deux grands critères (Crocq & Guelfi, 2015) : (1) le déficit de communication et des interactions sociales qui regroupe des symptômes comme la fuite du regard, des difficultés à commencer et maintenir des conversations, à comprendre le sens figuré et le sarcasme, des difficultés à partager les intérêts et les émotions d'autrui ou encore à entrer dans des jeux imaginatifs ; (2) les comportements stéréotypés, répétitifs et restreints qui regroupent l'utilisation de mots ou d'objets de manière répétée sans contexte, l'inflexibilité du comportement et des pensées accompagnée de rituels, l'attrait inhabituel pour des objets ou encore des stéréotypies motrices. Aussi, ils présentent des déficits sensoriels, le plus souvent des hypo- ou hypersensibilités qui se traduisent par une appétence ou une aversion plus importante que la moyenne pour des couleurs, des textures ou encore des odeurs.

Van de Cruys *et al.* (2014) et Lawson *et al.* (2014) proposent la théorie selon laquelle les personnes ayant un TSA alloueraient un poids trop important et inflexible aux erreurs de prédictions (*bottom-up*). Chez les personnes typiques, si la confiance dans la prédiction est petite ou si la stimulation n'est pas suffisamment déviante par rapport au contexte, il y aurait peu ou pas d'erreur de prédiction (Schéma 6, page 10). La variabilité aléatoire³, qui correspond à la variation normale d'un stimulus, ne suscite pas de réponse cérébrale car elle est considérée comme du bruit dans le signal et est ignorée lors de l'apprentissage des patterns, ce qui permet de garder des ressources cognitives pour le traitement de la variabilité déviante. Van de Cruys *et al.* (2014) proposent que le cerveau des personnes avec un TSA attribuerait un poids à l'erreur due à la variabilité aléatoire équivalent à celui attribué à l'erreur due aux autres déviations. Ainsi le bruit normal des stimulations standards est interprété comme du signal alors qu'il n'est pas informatif. Van de Cruys *et al.* (2014) expliquent que puisque toutes les erreurs sont traitées avec le même poids, une stimulation standard est aussi saillante qu'un stimulus déviant. Lawson *et al.* (2017)

³ La variabilité aléatoire est du bruit dans le signal. Dans la modalité tactile, elle peut se manifester dans les caresses qu'un parent fait à son enfant. Les caresses sont régulières, elles varient autour d'une moyenne en termes de temps de caresse, de pression, de chaleur, etc. Mais elles ne sont pas parfaitement identiques. Cette variabilité aléatoire que nous retrouvons dans notre quotidien ne serait pas apprise par le modèle interne, mais ignorée car non importante pour former les prédictions.

présentent des sons (aigu ou grave) avant l'apparition d'une image (maison ou visage) à des adultes avec ou sans TSA qui doivent catégoriser l'image. Le son conditionne le type d'image qui apparaît avec une probabilité soit haute (84%), soit basse (16%) soit au hasard (50%). Les auteurs montrent que les personnes ayant un TSA font moins d'erreurs que les personnes typiques dans la catégorisation des images dans un contexte de basse probabilité et qu'ils ont un index de surprise plus faible pour les images inattendues. Ceci confirme qu'ils exploitent moins bien les informations contextuelles pour discriminer les erreurs pertinentes du bruit. Les personnes ayant un TSA ont une capacité d'attention sélective (la capacité à rechercher une cible en inhibant des distracteurs) sauvegardée, voire meilleure que les personnes typiques dans certains contextes (Kaldy *et al.*, 2016). Toutefois dans des tâches où l'attention a besoin d'être régulée, où il y a une nécessité de s'adapter au contexte, les personnes ayant un TSA n'arriveraient pas à moduler le poids de l'erreur de prédiction. Ceci serait associé à un déficit de désengagement de l'attention de la tâche en cours, et donc de flexibilité. En d'autres termes, les personnes ayant un TSA aurait une prévalence des processus *bottom-up* sur les processus *top-down*. Goris *et al.* (2018) utilisent le paradigme local-global chez des adultes avec ou sans TSA pour évaluer la modulation par le contexte de ces effets. Dans un premier temps, les auteurs montrent que lorsque la déviance est uniquement locale, la MMN est globalement plus petite chez les personnes ayant un TSA, résultat qui a déjà été retrouvé dans la littérature (Schwartz *et al.*, 2018). Ce résultat indique qu'ils détectent bien la déviance, mais la différence d'amplitude n'est pas discutée. Les auteurs montrent également que l'amplitude de la MMN est plus grande lorsque la déviance est locale dans une règle globale standard (e.g. AAAAB parmi des blocs AAAAA) que lorsque la déviance est locale dans une règle globale déviante (e.g. AAAAB parmi des blocs AAAAB), ce qui réplique les résultats précédemment observés chez les personnes typiques. Les auteurs montrent que cette modulation de la MMN frontocentrale par le contexte est cependant moindre chez les personnes ayant un TSA. Dans le cadre du codage prédictif, cela indique qu'ils réagissent de façon plus importante aux changements locaux (*bottom-up*) et prennent moins en compte les règles globales (*top-down*) comme suggéré par les théories de Lawson *et al.* (2014) et Van de Cruys *et al.* (2014). L'apprentissage de patterns et la création d'un modèle interne seraient délaissés au profit d'un ajustement trop précis aux entrées (dont le bruit) de l'environnement. Cela aurait pour conséquence une difficulté à produire des modèles internes stables et robustes des stimulations.

C'est ce que soutiennent Sinha *et al.* (2014), qui font des liens entre une potentielle absence de modèle interne et les symptômes du TSA. Ces auteurs font l'hypothèse que si la personne ne prend pas en compte les informations disponibles dans le présent et les informations apprises par le passé

sous forme d'un modèle interne, alors elle ne pourra pas répondre de façon adéquate par incapacité à produire des prédictions. Il est possible que cette difficulté d'habituation et d'apprentissage d'une stimulation répétée soit spécifique de la nature du stimulus. Lorsque ce sont des visages qui sont présentés, les personnes ayant un TSA ont généralement une plus faible suppression que les personnes typiques dans l'aire fusiforme, cependant pour d'autres catégories (objet, forme, mot lu, mot entendu) il n'y aurait pas de différence entre les groupes (D'Mello *et al.*, 2023; Ewbank *et al.*, 2017; Utzerath *et al.*, 2018). Si une personne se trouve dans l'incapacité de produire un modèle interne stable, le monde serait constamment perçu comme imprévisible. Comme Sinha *et al.* (2014) le soulignent, cette imprévisibilité pourrait être à l'origine d'anxiété, de fatigue, mais surtout d'un besoin de produire une régularité maîtrisable dans l'environnement. L'autostimulation, souvent associée à une hyposensibilité sensorielle, consiste en la production d'un comportement répété (un son, un balancement, une vibration...), couramment retrouvée dans les TSA. Dans le cadre du codage prédictif, ce symptôme pourrait être interprétée comme un moyen de produire des entrées sensorielles prévisibles supplantant l'environnement imprévisible, et de satisfaire des prédictions par la répétition maîtrisée d'un comportement. Cascio *et al.* (2015) ont testé la sensibilité tactile chez des enfants âgés de 5 à 17 ans, ayant ou non de TSA. Ils ont démontré que l'hypo- et l'hyper-sensibilité tactile, ainsi que la sévérité des symptômes du TSA, sont liées à la latence des potentiels évoqués consécutifs à un souffle d'air sur le bout des doigts : l'hypersensibilité tactile est associée à une réponse tardive réduite (220-270 ms), ce qui pourrait refléter, plutôt qu'un déficit du traitement sensoriel précoce, une difficulté soit du traitement sensoriel associatif tardif soit des processus attentionnels précoces.

3.5. Le codage prédictif et les autres troubles neurodéveloppementaux

A ma connaissance, aucune publication n'a fait de proposition théorique innovante concernant le codage prédictif dans d'autres TND. Pourtant les TND ont une base génétique commune (Pettersson *et al.*, 2013) et on peut retrouver des déficits sensoriels (Zoenen & Delvenne, 2018), cognitifs et exécutifs communs à tous ces troubles (Sun & Buys, 2012). Je ne présenterai ici que les articles, plus nombreux, qui se sont intéressés au TDAH dans le codage prédictif, et je laisserai de côté les autres TND qui n'ont pour le moment pas suscité suffisamment d'attention avec cette approche.

Le TDAH est caractérisé par des difficultés à contrôler le focus attentionnel et/ou une impulsivité/hyperactivité qui ne correspondent pas au niveau de développement de l'enfant. Les symptômes inattentifs se traduisent par : l'étourderie, la difficulté à soutenir l'attention dans une

tâche et à mener des tâches jusqu'au bout, les difficultés à s'organiser, une aversion pour les tâches qui demandent de la concentration, la perte d'objets, etc. L'impulsivité/hyperactivité se traduit par l'incapacité à rester tranquille, à attendre, ou encore l'hyperagitation motrice (Crocq & Guelfi, 2015).

En EEG, il est montré que les enfants ayant un TDAH ont bien une MMN et une P300 lorsque l'attention est portée sur la déviance, mais que les potentiels évoqués sont de plus petite amplitude que chez les enfants typiques (Senderecka *et al.*, 2012). Stevens *et al.* (2007) proposent deux types de déviants lors d'un protocole *oddball* auditif : soit la stimulation déviante est attendue et ressemble au son standard (probabilité de 10%), soit les stimulations déviantes sont inattendues, uniques et différentes du standard (probabilité de 10%). Les participants doivent appuyer sur un bouton lorsqu'ils entendent la stimulation déviante attendue. Les auteurs observent qu'en comparaison aux adolescents typiques, les adolescents ayant un TDAH ont une réponse moins importante des régions impliquées dans la P3a lors de la présentation des stimuli déviants uniques, ainsi qu'une réponse moins importante des régions impliquées dans la P3b lors de la présentation de la stimulation déviante attendue. Janssen *et al.* (2016) proposent une tâche *oddball* auditive à des adolescents typiques ou ayant un TDAH durant une IRM. L'attention est portée sur la tâche puisque les participants doivent appuyer sur un bouton lorsqu'ils entendent une stimulation déviante. Les résultats mettent en évidence une P300 frontale de plus petite amplitude chez les adolescents ayant un TDAH. Selon ces deux études il semble que chez les adolescents ayant un TDAH, la distinction de la réponse à la déviance en comparaison aux adolescent typique se fasse précisément sur la P300, qui est considérée comme une onde particulièrement liée à l'attention. Néanmoins, le TDAH est précisément défini comme un trouble attentionnel donc les auteurs font particulièrement attention à cette composante de l'EEG. Dans les études sur le TSA ou les personnes typiques, l'attention est beaucoup moins utilisée comme une variable à étudier ou comme variable contrôle, alors qu'il pourrait y avoir des effets attentionnels à rapporter.

L'étude de Gonzalez-Gadea *et al.* (2015) permet de préciser ces résultats : ils utilisent un protocole *oddball* auditif dans lequel le dernier son d'un bloc de cinq est soit standard, soit un déviant attendu, soit un déviant inattendu. L'analyse des potentiels évoqués permet de mettre en évidence que des enfants de huit à quinze ans ayant un TSA ou un TDAH détectent bien la déviance (MMN) et sans différence d'amplitude avec des enfants typiques. Néanmoins, le traitement de la déviance se fait différemment dans les deux groupes atypiques. Contrairement aux enfants ayant un TSA, les enfants ayant un TDAH ont une diminution de l'amplitude de la P300 et une augmentation de l'activation frontale tardive pour les stimuli inattendus, associée à des

compétences plus élevées de flexibilité mentale. Les auteurs ont proposé que la sous-estimation de la précision de la prédiction et la surpondération des erreurs puissent être associées à une incapacité pathologique à contrôler le changement de tâche, ce qui renforce la distractibilité. À ce jour, il existe très peu d'études sur ces phénomènes et leurs résultats ne sont pas totalement cohérents, c'est pourquoi nous devons rester prudents avec ces interprétations.

A l'heure actuelle nous ne disposons pas d'outil permettant de diagnostiquer le TSA avant deux ans et le TDAH avant quatre ans. A cet âge, bien que le cerveau soit encore très plastique, les symptômes sont déjà ancrés dans le fonctionnement de l'enfant. Si comme l'indique Baek *et al.* (2020), les prédictions font pleinement partie du neurodéveloppement et sont fortement liées à l'attention et l'apprentissage, un déficit de prédiction pourrait entraîner des symptômes typiques des TND. L'un des enjeux de santé publique majeur est présentement le diagnostic et la prise en charge précoce de ces troubles. Si nous pouvions repérer des déficits de prédiction très tôt dans le développement, la prédiction sensorielle et la suppression par répétition pourraient être utilisés comme des biomarqueurs précoces de dépistage des TND. Ainsi étudier le développement de ces compétences chez enfants à risque de TND pourrait être une porte d'entrée vers le diagnostic précoce.

4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement

Ce chapitre a pour objectif d'explorer la suppression par répétition et la prédiction sensorielle comme des marqueurs précoces du neurodéveloppement. Après avoir défini une nouvelle population d'intérêt, les nouveau-nés prématurés (section 4.1., page 34), je présenterai les enjeux propres à cette population en particulier sa vulnérabilité aux TND (section 4.2., page 35). Ensuite, je détaillerai les études sur la suppression par répétition et la prédiction sensorielle chez les nouveau-nés prématurés (section 4.3., page 40).

4.1. Définition de la prématurité

La prématurité est définie comme toute naissance survenue avant 37 semaines d'aménorrhée (SA). Les SA mesurent l'âge gestationnel (AG) du fœtus et se comptent à partir du premier jour des dernières règles de la mère. La grossesse peut aussi se mesurer en semaines de grossesse qui se calculent à partir du jour de la fécondation, 14 jours après le premier jour des dernières règles. Il y a donc un écart de deux semaines entre l'âge gestationnel et les semaines de grossesse. Une grossesse menée à terme dure 41 SA ou 39 semaines de grossesse, ainsi on parle de prématurité quand la naissance survient avant le neuvième mois de grossesse (Tableau 1). Deux notions sont importantes lorsqu'on parle de prématurité : l'âge chronologique et l'âge gestationnel corrigé. L'âge chronologique correspond au nombre de jours qui se sont écoulés depuis la naissance et permet de rendre compte de l'expérience de vie extra-utérine du nouveau-né. L'âge gestationnel corrigé (AGc) est calculé en fonction de la date théorique de naissance (41 SA) duquel sont soustraites les semaines de prématurité⁴. Il permet de rendre compte du développement typique et est utilisé jusqu'aux deux ans de l'enfant. (Pour plus de précision : Annexe 3, page 107).

Tableau 1 : Les degrés de prématurité.

Semaines d'aménorrhée																			
6 ^{ème} mois de grossesse				7 ^{ème} mois de grossesse				8 ^{ème} mois de grossesse				9 ^{ème} mois de grossesse							
22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41
Extrême				Sévère				Modérée				Tardive				Terme			
5% des prématurés				20% des prématurés				75%											
8% des naissances																92% des naissances			

⁴ Marc est né à 34 SA tandis qu'Emma est née à 27 SA. Nous les rencontrons une semaine après la date prévue de naissance. Alors que nous sommes au même AGc (une semaine), Marc a sept semaines d'âge chronologique tandis qu'Emma a déjà vécu 15 semaines extra-utérines !

4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement

Pour rendre compte de la sévérité de la prématurité, elle peut être subdivisée en quatre groupes en fonction de l'âge gestationnel de naissance. Avant 22 SA, ou si le fœtus pèse moins de 500 grammes à l'accouchement et ne présente pas de signe de vie tel que les battements du cœur ou la respiration, il ne sera pas réanimé et sera considéré comme une naissance avortée. Entre 22 et 27+6 SA⁵ on parle de prématurité extrême, entre 28 et 31+6 SA on parle de prématurité sévère, entre 32 et 34+6 SA on parle de prématurité modérée, de 35 à 36+6 SA on parle de prématurité tardive et toute naissance à partir de 37 SA, c'est-à-dire durant le neuvième mois de grossesse, est considérée à terme (Tableau 1).

La naissance peut être déclenchée prématurément du fait d'une souffrance de la personne enceinte, une souffrance fœtale, ou un déficit placentaire. Les souffrances de la personne enceinte peuvent être la prééclampsie qui associe des douleurs abdominales à une élévation de la pression artérielle dues à un dysfonctionnement du placenta, le diabète gestationnel et la macrosomie (fœtus trop gros) qui diminuent la possibilité d'accoucher par voie basse, les infections diverses (urinaire, col de l'utérus...), etc. Les souffrances fœtales peuvent être le Retard de Croissance Intra-Utérin (RCIU) qui correspond à un poids fœtal ou à une croissance des os en dessous du dixième percentile pour l'AG, etc. La prématurité peut aussi être déclenchée lorsqu'il y a une rupture prématurée des membranes ce qui provoque l'écoulement du liquide amniotique avant le début du travail augmentant le risque d'infection du fœtus et de la personne enceinte.

Il arrive que des accouchements spontanés soient prématurés sans cause apparente, mais ils peuvent être associés à divers facteurs de risque tels que les grossesses précoces (<18 ans) et tardives (>35 ans), le faible (<18,5) ou fort (>30) indice de masse corporelle de la personne enceinte, le faible niveau socio-économique (\leq baccalauréat ou faible revenu), les grossesses multiples, les prises de toxiques, etc (Torchin & Ancel, 2016). Ces facteurs sont le plus souvent agrégés.

4.2. Les enjeux de la prématurité

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, les complications de la naissance prématurée représentent la première cause mondiale de mortalité chez l'enfant de moins de cinq ans et concernent environ 900 000 enfants, les pays d'Asie du Sud et l'Afrique subsaharienne étant les plus touchés. En 2020, la France métropolitaine connaît un taux de prématurité d'environ 6,6%

⁵ A lire « 27 semaines + 6 jours » d'aménorrhée

4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement

selon la DRESS, et jusqu'à 11% dans les départements d'outre-mer, soit environ 60 000 naissances par an. La prématurité s'impose alors comme un enjeu de santé publique majeur.

La naissance prématurée implique que le fœtus qui naît n'a pas terminé sa vie intra-utérine. Les organes vitaux ne sont pas suffisamment développés, autant en termes anatomique (l'organe n'est pas complètement formé), qu'en termes fonctionnel (l'organe ne peut pas encore remplir ses fonctions). Les organes les plus touchés par la prématurité sont les poumons, qui sont fonctionnels aux alentours de 34 SA seulement, et le cerveau dont la myélinisation débute aussi à partir de 34 SA. Le taux de survie des nouveau-nés prématurés varie largement en fonction de l'AG de naissance : il est de 0% en dessous de 22 SA (naissance avortée) et de 99% à 32-34 SA (Tableau 2 (Ancel *et al.*, 2015).

Tableau 2 : Taux de survie des nourrissons en fonction du nombre de semaines d'aménorrhée.

Semaines d'aménorrhée	22 SA	23 SA	24 SA	25 SA	26 SA	27-28 SA	29-31 SA	32-34 SA
Taux de survie	0%	1%	31%	59%	75%	86%	97%	99%

Ce tableau rapport les résultats de la cohorte nationale EPIPAGE-2 (Etude Epidémiologique sur les Petits Ages Gestationnels 2) de 2011 (Ancel, Goffinet, EPIPAGE-2, 2015).

La naissance prématurée représente un enjeu économique. Elle implique une prise en charge médicale importante dès la naissance qui dure quelques semaines à quelques mois selon l'AG de naissance contre en moyenne quatre jours pour une naissance à terme. Cette prise en charge requiert des soignants pour administrer les soins, une couveuse, une ventilation, des consommables, etc., d'autant plus que l'AG et le poids de naissance sont faibles. En 2014, le coût de la prématurité en France a été évalué à 1,5 milliards d'euros par an, sans compter les soins post-hospitalisation. Aux Etats-Unis, la prise en charge hospitalière d'une naissance à 25 SA est estimée à 202 700 \$ contre 1 100 \$ pour un bébé né à 38 SA (Gilbert *et al.*, 2003). Cet enjeu économique se poursuit si l'enfant nécessite des soins à long terme en raison de complications induites par la prématurité.

Le coût social de la naissance prématurée est quant à lui inestimable. Toute naissance avant 22 SA, couramment appelée « fausse couche », entraîne le décès du bébé. Cela concerne environ 26% des grossesses et le risque augmente avec les grossesses tardives qui sont de plus en plus courantes (Dugas & Slane, 2022). La perte du fœtus peut entraîner des symptômes anxio-dépressifs chez les personnes enceintes et le coparent. Comme le disent les auteurs de cet article : « La grande majorité de la population qui se reproduit est insuffisamment préparée à la fausse couche. [...] L'environnement social et culturel tend à avoir des attentes pronatales universelles et

4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement

ignore la nécessité de reconnaître l'échec de grossesse et son deuil. »⁶ (van den Akker, 2011). Si à partir de 23 SA le nouveau-né parvient à survivre, il sera inclus dans un parcours de soin éprouvant. L'hospitalisation d'un nouveau-né prématuré comprend de nombreuses interventions, dont



Figure 3 : Un nouveau-né en couveuse en néonatalogie durant un enregistrement EEG de l'étude 2.

beaucoup sont des actes impliquant des ruptures de peau (prélèvements et injections, etc.), des intrusions dans le corps (sonde respiratoire, sonde nasogastrique, etc.) ou des médicaments (sédations, anti-inflammatoires, etc.). Le bébé est aussi entouré d'appareils (Figure 3) notamment le scope pour surveiller les fonctions vitales, l'oxygène pour l'aider à respirer et il est souvent placé en couveuse pour l'aider à réguler sa température corporelle ce qui peut être perçu comme un élément de rupture du lien parent-enfant (Lantz & Ottosson, 2013). En effet, cette prise en charge rompt brutalement avec la parentalité fantasmée au cours de la grossesse : la prématurité survient le plus souvent en urgence, dans l'inquiétude de perdre le bébé et parfois le parent, avec de longs moments d'attente et d'incompréhension de la situation, dans un environnement

⁶ Traduit de l'anglais : « The vast majority of the reproductive population of women and men are insufficiently prepared for a miscarriage [...] The social and cultural environment tends to have near universal pronatal expectations, and ignores the need to acknowledge the failed pregnancy and mourning »

4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement

hospitalier non familial. Tous ces éléments sont sources de stress intense, qui se déroulent en quelques heures ou jours avant l'accouchement. Une fois le nourrisson mis au monde, il peut être aussitôt soumis à des soins de réanimation qui peuvent durer plusieurs heures durant lesquels les parents ne voient pas leur nouveau-né. Une fois le bébé prématuré stabilisé sur le plan vital, il ne ressemble probablement pas au bébé fantasmé par les parents durant la grossesse. Même si les soignants mettent tout en œuvre pour aider à la parentalité, la prise en charge psychologique des parents est nécessaire pour recueillir leur souffrance si elle existe et accompagner à la nouvelle parentalité qui s'inscrit dans un parcours de soin qui peut durer des semaines, des mois voire des années.

De nombreuses études se sont intéressées au devenir des enfants nés prématurés et aux conséquences possibles de l'exposition d'un corps et d'un cerveau immature à l'environnement extra-utérin. Je m'intéresserai spécifiquement au devenir neurodéveloppemental de cette population. Selon les résultats de l'étude de cohorte EPIPAGE-2, « A l'âge de cinq ans et demi, 35% des enfants nés extrêmes prématurés, près de 45% des grands prématurés et 55% de ceux nés modérément prématurés auront une trajectoire développementale proche de la normale. » (INSERM, 2021). Cela implique qu'au moins la moitié des enfants nés prématurés développent des troubles divers avant cinq ans. De manière générale, la prématurité est associée avec un développement global moins harmonieux et une plus faible réussite scolaire (Allotey *et al.*, 2018). La cohorte britannique a permis de mettre en évidence qu'à onze ans, les enfants nés extrêmes prématurés avaient trois à quatre fois plus de risque de développer n'importe quel trouble psychiatrique dont les TND, et plus particulièrement le TSA (Johnson & Marlow, 2011). Ce résultat est en accord avec les divers déficits retrouvés chez les enfants prématurés, qui sont aussi des symptômes des TND : la revue d'Allotey *et al.* (2018) met en évidence qu'en comparaison aux enfants nés à terme, les enfants nés prématurés présentent plus souvent une diminution des scores sur l'échelle de quotient intellectuel de Wechsler, des déficits de mémoire de travail, des compétences motrices, des acquisitions scolaires, des troubles comportementaux, etc. Ces difficultés peuvent persister jusqu'à l'âge adulte. La probabilité de tous ces déficits est corrélée avec l'AG : plus un enfant est né tôt et plus il est probable qu'il développe des difficultés cognitives et comportementales. Les auteurs expliquent ces différences par l'immaturité du cerveau des nouveau-nés prématurés qui serait plus sensible aux lésions et donc aux déficits à long terme. Des études récentes corroborent ces résultats (Doyle *et al.*, 2021; Karnati *et al.*, 2020; Twilhaar *et al.*, 2021). De plus, des profils sensoriels atypiques sont souvent retrouvés chez les enfants nés prématurés : la revue de Bröring *et al.* (2017) met en évidence des déficits dans la modulation

4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement

sensorielle. La modulation sensorielle correspond à la capacité de l'enfant de réguler ses réponses comportementales consécutives à la stimulation sensorielle. Lorsqu'elle est atypique, elle fait référence à l'hypo- ou l'hypermotilité sensorielle. Si l'enfant a plus de difficultés à réguler son traitement des entrées sensorielles, il peut avoir des comportements atypiques en réponse (éviter la stimulation, hyperfocalisation, stéréotypies, etc.) qui pourraient à leur tour avoir des conséquences sur les réponses attentionnelles, émotionnelles, ou motrices. Les auteurs ajoutent que les déficits sensoriels pourraient être en partie expliqués par une organisation corticale altérée par l'exposition extra-utérine précoce à des stimulations non adaptées à ce stade de développement (lumière, bruit permanent, séparation avec les parents, etc.), dont de nombreuses stimulations tactiles (manipulations, douleurs, piqûres, bain, sondes, changements de température, etc.), modalité particulièrement altérée chez les enfants nés prématurés (de Paula Machado, 2019). Certains prédicteurs d'un défaut de modulation sensorielle seraient l'AG, le poids de naissance, les anomalies cérébrales et la longueur de prise en charge en service de néonatalogie, des facteurs qui sont corrélés entre eux et en lien direct avec l'exposition précoce aux stimuli extra-utérin (Bröring *et al.*, 2017). Il semble aussi que ces déficits sensoriels puissent eux aussi persister à l'âge scolaire et être associés avec le développement cognitif, notamment les fonctions exécutives (Adams *et al.*, 2015; Bröring *et al.*, 2017; de Paula Machado *et al.*, 2017), mais les auteurs s'accordent à dire que de plus nombreuses études sont nécessaires.

Ainsi, si les enfants prématurés et les enfants qui ont des TND partagent des déficits communs et que la prématurité est un facteur de risque important du développement de TND, il y aurait un intérêt spécifique à faire un dépistage précoce des TND chez les nouveau-nés prématurés. Pourtant, cela n'est pas encore possible. La prédiction sensorielle et la suppression par répétition se présentent alors comme des candidats potentiels à l'évaluation de l'intégrité cognitive au début de la vie. Nous savons que ces processus sont présents chez les bébés nés à terme et qu'ils sont altérés chez les enfants qui présentent des TND (notamment le TSA). Si les déficits cognitifs observés chez les enfants prématurés et ceux qui ont un TND reposent au moins en partie sur des déficits sensoriels, et sur des déficits de la suppression par répétition et de la prédiction sensorielle, alors l'exploration de l'intégrité de ces processus chez le nouveau-né prématuré à risque de TND est un potentiel marqueur du neurodéveloppement.

4.3. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle chez les nouveau-nés prématurés

Kavšek & Bornstein (2010) ont mis en évidence des performances égales des nouveau-nés à terme et des nouveau-nés dont la prématurité est modérée ou tardive, et sans trouble associé, au paradigme d'habituation/déshabituaton. Les nouveau-nés de prématurité sévère et extrême, ou ceux qui ont des complications supplémentaires (comme l'hémorragie intraventriculaire), ont des scores d'habituation/déshabituaton plus faibles dans la modalité visuelle que les nouveau-nés à terme au moins durant la première année de vie, cependant les autres modalités sensorielles n'ont pas été testées. Weber *et al.* (2016) mesurent les réponses cérébrales à la déviance lors d'un protocole *oddball* auditif chez des nouveau-nés prématurés (< 32 SA) et des nouveau-nés à terme. Les auteurs ne trouvent pas de différence ni d'amplitude, ni de latence de la MMN entre les deux groupes. De plus les auteurs s'intéressent à l'habituation à la stimulation déviante, qu'ils définissent comme la diminution d'amplitude de la MMN au cours de la présentation des déviants. Ils ne trouvent pas non plus de différence entre les groupes. Cependant, un suivi longitudinal à deux ans met en évidence que les bébés qui avaient une plus faible habituation à la stimulation déviante ont à deux ans de plus petits scores de développement sur l'échelle de Bayley (évaluant les performances cognitives, motrices et langagières). Depoorter *et al.* (2018) met en avant une corrélation importante entre les amplitudes et latences des potentiels évoqués auditifs et le devenir neuropsychologique des enfants avant cinq ans. Concernant la MMN plus précisément, l'amplitude de celle-ci semble positivement corrélée avec le développement cognitif entre deux et quatre ans, mais les résultats sur la P300 sont inconsistants. Davantage d'études sont nécessaires pour pouvoir interpréter ces résultats, mais il semble que caractériser les réponses cérébrales associées aux processus de prédiction tôt dans le développement puisse avoir un intérêt pour prédire le développement, notamment atypique pour des interventions ou des dépistages précoces.

Emberson, Boldin *et al.* (2017) mesurent la concentration d'oxyhémoglobine cérébrale de bébés de six mois durant un protocole d'association bimodale auditif-visuel : un son conditionne l'apparition d'une image, mais 20% des présentations de l'image sont omises. Les auteurs montrent que les bébés nés à terme et les bébés né prématurés ont une diminution du temps de regard au cours de la répétition des essais standards, donc ils peuvent faire des associations bimodales. Cependant, les deux groupes ont des activations cérébrales différentes au cours de l'omission de l'image : les bébés nés prématurés ont une déactivation, c'est-à-dire qu'ils ne forment pas de prédiction *top-down*, au contraire des bébés nés à terme qui ont une augmentation de la concentration d'hémoglobine oxygénée dans la région occipitale, indiquant qu'ils

anticipaient l'image à la suite du son. Dans leur étude suivante qui utilise un protocole similaire, Boldin *et al.* (2018) examinent les variations d'oxyhémoglobine dans le cortex occipital durant l'association bimodale. Les auteurs montrent que les trajectoires d'activation du lobe occipital au cours des répétitions sont en U inversé chez les enfants nés à terme, tandis que les enfants nés prématurés ont une courbe linéaire. Cette trajectoire prédit une réponse occipitale plus faible aux omissions inattendues chez les nouveau-nés prématurés. Postulant que l'activation reflète l'apprentissage, les auteurs concluent que leurs résultats suggèrent une capacité réduite à construire un modèle interne de la stimulation. Les auteurs suggèrent que si les réponses à la prédiction et les trajectoires d'apprentissages sont déficitaires très tôt, elles pourraient contribuer à l'apparition de trajectoires de développement global atypiques, dont les TND.

Ces études sur des bébés prématurés qui ont déjà plusieurs mois d'expérience de vie, montrent qu'après la naissance prématurée, les processus de prédiction sensorielle peuvent être altérés, mais ces processus sont-ils observables dès la naissance ? Dans la modalité tactile, Dumont *et al.* (2017) utilisent un protocole d'omission durant lequel des stimulations tactiles sont délivrées à intervalle régulier de nouveau-nés prématurés nés entre 32 et 35 SA. Après 25 stimulations de familiarisation sur le bras ou la main, un groupe de nouveau-nés reçoit une stimulation sur la main ou le bras (inversé par rapport à la familiarisation), l'autre groupe reçoit une omission de stimulation. Les auteurs montrent une diminution du nombre des réponses comportementales au cours de l'habituation, mais elle prend plus de temps chez les bébés qui ont le plus petit âge gestationnel à la naissance, suggérant une altération de l'habituation par la prématurité. De plus, les auteurs montrent que la déviance physique et l'omission d'une stimulation tactile provoquent une déshabituatation, mais les résultats n'ont pas été comparés à un groupe de bébés nés à terme. Edalati *et al.* (2022) mesurent les réponses neuronales de nouveau-nés modérément prématurés au cours d'un protocole *oddball* auditif quelques jours après leur naissance. Dans ce protocole, la stimulation déviante (21%) est présentée avec un intervalle inter-stimuli plus long ou plus court que la stimulation standard (79%). Les résultats montrent une MMP 150-350ms postdéviance dans les aires frontocentrales, suivie d'un potentiel négatif 400-500ms postdéviance, et d'une positivité tardive dans les aires frontocentrales. Ces deux potentiels plus tardifs pourraient être l'équivalent néonatal d'une P300. Ainsi il est possible que dès 30 semaines de gestation, le fœtus soit en capacité de construire un modèle interne simple et de détecter des stimuli qui ont une déviance temporelle. Ces résultats sont corroborés par l'étude de Dumont *et al.* (2022) qui mesurent l'activité neurovasculaire du cortex somatosensoriel durant un protocole d'omission tactile. Les nouveau-nés prématurés nés entre 31 et 32 semaines d'AG ont une suppression par répétition mais

4. La suppression par répétition et la prédiction sensorielle, marqueurs du neurodéveloppement

celle-ci est plus rapide quand l'intervalle inter-stimuli est fixe (toutes les cinq secondes) que lorsqu'il varie autour d'une moyenne (entre trois et sept secondes). De plus, les auteurs montrent que la réponse à l'omission est dépendante de l'intervalle inter-stimuli : dans le groupe fixe, l'omission est associée à une diminution de l'index de flux sanguin, c'est-à-dire une diminution de l'activité cérébrale, tandis que dans le groupe variable, l'omission est associée à une augmentation de cet index. Dans le cadre du codage prédictif, ce résultat suggère que les prédictions précises dérivées d'un modèle interne rapidement stabilisé de stimuli très prévisibles entraînent une rapide suppression de l'activité, tandis que les prédictions moins précises dérivées d'un modèle moins stable de stimuli modérément prévisibles n'entraînent pas une telle suppression.

Les résultats, bien qu'ils nécessitent d'être répliqués, semblent confirmer que la suppression par répétition et la prédiction sensorielle sont présentes chez le nouveau-né prématuré, au moins huit semaines avant le terme de la grossesse. Cette affirmation semble en contradiction avec les résultats trouvés chez l'enfant de six mois dans les études d'Emberson, Boldin *et al.* (2017) et de Boldin *et al.* (2018) qui trouvent une altération de la prédiction chez les bébés nés prématurés. Cependant il existe d'importantes différences entre les études chez le bébé et celles chez le nouveau-né prématuré qui pourraient expliquer les différences de résultats. Emberson, Boldin *et al.* (2017) et Boldin *et al.* (2018) ont étudié des bébés nés entre 23 et 32 AG, ce qui est une différence majeure avec les études de Eladati *et al.* (2022) et Dumont *et al.* (2022) qui ont mesuré des nouveau-nés nés après 30 semaines d'AG. Il est possible que les processus de suppression par répétition et de prédiction sensorielle se mettent en place juste avant 30 semaines d'AG et qu'une naissance avant ce terme altère de façon plus importante ces mécanismes. Une autre possibilité est que ces deux processus soient intacts au début de la vie mais que les différentes expériences sensorielles post-natales induisent un fonctionnement atypique de la suppression par répétition et de la prédiction sensorielle, résultant en des déficits visibles plusieurs mois plus tard. Il est aussi possible que les résultats diffèrent en fonction de la modalité sensorielle étudiée : en effet dans les études d'Emberson, Boldin *et al.* (2017) et de Boldin *et al.* (2018), les auteurs utilisent un protocole associant des stimuli visuels et auditifs, des modalités sensorielles qui sont matures tardivement dans la grossesse (28 à 33 SA pour l'audition, 32 à 36 SA pour la vision, Lecanuet *et al.*, 2004) et la naissance prématurée avant ces termes pourrait avoir eu un impact sur le développement de ces modalités, tandis que le toucher étudié par Dumont *et al.* (2022) est mature bien avant les autres modalités sensorielle (environ 25 SA) et pourrait donc être moins impacté par la prématurité.

Ainsi, avant l'âge du terme les nouveau-nés prématurés semblent être en capacité de s'habituer à une stimulation sensorielle, de construire un modèle interne de celle-ci et de faire des prédictions sur les futurs stimuli. Ce champ de recherche est encore largement sous-exploité. Dans un premier temps, il faudrait évaluer l'effet de différentes modalités sensorielles, surtout au regard de la chronologie de leur développement intra-utérin. Chez les nouveau-nés prématurés qui naissent avant 32 SA, l'audition et la vue sont encore largement en développement au contraire des autres sens. Ces modalités étant le plus souvent utilisées dans les protocoles *oddball*, il est possible que des déficits soient liés directement à la maturation sensorielle plutôt qu'à des déficits de prédiction. Une évaluation fine, semaine par semaine, pourrait permettre de déterminer l'intégrité des processus de prédiction dans ces modalités. Dans un deuxième temps, des études longitudinales permettraient de déterminer si, chez les enfants prématurés, il y a une dégradation de ces processus au cours du temps ou s'ils naissent avec des compétences déjà altérées. En effet, il n'est pas possible de déterminer si c'est la prématurité, l'exposition à des stimulations trop précoces, les expériences douloureuses ou encore d'autres combinaisons de facteurs qui pourraient avoir un impact sur la dégradation des processus cérébraux de prédiction. Dans un troisième temps et pour répondre aux limites de la proposition précédente, il faudrait évaluer les processus de prédiction à tous les âges gestationnels pour comprendre leur émergence et leur interaction avec l'AG, le poids de naissance ou encore la douleur. Dans un quatrième temps, l'utilisation de protocoles plus complexes, avec des règles globales et des déviations locales permettrait de comprendre si la suppression par répétition et la prédiction sensorielle émergent en même temps dans le développement, ou s'il y a une hiérarchie dans leur émergence. Cela pourrait aussi permettre d'établir un réseau cérébral de la prédiction, que j'ai tenté de décrire chez l'adulte dans le chapitre deux *Le codage prédictif* (page 3). Enfin, les réponses cérébrales, plus particulièrement la MMN, pouvant être prédictives du développement cognitif avant l'âge scolaire, la suppression par répétition et la prédiction sensorielle pourraient être utilisées comme des marqueurs du neurodéveloppement pour les TND.

5. Problématique

L'objectif de ma contribution expérimentale est d'évaluer la suppression par répétition et la prédiction sensorielle tactile chez des enfants de deux à six ans typiques et à risque de TND, puis chez des nouveau-nés prématurés, qui sont eux aussi à risque du fait de leur prématurité.

Les études de la prédiction chez l'enfant ont rapporté des compétences de prédiction majoritairement avant un an et après six ans. Entre un et six ans, nous avons très peu d'information

sur le développement de la prédiction sensorielle. Pourtant c'est un âge crucial du neurodéveloppement : chez 5 à 10% des enfants, des symptômes de TND vont émerger dans le comportement et s'ancrer dans un fonctionnement systématique. La première partie de l'étude 1 évaluera la suppression par répétition et la prédiction sensorielle tactile d'enfants typiques de deux à six ans et mettra en lien les réponses cérébrales avec des tests psychomoteurs évaluant des compétences déficitaires dans les TND. Les études sur les enfants ayant des TND sont peu nombreuses, encore moins nombreuses pour les jeunes enfants qui n'ont pas encore de diagnostic alors même que des symptômes sont présents. La seconde partie de l'étude 1 évaluera la suppression par répétition et la prédiction sensorielle d'enfants d'âge préscolaire à risque de TND et comparera les réponses des enfants typiques à celle des enfants atypiques. De plus, les réponses cérébrales seront mises en lien avec des évaluations psychomotrices et des questionnaires parentaux.

Un des enjeux majeurs des TND est le dépistage précoce, qui permettrait une prise en charge dès la suspicion du trouble dans le but de limiter la sévérité des symptômes. Avant un an, les bébés semblent déjà avoir des compétences de prédiction, cependant elles pourraient être altérées chez les nouveau-nés prématurés, à risque de TND. Ces difficultés pouvant perdurer au moins durant la première année et sont prédictives du développement préscolaire, l'activité cérébrale lors de la prédiction pourrait être envisagée comme un marqueur du neurodéveloppement pour le dépistage précoce chez le nouveau-né prématuré. L'étude 2 évaluera les compétences de prédiction de nouveau-nés prématurés en fonction de variables cliniques : l'AG de naissance, le nombre d'évènements douloureux depuis la naissance et le poids de naissance.

6. Contributions expérimentales

6.1. Étude 1 : processus de prédiction chez des enfants de deux à six ans typiques et à risque de TND

6.1.1. Objectifs

Cette étude contient deux parties. La première partie a pour objectif de mettre en évidence la suppression par répétition et la prédiction sensorielle dans la modalité tactile chez des enfants d'âge préscolaire, et de comparer les réponses cérébrales entre les âges de deux, quatre et six ans. Nous avons fait l'hypothèse que dans tous les groupes d'âge, il y aurait une suppression par répétition dans le cortex somatosensoriel et le cortex frontocentral au cours de la séquence, se traduisant par une diminution d'amplitude des potentiels évoqués par les essais standards à la fin *vs.* au début du protocole. De plus avons fait l'hypothèse que dans tous les groupes d'âge, il y aurait une MMN somatosensorielle et une P300 frontocentrale suite à la présentation d'une stimulation déviante et de la présentation d'un standard suivant une omission allongeant l'intervalle interstimuli. Nous avons également fait l'hypothèse que tous les groupes d'âge auraient une augmentation de l'activité somatosensorielle visible au cours de l'omission d'une stimulation. Enfin, nous avons fait l'hypothèse que l'amplitude des réponses cérébrales serait plus grande et que la latence serait plus courte à mesure que l'âge augmente. Cette partie a également pour objectif d'explorer les liens entre les réponses cérébrales aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle et les scores obtenus à des questionnaires parentaux sur le développement de l'enfant. Pour cela, des analyses en composante principale (ACP) seront faites sur les scores de différents tests et questionnaires et les corrélations seront calculées entre le premier composant principal des ACP et les réponses cérébrales. Cette première partie de l'étude permettra d'établir un échantillon de référence d'âge préscolaire pour l'étude d'un échantillon du même âge à risque de TND.

Le diagnostic des TND se fait sur la base d'observations comportementales, notamment sur une évaluation des compétences cognitives et exécutives en fonction de l'âge. Ces compétences se développent beaucoup dans la période préscolaire (Hendry *et al.*, 2016), mais les symptômes spécifiques aux TND apparaissent plus tardivement, ce qui rend le diagnostic de TND difficile avant plusieurs années de vie. Etant donné que les fonctions cognitives sont largement immatures avant deux ans, les dépistages des TND à cet âge sont difficiles à faire sur la base d'indices cognitifs. Il serait donc intéressant d'évaluer l'intégrité de la prédiction sensorielle, au

développement précoce et qui semble être particulièrement associée aux difficultés quotidiennes des enfants à risque de TND. La seconde partie de cette étude a pour objectif de décrire la suppression par répétition et la prédiction somatosensorielle chez des enfants de quatre ans à risque de développer des TND (ci-après appelé « enfants atypiques »). Nous avons fait l'hypothèse que les enfants atypiques auraient une suppression par répétition altérée, des MMN préservées lors de la présentation d'une stimulation déviante ou d'une stimulation standard après une omission, ainsi qu'une augmentation de l'activité somatosensorielle durant l'omission d'un stimulus prévisible, mais des réponses frontocentrales tardives altérées comme retrouvé dans la littérature chez des enfants plus âgés (Gonzalez-Gadea *et al.* 2015 ; Janssen *et al.*, 2016). Ces mesures seront comparées à celles des enfants de quatre ans typiques dans le but d'explorer les différences précoces du développement des processus de prédiction entre ces deux groupes. Nous également exploré le lien entre les scores obtenus à des tests psychomoteurs et des questionnaires parentaux des enfants atypiques et leurs réponses cérébrales aux différentes conditions.

6.1.2. Matériel et méthode

6.1.2.1. Échantillon

Nous avons recruté 46 enfants de trois groupes d'âge : un groupe d'enfants de deux ans ($N = 12$, 28 ± 4 mois, 4 ♀), un groupe d'enfants de quatre ans ($N = 25$, 53 ± 4 mois, 9 ♀) et un groupe d'enfants de six ans ($N = 9$, 75 ± 4 mois, 5 ♀). Initialement, quatre autres enfants ont été recrutés mais nous avons rejeté leurs données qui contenaient trop d'artefacts de mouvement. Les enfants de deux ans sont tous des enfants au neurodéveloppement typique, nés à terme. A quatre ans, 18 enfants sont typiques et neuf sont à risque de développement atypique (trois nés prématurés, trois suivis en psychologie, un suivi en orthophonie, une suspicion de trouble de la part des parents, un suivi en psychologie et psychomotricité). A six ans, six enfants sont typiques et trois sont atypiques (un né prématuré, un suivi en psychologie, un suivi en orthophonie) (Annexe 4, page 108). Les données des enfants atypiques de six ans n'ont pas été analysées en raison de la faible taille du groupe.



Figure 4 : Enfant portant le filet EEG.

Les parents ont rempli un formulaire de consentement éclairé en accord avec la déclaration d'Helsinki et les enfants ont donné leur accord oral. Le CHU de Caen est promoteur de l'étude. Concernant les enfants de deux et six ans, l'étude a été approuvée par le CPP Sud-Ouest et Outre-Mer III, et pour les enfants de quatre ans par le comité d'éthique Ile de France X. Le protocole a

été pré-enregistré avant l'inclusion des participants à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (pour les enfants de deux et six ans : ID-RCB 2020-A013208-31, pour les enfants de quatre ans : ID-RCB 2020-A01503-36) et auprès de l'Institut National de la Santé (enregistrement des essais cliniques NCT04844853 et NCT04548245 respectivement). L'utilisation de toutes les photos illustrant cette thèse font l'objet d'un accord écrit des adultes et oral des enfants.

6.1.2.2. Le protocole expérimental

Les enfants sont d'abord accueillis avec leurs parents dans une pièce qui permet de faire passer des épreuves psychomotrices (Annexe 5, Figure 41, page 109). Après un moment de familiarisation pendant lequel nous jouons avec les enfants nous pouvons commencer l'une des deux parties du protocole, qui sont contrebalancées entre les enfants. La première partie consiste en une évaluation psychomotrice détaillée en section 6.1.2.3. et la seconde partie en une évaluation de la perception tactile en EEG. Durant cette étape, nous installons un filet EEG de 129 électrodes, préalablement trempé dans une solution saline, sur le scalp de l'enfant selon la position du nasion, du vertex et de l'inion (Figure 4). Nous conduisons ensuite l'enfant dans une cage de Faraday décorée (Annexe 5, Figure 43, page 109) et nous l'allongeons dans un canapé, face à un écran diffusant une vidéo qui capte l'attention sans contenir d'élément saillant, sémantique ou à valence émotionnelle (https://www.youtube.com/watch?v=8DILz54aYFU&ab_channel=Siris06C). Nous plaçons un casque audio sur les oreilles de l'enfant, diffusant une musique classique, afin que les stimulations tactiles ne soient pas audibles durant le protocole. Nous lui plaçons la matrice vibratoire sur la partie postérieure de l'avant-bras, proche du poignet, maintenue par un filet de coton (Figure 5). La stimulation tactile et le protocole de stimulation sont détaillés en section 6.1.2.5. L'évaluation totale dure environ deux heures, pendant lesquelles les parents remplissent des questionnaires sur le développement de l'enfant, détaillés en section 6.1.2.4. Entre les deux parties du protocole, nous faisons une pause avec un goûter. A l'issue du protocole nous remettons un diplôme d'apprenti chercheur à l'enfant.



Figure 5 : Enfant installé avant le début du protocole EEG.

6.1.2.3. Les évaluations psychomotrices

Nous faisons passer trois tests psychomoteurs aux enfants de quatre et six ans uniquement : le MABC-2, le Stroop animaux et le HTKS (Head-Toes-Knees-Shoulders⁷).

Le MABC-2 (Marquet-Doléac, Soppelsa & Albaret, 2016) est une batterie d'évaluation de la motricité de l'enfant. Nous évaluons la motricité parce qu'elle est étroitement liée à la perception tactile. Dans ce test, les scores sont standardisés autour d'une moyenne à dix avec un écart-type de trois. Pour une évaluation de trois à six ans, ce test comprend trois (Figure 6-8) :



Figure 8 : Subtests de la première échelle du MABC-2, mettre des pièces dans une tirelire, enfiler des perles et suivre un chemin.



Figure 6 : Subtest de la deuxième échelle du MABC-2, attraper le sac.



Figure 7 : Subtest de la troisième échelle du MABC-2, sauter de tapis en tapis et marcher sur la pointe des pieds sur un ligne.

⁷ Traduction : Tête-Orteils-Genoux-Épaules

- (1) L'échelle de dextérité manuelle qui contient trois subtests : mettre des pièces dans une tirelire le plus rapidement possible, enfiler des cubes sur un fil le plus rapidement possible et dessiner un trajet entre des lignes sans déborder.
- (2) L'échelle viser et attraper qui contient deux subtests : attraper un sac jeté par un examinateur et jeter un sac sur une cible.
- (3) L'échelle d'équilibre qui contient trois subtests : tenir en équilibre sur chaque jambe le plus longtemps possible, marcher sur la pointe des pieds en suivant une ligne et sauter sur des tapis d'un en un.

Le Stroop animaux (Wright, Waterman, Prescott, & Murdoch-Eaton, 2003) est un test d'inhibition verbale adapté du test du Stroop pour les non-lecteurs (Figure 10). Nous évaluons l'inhibition parce qu'elle est une fonction exécutive essentielle dans le développement. L'enfant doit dénommer le nom des animaux le plus rapidement possible, sans faire d'erreur. Sur la première planche sont présentés des animaux. Sur la deuxième planche, les animaux sont présentés avec la tête d'un bonhomme, l'enfant doit nommer les animaux à partir de leur corps. Sur la dernière planche, les animaux sont présentés avec la tête d'un autre animal, l'enfant doit toujours nommer l'animal d'après le corps en inhibant l'information saillante de la tête (figure 9). Nous relevons le nombre d'erreurs et le temps mis à dénommer les animaux sur chaque planche. Plus l'enfant met de temps et fait d'erreurs, plus il est en difficulté pour utiliser son inhibition verbale.

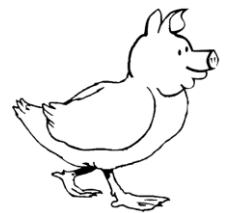


Figure 9 : Exemple d'item de la troisième planche du Stroop animaux.



Figure 10 : Enfant passant le stroop animaux.

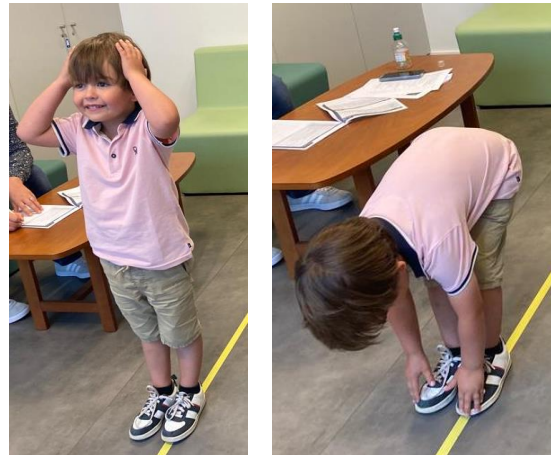


Figure 11 : Enfant passant l'HTKS.

Le HTKS (Cameron Ponitz *et al.*, 2008) est un test d'inhibition motrice dans lequel nous demandons aux enfants de faire l'inverse de la consigne donnée. Par exemple, lorsque nous demandons à l'enfant « touche ta tête », il doit toucher ses pieds, et inversement (Figure 11). Nous

relevons le nombre de bonnes réponses motrices. Plus l'enfant fait d'erreurs, plus il est en difficulté pour utiliser son inhibition motrice.

6.1.2.4. Les questionnaires parentaux

Durant la passation des mesures par les enfants, les parents remplissent quatre questionnaires.

Le premier questionnaire est démographique et clinique, il permet d'obtenir la date de naissance, le type de naissance, l'AG de naissance et les possibles prises en charge médicales ou paramédicales (Annexe 6, Figure 45, page 119).

Le profil sensoriel (Dunn, 2010) est un hétéro-questionnaire évaluant différents aspects des capacités de traitement de l'information sensorielle de l'enfant. Il demande aux parents de répondre en termes de fréquence (Jamais, Rarement, Parfois, Fréquemment, Toujours) à l'apparition de comportements de l'enfant tels que (37) *Evite les éclaboussures d'eau*, ou (89) *Devient trop excitable durant des activités impliquant du mouvement* (Exemples : Annexe 6, Figure 46, page 119). Dans ce questionnaire, plus le score est haut, plus l'enfant est typique. Ce test contient de nombreuses échelles :

- (1) Recherche de sensations. Cette échelle évalue dans quelle mesure l'enfant va chercher à utiliser ses sens.
- (2) Réactivité émotionnelle. Cette échelle évalue les stratégies d'adaptation psychosociales de l'enfant.
- (3) Endurance / Tonus faible. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à maintenir une action.
- (4) Sensibilité sensorielle orale. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant aux stimuli buccaux.
- (5) Inattention / Distractibilité. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à rester concentré quand ses sens sont sollicités.
- (6) Hyporéactivité sensorielle. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à réagir à des stimuli de l'environnement.
- (7) Sensibilité sensorielle. Cette échelle évalue l'anxiété de l'enfant dans des situations où le système vestibulaire est sollicité.
- (8) Sédentarité. Cette échelle évalue la sédentarité de l'enfant.
- (A) Traitement de l'information auditive. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant à ce qu'il entend.

- (B) Traitement de l'information visuelle. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant à ce qu'il perçoit visuellement
- (C) Traitement de l'information liée à l'équilibre. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant aux situations sollicitant le système vestibulaire.
- (D) Traitement de l'information tactile. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant aux situations dans lesquelles un stimulus touche la peau.
- (E) Traitement de l'information multisensorielle. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant aux situations sollicitant plusieurs sens.
- (F) Traitement de l'information sensorielle orale. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant aux stimuli buccaux.
- (G) Traitement de l'information sensorielle liée à l'endurance / au tonus. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à maintenir une action.
- (H) Modulation liée à la position du corps et au mouvement. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à bouger efficacement.
- (I) Modulation du mouvement affectant le niveau d'activité. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant à l'activité sédentaire ou active.
- (J) Modulation de l'enregistrement de l'entrée sensorielle affectant les réponses émotionnelles. Cette échelle évalue les réponses émotionnelles de l'enfant dans des situations recrutant différents sens.
- (K) Modulation de l'enregistrement de l'entrée visuelle affectant les réponses émotionnelles et le niveau d'activité. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à utiliser des signaux visuels pour établir le contact avec autrui.
- (L) Réponses émotionnelles / Sociales. Cette échelle évalue les stratégies d'adaptation psychosociales de l'enfant.
- (M) Comportement résultant du traitement de l'information sensorielle. Cette échelle évalue les réponses de l'enfant aux situations comprenant des exigences pour l'exécution d'une action.
- (N) Items indiquant les seuils de réponse. Cette échelle évalue le niveau de modulation sensorielle de l'enfant.

La BRIEF-P (pour les enfants de deux et quatre ans) (Gioia, Espy, & Isquith, 2018) et la BRIEF (pour les enfants de six ans) (Gioia *et al.*, 2014) sont les inventaires d'évaluation comportementale des fonctions exécutives. Ce questionnaire demande aux parents de répondre en

termes de fréquence (Jamais, Parfois, Souvent) à l'apparition de comportements de l'enfant tels que (1) *A des réactions excessives face à des problèmes mineurs*, ou (6) *Est contrarié par les situations nouvelles* (Exemples : Annexe 6, Figure 47, page 111). Dans ce test, plus le score est haut, plus l'enfant est atypique. La BRIEF et la BRIEF-P comportent des échelles différentes, c'est pourquoi nous n'utilisons que les scores communs aux deux questionnaires :

- (1) Inhibition. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à s'inhiber, c'est-à-dire interrompre son comportement et ignorer les distracteurs au moment approprié.
- (2) Flexibilité mentale. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à passer d'une tâche à une autre rapidement.
- (3) Contrôle émotionnel : Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à contrôler ses émotions notamment les réactions émotionnelles de grande ampleur et revenir à un état émotionnel stable.
- (4) Mémoire de travail. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à maintenir et manipuler des informations en mémoire lors de la réalisation d'une tâche.
- (5) Planification/Organisation. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à anticiper ses futures actions, d'établir des buts et des étapes dans la réalisation d'une tâche.

Ces échelles permettent de calculer le score Composite Exécutif Global (CEG) qui est le score résumé des échelles, l'Indice de Métacognition (IM) qui traduit la capacité de l'enfant à initier, planifier, organiser et maintenir en mémoire de travail des problèmes futurs en vue de leur résolution et l'Indice de Régulation Comportementale (IRC) qui traduit la capacité de l'enfant à faire preuve de flexibilité, à moduler ses émotions et son comportement en utilisant le contrôle inhibiteur (dans la BRIEF-P, ce score est divisé en deux avec l'Indice de Contrôle Inhibiteur (ICI) et l'Indice de Flexibilité (IF)).

ESSENCE 2-5 est un questionnaire de perception des forces et des difficultés de l'enfant qui balaye les grands domaines du développement (Kadesjö, Miniscalco, Hagberg & Gillberg). Il demande aux parents de répondre en termes d'apparition du comportement de l'enfant (Ne s'applique pas, S'applique parfois, S'applique) tels que (2) *Est maladroit(e) dans ses mouvements*, ou (23) *Est facilement distrait ou dérangé* (Exemples : Annexe 6, Figure 48, page 111). Dans ce questionnaire, plus le score est haut, plus l'enfant est atypique. Ce test comporte huit échelles :

- (1) Compétences motrices. Cette échelle évalue comment l'enfant utilise son corps et ses mains au quotidien. Elle contient deux sous-échelles : motricité globale et motricité fine.

- (2) Fonctions exécutives. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à être attentif, son niveau d'activité et de passivité. Elle contient trois sous-échelles, attention et concentration, impulsivité et passivité / inactivité.
- (3) Perception. Cette échelle évalue les réactions de l'enfant à différentes sollicitations sensorielles.
- (4) Mémoire. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à utiliser sa mémoire.
- (5) Langage. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à comprendre, s'exprimer et communiquer avec autrui en utilisant le langage oral. Elle contient trois sous-échelles : compréhension, expression orale et communication.
- (6) Apprentissages. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à apprendre de nouvelles choses.
- (7) Compétences sociales. Cette échelle évalue la capacité de l'enfant à participer aux activités sociales.
- (8) Comportement. Cette échelle évalue le comportement général de l'enfant au quotidien.

6.1.2.5. La stimulation tactile et le protocole de stimulation

Lors de l'évaluation de la perception tactile en EEG, la vibration est délivrée par une matrice fabriquée sur mesure par l'entreprise Caylar (Caylar SAS, Villebon-sur-Yvette). Cette matrice est composée de 18 vibreurs rangés en trois colonnes de six vibreurs, encapsulés dans du silicone médical (Figure 12). Ce dispositif mesure 60 x 30 x 17 mm et pèse 45 g, il est légèrement flexible pour le confort et il est entièrement désinfectable. La stimulation s'effectue soit du haut vers le bas, soit du bas vers le haut, avec un chevauchement de l'activation successive des vibreurs afin d'imiter un effleurement sur l'avant-bras. Chaque activation complète dure 200 ms (Annexe 7, pages 112-113).

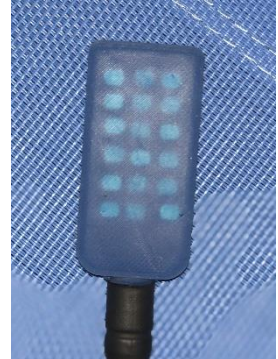


Figure 12 : Matrice tactile taille enfant.

J'ai construit sur le logiciel Eprime 2.0 (Psychology Software Tools, Pittsburgh, PA) un protocole dit « *oddball*-omission » pour engendrer la prédiction sensorielle et la suppression par répétition dans le cerveau de l'enfant (Figure 13).

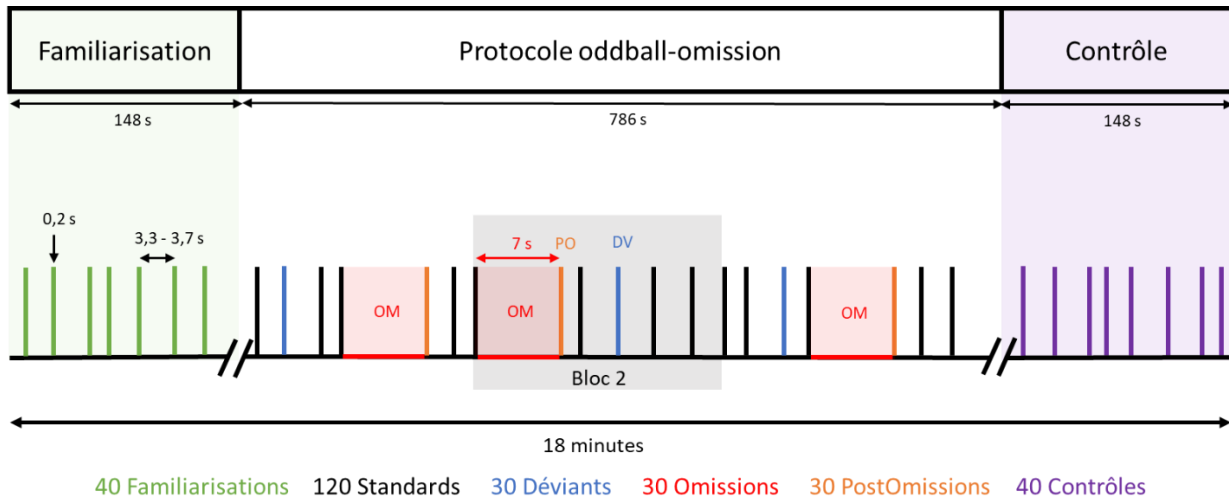


Figure 13 : Schéma de la séquence de stimulation tactile (protocole oddball-omission).

Le protocole contient 290 stimulations de 200 ms espacées par un intervalle interstimuli pseudo-aléatoire entre 3500 ± 200 ms. Les stimulations sont ordonnées en trois phases et en sept conditions. La première phase de familiarisation et la dernière phase de contrôle contiennent chacune 40 stimulations standards qui permettent de quantifier la suppression par répétition. Entre ces deux phases, il y a la phase *oddball-omission* qui contient 30 blocs de sept stimulations pseudo-aléatoires. Parmi ces sept stimulations, il y a trois stimulations standards, une stimulation standard utilisée pour les comparaisons statistiques avec les déviants, une stimulation déviante où la stimulation est inversée, une omission où il y a une absence de stimulation produisant un intervalle de 7000 ms entre deux stimulations et une postomission. Les stimulations déviantes, les postomissions et les omissions permettent de quantifier la prédiction sensorielle. Les stimulations sont délivrées par la matrice de façon pseudo-aléatoire : la postomission suit toujours l'omission ; il y a toujours au moins une stimulation standard entre la stimulation déviante et l'omission/postomission pour éviter la succession de deux stimulations non-standards ; la première et la dernière stimulation du bloc sont toujours une stimulation standard pour éviter la répétition de deux stimulations non-standards entre les blocs. L'intervalle interbloc est identique aux intervalles interstimuli (3500 ± 200 ms) de sorte que les blocs ne sont pas perceptibles comme distincts par les sujets, ils sont uniquement destinés à fournir l'architecture de la séquence pour la présentation et l'analyse des conditions.

6.1.2.6. Acquisition et prétraitement de l'EEG

Nous installons le filet EEG à haute résolution (Magstim EGI, Eugene OR, USA) en 10 minutes environ sur la tête de l'enfant. Le filet est constitué de 129 électrodes formées par des éponges imbibées d'eau saline insérées dans des cupules souples. L'activité neuronale est

enregistrée avec une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz. L'impédance est maintenue en dessous de 50 k Ω durant la passation. Les données sont d'abord filtrées avec un filtre passe-bande à réponse impulsionnelle finie avec un seuil passe-haut à 1 Hz et un seuil passe-bas à 20 Hz (Gain : 99,88 %, -0,01 dB ; Arrêt du gain : 1 %, - 40 dB ; facteur de retombée : 0,99 Hz) sur le logiciel NetStation 5.4. Les données sont prétraitées dans Matlab (R2022a, Natick, Massachusetts : The MathWorks Inc.) avec un script codé par mes soins (<https://github.com/annelisemarais/EEG-preprocessing>). Les données y sont d'abord segmentées de 100 ms avant le début de la stimulation (ou absence de stimulation) à 900 ms après pour l'ensemble des électrodes. Les segments contenant des artéfacts sont retirés (>200 μ V, onde biphasique sur les électrodes oculaires, artéfact de mouvement, etc). Les données sont ensuite référencées à la moyenne de l'ensemble des électrodes et une correction de la ligne de base est appliqué à chaque segment en soustrayant la moyenne des premières 100 ms.

6.1.2.7. Analyse et statistiques

6.1.2.7.1. Analyse de l'EEG

Les données ont été analysées sur Python (Python Software Foundation). Nous avons extrait dans deux régions d'intérêt : la région somatosensorielle délimitée par les électrodes FC5 (28), FC3 (29), 35, C3 (36), C5 (41), CP3 (42), CP5 (47) et P3 (52), cette région permettant d'explorer le pic d'activité de la stimulation tactile (N140) et la réponse de discordance (MMN/MMP) ; la région frontocentrale délimitée par les électrodes 5, FCz (6), 7, 12, FC1 (13), 106, FC2 (112) et Cz (129), cette région permettant d'explorer les réponses cérébrales plus tardives telles que la P300 (Figure 14).

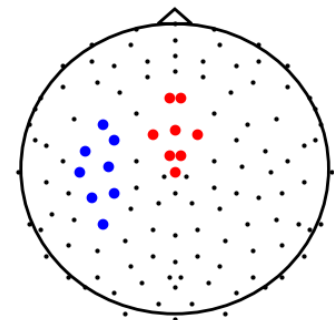


Figure 14 : Régions d'intérêt.

En bleu la région somatosensorielle, en rouge la région frontocentrale.

La suppression par répétition est quantifiée par la différence d'amplitude des potentiels évoqués par les standards entre la condition familiarisation et la condition contrôle, 100-300ms poststimulation dans le cortex somatosensoriel et 350-450ms poststimulation dans le cortex frontocentral, fenêtres temporelles les plus propices pour observer respectivement la N140 et les composants tardifs.

La prédiction sensorielle peut être mise en évidence de trois manières : par la réponse à la déviance, à l'omission et à la postomission. La réponse à la déviance et à la postomission sont comparées à autant de stimulations standards tirées au hasard (une par bloc) dans le protocole

oddball-omission. Pour ces deux conditions, j'ai exploré les différences d'activité 250-350ms poststimulation dans le cortex somatosensoriel et 350-450ms dans le cortex frontocentral, fenêtres temporelles les plus propices pour observer respectivement la MMN et la P300.

La procédure d'extraction des amplitudes et latences des réponses somatosensorielle est expliquée dans la figure 15. La procédure appliquée aux conditions déviance et postomission permet de s'assurer que des artefacts résiduels n'augmentent pas artificiellement la différence d'amplitude entre la condition standard et la condition non-standard. Pour l'omission uniquement, j'ai comparé l'amplitude la plus négative de la ligne de base à l'amplitude la plus négative 80-300ms suite à l'omission dans le cortex somatosensoriel.

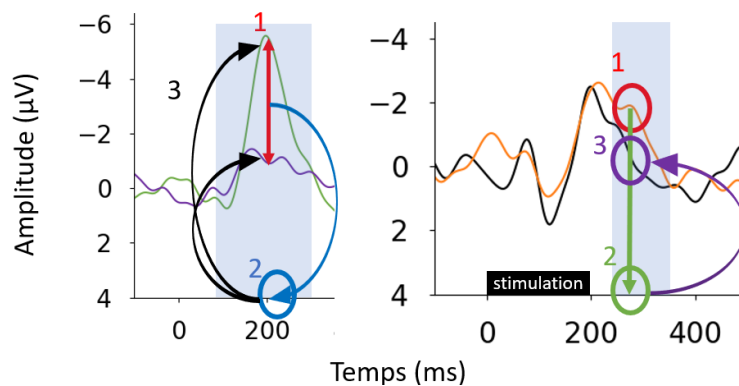


Figure 15 : Extraction des amplitudes et latences par sujet et par condition.

Pour chaque sujet et pour chaque condition, la procédure d'extraction est la suivante. La polarité à extraire est déterminée en comparant la moyenne d'activation des conditions. Si l'activité cérébrale durant la condition non-standard ou la familiarisation est en moyenne plus négative que l'activité cérébrale durant la condition standard ou le contrôle, alors j'ai extrait les polarités négatives, et inversement.

Suppression par répétition (à gauche) : 1. Sur la moyenne de chaque individu, la différence d'amplitude maximale entre la condition familiarisation (en vert) et la condition contrôle (en violet) est calculée dans la fenêtre temporelle déterminée (en bleu ciel). 2. La latence correspondante est extraite, ici, la latence est d'environ 200 ms. 3. Ensuite les amplitudes relatives des deux conditions sont extraites à cette latence, ici la familiarisation est d'environ $-5,5 \mu V$, le contrôle est d'environ $-1 \mu V$.

Déviance et postomission (à droite) : 1. Sur la grande moyenne de chaque individu, l'amplitude maximale de la condition d'intérêt (déviant, postomission) dans la fenêtre temporelle est déterminée (en bleu ciel). Ici elle est d'environ $-2 \mu V$ pour la condition postomission (ligne orange). 2. Ensuite la latence de cette amplitude est extraite, ici elle est d'environ 280 ms. 3. L'amplitude de la condition de comparaison est extraite à cette latence, ici l'amplitude de la condition standard est d'environ $-0,5 \mu V$.

Omission : la valeur négative maximale de la fenêtre temporelle est extraite et comparée à la valeur maximale de la ligne de base.

Les analyses des réponses cérébrales ont été pratiquées à différents niveaux. J'ai d'abord analysé les conditions dans chaque groupe d'âge chez les enfants typiques pour déterminer si à deux, quatre et six ans, les réponses cérébrales permettent de mettre en évidence des compétences de prédiction chez les enfants. J'ai ensuite comparé les latences et amplitudes des réponses aux différentes conditions entre les groupes d'âge pour déterminer s'il y a un effet développemental sur la prédiction.

6.1.2.7.2. Analyse de l'EEG en fonction des tests psychologiques

Les tests psychologiques (questionnaires parentaux et évaluations psychomotrices) contenant beaucoup d'échelles et sous-échelles, j'ai réalisé des ACP dont le premier composant principal permet de résumer des données partiellement redondantes en une seule valeur par sujet. J'ai d'abord regroupé les échelles en trois domaines de développement : les fonctions exécutives, le traitement sensoriel et le développement global. J'ai ensuite réalisé trois ACP (une pour chaque domaine) et extrait le premier composant pour chaque ACP. J'ai obtenu trois composants résumant chacun la variabilité intersujet dans chacun de ces domaines, afin de conserver un sens clinique aux corrélations avec les réponses en EEG. J'ai également normalisé les données EEG pour les comparer aux composants principaux.

Chez les enfants typiques, seuls les questionnaires parentaux ont été réalisés chez l'ensemble des sujets. Les tests psychomoteurs seront donc exclus de cette analyse. Le premier composant principal de l'ACP du domaine exécutif est particulièrement représenté par le score composite exécutif global de la BRIEF et le score composite des fonctions exécutives d'ESSENCE et plus particulièrement par les échelles Inhibition, Mémoire de travail et Planification/Organisation de la BRIEF, et les sous-échelles Attention/Concentration et Passivité/Inactivité d'ESSENCE. Le premier composant principal de l'ACP traitement sensoriel est particulièrement représenté par les échelles Recherche de sensation, Inattention/Distractibilité, Traitement de l'information auditive, Traitement de l'information vestibulaire, Traitement de l'information multisensorielle et Seuil de réponse du profil sensoriel. Le premier composant principal de l'ACP du développement global est particulièrement représenté par les échelles de motricité et du langage d'ESSENCE (Figure 16).

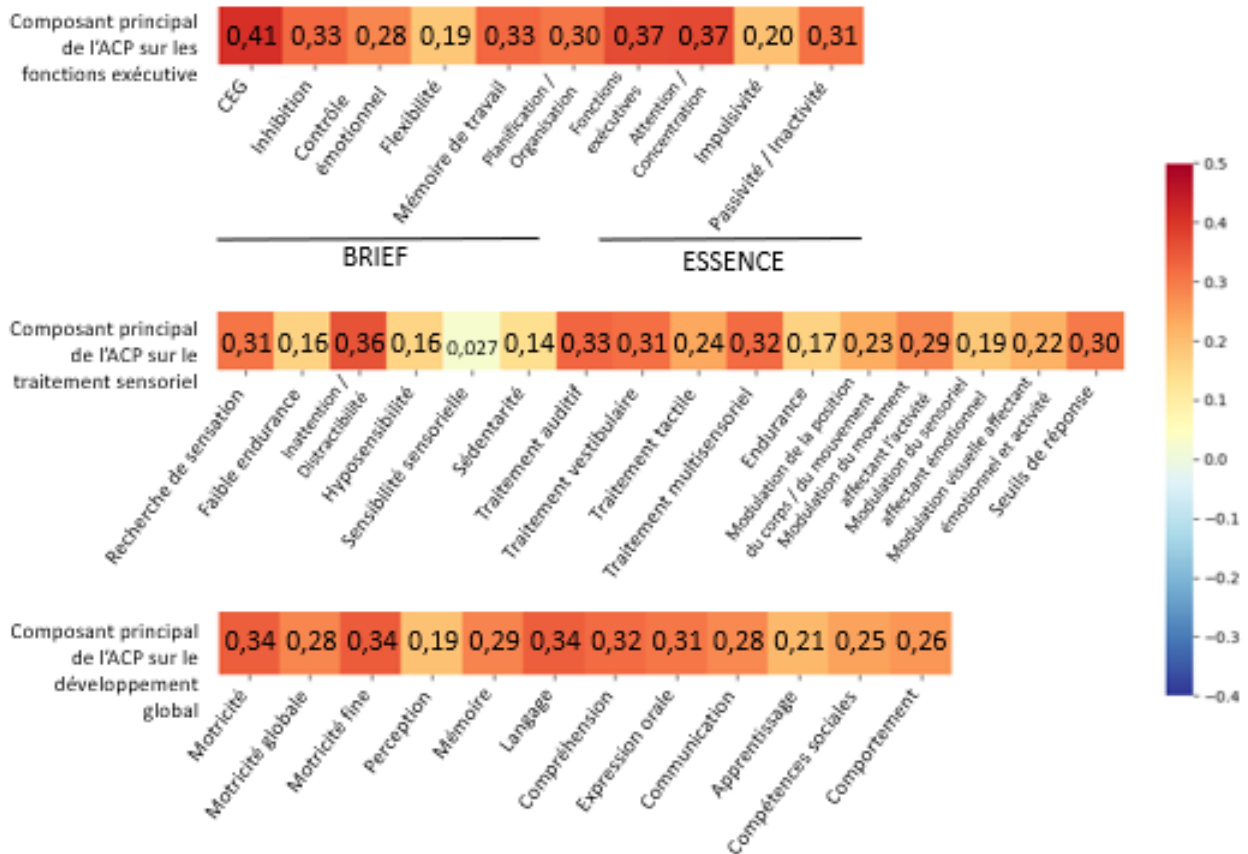


Figure 16 : Poids des échelles des questionnaires parentaux dans le composant principal de chaque ACP chez les enfants typiques.

Pour la comparaison des enfants typiques et atypiques, les tests psychomoteurs ayant été réalisés chez l'ensemble des sujets, ils sont pris en compte dans l'analyse. Le premier composant principal de l'ACP du domaine exécutif est particulièrement représenté par le score composite exécutif global et plus particulièrement l'échelle d'inhibition, et dans une moindre mesure les échelles de contrôle émotionnel, de flexibilité mentale, de métacognition et de mémoire de travail de la BRIEF, l'échelle de fonction exécutive et plus particulièrement la sous-échelle d'Hyperréactivité/Impulsivité d'ESSENCE. Le premier composant principal de l'ACP du traitement sensoriel est particulièrement représenté par les échelles Recherche de sensation, Traitement de l'information vestibulaire, Traitement de l'information multisensorielle et Comportement résultant du traitement de l'information sensorielle du profil sensoriel. Le premier composant principal de l'ACP sur le développement global est particulièrement représenté par les échelles de langage et de compétences sociales d'ESSENCE (Figure 17).

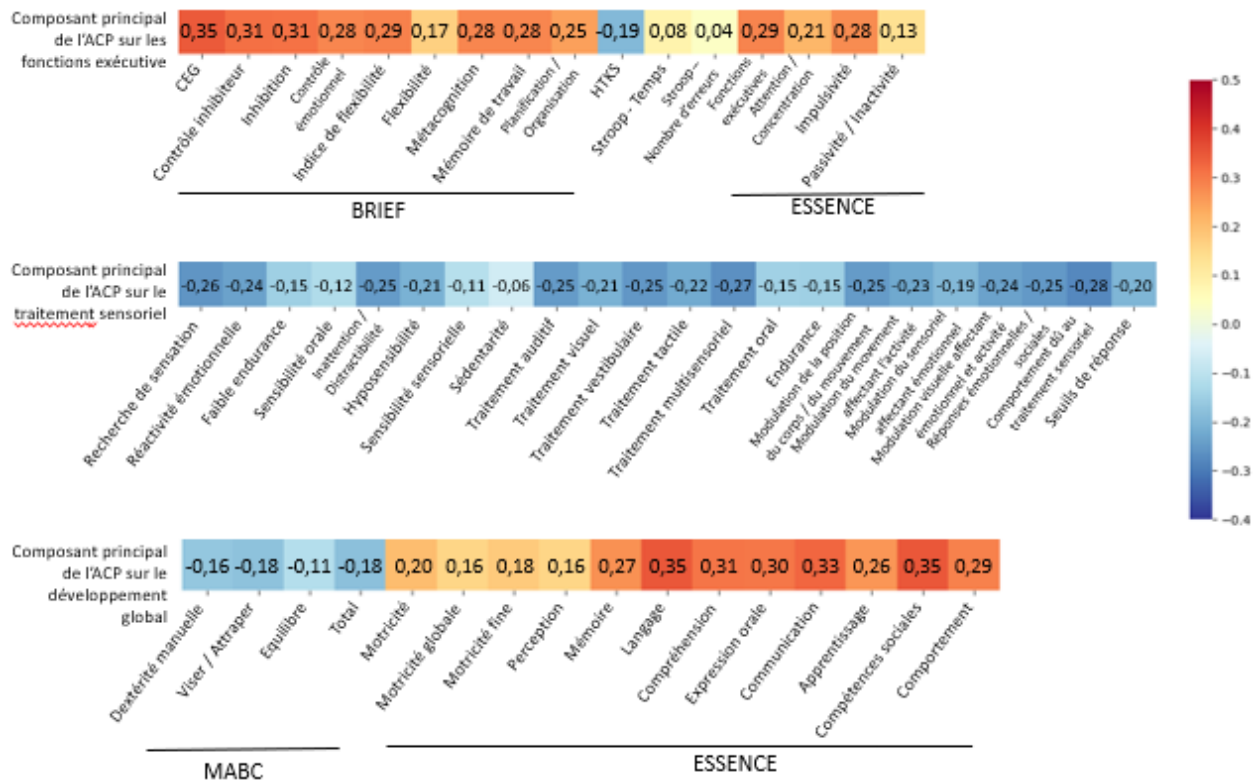


Figure 17 : Poids des échelles des tests psychologiques dans le composant principal de chaque ACP chez les enfants de quatre ans, typiques et atypiques.

6.1.2.7.3. Statistiques

Après vérification de la normalité et de l'homogénéité des variances, toutes les analyses des réponses cérébrales intragroupes sont analysées avec un test de Wilcoxon, tandis que toutes les analyses des réponses cérébrales intergroupes sont analysées avec un test de Mann-Whitney. Toutes les valeurs de p sont corrigées pour comparaison multiple avec une méthode *False discovery rate* de Benjamini/Yekutieli. Des corrélations de Pearson ont été réalisées en étude exploratoire entre les réponses cérébrales et le premier composant principal des ACP faites sur les tests psychologiques. Les corrélations n'ont pas été corrigées pour comparaison multiple.

6.1.3. Résultats des enfants typiques

6.1.3.1. La prédiction sensorielle chez les enfants typiques

Les grandes moyennes des potentiels évoqués par groupe d'âge sont présentées sur la figure 18. Les courbes de soustractions des conditions sont présentés sur la figure 19.

Suppression par répétition

Les amplitudes de la N140 somatosensorielle et des composants tardifs frontocentaux des conditions Familiarisation et Contrôle sont présentées sur la figure 20. Dans la région

somatosensorielle, nous observons une diminution significative de l'amplitude de la N140 entre le début et la fin du protocole à deux et quatre ans (respectivement $W = 0$, $p < 0,01$; $W = 3$, $p < 0,006$), mais pas à six ans ($W = 0$, $p = 0,2$). Dans la région frontocentrale, nous observons une diminution de l'amplitude des composants tardifs à quatre ans bien que celle-ci ne soit pas significative ($W = 17$, $p = 0,058$), mais pas à deux et six ans (respectivement $W = 17$, $p = 0,4$; $W = 0$, $p = 0,2$).

Déviante

Les amplitudes des réponses de discordance somatosensorielles et de la P300 frontocentrale des conditions Standard et Déviante sont présentées sur la figure 20. Dans la région somatosensorielle, nous observons une augmentation significative de l'activité cérébrale lors de la stimulation déviante comparée à la stimulation standard à deux ans ($W = 1$, $p = 0,01$), une diminution significative à quatre ans ($W = 8$, $p = 0,01$), mais pas de changement d'activité à six ans ($W = 2$, $p = 0,4$). Dans la région frontocentrale, nous observons une augmentation de l'amplitude de la déviante comparée à la stimulation standard à quatre ans, non-significative ($W = 17$, $p = 0,058$), mais pas à deux et six ans (respectivement $W = 17$, $p = 0,4$; $W = 0$, $p = 0,2$).

Postomission

Les amplitudes des réponses de discordances somatosensorielle et de la P300 frontocentrale des conditions Standard et Postomission sont présentées sur la figure 20. Dans la région somatosensorielle, nous observons une augmentation significative de l'activité cérébrale lors de la stimulation postomission comparée à la stimulation standard à deux et quatre ans (respectivement $W = 3$, $p < 0,03$; $W = 0$, $p = 0,002$), mais pas de changement d'activité à six ans ($W = 1$, $p = 0,4$). Dans la région frontocentrale, nous observons une augmentation de l'activité cérébrale lors de la stimulation postomission comparée à la stimulation standard significative à quatre ans ($W = 8$, $p < 0,01$), non-significative à deux ans ($W = 6$, $p = 0,058$), mais pas de changement d'activité à six ans ($W = 1$, $p = 0,4$).

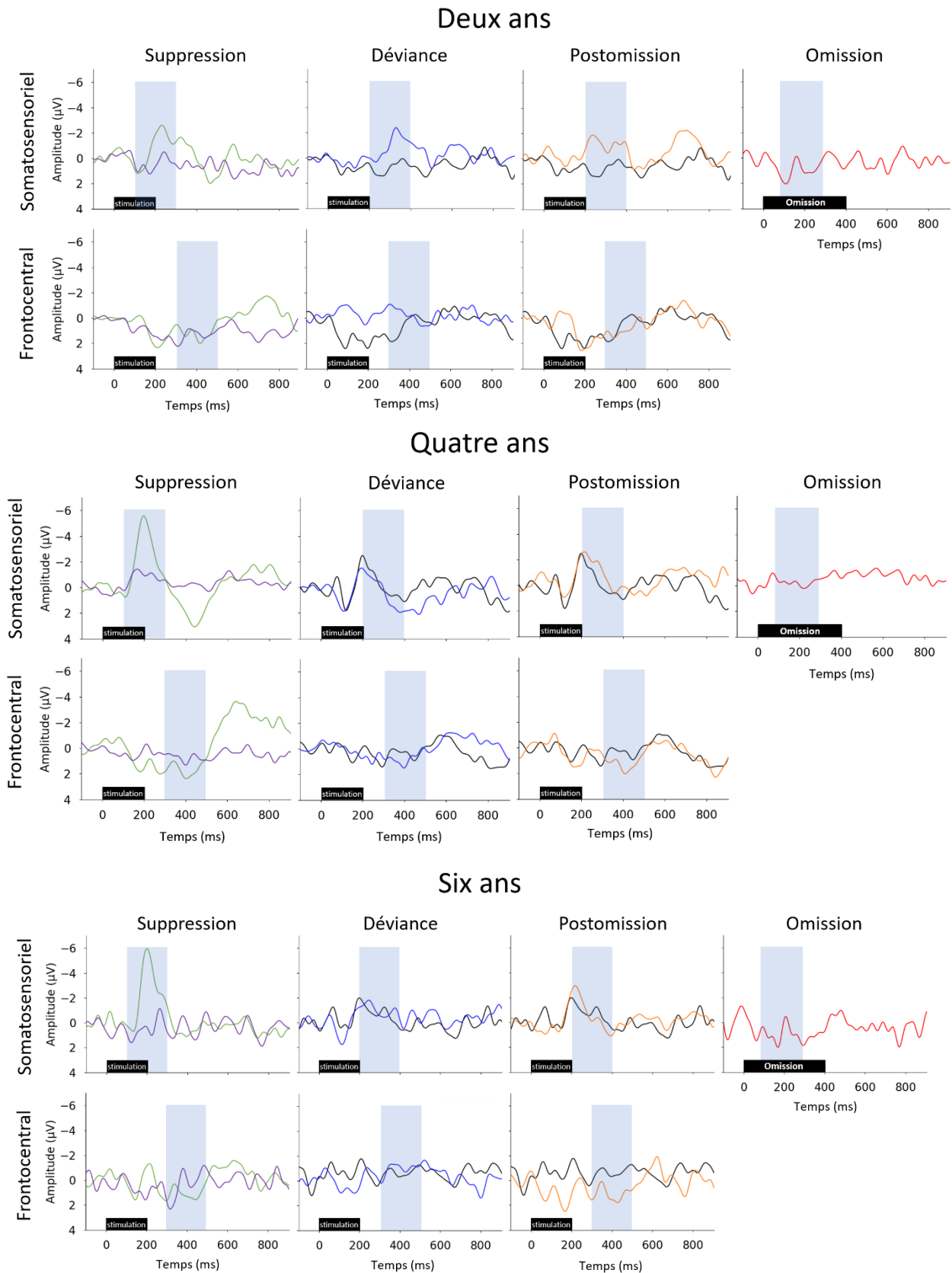


Figure 18 : Potentiels évoqués par les différentes conditions à deux, quatre et six ans chez les enfants typiques.

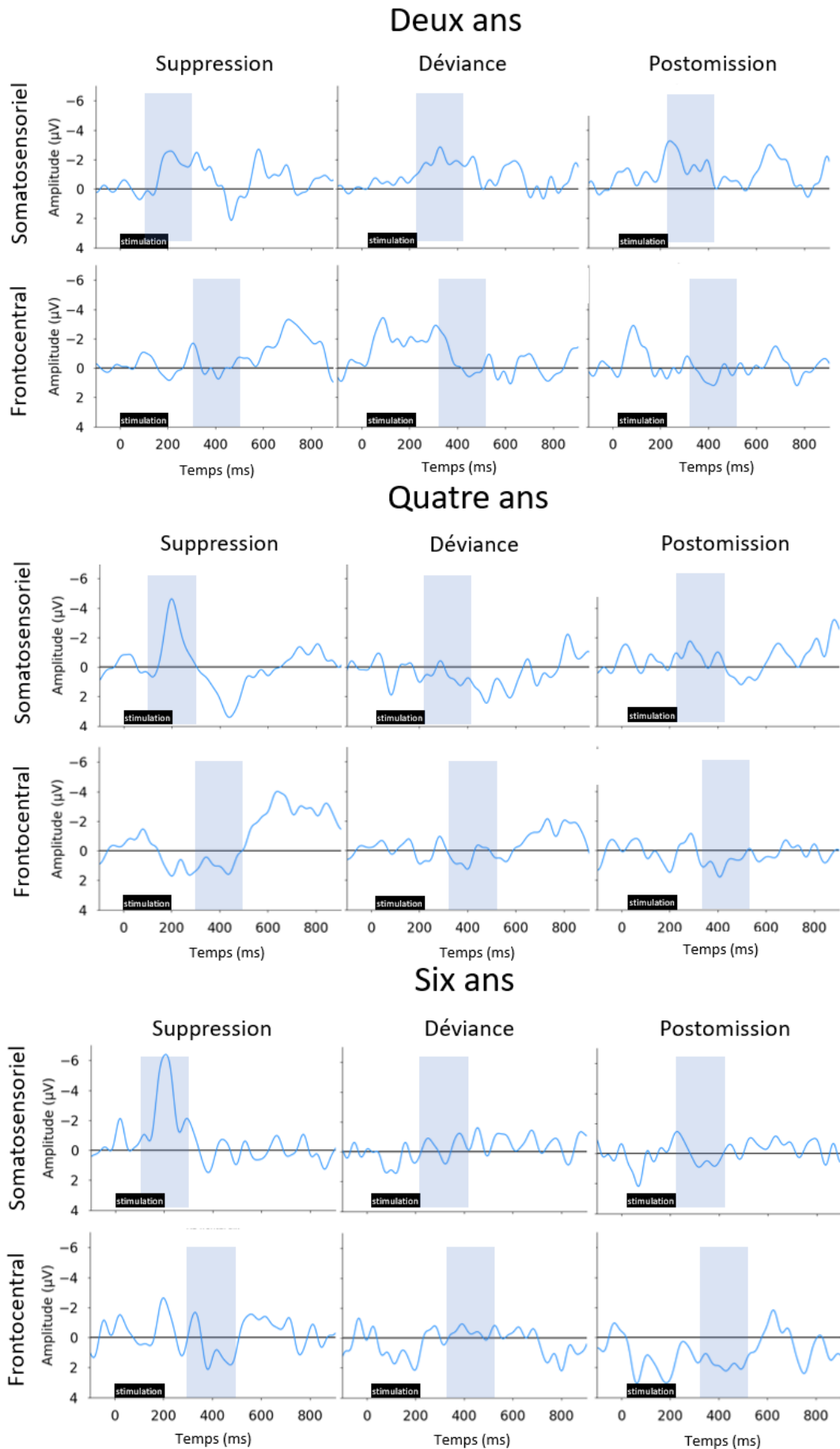


Figure 19 : Courbes des soustractions des conditions chez les enfants typiques.

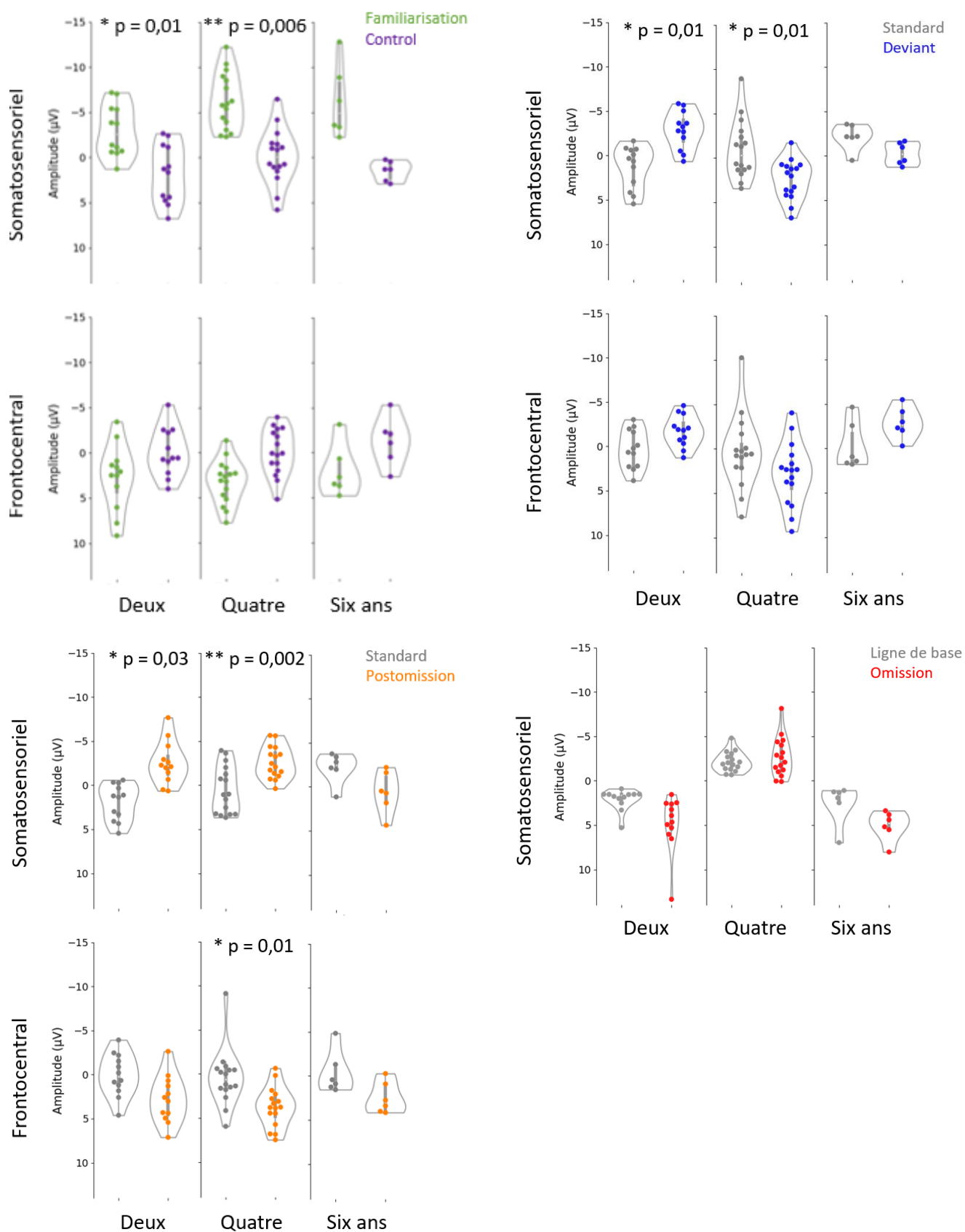


Figure 20 : Amplitude des réponses cérébrales des enfants typiques.

Omission

Les amplitudes les plus négatives de la ligne de base et de l'omission en région somatosensorielle sont présentées sur la figure 20. Nous n'observons pas de différence significative d'amplitude entre la ligne de base et l'omission à deux, quatre et six ans (respectivement $W = 22$, $p = 0,8$; $W = 25$, $p = 0,2$; $W = 7$, $p = 1$).

6.1.3.2. Effet de l'âge sur la prédiction sensorielle

Les différences d'amplitudes entre les réponses cérébrales aux conditions testant la prédiction sensorielle et les conditions contrôles en fonction de l'âge sont rapportées sur la figure 21, les comparaisons des latences des pics de réponses aux conditions non-standards (non significatives) sont disponibles en Annexe 8, Figure 50, page 114. Il n'y a pas de différence de réponse entre les trois groupes d'âge lors de la suppression par répétition. Concernant les réponses cérébrales à la déviance, les enfants de deux ans présentent des différences de réponses somatosensorielles négatives lors de la déviance alors que les enfants de quatre et six ans présentent des différences de réponse positives (respectivement $U = 3$, $p < 0,003$; $U = 1$, $p < 0,02$). Les enfants de quatre ans ont des différences de réponse frontocentrales positives lors de la déviance, alors que les enfants

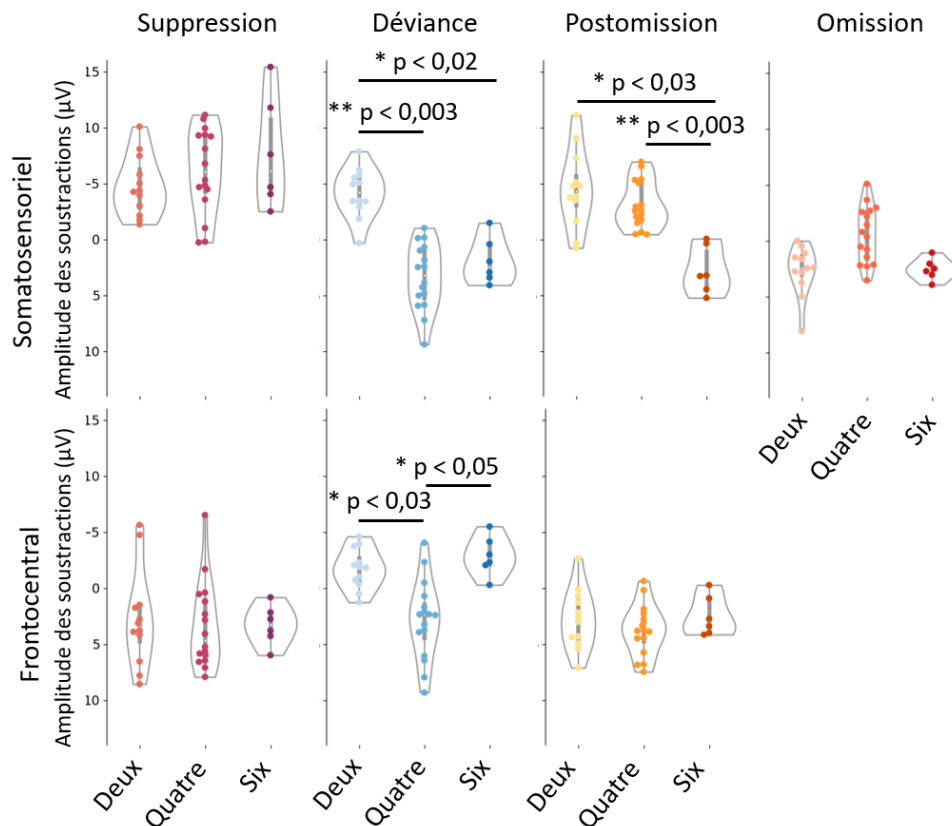


Figure 21 : Comparaison des amplitudes des pics de réponses cérébrales des enfants typiques en fonction de l'âge.

de deux et six ans ont des différences de réponses négatives (respectivement $U = 24, p < 0,03$; $U = 88, p < 0,05$). Concernant la postomission, les enfants de six ans ont des différences de réponse somatosensorielles positives, alors que les enfants de deux et quatre ans ont des différences de réponses négatives (respectivement $U = 3, p < 0,03$; $U = 0, p < 0,003$).

6.1.3.3. Corrélations entre les réponses cérébrales et les composants principaux des tests psychologiques chez les enfants typiques

Les comparaisons des scores tests psychologiques entre les groupes d'âge sont disponibles en Annexe 8, Figures 51-55, pages 114-116. Les corrélations entre les réponses cérébrales (amplitudes et latences) des enfants typiques et le premier composant principal de chaque ACP qui seront discutées sont présentées sur la figure 22. Les autres corrélations sont disponibles en Annexe 8, Figures 56-57, pages 117-118.

Nous observons une corrélation négative entre le premier composant principal de l'ACP sur les variables de développement global et l'amplitude de la réponse somatosensorielle à la déviance

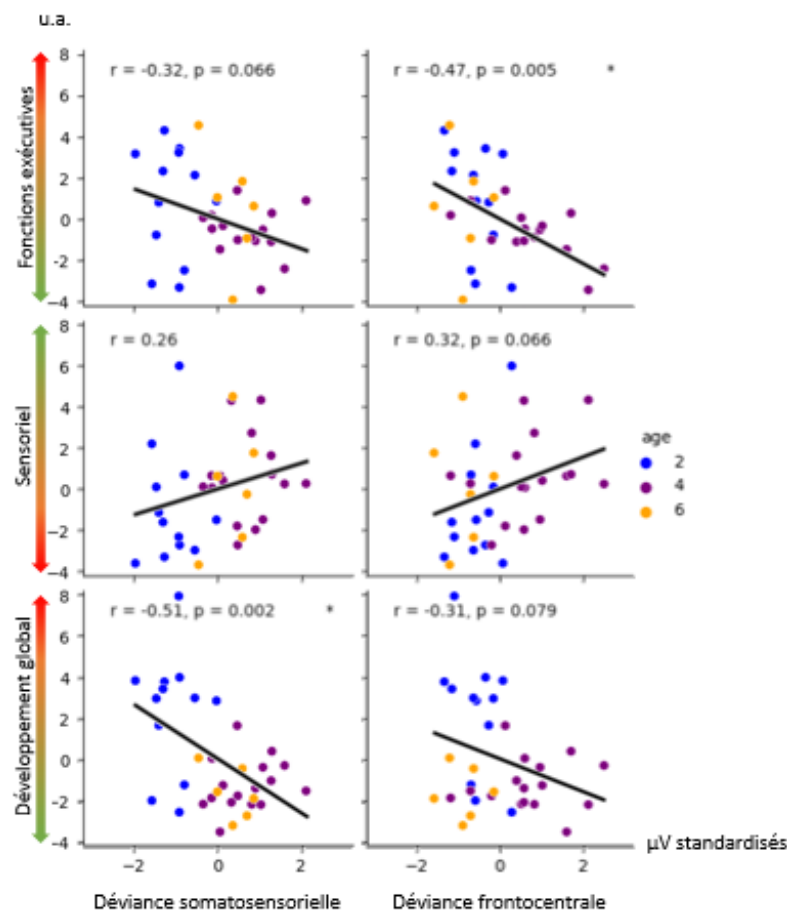


Figure 22 : Corrélations entre les composants principaux des ACP et réponses cérébrales aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle chez les enfants typiques.

($r = -0,51$, $p = 0,002$). Plus le score du composant est élevé (plus il y a de difficultés), plus la MMN est ample. Il y a également une corrélation négative entre le premier composant principal de l'ACP sur les fonctions exécutives et l'amplitude de la réponse frontocentrale à la déviance ($r = -0,47$, $p = 0,005$). Plus le score du composant est bas (moins il y a de difficultés exécutives au quotidien), plus l'amplitude de la P300 à la déviance est élevée.

Bien qu'elle ne soit pas significative, il y a une tendance à la corrélation négative entre le premier composant principal de l'ACP sur les fonctions exécutives et l'amplitude de la réponse somatosensorielle à la déviance ($r = -0,32$, $p = 0,066$). Plus le score du composant est élevé (plus il y a de difficultés exécutives au quotidien), plus la MMN est ample.

6.1.4. Discussion des résultats des enfants typiques

Le premier objectif de l'étude était de décrire les potentiels évoqués par différentes conditions testant la prédiction sensorielle entre deux et six ans, une période développementale durant laquelle elle a été très peu étudiée, puis d'explorer la relation entre les valeurs obtenues et les scores à différentes mesures de développement psychomoteur. La première partie de cette étude montre que des processus de prédiction sont présents à deux et quatre ans. Nous ne discuterons les résultats qu'à deux et quatre ans car à six ans, bien que sur la figure 20 nous puissions observer des différences d'amplitude de réponse cérébrale entre les conditions, le nombre de sujets (six) et la correction pour comparaison multiple ne permettent pas d'établir de différence significative. Il est nécessaire de recruter plus de sujets pour conclure sur la prédiction sensorielle à six ans.

Il y a une suppression par répétition robuste dans le cortex somatosensoriel qui est également observée par Espenhahn *et al.* (2021) qui décrivent une suppression par répétition somatosensorielle dans la modalité tactile chez des enfants typiques de trois à six ans. Nos résultats ne montrent pas cet effet de l'âge sur la suppression par répétition. Sur les grandes moyennes des potentiels évoqués, figure 18 (page 61), nous observons que les composants tardifs se différencient entre la condition familiarisation et la condition contrôle à partir de 600 ms poststimulation à deux ans et 500 ms poststimulation à quatre ans. Étant donné que nous avons basé nos fenêtres temporelles sur la littérature (Gonzalez-Gadea *et al.*, 2015), qui situe les composants tardifs chez les enfants d'âge scolaire autour de 400 ms poststimulation, il est possible que cette fenêtre ne soit pas adaptée à nos âges.

Les réponses cérébrales à la déviance semblent être dépendantes de l'âge. Chez les enfants de deux ans, on observe une réponse somatosensorielle typiquement retrouvée dans la littérature à tous les âges, la MMN, tandis qu'à quatre ans, on constate une réponse de polarité inversée, une MMP. Chez les enfants de quatre ans, l'inversion de polarité à la déviance est inattendue étant donné que la MMN est une réponse cérébrale robuste à la déviance (Näätänen *et al.*, 2007), même chez l'enfant d'âge préscolaire (Piatti *et al.*, 2021). En observant la grande moyenne des potentiels évoqués frontocentaux à la déviance à quatre ans, figure 18 (page 61), il semble que le composant soumis au test statistique soit une déflexion positive à partir de 300 ms poststimulation. L'aire somatosensorielle se situant près de la région frontocentrale, il est possible que le potentiel évoqué du cortex somatosensoriel soit une P300 étendue. Pour vérifier cette hypothèse, j'ai exploré l'évolution de la polarité de la réponse cérébrale dans cette fenêtre temporelle à deux et quatre ans (Figure 23). Il semble qu'effectivement, la réponse frontocentrale positive de type P300 soit largement étendue à l'aire somatosensorielle à quatre ans. A deux ans, il semble n'y avoir qu'une réponse négative tardive à la déviance. Le traitement de haut niveau de la stimulation semble fragile à deux ans. Il est possible que le manque d'habituation frontocentral, qui pourrait être interprété comme une instabilité du modèle interne de la stimulation standard, puisse être en cause, puisque pour repérer qu'une stimulation est déviante, il faut avoir intégré le pattern standard. Cependant, on pourrait également proposer une origine développementale à ce résultat : les réponses frontocentrales émergeraient à l'âge préscolaire.

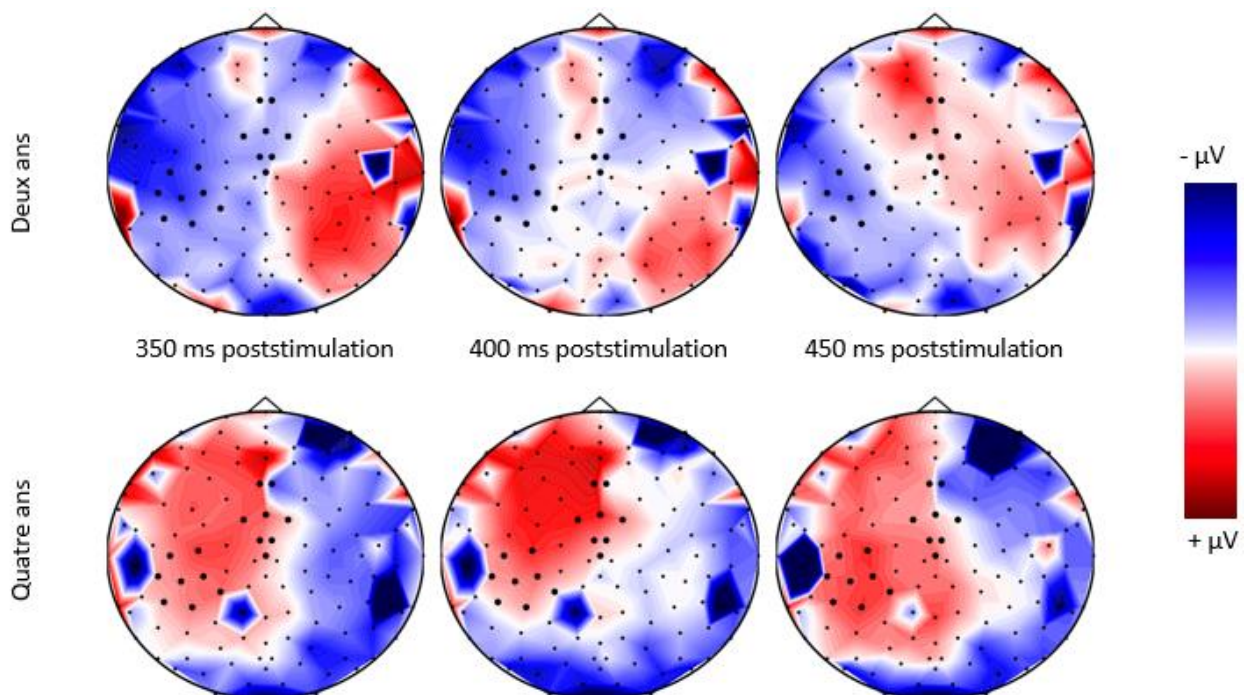


Figure 23 : Topographie des réponses cérébrales à la déviance entre 350 et 450 ms poststimulation à deux et quatre ans.

Cette proposition est renforcée par les résultats des corrélations entre les réponses cérébrales à la déviance et les tests psychologiques : (1) plus les enfants ont de bonnes compétences motrices et langagières, plus la réponse somatosensorielle est positive. (2) plus les enfants ont des bonnes compétences exécutives, plus la réponse frontocentrale est positive. Autrement dit, plus les enfants sont âgés et bénéficient d'effets maturationnels typiques et plus la réponse cérébrale tend vers la P300.

Cette proposition est également renforcée par les résultats concernant la postomission : à deux ans, il n'y a pas de réponse frontocentrale lors de la postomission, alors qu'à quatre ans, cette réponse est présente. L'activité frontocentrale reflétant l'implication de processus de haut niveau, le traitement plus fin de la déviance, ou l'investissement attentionnel, il est possible que le cerveau des enfants de deux ans ne soit pas suffisamment mature.

La postomission est un déviant particulier, elle est physiquement identique aux standards, c'est-à-dire qu'elle vibre dans le même sens que toutes les stimulations standards, mais son apparition ne peut pas être prédite, donnant des réponses cérébrales comparables à la stimulation déviante. Ainsi, à la fois les changements de nature (déviance) et d'intervalle interstimuli (postomission) produisent un effet de déshabitude, ce qui montre que les aspects physiques et temporels de la stimulation sont encodés dans le modèle interne et utilisés pour former des prédictions. Cependant les enfants de deux ans semblent avoir une tendance à la P300 uniquement pour la postomission. Cette déviance plus saillante pourrait conduire à des réponses cérébrales évoquant un traitement de la stimulation de plus haut niveau.

Nous n'avons pas trouvé de changement d'activité cérébrale durant l'omission comme cela a été rapporté dans d'autres études chez les enfants de six ans et plus (Dercksen *et al.*, 2022), cependant nos résultats sur la postomission confirment que les omissions, ou en tous cas l'allongement d'intervalle causé par elles, ont bien été perçues à deux et quatre ans.

Dans la littérature, les réponses frontocentrales peuvent être évoquées soit par la stimulation non-standard, soit par l'implication de l'attention dans la tâche (Bekinschtein *et al.*, 2009). En engageant l'attention dans une vidéo, notre objectif était de pouvoir observer la P300 uniquement évoquée par les stimulations non-standard. Or il était particulièrement difficile de garder les enfants calmes durant toute la durée du protocole *oddball*-omission de 18 minutes car la vidéo proposée était trop pauvre pour engager leur attention pleinement, ils étaient souvent dérangés par le filet EEG et ils avaient rapidement envie d'arrêter la tâche. Ce que nous apporte la distractibilité des enfants est qu'il est bien plus probable que la P300 que nous observons chez les enfants de

quatre ans à la postomission soit issue uniquement des stimulations non-standards et non de l'engagement attentionnel. Ce résultat nous permet d'avancer l'hypothèse que les processus de régulation *top-down* sont bien présents à quatre ans.

Il est établi que la latence des réponses cérébrales diminue avec l'âge (Hartkopf *et al.*, 2019; van Dinteren *et al.*, 2014), mais les études sur les enfants d'âge préscolaire sont peu nombreuses. Les effets développementaux que nous observons semblent se limiter aux différences d'amplitude aux différentes conditions de la prédiction sensorielle. Une étude avec un plus grand nombre de sujet permettrait peut-être de mettre en avant d'éventuels effets de latence.

6.1.5. Résultats des enfants atypiques

6.1.5.1. La prédiction sensorielle chez les enfants atypiques

Les grandes moyennes des potentiels évoqués des enfants atypiques sont présentées sur la figure 24. Les courbes de soustractions des conditions sont présentés sur la figure 25. Les amplitudes sont rapportées sur la figure 26.

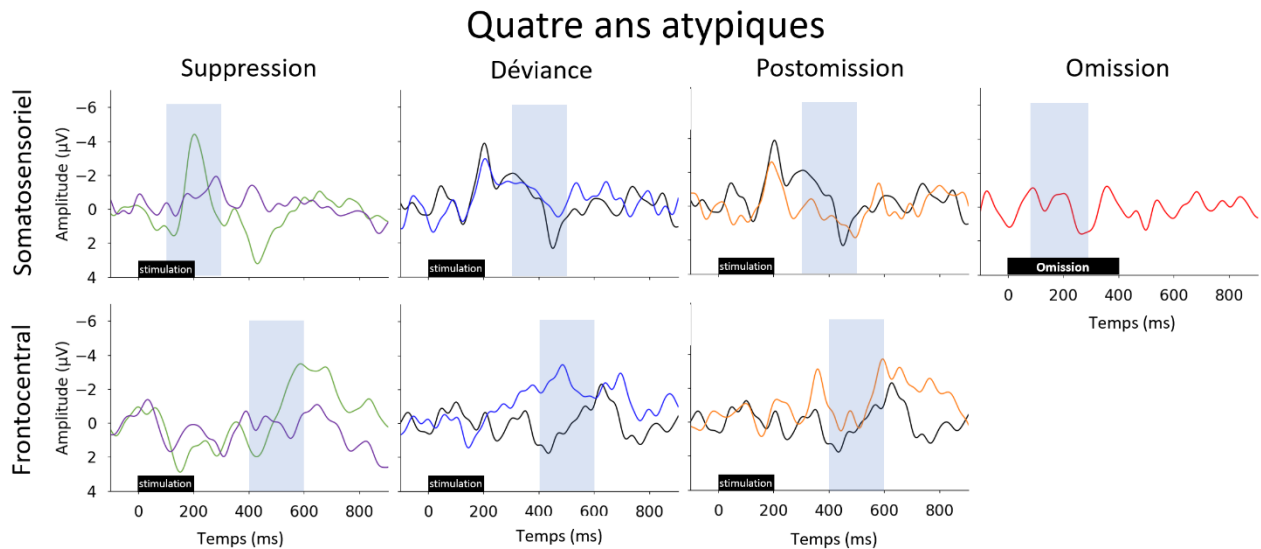


Figure 24 : Grande moyenne des potentiels évoqués aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle chez les enfants atypiques de quatre ans.

Suppression par répétition

Dans la région somatosensorielle, nous observons une diminution significative de l'amplitude de la N140 dans la région somatosensorielle entre le début et la fin de la séquence ($W = 0$, $p < 0,03$). Bien que la figure suggère une suppression des composants tardifs dans la région frontocentrale, la différence n'est pas significative ($W = 4$, $p < 0,1$).

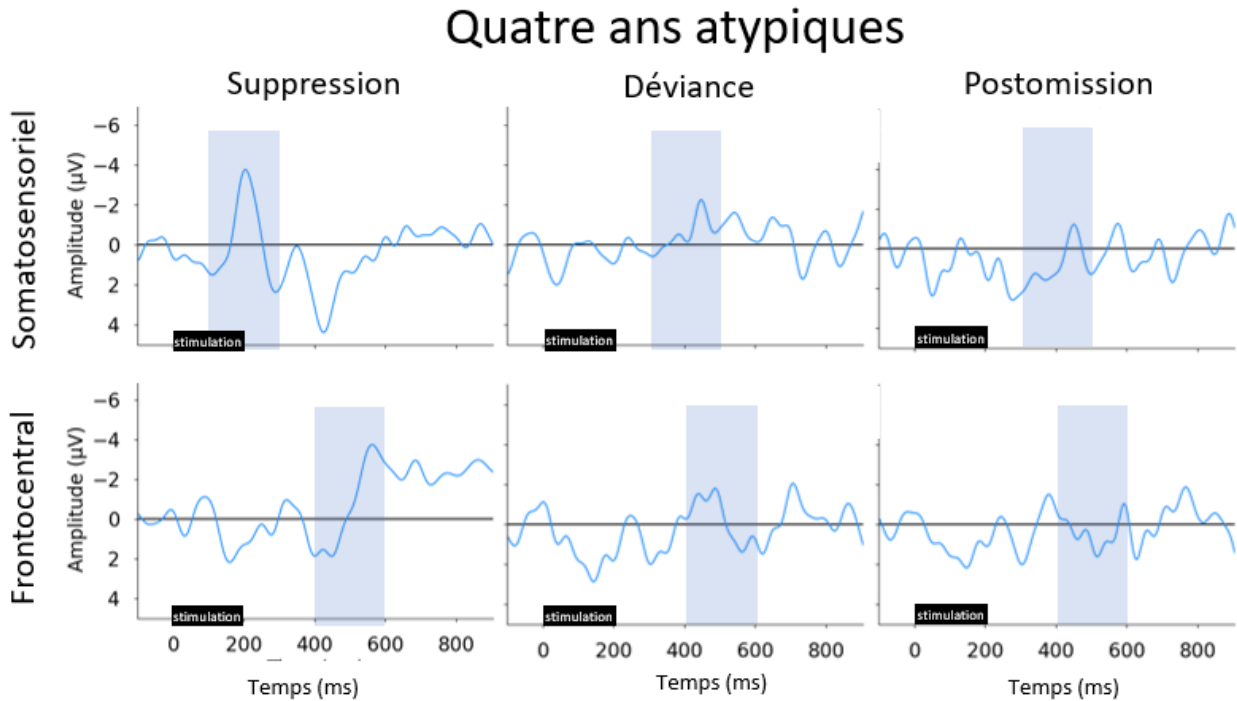


Figure 25 : Courbes des soustractions des conditions des enfants atypiques de quatre ans.

Déviance

Dans la région somatosensorielle, nous observons une diminution significative de l'activité cérébrale lors de la stimulation déviance comparé à la stimulation standard ($W = 0, p < 0,03$), mais pas de changement des composants tardifs dans la région frontocentrale ($W = 6, p < 0,2$). Au regard de la grande moyenne des potentiels évoqués, ce résultat peut paraître étonnant, néanmoins la variabilité interindividuelle représentée sur la figure 16 permet d'expliquer l'absence de significativité.

Postomission

Dans la région somatosensorielle, nous observons une augmentation significative de l'activité cérébrale, ou une MMP, lors de la stimulation postomission comparé à la stimulation standard ($W = 0, p < 0,03$), mais pas de changement des composants tardifs dans la région frontocentrale ($W = 11, p < 0,7$).

Omission

Nous n'observons aucun changement d'activité entre la ligne de base et l'omission ($W = 20, p = 1$).

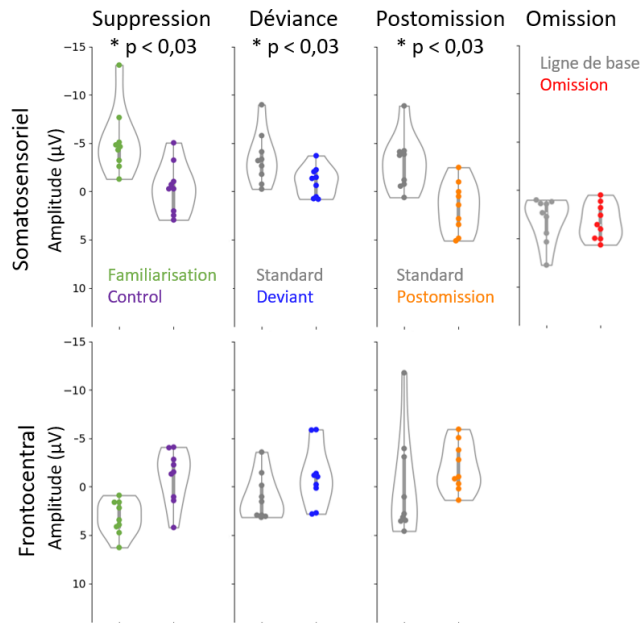


Figure 26 : Amplitude des pics d'activation cérébrales aux différentes conditions de la prédiction sensorielle chez les enfants atypiques.

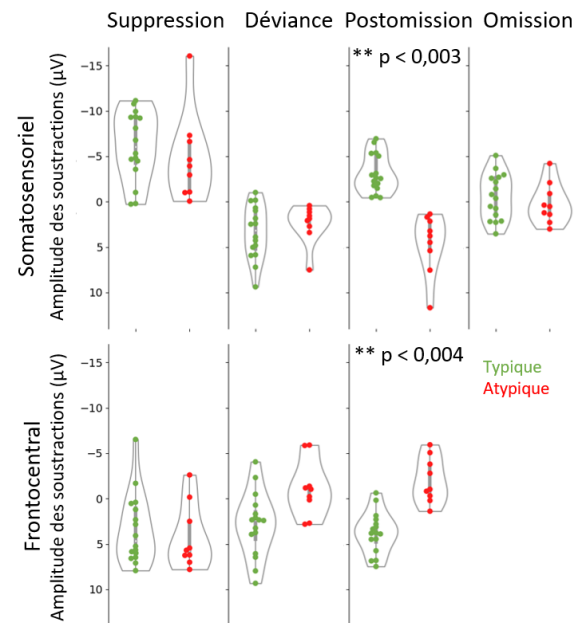


Figure 27 : Amplitudes et latences des réponses cérébrales des enfants de quatre typiques et atypiques aux différentes conditions de la prédiction sensorielle.

6.1.5.2. Comparaison des potentiels évoqués entre enfants typiques et atypiques

Les différences d'amplitude des réponses cérébrales aux différentes conditions évaluant la prédiction sensorielle des enfants de quatre ans typiques et atypiques sont rapportées sur la figure 27, tandis que les résultats concernant les latences sont rapportés en Annexe 8, Figure 58, page 119. Nous observons une inversion de polarité de la réponse entre les groupes pour les réponses à la postomission dans le cortex somatosensoriel ($U = 0$, $p < 0,003$) et le cortex frontocentral ($U = 139$, $p < 0,004$). Nous n'observons aucune autre différence d'amplitude, ni de différence dans les latences entre les groupes.

6.1.5.3. Corrélations entre les réponses cérébrales et les réponses aux tests psychologiques chez les enfants atypiques

6.1.5.3.1. Résultats des tests

Concernant les évaluations psychomotrices, les résultats significatifs sont rapportés sur la figure 28, les autres résultats sont disponibles en Annexe 8, Figure 59, page 119. Les enfants atypiques de quatre ans ont un temps de réponse plus élevé et commettent plus d'erreurs que les enfants de typiques du même âge à la planche incongruente du Stroop (respectivement, $U = 14$, $p < 0,002$; $U = 27,5$, $p < 0,02$) et ils commettent également plus d'erreurs au HTKS ($U = 112,5$, $p < 0,03$). Les enfants atypiques ont des scores standards plus faibles que les enfants typiques à

l'échelle totale et l'échelle de dextérité manuelle du MABC-2 (respectivement, $U = 118,5$, $p < 0,009$; $U = 113$, $p = 0,02$).

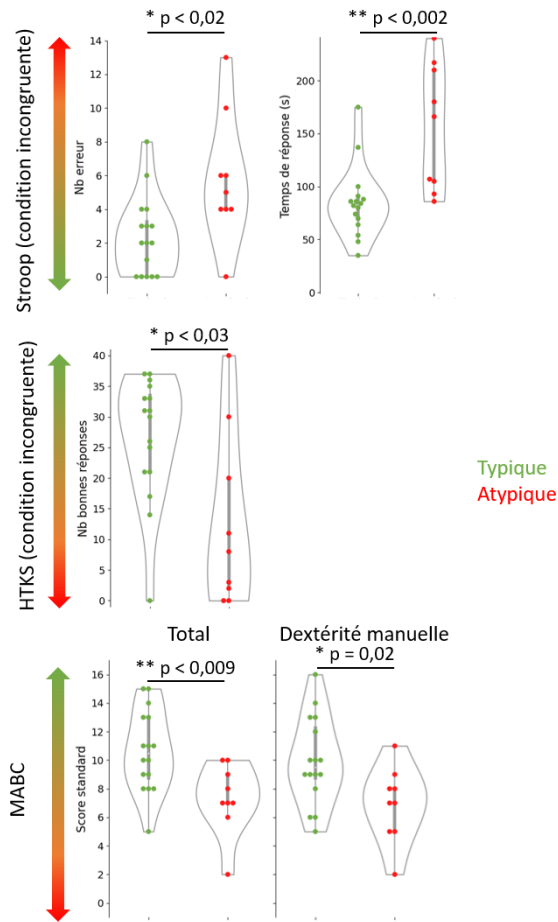


Figure 28 : Comparaison des scores des enfants typiques et atypiques de quatre ans aux évaluations psychomotrices.

Concernant les questionnaires parentaux, les résultats significatifs sont rapportés sur la figure 29, les autres résultats sont disponibles en Annexe 8, Figures 60-62, pages 119-120. Les groupes diffèrent significativement sur huit échelles du Profil sensoriel. Les enfants typiques ont des scores plus élevés que les enfants atypiques sur les échelles Traitement de l'information auditive ($U = 110$, $p < 0,02$), Traitement de l'information vestibulaire ($U = 103,5$, $p < 0,04$), Modulation liée à la position du corps et au mouvement ($U = 109,5$, $p < 0,02$), Modulation de l'enregistrement de l'entrée sensorielle affectant les réponses émotionnelles ($U = 101,5$, $p < 0,05$), Modulation de l'enregistrement de l'entrée visuelle affectant les réponses émotionnelles et le niveau d'activité ($U = 100,5$, $p < 0,05$), Recherche de sensations ($U = 114$, $p = 0,006$), Inattention / Distractibilité ($U = 115$, $p < 0,005$). Les enfants atypiques ont des scores plus élevés à l'échelle de sédentarité

(ils sont moins sédentaires) que les enfants typiques ($U = 29,5$, $p < 0,03$). Nous observons une différence significative entre les enfants typiques et atypiques de quatre ans sur cinq scores de l'échelle ESSENCE : l'échelle de fonctions exécutives ($U = 28$, $p < 0,02$) particulièrement représentée par la sous-échelle d'impulsivité ($U = 20$, $p < 0,004$), la sous-échelle de communication ($U = 39$, $p < 0,05$), l'échelle de compétence sociale ($U = 25$, $p < 0,008$) et l'échelle de comportement ($U = 16,5$, $p < 0,002$). Nous observons une différence significative entre les enfants typiques et atypiques de quatre ans sur quatre scores de la BRIEF-P : le score composite exécutif global ($U = 31,5$, $p < 0,03$), le score composite du contrôle inhibiteur ($U = 25$, $p < 0,009$), l'échelle d'inhibition ($U = 25,5$, $p = 0,009$) et l'échelle du contrôle émotionnel ($U = 28$, $p < 0,02$).

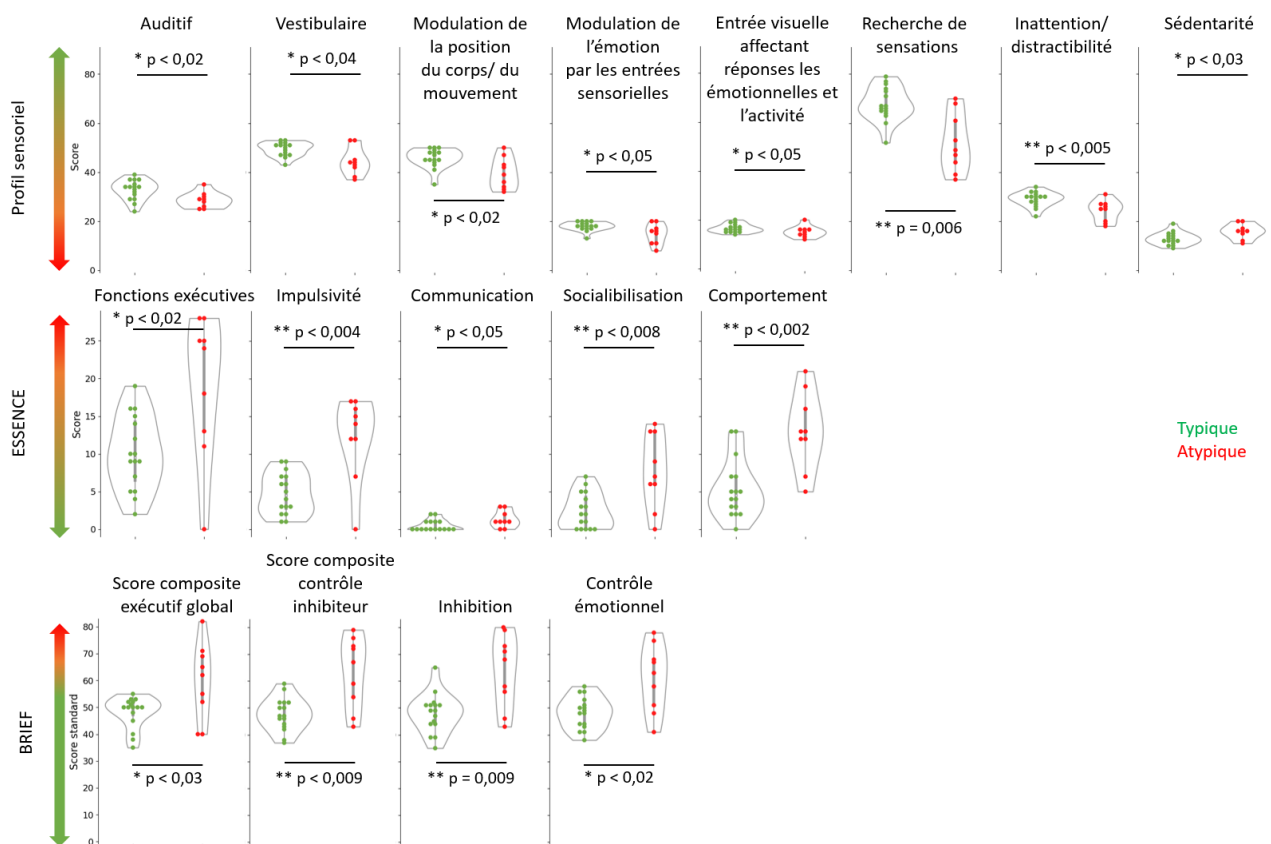


Figure 29 : Comparaison des scores des enfants typiques et atypiques de quatre ans aux questionnaires parentaux.

6.1.5.3.2. Résultats des corrélations

Les corrélations entre les réponses cérébrales (amplitudes et latences) et le premier composant principal de chaque ACP qui seront discutées sont présentées sur la figure 30, les autres corrélations sont disponibles en Annexe 8, Figure 63-64, pages 121-122. La figure 30 présente également les résultats obtenus chez les enfants typiques de quatre ans pour comparaison.

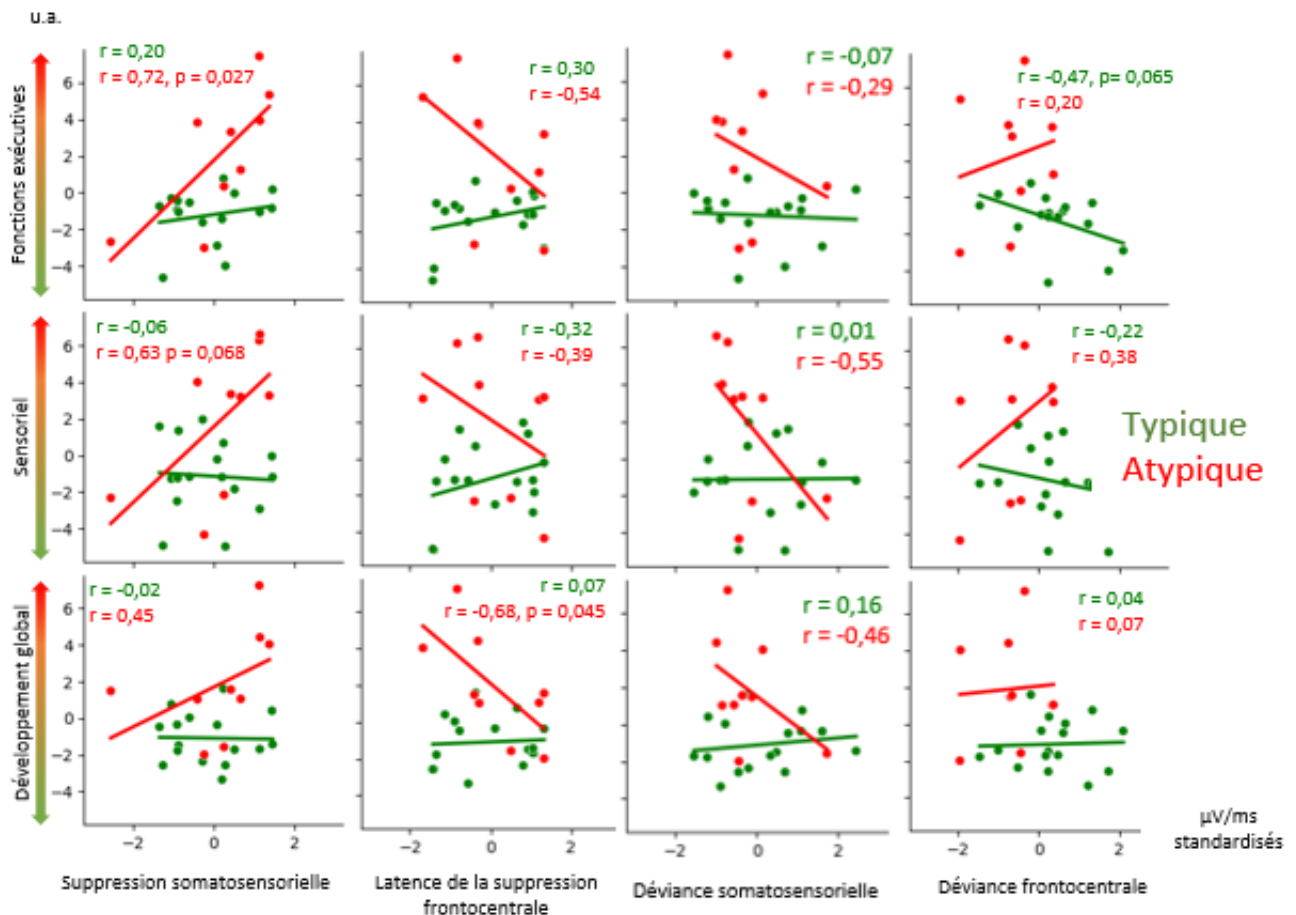


Figure 30: Corrélations entre les composants principaux des ACP et réponses cérébrales aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle chez les enfants de quatre ans typiques ou atypiques.

Chez les enfants atypiques, nous observons une corrélation positive entre le premier composant principal de l'ACP sur les fonctions exécutives et l'amplitude de la réponse somatosensorielle à la suppression par répétition ($r = 0,72, p = 0,027$). Plus le score du composant est élevé (plus il y a de difficultés exécutives au quotidien), moins l'amplitude de la suppression augmente. Il y a une corrélation négative entre le premier composant principal de l'ACP sur les variables du développement global et la latence de la suppression frontocentrale maximale ($r = -0,68, p = 0,045$). Plus le score du composant est bas (moins il y a de difficultés globales au quotidien), plus la latence de suppression maximale en région somatosensorielle augmente (plus la réponse cérébrale est lente). Il y a également une tendance à la corrélation positive entre le premier composant principal de l'ACP sur le traitement sensoriel et l'amplitude de la suppression par répétition dans le cortex somatosensoriel ($r = 0,63, p = 0,068$). Plus le score du composant est élevé (plus il y a de particularités du traitement sensoriel au quotidien), moins l'amplitude de la suppression somatosensorielle est importante. Une corrélation négative tend à la significativité entre le premier composant principal de l'ACP sur les fonctions exécutives et l'amplitude de la réponse frontocentrale à la déviance ($r = -0,47, p = 0,065$). Plus le score du composant est bas (à

comprendre, moins il y a de difficultés exécutives au quotidien), plus l'amplitude de la réponse frontocentrale à la déviance augmente (plus on observe une P300).

6.1.6. Discussion des résultats des enfants atypiques

Le second objectif de cette étude était de comparer les mesures cérébrales chez des enfants à risque de TND à quatre ans avec les mesures typiques au même âge, et d'explorer la relation de ces mesures avec les scores des tests psychologiques. Nous allons à présent discuter les résultats obtenus pour tenter de déterminer si les mesures de prédiction somatosensorielle pourraient être utilisées comme un marqueur du neurodéveloppement.

Chez les enfants de quatre ans à risque de TND, les réponses cérébrales aux différentes conditions évaluant la prédiction sensorielle mettent en évidence des compétences de prédiction uniquement dans le cortex somatosensoriel. En effet nous observons une suppression par répétition somatosensorielle. Nous n'observons pas d'activité somatosensorielle lors de l'omission, mais une réponse de type MMP à la postomission. Nous observons une suppression de la réponse somatosensorielle lors de la déviance. Ce résultat est inattendu, puisque chez des enfants de huit à quinze ans diagnostiqués avec un TND, une MMN a été rapportée lors de la déviance dans les aires centrales (Gonzalez-Gadea *et al.*, 2015). Il est possible que la différence d'âge soit à l'origine de la différence de résultat. Cela sous-tendrait qu'il y a un délai de développement dans la réponse somatosensorielle à la déviance. Le fait que les enfants aient une MMP lors de la postomission pourrait aussi indiquer que la déviance physique n'est pas suffisamment saillante chez les enfants à risque de TND, alors que la postomission, plus saillante, suscite un traitement de la stimulation plus important.

Nous n'avons observé aucune réponse frontocentrale chez les enfants à risque de TND. Ceci suggère que l'erreur de prédiction n'est pas remontée jusqu'aux processus de haut niveau (*top-down*), mais que seul un traitement de bas niveau (*bottom-up*) est effectué chez les enfants atypiques. Ceci soutient les propositions théoriques de Van de Cruys *et al.* (2014) et Lawson *et al.* (2014) qui proposent que les individus ayant un TSA ont une primauté des processus *bottom-up* sur les processus *top-down* et qu'ils ont plus de difficulté à prendre en compte le contexte pour discriminer les stimuli réellement déviants de la variance aléatoire non pertinente. Bien que notre échantillon ne soit pas constitué d'enfants diagnostiqués avec un TSA, ce sont tous des enfants à risque de développer des TND, troubles qui ont des symptômes cognitifs, exécutifs et comportementaux communs, ainsi que des origines génétiques et environnementales communes. Gonzalez-Gadea *et al.* (2015) montrent qu'en comparaison des enfants typiques de huit à quinze

ans, les enfants ayant un TSA ou un TDAH ont une MMN similaire aux enfants typiques (*bottom-up*). Nos résultats concernant la MMN différent, nous trouvons une MMP lors de la postomission et une absence de réponse lors de la déviance dans notre échantillon d'enfants atypiques, néanmoins cette absence n'est pas expliquée dans la littérature puisque la réponse de discordance est considérée comme un processus automatique (Näätänen *et al.*, 2007). Cette particularité pourrait être liée à notre protocole puisque les enfants typiques de quatre ans ne présentent pas non plus de MMN mais uniquement une P300 lors de la déviance. Gonzalez-Gadea *et al.* (2015) rapportent aussi une P300 de faible amplitude chez des enfants atypiques plus âgés que notre échantillon. L'absence de réponses tardives de haut niveau que nous observons également dans notre population d'enfants atypiques contraste avec les enfants typiques de quatre ans qui ont des réponses tardives de haut niveau lors de la déviance et de la postomission. Il semble que le risque neurodéveloppemental ait un impact sur le traitement de haut niveau de la stimulation dès l'âge préscolaire.

Enfin, des résultats intéressants ont été observés lors de l'exploration des corrélations avec les tests psychologiques. Plus les enfants ont des difficultés exécutives et sensorielles au quotidien et moins les réponses somatosensorielles sont supprimées lors de la répétition de stimulations. Ainsi, bien que nous observions une suppression somatosensorielle à l'échelle du groupe, elle n'apparaît pas toujours au niveau individuel. Selon Nordt *et al.* (2016) la suppression par répétition ne pourrait avoir lieu que lorsque le modèle interne de la stimulation devient stable. Ainsi, les sujets qui auraient le plus de difficultés exécutives et sensorielles au quotidien auraient également un modèle interne moins stable. Selon Sinha *et al.* (2014), c'est spécifiquement l'instabilité du modèle interne qui pourrait être à l'origine de symptômes retrouvés dans les TND et selon les autres propositions théoriques (Lawson *et al.*, 2014; Van de Cruys *et al.*, 2014), l'instabilité du modèle interne et les symptômes des TSA serait une conséquence de déficits des processus de prédiction. Ces propositions doivent tout de même être prises avec précaution puisque Espenhahn *et al.* (2021) ne trouvent aucune différence de suppression par répétition entre enfants typiques et d'enfants ayant un TSA entre trois et six ans. Il est nécessaire de poursuivre les investigations sur cette question dont l'enjeu est important pour le dépistage du TSA.

Il reste de nombreux horizons à explorer. Les études chez les enfants de deux à six ans sont peu nombreuses dans le domaine de la prédiction alors que c'est une période charnière du neurodéveloppement. Notre protocole est relativement rapide, non douloureux. Si nos résultats étaient répliqués chez de plus nombreux sujets, cela permettrait peut-être de développer un outil de dépistage précoce plus performant. Une lacune majeure persiste : la prise en compte des facteurs attentionnels est l'une des directions futures nécessaires afin d'affiner la théorie du codage

prédictif appliqué au neurodéveloppement. Dans notre protocole, l'attention était attirée par une vidéo, mais celle-ci n'engageait pas suffisamment l'enfant. Il est donc difficile de déterminer l'origine de la P300 que nous observons, mais également si l'attention et la prédiction interagissent à l'âge préscolaire ou même si elles sont dissociables. Il pourrait être envisageable de proposer un protocole manipulant orthogonalement l'attention et la prédiction, bien que ce soit probablement difficile à mettre en place étant donné la limite des compétences attentionnelles à deux ans. A quatre et six ans, engager l'attention dans un jeu interactif sur un écran tactile pourrait permettre d'augmenter l'attrait pour la tâche de distraction, cependant l'implication dans la tâche en modalité tactile semble difficile. Dans d'autres modalités (auditive ou visuelle) il pourrait être plus facile d'utiliser des images ou des sons attrayants. Ce type de protocole nous permettrait de savoir si l'attention et la prédiction sont distinguables à ce jeune âge et comment elles interagissent au moment où les fonctions exécutives se développent rapidement.

6.2. Étude 2 : processus de prédiction chez des nouveau-nés prématurés

6.2.1. Objectifs

Cette étude a pour objectif de mettre en évidence une suppression par répétition et la prédiction sensorielle chez des nouveau-nés prématurés, et d'analyser ces mesures en fonction de la prématurité. Nous avons fait l'hypothèse que les nouveau-nés qui ont une prématurité plus sévère auront des compétences de prédiction altérées, c'est-à-dire une suppression par répétition de plus petite amplitude, une faible (ou absence) d'activité cérébrale lors de l'omission, ainsi qu'une plus petite amplitude de la MMN et de la P300 lors de la déviance et de la postomission.

La prématurité, définie par l'AG de naissance, implique d'autres variables. En effet, les nouveau-nés qui naissent le plus tôt sont également ceux qui ont un faible poids de naissance et ceux qui ont vécu davantage d'évènements de soin douloureux. Ces variables semblent particulièrement importantes au regard de leur implications. Le faible poids de naissance est associé aux mêmes risques neurodéveloppementaux que le petit AG de naissance étant donné que lorsqu'un retard de croissance intra-utérin est détecté, il conduit souvent à une induction prématurée de l'accouchement (Gilbert et al., 2003). A AG égal, le faible poids de naissance est un facteur de risque en soi. Ainsi, le faible poids de naissance est associé, à court terme, à une augmentation du risque de mortalité et de complications variées (risques pulmonaires et infectieux, délai de développement des tissus et notamment du cerveau, etc.) (Kesavan & Devaskar, 2019) et à long terme, à une augmentation de divers risques (risques médicaux, faibles performances académiques, troubles neurologiques et moteurs, etc.) et notamment du risque de développer des TND (Sacchi et al., 2021; Sharma et al., 2016). La douleur, quant à elle, est traitée par le cerveau des nouveau-nés prématurés : dès 25 SA, il y a une augmentation de l'activité cérébrale suite à une stimulation douloureuse (Slater, 2006). Slater *et al.* (2010) montrent que les nouveau-nés qui naissent avant 32 SA ont des potentiels évoqués à la douleur de plus grande amplitude que des nouveau-nés à terme au même âge corrigé. Les auteurs suggèrent que cela pourrait être associé à un changement dans les mécanismes cérébraux du traitement de la douleur. Étant donné que ces soins douloureux sont nécessaires durant la période néonatale, à une période où ils semblent indifférenciés des stimulations tactiles non douloureuses à l'EEG (Fabrizi *et al.*, 2011), il y a un risque de surspécialisation corticale à la douleur. Autrement dit, les enfants nés le plus tôt, qui ont vécu le plus d'expériences douloureuses à un âge précoce, pourraient avoir de plus grandes populations de neurones répondant spécifiquement à la douleur, associées à une diminution de la sensibilité des neurones traitant des stimuli non douloureux.

Les effets du poids de naissance et de la douleur néonatale étant difficilement dissociables de l'AG de naissance, ces trois variables cliniques seront utilisées pour analyser les réponses cérébrales testant la prédiction sensorielle en fonction de la prématurité. Nous avons fait l'hypothèse que les variables cliniques expliqueraient les différences de réponses cérébrales aux conditions testant la prédiction sensorielle.

6.2.2. Matériel et méthode

Cette étude a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes (CPP) Ile de France II (20.08.03.61406 RIPH2 HPS). La promotion et le contrôle qualité sont effectués par la Cellule de Recherche Clinique Pédiatrique (CRCP) du CHU de CAEN ; l'étude fait l'objet d'une déclaration à l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et de la Santé (ANSM) en tant que recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (ID-RCB 2020-A02117-32). Le protocole de cette étude prévoit un effectif total de 90 sujets. Les données qui seront présentées ci-après sont préliminaires puisque l'étude est actuellement toujours en cours afin d'atteindre l'effectif prévu.

6.2.2.1. Échantillon

Nous avons recruté des nouveau-nés prématurés nés avant 34 SA + 6 jours dans le service de néonatalogie du CHU de Caen. Les critères de non-inclusion étaient : naissance après 35 SA, parents mineurs, demande de non-inclusion par le médecin ou lésions cérébrales connues (leucomalacie périventriculaire ou hémorragie intraventriculaire de grade III ou IV ou autre lésion importante détectée lors de l'échographie transfontanellaire⁸). Des critères d'exclusion de l'étude étaient également évalués avant la passation de la mesure expérimentale : infection virale ou bactérienne en cours (hors Covid-19), sédation dans les 48 heures précédant la passation, ou enfin une assistance respiratoire invasive (CPAP/ ventilation sur sonde d'intubation). L'échantillon initial était composé de 61 sujets nés de 26 SA à 34 SA + 6j mais 14 d'entre eux ont été exclus de l'échantillon final (quatre pour mutation dans un hôpital périphérique, un pour dégradation de l'état de santé au cours de la mesure, neuf pour une qualité de données insuffisante). L'échantillon final de cette analyse préliminaire se compose donc de 47 nouveau-nés prématurés, dont les caractéristiques sont détaillées dans le tableau 3.

⁸ L'échographie transfontanellaire est un examen réalisé à la naissance du bébé prématuré en utilisant l'échographie ultrasonore par la fontanelle, zone du crâne où les os ne sont pas encore soudés. Cet examen permet une évaluation de l'intégrité du cerveau.

Dans notre échantillon, l'AG est positivement corrélé au poids de naissance ($r = 0,69$, $p < 0,001$) et négativement à l'âge chronologique ($r = -0,99$, $p < 0,001$), au nombre d'évènements douloureux ($r = -0,79$, $p < 0,001$) et au poids de naissance ($r = -0,68$, $p < 0,001$). L'âge chronologique est positivement corrélé au nombre d'évènements douloureux ($r = 0,80$, $p < 0,001$). Le nombre d'évènement douloureux est négativement corrélé au poids de naissance ($r = -0,58$, $p < 0,001$). (Annexe 11, Figures 67-68, page 125).

Tableau 3 : Détail de l'échantillon de l'étude NEOPRENE.

	Grande prématurité	Prématurité moyenne
	< 32 SA	> 32 SA
Effectif	N = 20 (+4 sorties)	N = 27 (+10 sorties)
Motif de sortie d'étude	2 sorties avant mesure, 2 données contenant des artéfacts	2 sorties avant mesure, 1 dégradation pendant la mesure, 7 données contenant des artéfacts
Sexe des participants	5 filles, 15 garçons	12 filles, 15 garçons
	moyenne \pm ET [min ; max]	moyenne \pm ET [min ; max]
AG de naissance (SA)	30 \pm 1 [26,71 ; 31,85]	33 \pm 1 [32 ; 34,57]
Poids de naissance (g)	1252 \pm 333 [810 ; 1875]	1889 \pm 523 [1105 ; 2975]
APGAR 5 min	8 \pm 2 [3 ; 10]	8 \pm 2 [3 ; 10]
Nombre d'évènements douloureux	71 \pm 40 [16 ; 159]	28 \pm 19 [5 ; 71]
AGc à la mesure (SA)	35 \pm 1 [34,42 ; 36,71]	35 \pm 0 [34,71 ; 35,85]
Age chronologique à la mesure (jours)	39 \pm 11 [23 ; 57]	11 \pm 5 [4 ; 23]
Poids à la mesure (g)	2150 \pm 336 g [1520 ; 2635]	1938 \pm 371 g [1335 ; 2600]

6.2.2.2. Protocole d'acquisition

Les nouveau-nés correspondant aux critères d'inclusion sont d'abord identifiés dans le service de néonatalogie dans l'une des quatre unités (Annexe 9, page 123). Une première visite est faite en amont auprès des parents pour les informer de l'étude et leur proposer de participer. Avec un délai de 24 heures minimum, nous repassons dans la chambre pour récupérer le consentement ou le refus des parents. Si les parents ont signé les documents de consentement, nous déterminons un jour de passation et organisons la mesure EEG qui a lieu lors de la 35^{ème} semaine d'AGc.

Les mesures ont lieu durant le premier cycle de sommeil (Prechtl, 1974) suivant la fin de l'alimentation. Le sommeil n'inhibe pas le traitement des informations sensorielles chez le nouveau-né (Fifer *et al.*, 2010). La mesure se fait toujours au chevet du patient (directement dans le berceau ou la couveuse) et en présence des parents s'ils le souhaitent. Nous installons le filet EEG à haute résolution (Magstim EGI, Eugene OR, USA) en 10 minutes environ sur la tête de



Figure 31 : Nouveau-né portant le filet EEG et la matrice tactile sur l'avant-bras.

l'enfant (Figure 31). Puis nous installons la matrice de stimulation tactile sur l'avant-bras (Figure 32). Afin d'évaluer la perception tactile des nouveau-nés prématurés, une matrice tactile adaptée aux contraintes auprès de cette population (poids de l'instrument, composant, taille, compatibilité avec les normes d'hygiène et de désinfection hospitalière) a été spécifiquement conçue par la société Caylar SAS (www.caylar.net). Cette matrice est composée d'une ligne de quatre vibreurs, et est fabriquée de la même manière que la matrice enfant (Section 6.1.2.5., page 53). Elle mesure 33 x 13 x 17 mm et pèse 10 grammes (Annexe 7, pages 112-113). Le protocole tactile est le même que celui utilisé chez l'enfant (Section 6.1.2.5., page 53).



Figure 32 : Matrice tactile taille bébé.

L'ensemble de la préparation dure 20 à 30 minutes avec l'installation des instruments et la mise en route de l'acquisition des mesures. Après le début de mesures il est demandé aux parents de ne pas toucher ou parler à leur bébé durant la durée de la séquence afin de ne pas interférer avec la stimulation sensorielle.

Pour chaque enfant, nous relevons différentes variables en plus de l'AG, dont nous analyserons le poids de naissance, et le nombre d'évènement douloureux⁹ depuis la naissance.

⁹ Les évènements douloureux sont toutes les ruptures de peau et soins invasifs (intubations, extubations, vaccins, guthrie, etc.) répertoriés par les soignants dans le dossier de soin du patient.

6.2.2.3. Prétraitement de l'enregistrement EEG

Le prétraitement de l'enregistrement EEG est le même que celui utilisé chez les enfants, (Section 6.1.2.6., page 54).

6.2.2.4. Analyse et statistiques

Trois régions d'intérêt ont été sélectionnées : la **région somatosensorielle** délimitée par les électrodes FC5 (28), FC3 (29), 35, C3 (36), C5 (41), CP3 (42), CP5 (47) et P3 (52), cette région permettant d'explorer le pic d'activité de la stimulation tactile (N140) et la réponse de discordance (MMN/MMP) ; la **région frontale** délimitée par les électrodes Fp2 (9), 10, 14, AFz (15), 16, 18, 21 et Fp1 (22) et la **région pariétale postérieure** délimitée par les électrodes 66, O1 (70), 71, POz (72), Oz (75), 76, O2 (83) et 84, ces régions permettant d'explorer les réponses cérébrales plus tardives telles que la P300 (Figure 33). Ces régions ont été délimitées d'une part par les régions d'intérêt mises en évidence dans la littérature, puis confirmées dans nos mesures en observant la topographie de la réponse cérébrale à la stimulation standard sur une seconde (Annexe 10, Figure 66, page 124).

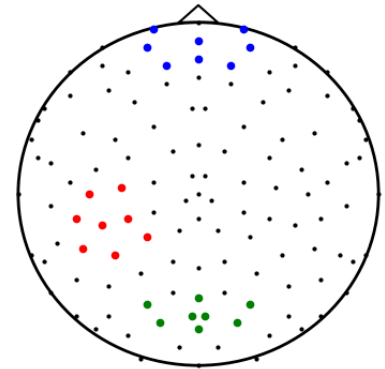


Figure 33 : Régions d'intérêt.

En bleu la région somatosensorielle, en rouge la région frontale et en vert la région pariétale postérieure.

J'ai quantifié les différences d'activité au sein de la fenêtre temporelle 200-500ms poststimulation dans le cortex somatosensoriel pour explorer la MMN, et entre 300 et 600ms poststimulation dans le cortex frontal et le cortex pariétal postérieur pour les composants tardifs. Les données sont extraites de la même manière que chez les enfants (Section 6.1.2.7.1., Figure 15, page 55).

Nous avons composé deux groupes de nouveau-nés prématurés, un groupe né avant 32 SA et un groupe né après 32 SA. Ce découpage permet de séparer les nouveau-nés de prématurité tardive et modérée (« >32SA ») des nouveau-nés de prématurité sévère et extrême (« <32SA ») qui sont soumis à davantage de facteurs de risque. J'ai d'abord réalisé une analyse par groupe pour déterminer si les compétences de prédiction sensorielle sont présentes dans chaque groupe. Pour cela, j'ai réalisé des tests de Student entre les conditions testant la prédiction sensorielle ou, dans le cas où les conditions d'application du test ne sont pas remplies, des tests de Wilcoxon. J'ai ensuite comparé les amplitudes des réponses cérébrales aux différentes conditions entre les groupes d'AG pour déterminer s'il y avait un effet de la sévérité de la prématurité. Pour ce faire, les potentiels évoqués somatosensoriels des conditions d'intérêt ont été soustraits (exemple,

déviant – standard) et j’ai comparé le résultat de ces soustractions entre les deux groupes avec un test de Student, ou lorsque les conditions n’étaient pas remplies, un test de Mann-Whitney (section 10.1).

Pour investiguer l’effet des variables cliniques (AG, poids à la naissance et nombre d’évènements de soin douloureux) sur les réponses cérébrales, j’ai calculé des régressions linéaires (section 10.4). Au regard du nombre de sujets dans cette étude, je n’ai pas ajouté les effets d’interactions dans le modèle de régression. En effet, bien que les interactions reflètent mieux la réalité clinique, nous n’avons pas encore suffisamment de participants pour rendre le modèle plus complexe. Les interactions seront étudiées sur l’effectif complet de 90 participants. Toutes les valeurs de p sont corrigées pour comparaisons multiples avec une méthode *False discovery rate* de Benjamini/Yekutieli.

6.2.3. Résultats

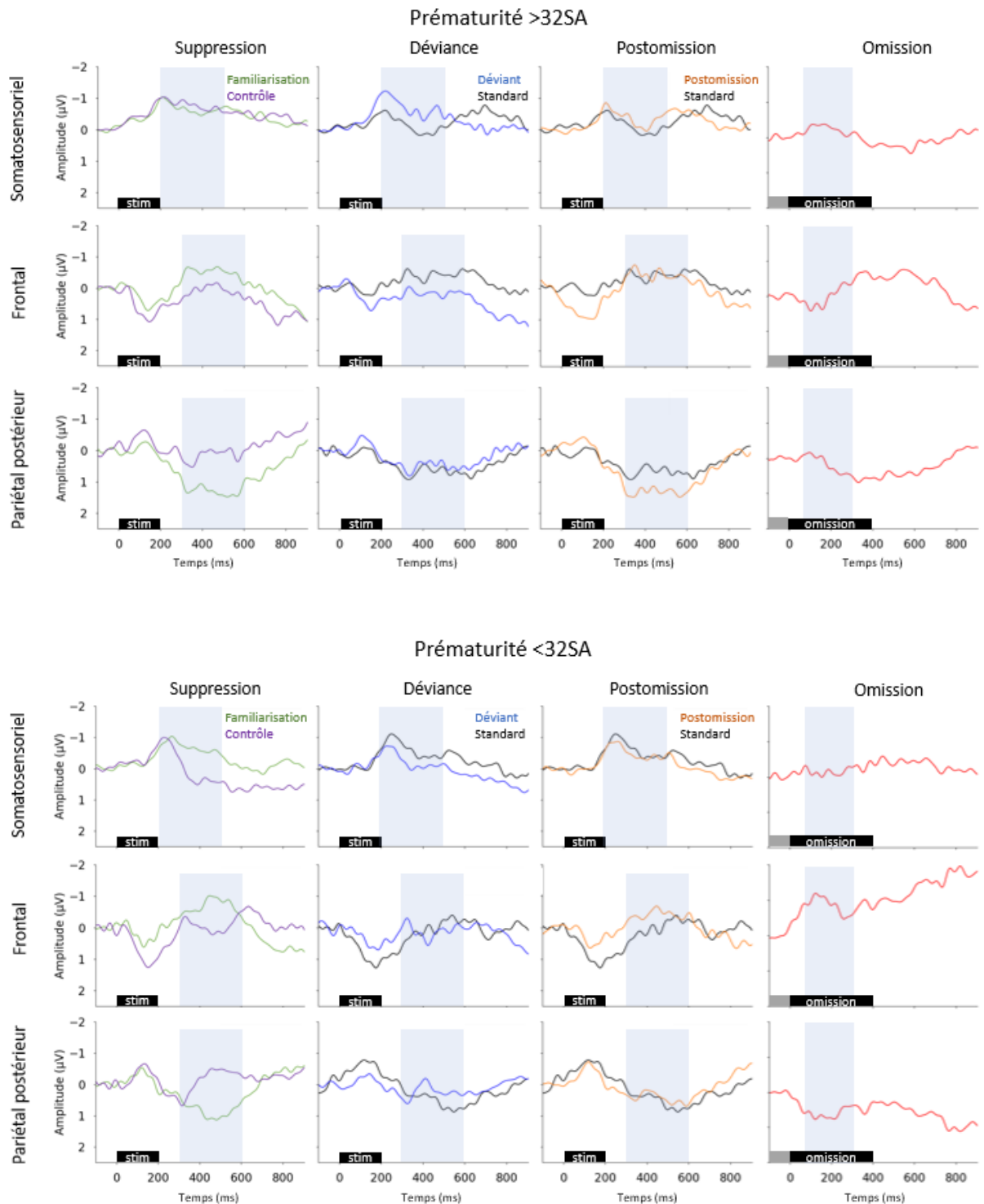


Figure 34 : Grande moyenne des potentiels évoqués des nouveau-nés aux différentes conditions de la prédiction sensorielle.

Le carré noir représente la stimulation ou, dans le cas de l'omission, l'absence de stimulation. Les fenêtres temporelles d'intérêt sont surlignées en bleu.

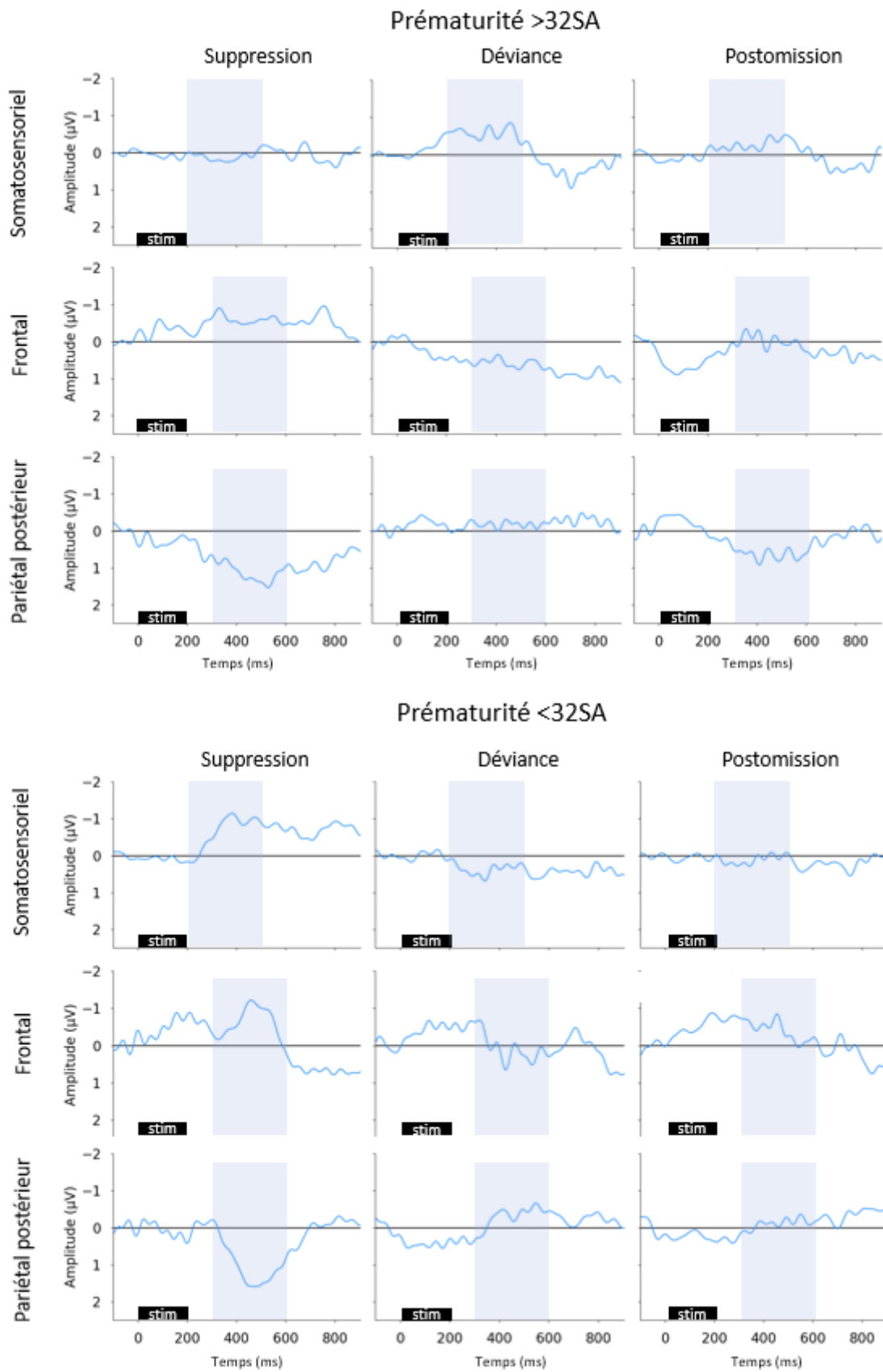


Figure 35 : Courbe des soustractions des conditions chez les nouveau-nés prématurés.

6.2.3.1. Réponses cérébrales des nouveau-nés prématurés aux conditions testant la prédiction sensorielle

Les grandes moyennes des potentiels évoqués des nouveau-nés sont présentées sur la figure 34 par groupe de prématurité. Les courbes des soustractions des conditions sont présentées sur la figure 35. Les amplitudes sont rapportées sur la figure 36. Les différences d'amplitude sont rapportées sur la figure 37.

Suppression par répétition

Chez les nouveau-nés $>32SA$, nous observons une suppression par répétition dans le cortex frontal ($t = -4,31$, $p < 0,002$) et le cortex pariétal postérieur ($t = -5,226$, $p < 0,001$) mais pas de différence dans le cortex somatosensoriel ($t = 3,339$, $p = 1$). Chez les nouveau-nés $<32SA$, nous observons une suppression par répétition dans le cortex pariétal postérieur ($W = 16$, $p < 0,003$), mais pas de différence dans le cortex somatosensoriel ($W = 54$, $p = 0,1$) et le cortex frontal ($t = -2,03$, $p = 0,1$). Nous observons une différence significative de la valeur de suppression par répétition dans le cortex somatosensoriel entre les nouveau-nés $>32SA$ chez qui nous observons une augmentation par répétition, et les nouveau-nés $<32SA$ chez qui nous observons une suppression par répétition ($t = 3,61$, $p < 0,008$).

Déviance

Chez les nouveau-nés $>32SA$, nous observons une augmentation de l'amplitude des réponses cérébrales à la déviance en comparaison à la condition standard dans le cortex somatosensoriel ($t = 44,32$, $p < 0,003$), ainsi qu'une diminution de l'amplitude des composants tardifs dans le cortex frontal ($t = 2,98$, $p < 0,04$) et le cortex pariétal postérieur ($t = 2,9$, $p < 0,05$). Chez les nouveau-nés $<32SA$, nous n'observons pas de différence d'amplitude dans le cortex somatosensoriel ($t = -3,22$, $p < 0,09$), frontal ($W = 43$, $p < 0,09$) ou pariétal postérieur ($t = 2,6$, $p < 0,09$). Nous observons une différence significative d'amplitude de la réponse cérébrale à la déviance dans le cortex somatosensoriel entre les nouveau-nés de prématurité $>32SA$ chez qui on observe des réponses de type MMN, et les nouveau-nés $<32SA$ chez qui on observe une suppression des réponses cérébrales à la déviance ($T = -5,22$, $p < 0,001$).

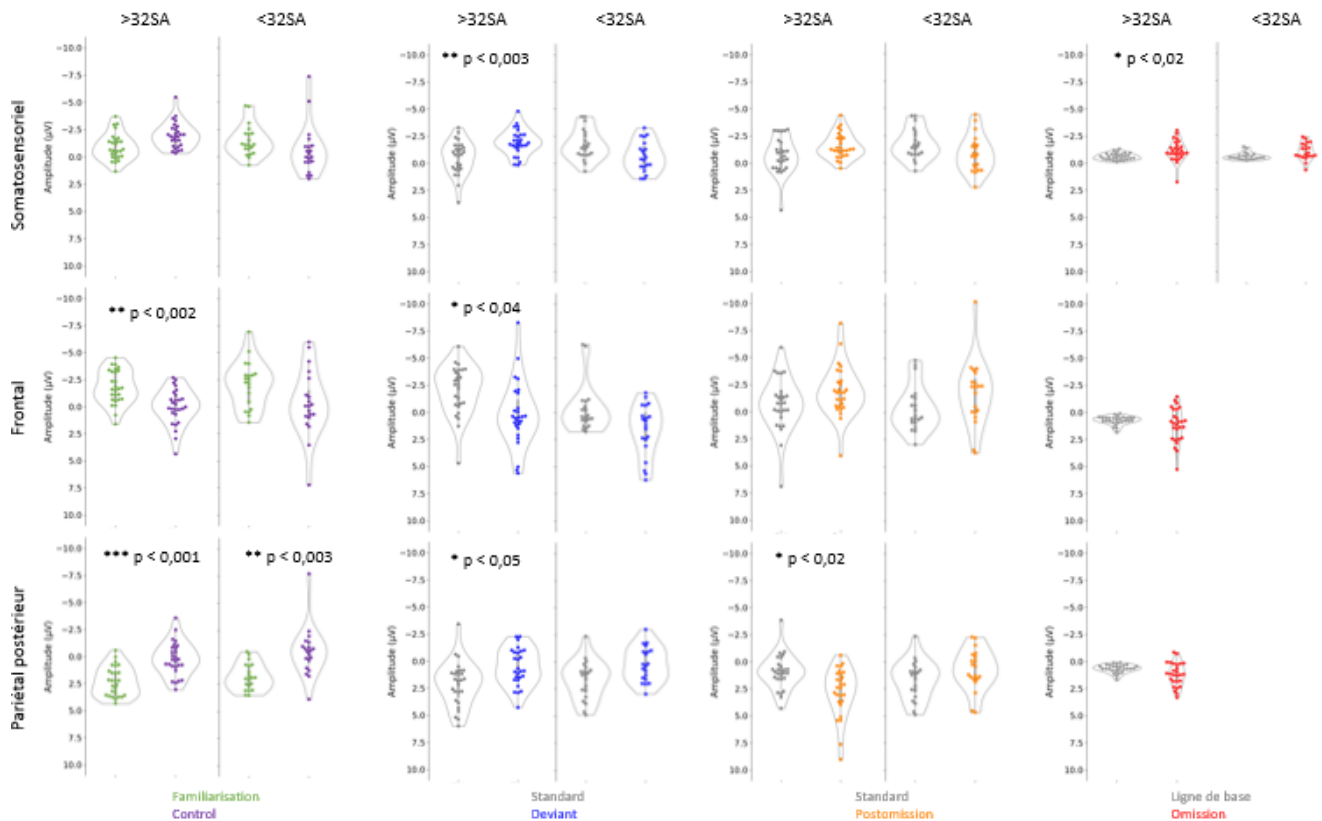


Figure 36 : Amplitudes des réponses cérébrales aux différentes conditions de la prédiction sensorielle en fonction du groupe de sévérité de la prématurité.

Postomission

Chez les nouveau-nés >32SA, nous observons une augmentation de l'amplitude des réponses cérébrales à la postomission en comparaison à la condition standard dans le cortex pariétal postérieur ($W = 61$, $p < 0,02$), mais pas de différence d'amplitude dans le cortex somatosensoriel ($W = 115$, $p < 0,29$) et le cortex frontal ($W = 102$, $p < 0,15$). Chez les nouveau-nés <32SA, nous n'observons pas de différence d'amplitude dans le cortex somatosensoriel ($t = -2,65$, $p < 0,09$), frontal ($W = 66$, $p < 0,5$) ou pariétal postérieur ($t = 1,45$, $p < 0,5$). Nous observons une différence significative d'amplitude de la réponse cérébrale à la postomission dans le cortex somatosensoriel entre les nouveau-nés de >32SA chez qui on observe des réponses de type MMN, et les nouveau-nés <32SA chez qui on observe une suppression des réponses cérébrales à la postomission ($T = -3,17$, $p < 0,02$). Nous observons également une différence dans le cortex pariétal postérieur, entre les nouveau-nés >32SA chez qui on observe des réponses de type P300, et les nouveau-nés <32SA chez qui on observe une suppression des réponses tardive à la postomission ($U = 426$, $p < 0,008$).

Omission

Chez les nouveau-nés >32SA, nous observons une différence d'amplitude de la réponse cérébrale lors de l'omission en comparaison à la ligne de base dans le cortex somatosensoriel ($W = 64$, $p < 0,02$), mais pas de différence dans le cortex frontal ($W = 134$, $p < 0,66$) ou pariétal postérieur ($W = 102$, $p < 0,15$). En raison du nombre important d'artéfacts présents dans les régions frontales et pariétales postérieures chez les nouveau-nés <32SA, je ne rapporterai ici que la réponse cérébrale dans le cortex somatosensoriel. Nous n'observons pas de différence dans le cortex somatosensoriel ($W = 43$, $p < 0,09$).

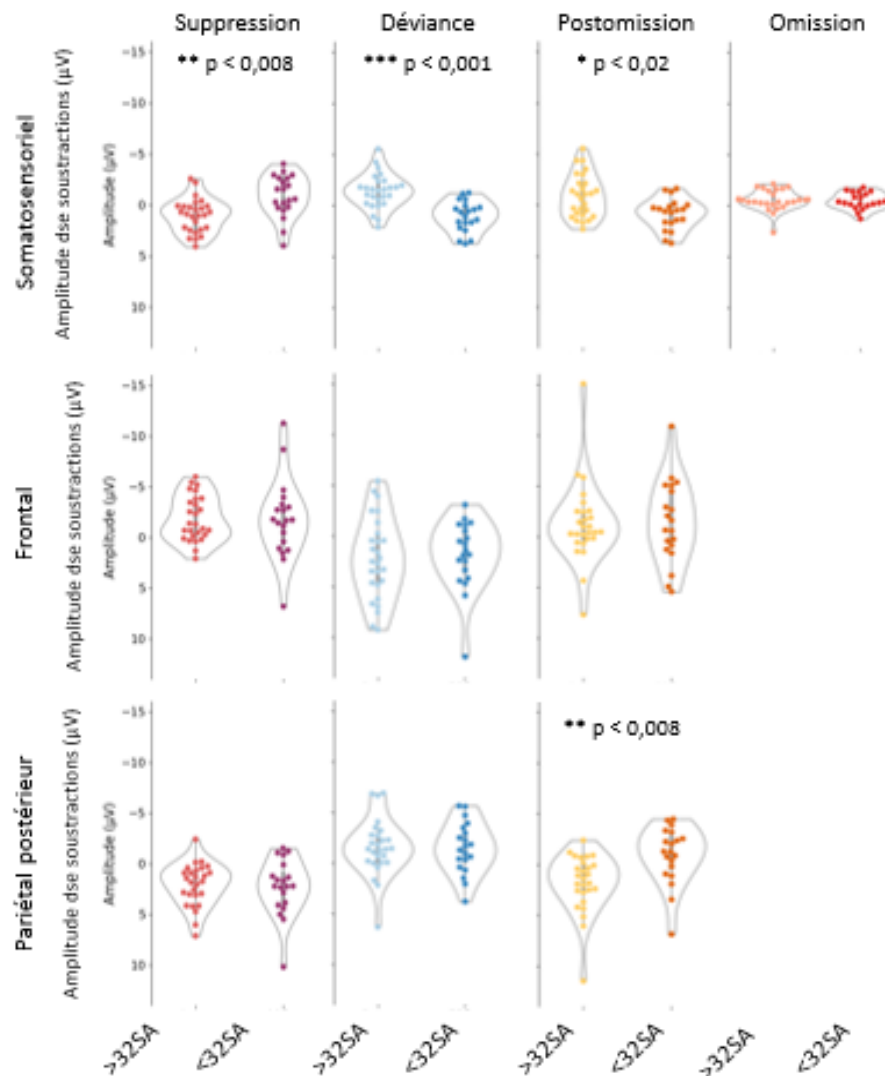


Figure 37 : Différences d'amplitude des réponses aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle en fonction du groupe de sévérité de la prématurité.

6.2.3.2. Lien entre les variables physiologiques et les réponses cérébrales

6.2.3.2.1. Corrélations

Les corrélations significatives entre variables cliniques et variables EEG sont présentées dans la figure 38, les autres en Annexe 11, figure 69-70, page 126. L'AG est positivement corrélé à l'amplitude de la suppression par répétition et à l'amplitude de l'activité cérébrale lors de l'omission dans le cortex somatosensoriel (respectivement, $r = 0,47$, $p < 0,024$; $r = 0,46$, $p < 0,028$), et négativement à l'amplitude de la réponse somatosensorielle à la déviance et à la postomission (respectivement $r = -0,62$, $p < 0,001$; $r = -0,55$, $p < 0,003$). Le poids de naissance est positivement corrélé à l'amplitude de la suppression par répétition dans le cortex somatosensoriel ($r = -0,48$, $p < 0,022$; $r = -0,45$, $p < 0,032$).

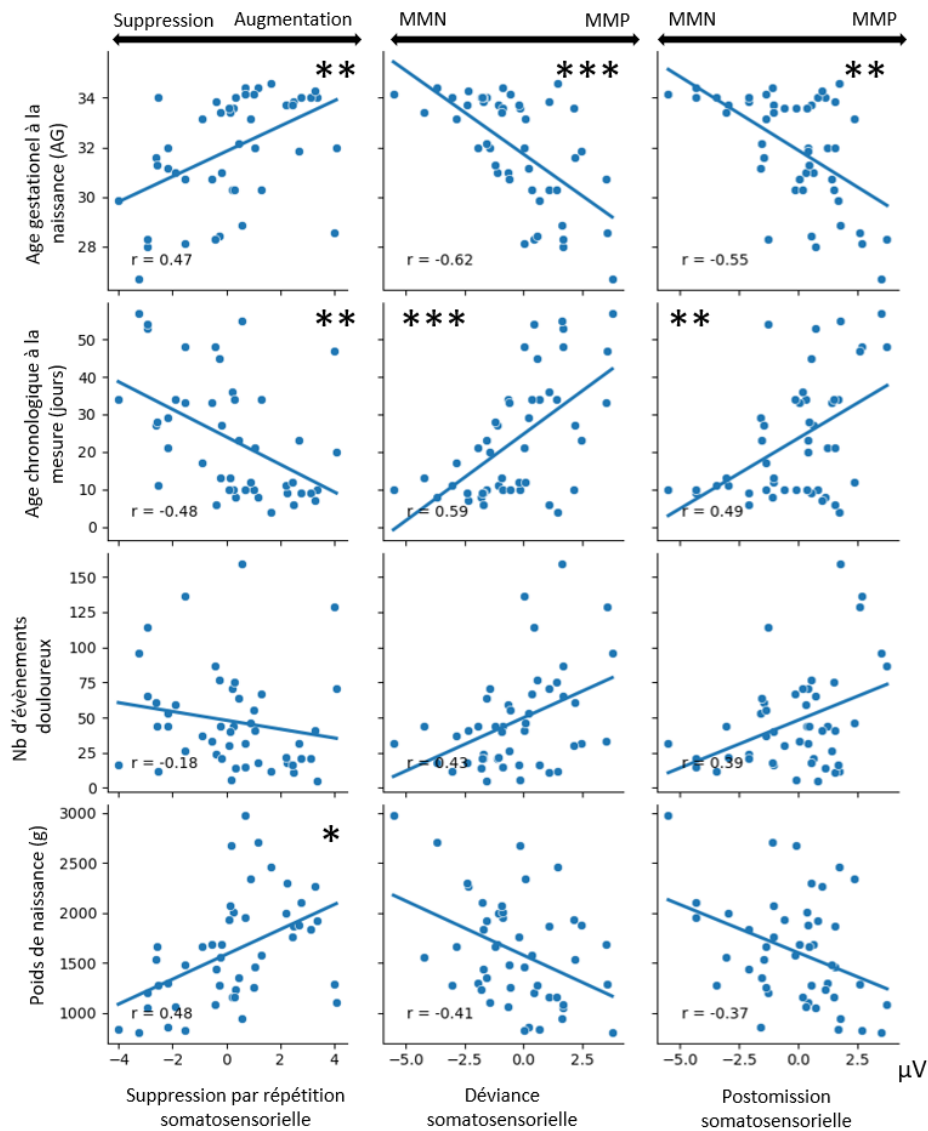


Figure 38 : Corrélations entre les variables cliniques et les réponses cérébrales à la prédiction sensorielle.

6.2.3.2.2. Régressions

Des régressions linéaires multiples ont été effectuées pour tester si les variables cliniques expliquent les réponses cérébrales aux différentes conditions de la prédiction sensorielle. Les données des variables non significatives sont disponibles en Annexe 12, Tableau, 7, page 126.

La régression entre les variables cliniques et l'amplitude de la suppression par répétition dans le cortex somatosensoriel est significative ($R^2 = 0,363$, $F(2, 44) = 12,52$, $p < 0,001$). Bien que leur effet ne soit pas significatif, il y a une tendance à la significativité des coefficients de l'AG et du nombre d'évènement douloureux (respectivement $\beta = 1,27$, $p = 0,056$; $\beta = 1$, $p = 0,056$), mais pas du coefficient du poids de naissance ($\beta = 0,66$, $p = 0,18$). La régression entre les variables cliniques et l'amplitude de la réponse somatosensorielle à la déviance est significative ($R^2 = 0,385$, $F(2, 44) = 13,78$, $p < 0,001$). Le coefficient de l'AG est significatif ($\beta = -1,47$, $p < 0,012$) mais pas celui du nombre d'évènements douloureux ni du poids de naissance (respectivement $\beta = -0,22$, $p = 1$; $\beta = -0,09$, $p = 1$). La régression entre les variables cliniques et l'amplitude de la réponse somatosensorielle à la postomission est significative ($R^2 = 0,309$, $F(2, 44) = 9,78$, $p < 0,002$), cependant aucun coefficient n'est significatif (AG : $\beta = -1,30$, $p < 0,067$; nombre d'évènements douloureux : $\beta = -0,17$, $p = 1$; poids de naissance : $\beta = 0,07$, $p = 1$).

Bien qu'elle ne soit pas significative, il y a une tendance à la significativité de la régression entre les variables physiologiques et l'amplitude de la suppression par répétition dans le cortex frontal ($R^2 = 0,157$, $F(2, 44) = 4,11$, $p = 0,059$) dont le coefficient du nombre d'évènements douloureux est significatif ($\beta = 1,80$, $p < 0,037$), mais pas ceux de l'AG ou du poids de naissance (respectivement $\beta = 0,92$, $p < 0,63$; $\beta = 0,28$, $p = 1$).

6.2.4. Discussion

L'objectif de cette étude était de mettre en évidence les compétences liées à la prédiction sensorielle chez les nouveau-nés prématurés dans la modalité tactile et d'évaluer l'effet de variables cliniques sur l'amplitude des réponses cérébrales. Nos résultats mettent en évidence une suppression par répétition robuste dans les deux groupes d'AG, mais des divergences importantes dans le traitement des stimuli déviants et omis en fonction de l'AG.

La suppression par répétition semble présente chez les nouveau-nés prématurés puisque nous l'avons observée dans les régions frontale et pariétale postérieure chez les nouveau-nés nés après 32 SA et dans le cortex pariétal postérieur chez les nouveau-nés nés avant 32 SA. La suppression par répétition a déjà été mise en évidence chez le nouveau-né prématuré. Dumont *et al.* (2017)

montrent que chez les bébés prématurés nés après 32 SA, il y a une diminution du nombre de mouvements des membres où une stimulation vibrotactile répétée est délivrée. Dumont *et al.* (2022) montrent que chez des nouveau-nés prématurés nés après 31 SA, il y a une diminution de l'index de flux sanguin dans le cortex somatosensoriel lors d'une stimulation vibrotactile répétée. Chez le fœtus, Muenssinger *et al.* (2013) montrent que dès 30 SA, il y a une diminution de l'amplitude de la réponse cérébrale lors d'une stimulation auditive répétée. Ainsi l'habituation semble être présente tôt dans le développement typique mais également chez les nouveau-nés prématurés. Les études tendent à montrer qu'un AG de naissance plus élevé est associé à une meilleure capacité d'habituation chez le fœtus (McCorry & Hepper, 2007), comme chez le nouveau-né prématuré (Castillo *et al.*, 2014). Il semble que nous retrouvions ces résultats dans notre étude puisque les nouveau-nés nés après 32 SA suppriment les réponses dans deux régions cérébrales (frontale et pariétale postérieure) tandis que ceux nés avant 32 SA suppriment les réponses cérébrales uniquement dans la région pariétale postérieure. Ici, on retrouve une suppression par répétition dans les structures cérébrales qui sous-tendent des traitements de plus haut niveau de la stimulation mais pas dans le cortex somatosensoriel. Dans le cadre du codage prédictif, cela pourrait suggérer qu'il n'y a pas encore de régulation *top-down* du traitement de la stimulation, autrement dit le modèle interne de la stimulation serait en cours de stabilisation, et la confiance des prédictions ou le poids des erreurs ne serait pas encore régulé. Pourtant, chez le nouveau-né prématuré, la suppression par répétition a déjà été mesurée dans le cortex somatosensoriel (Dumont *et al.*, 2022). Dans leur protocole, les auteurs utilisent 12% de stimulations omises tandis que dans notre protocole nous utilisons 31% de stimulations non-standards (déviantes, omissions et postomissions). La diversité et le nombre important de stimulations non-standards que nous utilisons pourrait fragiliser le modèle interne, donnant lieu à des prédictions moins fiables. Étant donnée la différence d'amplitude de la suppression par répétition entre nos deux groupes, il est possible que la capacité de produire des prédictions des bébés nés avant 32 SA souffre davantage de l'instabilité du modèle interne de la stimulation. Les résultats de la régression permettent également d'émettre l'hypothèse qu'en plus de l'AG de naissance, le nombre d'évènement douloureux dans la période néonatale pourrait expliquer la variabilité de l'amplitude de la suppression par répétition dans le cortex somatosensoriel. Autrement dit, il est possible que les bébés qui ont vécu le plus d'évènements douloureux durant la période néonatale aient également une suppression de plus grande amplitude. Le nombre d'évènements douloureux au cours de la période néonatale semble expliquer plus spécifiquement la suppression par répétition dans le cortex frontal : les nouveau-nés qui ont subi le plus d'évènement douloureux ont en moyenne une augmentation par répétition ou pas de changement

de l'amplitude de la réponse cérébrale, alors que les nouveau-nés qui ont subi le moins d'évènements douloureux ont une suppression par répétition dans le cortex frontal. Il est donc possible que les nouveau-nés qui ont subi le plus d'évènements douloureux aient un traitement de la stimulation tactile répétée atypique.

L'interdépendance des variables cliniques nécessite la prise en compte des interactions dans l'analyse et limite la discussion des effets indépendants de chaque variable. Nous savons que les stimuli douloureux sont traités au niveau cortical dès 25 SA (Slater, 2006). Cependant, avant 35 SA, les réponses cérébrales à la douleur et aux stimulations tactiles non-douloureuses sont identiques à l'EEG, tandis qu'à partir de 35 SA elles évoquent des potentiels évoqués distincts, ce qui suggère que les stimulations tactiles douloureuses pourraient être perçues indifférenciées des stimulations neutres avant 35 SA (Fabrizi et al., 2011). Chez les nouveau-nés qui ont eu des stimulations douloureuses répétées, Maitre *et al.* (2017) montrent que la sensibilité tactile est diminuée pour les stimulations non-douloureuses en comparaison à des pairs nés à terme. Les auteurs suggèrent que l'atténuation du traitement tactile consécutif à l'exposition répétée à la douleur durant la période néonatale pourrait diminuer les compétences d'exploration tactile et motrices et diminuer les interactions sociales. Il existe donc un risque de spécialisation corticale à la douleur chez les nouveau-nés prématurés. Cela montre l'importance que revêt la modalité tactile dans le développement de l'enfant, en particulier en situation de prématurité : elle est à la fois le vecteur de la douleur iatrogène et le premier moyen de communication avec l'entourage. La douleur néonatale a de nombreuses conséquences à long terme (Walker, 2019) parmi lesquelles des scores aux tests cognitifs plus faibles jusqu'à l'adolescence et une sensibilité ou une tolérance accrue à la douleur, mais l'auteur note que des variables confondues avec la douleur et l'AG (sédation précoce, chirurgie après la naissance, traitement médicamenteux, stress, etc.) pourraient aussi expliquer ces résultats. Dumont *et al.* (2017) pointaient la difficulté de distinguer les effets différentiels de ces facteurs qui pourraient se potentialiser et augmenter le risque de neurodéveloppement atypique. Au regard du traitement précoce de la douleur et de ses effets à long terme, il y a une nécessité de réduire le nombre de gestes douloureux durant la période néonatale pour limiter les effets à long terme. Il pourrait également être possible de contrebalancer les effets des soins douloureux en augmentant le nombre de stimulations tactiles réconfortantes (peau à peau, câlins, etc.). Les soins de développement, qui regroupent toutes les actions permettant de protéger et favoriser le neurodéveloppement en diminuant les stimulations agressives (réduction de la luminosité, diminution des manipulations, régulation du bruit, réduction des soins douloureux, etc.) sont une première étape mise en place dans les services de

néonatalogie. Dans les CHU de France, le programme NIDCAP (*Neonatal Individualized Developmental Care and Assessment Program*, Als, 1986 ; Als *et al.*, 1986) est mis en place pour les nouveau-nés prématurés. Ce programme considère le bébé comme un acteur de son propre développement et les parents comme des co-régulateurs. Il est fondé sur l'idée que le nouveau-né manifeste des comportements qui permettent de repérer quand il est saturé de stimulations sensorielles désorganisées et qu'il ne peut pas intégrer. En utilisant ces indices, les parents ou soignants pourraient adapter la prise en charge. Cela se concrétise par le peau-à-peau, la participation active aux soins, l'alternance entre des moments calmes et des moments d'interaction, tout cela adapté à l'individu. Bien que ce soit une variable particulièrement difficile à quantifier, il pourrait être intéressant de relever le nombre d'expériences tactiles positives et de l'inclure dans un modèle de prédiction du neurodéveloppement.

Nous montrons que chez les nouveau-nés prématurés nés après 32 SA, il y a une réponse cérébrale à la stimulation non-standard, mais les réponses sont différentes en fonction du type de déviance : physique ou temporelle (postomission). Les études chez les bébés montrent une augmentation de l'activité cérébrale précoce suite à une déviance physique, activité associée à la MMN. Cependant, les topographies des réponses cérébrales diffèrent en fonction de l'entrée sensorielle stimulée. Dans la modalité visuelle, on observe une augmentation de l'activité dans le cortex occipital (Kouider *et al.*, 2015), dans la modalité auditive, elle est observée dans le cortex frontal ou dans la partie postérieure du cerveau (Basirat *et al.*, 2014; Edalati *et al.*, 2022), tandis que lors d'une stimulation tactile, on peut observer l'augmentation dans les aires frontocentrales (Shen *et al.*, 2018). Dans notre étude, nous avons mis en évidence une augmentation de la réponse somatosensorielle à la déviance physique uniquement chez les bébés nés après 32 SA. Il semble donc que les nouveau-nés prématurés >32SA soient en capacité de faire un traitement de bas niveau de la stimulation (*bottom-up*), cependant, nous n'observons pas de traitement de plus haut niveau (*top-down*) dans les régions frontales et pariétales postérieures comme elle a pu être observée en modalité auditive chez des bébés de trois mois (Basirat *et al.*, 2014). Néanmoins dans cette étude, les auteurs utilisent un paradigme local-global, dans lequel les déviations globales induisent spécifiquement des réponses frontales tardives. De plus, les auteurs observent l'activation des régions frontales environ 900-1100 ms poststimulation, il est donc possible que notre fenêtre temporelle d'intérêt ne soit pas adaptée à la recherche d'activité cérébrale liée au traitement de haut niveau de la stimulation déviante dans notre population. Concernant la postomission, Nelson *et al.* (1990) montrent que des bébés de six mois nés à terme ont une augmentation de la réponse cérébrale précoce à la postomission, que nous n'observons pas dans

notre échantillon, mais également une augmentation de l'activité entre 600 et 700 ms suite à la postomission dans le cortex pariétal postérieur. Nous retrouvons ce dernier résultat dans notre étude : les nouveau-nés nés après 32 SA ont une augmentation de l'activité cérébrale dans le cortex pariétal postérieur entre 300 et 600 ms suite à la postomission. Étant donné que chez l'enfant d'âge scolaire, la P300 est maximale dans les aires centropariétales entre 300 et 600 ms poststimulation (Riggins & Scott, 2020), il est possible que nous observions une P300 pariétale postérieure chez le nouveau-né prématuré lors de la postomission. La dualité de la postomission pourrait expliquer l'absence de MMN dans le cortex somatosensoriel. En effet, elle est par sa nature une stimulation standard, c'est-à-dire qu'elle vibre dans le même sens que la plupart des stimulations. L'absence de modification locale de la stimulation pourrait empêcher l'apparition de la MMN, tandis que les modifications temporelles pourraient conduire au traitement de haut niveau. Des différences de réponses cérébrales aux déviations physiques et temporelles ont été mise en évidence par Otte *et al.* (2013) chez des bébés de deux mois. Dans leur étude, les auteurs présentent des stimulations standards (son complexe), des sons déviants physiquement (son de l'environnement) et des sons déviants temporellement (rétrécissement de l'intervalle interstimuli). Les auteurs observent une MMP lors des déviations physiques et une MMN avec une positivité frontale tardive lors des déviations temporelles. Ainsi, il semble bien que les déviations physiques et temporelles soient traitées différemment dans le cerveau dès les premières semaines de vie et mais cet effet n'est observable que chez les bébés prématurés nés après 32 SA.

Les nouveau-nés prématurés nés avant 32 SA suppriment les réponses cérébrales à la déviance et à la postomission alors que leurs pairs nés après 32 SA ont une augmentation de l'amplitude des réponses cérébrales à ces mêmes conditions. La suppression des réponses cérébrales lors des stimuli non-standards est un résultat inattendu. Les grands prématurés sont les nouveau-nés qui subissent le plus de procédures douloureuses et comme le soulignent Maitre *et al.* (2017) la douleur néonatale répétée diminue la sensibilité tactile. Si ces bébés sont moins sensibles à toutes les stimulations tactiles, alors il est possible qu'ils soient dans l'incapacité de discriminer des déviations physiques. Cependant, ce n'est pas suffisant pour expliquer la suppression des réponses lors des déviations temporelles (postomission). Mellado *et al.* (2022) ont étudié les processus maturationnels des potentiels évoqués en comparant les réponses cérébrales à différentes stimulations entre des bébés nés à terme, des bébés grands prématurés et des bébés nés prématurés mais plus tardivement, appariés en âge. Les résultats montrent que même appariés pour l'âge, les bébés grands prématurés ont des potentiels évoqués différents des bébés de prématurité moyenne, ce qui signifie que la prématurité a un impact sur le développement des potentiels évoqués et du

traitement des stimulations. En comparant les réponses cérébrales des bébés grands prématurés aux bébés nés à terme, les auteurs concluent que les enfants qui naissent le plus tôt auraient une accélération des processus maturationnels du fonctionnement du cortex. L'accélération du développement des potentiels évoqués sensoriels serait une réponse adaptative à la naissance prématurée, qui permettrait de répondre aux nouvelles contraintes de l'environnement extra-utérin, c'est-à-dire de traiter les nouvelles informations sensorielles qui ne sont pas présentes dans l'utérus (lumières vives, textures, changements brutaux de température, etc.). Si les nouveau-nés grands prématurés s'habituent à recevoir des stimulations douloureuses, toutes les stimulations, y compris les déviantes non douloureuses que nous proposons, pourraient provoquer une suppression des réponses cérébrales afin de préserver des ressources cognitives pour le traitement d'autres stimulations. La suppression pourrait résulter d'un mécanisme de protection contre les stimuli nocifs qui sont eux aussi tactiles. Ainsi la maturation cérébrale des grands prématurés altérerait les processus de prédictions et pourrait aboutir à une moindre sensibilité aux éléments pertinents de l'environnement sensoriel. Ceci engendrerait des difficultés d'apprentissage pouvant se répercuter sur le développement cognitif, avec des conséquences à long terme telles que les TND. Il serait intéressant d'explorer le développement à long terme de la perception tactile de cette population afin de déterminer les conséquences d'un traitement atypique précoce et d'un nombre important d'évènements douloureux dans la période néonatale sur le traitement cérébral de ces stimulations. La modalité tactile pouvant être atypique chez les enfants nés prématurés (de Paula Machado *et al.*, 2017) et chez les enfants qui ont des TND (Zoenen & Delvenne, 2018), il pourrait être intéressant d'étudier la combinaison de ces facteurs chez des enfants nés prématurés ayant un TND dont les données tactiles et douloureuses sont disponibles dès la naissance. Cette proposition fera l'objet de la partie longitudinale de l'étude 2 qui se déroulera en 2024-2025 : les nouveau-nés dont nous avons mesuré les réponses cérébrales à la prédiction sensorielle seront revus à leur deux ans d'âge chronologique. Les parents rempliront des questionnaires de dépistage de troubles sensoriels et neurodéveloppementaux. Les réponses cérébrales seront alors mises en lien avec le développement individuel à long terme.

7. Discussion générale et conclusion

Ce travail de thèse avait pour objectif général d'évaluer la prédiction sensorielle tactile de la naissance prématurée à six ans. Nos contributions expérimentales indiquent que la prédiction sensorielle est présente très tôt dans le développement, avant même l'âge du terme, et qu'elle continue de se développer au moins jusqu'à l'âge préscolaire. Il semble que les compétences de prédictions soient altérées chez les enfants à risque de développer des TND ce qui nous permet d'envisager la prédiction sensorielle comme un marqueur précoce de la qualité du neurodéveloppement.

Dans l'étude 1, nous avons examiné la prédiction sensorielle à l'âge préscolaire afin de décrire les étapes de développement des réponses cérébrales à la répétition, la déviance et l'omission tactile. Nos résultats montrent, pour la première fois, le développement des compétences de prédiction somatosensorielle chez l'enfant d'âge préscolaire : à deux et quatre ans, les enfants s'habituent à la répétition d'une stimulation tactile (*i.e.* diminution de l'amplitude des potentiels évoqués tactiles, traduisant une suppression par répétition) et ont des réponses somatosensorielles de discordance lors des stimuli non-standards, qu'ils soient temporellement ou physiquement déviants. Ces résultats complètent les données de la littérature qui s'était peu intéressée à l'habituation neuronale à l'âge préscolaire. Nous relevons que les réponses frontocentrales, qui traduisent un traitement de haut niveau, sont présentes à quatre ans lors de la déviance temporelle, mais plus tardivement pour la déviance physique, moins saillante. A deux ans, nous n'observons pas une telle réponse. Nous mettons en évidence des liens entre le développement comportemental et le développement de la prédiction sensorielle. Par exemple, plus les enfants sont capables de réguler leurs comportements, plus ils ont une réponse frontocentrale tardive ample lors de la déviance. Nous avons également examiné les réponses cérébrales d'enfants de quatre ans à risque de TND. Leurs réponses cérébrales à la suppression par répétition sont corrélées avec des difficultés comportementales et exécutives au quotidien : les enfants qui s'habituent le moins à la répétition de la stimulation standard sont aussi ceux qui ont le plus de difficultés exécutives, attentionnelles et sensorielles au quotidien. En outre, l'absence de réponse frontocentrale lors des stimulations non-standards chez les enfants à risque de TND pourrait être lié à la difficulté de ces enfants à s'habituer à la stimulation standard. L'étude 1 fournit des éléments de compréhension du développement de la prédiction sensorielle chez l'enfant d'âge préscolaire : tous les enfants font des prédictions, mais ces dernières sont modulées en fonction de l'âge et de la qualité du neurodéveloppement. Il convient cependant d'être prudent dans

l'interprétation d'un lien direct entre les difficultés comportementales au quotidien et la particularité des réponses cérébrales aux conditions testant la prédiction sensorielle en raison du nombre limité de sujets atypiques dans notre étude. De plus les liens entre attention et prédiction devront être précisément étudiés à l'âge préscolaire pour comprendre finement le développement de ces compétences et de leurs manifestations cérébrales. Il apparaît donc nécessaire de poursuivre ces investigations auprès d'une plus large cohorte. Ce travail est en cours et nous permettra d'éprouver ces résultats préliminaires, qui à l'heure actuelle nous permettent d'émettre l'hypothèse que l'absence d'habituation neuronale et de réponses frontocentrales lors de la prédiction sensorielle pourrait être un marqueur de risque de TND. Si ce résultat était confirmé, la quantification de la prédiction pourrait permettre de dépister des atypies du neurodéveloppement dès l'âge préscolaire. La prédiction étant particulièrement liée à l'attention qui est indispensable pour entrer dans les apprentissages fondamentaux à l'âge scolaire, ce dépistage permettrait de mettre en place une remédiation précoce à un âge où le cerveau est encore très plastique.

Dans l'objectif d'évaluer la prédiction comme un marqueur précoce du neurodéveloppement, nous avons examiné dans l'étude 2 les compétences de prédiction sensorielle chez le nouveau-né prématuré. Cette population nous permet de répondre à une question fondamentale : un déficit de prédiction sensorielle est-il déjà présent chez le nouveau-né à risque de TND ? Nous mettons en évidence que tous les nouveau-nés prématurés sont capables de s'habituer à une stimulation tactile répétée mais la suppression de l'activité cérébrale est plus étendue chez les bébés nés après 32 SA. De plus, nos résultats montrent que seuls les bébés de prématurité modérée ont une augmentation de l'activité cérébrale lors des stimulations déviantes physiquement ou temporellement, ainsi qu'une augmentation de l'activité cérébrale au cours de l'omission d'un stimulus attendu. Au contraire, les bébés nés avant 32 SA suppriment l'activité cérébrale durant tous les essais, y compris ceux testant la prédiction sensorielle. Parmi les facteurs liés à la prématurité, l'AG de naissance et le nombre d'expériences douloureuses lors de la période néonatale pourraient expliquer les réponses cérébrales à la suppression par répétition tandis que seul l'AG de naissance semble expliquer les différences de réponses cérébrales à la déviance et à la postomission. Ces résultats, bien qu'à confirmer à la fin des inclusions, fournissent deux apports fondamentaux : (1) la douleur est un facteur qu'il ne faut pas négliger dans la prise en charge des nouveau-nés prématurés. Les soins et examens prodigués à ces jeunes patients dans le cadre de leur prise en charge impliquent fréquemment de la douleur. La douleur entretient des liens étroits avec la modalité tactile que nous avons utilisée tout au long de ces études, en particulier au début du développement où les deux semblent indifférenciés. Il apparaît indispensable que la douleur

associée aux soins soit prise en compte et que la sensorialité tactile de ces bébés soit mobilisée en dehors de ces soins douloureux. La modalité tactile pouvant être altérée dans les TND et particulièrement dans le TSA, il faut en prendre soin dans les premiers mois de vie où une spécialisation corticale à la douleur et une diminution de la perception des stimuli non-douloureux est possible (Maitre *et al.*, 2017). Dans notre étude, les enfants qui s'habituent moins à la répétition de la stimulation standard et suppriment même la réponse aux essais déviants sont ceux qui ont vécu le plus d'évènements douloureux. Nous pouvons émettre l'hypothèse que ces bébés suppriment les réponses cérébrales aux stimuli tactiles pour se protéger de ceux, souvent aversifs, qu'ils reçoivent en trop grand nombre depuis la naissance, parce qu'ils conservent des ressources cognitives pour faire face à l'environnement (in)hospitalier, ou parce qu'ils ont déjà une spécialisation corticale dans le traitement de la douleur. Ce pourrait être un comportement adaptatif à leur environnement inadapté à leur âge de développement, mais cette adaptation aurait des conséquences néfastes sur l'acquisition des compétences de prédictions. (2) L'ensemble des résultats suggère qu'un déficit des processus de prédiction pourrait être présent très tôt dans le neurodéveloppement. La prédiction étant particulièrement liée à l'attention et l'apprentissage, deux mécanismes altérés dans les TND, nous pouvons faire l'hypothèse qu'un déficit précoce des processus de prédiction pourrait altérer le développement d'autres compétences et conduire vers un développement neuroatypique dès la période néonatale, ce qui pourrait expliquer les réponses cérébrales que nous observons chez les enfants atypiques de quatre ans. Afin d'examiner plus précisément cette hypothèse, un suivi à deux ans des nouveau-nés prématurés est prévu. Ce suivi comprendra des hétéroquestionnaires remplis par les parents sur le devenir exécutif, comportemental et sensoriel de leur enfant (BRIEF-P, ESSENCE, Profil sensoriel de Dunn, tests utilisés dans l'étude 1), un dépistage du TSA (CHAT) et un dépistage des TND (ASQ-3). Les enfants passeront également à nouveau le protocole *oddball*-omission tactile afin de comparer notamment la suppression par répétition aux deux temps. Les réponses cérébrales aux conditions testant la prédiction sensorielle durant la période néonatale seront réexaminées en fonction du devenir des enfants à deux ans afin de déterminer si elles pourraient être utilisées comme outil de dépistage précoce de risque de TND dans la période néonatale, ou outil d'évaluation des prises en charge précoces du risque de TND.

Ces deux études apportent de nouvelles informations dans le cadre du codage prédictif. L'activité frontocentrale est associée à un traitement de plus haut niveau de la stimulation déviante : soit à l'éveil de l'attention, soit à la détection de la déviance notamment à la violation d'une règle globale. Dans notre protocole, l'attention étant déviée de la tâche, nous supposons que

les réponses frontales que nous observons sont le résultat de la détection de la déviance. Chez les enfants de deux ans, nous n'observons pas de réponse frontocentrale lors des stimuli non-standard alors que chez les nourrissons nés après 32 SA nous observons une augmentation tardive de l'activité pariétale postérieure lors de la postomission. Cette activité semble traduire un traitement de plus haut niveau de la stimulation, potentiellement associée à la P300 qui émerge dans le cortex pariétale chez l'enfant (Riggins & Scott, 2020). Ainsi, nous ne pouvons pas parler d'émergence du traitement de haut niveau à deux ans. Il est possible que nous n'observions pas d'activité frontocentrale tardive à deux ans parce que la P300 est en cours de migration des aires pariétales vers les aires frontales, ou qu'elle est plus tardive que notre fenêtre temporelle d'intérêt, ou encore qu'elle est plus diffuse et donc plus difficile à mesurer avec l'EEG. Chez les enfants de quatre ans à risque de TND, nous observons une absence de réponse frontocentrale aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle. Aussi, il est probable que les enfants à risque de TND n'aient pas accès au traitement de haut niveau de la stimulation déviante, ou qu'ils soient en difficulté pour prendre en compte le contexte global. Les propositions théoriques de Van de Cruys *et al.* (2014) et Lawson *et al.* (2014) suggèrent que les personnes ayant un TSA prennent moins en compte le contexte pour discriminer les erreurs pertinentes du bruit. L'absence de réponse frontocentrale chez les enfants à risque de TND pourrait être considérée comme un précurseur du déficit de prise en compte du contexte global. Dans notre échantillon, les enfants seraient réceptifs aux changements locaux, comme l'indique la MMN préservée dans le cortex somatosensoriel, mais la création et le maintien d'un modèle interne de la stimulation à plus long terme seraient compromis, comme l'indique l'absence de réponse frontocentrale. L'instabilité du modèle interne est discutée par Sinha *et al.* (2014) comme le déficit de prédiction principal présent chez les personnes ayant un TSA. Les nouveau-nés prématurés nés après 32 SA semblent en capacité de réagir aux changements locaux comme en attestent les réponses somatosensorielles à la déviance et l'omission, et ils seraient aussi en capacité de produire et mettre à jour leur modèle interne comme en attestent les réponses frontales et pariétales postérieures lors de la déviance et de la postomission. Selon la Haute Autorité de Santé, les nourrissons nés après 32 SA sont à risque modéré de développer des TND, alors que les nourrissons nés avant 32 SA sont à haut risque (Haute Autorité de Santé, 2020). Dans cette dernière population, nous avons effectivement relevé des réponses cérébrales inattendues lors des stimuli non-standards : il n'y a pas de réponses cérébrales aux stimuli non-standards, au contraire il semble y avoir une suppression de toutes les réponses. Ce pattern est également retrouvé chez les enfants de quatre ans à risque de TND chez qui nous n'observons pas de réponse somatosensorielle à la déviance. Dans le cadre du codage prédictif, cela pourrait indiquer que ces prédictions sont produites avec une faible confiance ou

bien que les erreurs de prédictions ont un poids faible, ce qui ne produirait aucun graphoélément à l'EEG mais plutôt une suppression de ceux-ci.

Il est commun de décrire l'habituation comme une des premières compétences des nouveau-nés et même des fœtus. Ainsi, nous envisageons que l'absence de suppression pourrait constituer un marqueur de risque de neurodéveloppement altéré. En fait, nos résultats montrent que non seulement l'habituation neuronale est préservée dans nos populations à risque de TND (nouveaux-nés prématurés et enfants de quatre ans à risque) mais elle semble même renforcée chez les nouveau-nés grands prématurés. Ce pourrait donc être un mécanisme adaptatif présent dès la période prénatale qui serait sollicité à hauteur des agressions environnementales. Ainsi l'habituation cérébrale pourrait être considérée comme un marqueur du neurodéveloppement à risque de trouble, non par sa disparition mais par sa propagation à des stimulations non répétées. Ce renforcement adaptatif à court terme par la protection qu'il offre contre les stimuli aversifs, se révélerait défavorable à long terme parce qu'il diminue le traitement de variations subtiles ou pertinentes de l'environnement, sources d'apprentissage. En effet, la réponse aux conditions non-standards est altérée chez nos populations à risque de TND.

Néanmoins, nous ne pouvons pas déterminer avec précision comment les processus cérébraux sous-tendant la prédiction se mettent en place dans le neurodéveloppement. Il serait intéressant d'évaluer l'habituation et la prédiction semaine par semaine au cours du développement fœtal. En comparant les réponses cérébrales de cette trajectoire de développement typique aux réponses cérébrales des bébés nés prématurés, nous pourrions déterminer à quel moment du développement il y a un risque accru de perturbation de l'émergence des compétences de prédiction sensorielle, et ceci dans chaque modalité puisque leurs développements ne sont pas synchrones. Nous proposons qu'à la naissance prématurée, les compétences de prédiction soient préservées mais que c'est précisément la prématurité, le nombre d'évènement douloureux et peut-être d'autres variables cliniques qui rendent atypique le traitement des entrées sensorielles et dégradent les compétences de prédiction au cours du séjour en néonatalogie. Madison *et al.* (1986) montrent qu'à partir de 28 SA, les fœtus sont capables de s'habituer et Muenssinger *et al.* (2013) montrent qu'à partir de 30 SA, les fœtus sont capables de présenter une réponse cérébrale accrue lors d'un stimulus déviant. Cependant à ma connaissance, aucun article ne montre ce type de réponse avant 30 SA. Ainsi pour les nourrissons de prématurité extrême, nous ne connaissons pas l'impact de la naissance prématurée sur la prédiction, nous savons uniquement que chez les bébés de six mois nés prématurés, il y a un déficit de prédiction persistant (Emberson, Cannon, et al., 2017). Que la prédiction ne soit pas encore présente dans cette population ou qu'elle soit dégradée

par la naissance prématurée, il pourrait y avoir soit une altération à long terme de la prédiction, soit le développement d'une trajectoire atypique, soit un délai développemental des compétences de prédiction. Cette dernière hypothèse pourrait être sous-tendue par les résultats de l'étude 1 dans laquelle les enfants de deux ans comme les enfants atypiques de quatre ans n'ont pas de réponse frontocentrale lors des stimulations non-standards, alors que les enfants de quatre ans ont une telle réponse.

Pour aller plus loin, l'utilisation de protocoles complexes, comme le paradigme local-global, à différentes semaines d'AG, permettrait d'évaluer si la hiérarchie des réponses cérébrales est déjà présente à cette période du neurodéveloppement, ou si elle émerge plus tard et qu'elle peut être impactée par la naissance prématurée. De plus, si nous pouvons observer l'émergence de la hiérarchie des réponses cérébrales, il pourrait être envisageable de définir un réseau cérébral de la prédiction. Aussi, un tel réseau pourrait être comparé au réseau cérébral de l'attention afin de déterminer si ces deux fonctions reposent sur des substrats neuroanatomiques partiellement communs, expliquant peut-être la présence de déficit attentionnels et prédictifs concomitants.

Dans les deux études, nous utilisons la modalité tactile, modalité reconnue comme essentielle dans le développement (Ardiel & Rankin, 2010). Nos résultats soulignent l'importance de limiter au maximum les soins douloureux dans la prise en charge médicale, bien qu'ils soient essentiels à la survie du nourrisson. Plus largement, ils soulignent l'importance de rechercher un environnement sensoriel mieux structuré, et des stimuli socialement pertinents pour les nouveau-nés prématurés. De la période fœtale à l'enfance, la plasticité cérébrale est très importante donc les actions entreprises pour contrebalancer les stimuli nocifs sont nécessaires. L'une des propositions qui permettrait de diminuer les effets de la prématurité et de la douleur est la thérapie sensorielle. Les thérapies d'intégration sensorielle sont déjà utilisées par les ergothérapeutes et les psychomotriciens, notamment pour des personnes ayant un TSA. Elles sont construites sur l'idée que planifier nos comportements nécessite en premier de donner un sens à nos perceptions et donc de structurer le système nerveux grâce à des stimulations adaptées, prévisibles et structurées (Zimmer *et al.*, 2012). Cela peut se traduire par des séances dans des salles Snoezelen qui ont pour objectif de favoriser le bien-être général en répondant aux besoins de privation et/ou stimulation sensorielle ou des thérapies plus structurées répondant à un besoin spécifique de structuration des sens. Nous pourrions envisager de proposer des remédiations par la stimulation vibrotactile régulières afin de structurer les entrées sensorielles. Nous pourrions également évaluer l'efficacité de thérapies existantes qui utilisent le toucher et la proprioception en mesurant la normalisation des réponses cérébrales lors de la stimulation tactile.

En conclusion, ce travail de thèse montre que les compétences de prédictions sensorielles sont présentes tôt dans le neurodéveloppement mais qu'elles sont altérées par la naissance prématurée et le statut neurodéveloppemental. La prédiction sensorielle semble être un bon candidat pour dépister les TND, ou du moins, pour dépister des altérations de ces compétences chez les personnes ayant un TND. Ce travail relève également les différentes limites des études dans le cadre du codage prédictif et propose de nouvelles pistes de travail pour l'étude du développement de la prédiction sensorielle.

Annexes

Sommaire des annexes

Annexe 1 : Le théorème de Bayes.....	105
Annexe 2 : La fatigue neuronale	106
Annexe 3 : L'âge des enfants nés prématurés	107
Annexe 4 : Détail de l'échantillon de l'étude 1	108
Annexe 5 : Photo du protocole expérimental de l'étude 1	109
Annexe 6 : Questionnaires parentaux.....	110
Annexe 7 : Détail de l'activation des vibreurs des matrices	112
Annexe 8 : Figures complémentaires de la partie Résultat de l'étude 1	114
Annexe 9 : Le service de néonatalogie du CHU de Caen	122
Annexe 10 : Topographie de la réponse cérébrale moyenne des nouveau-nés prématurés à la stimulation standard au cours du temps	124
Annexe 11 : Figures complémentaires des résultats de l'étude 2	125
Annexe 12 : Résultats des régressions linéaires multiples de l'étude 2	127

Annexe 1 : Le théorème de Bayes

Le **théorème de Bayes**, écrit au XVIII^e siècle, est une théorie des probabilités largement utilisée en statistiques. Il permet de calculer la probabilité d'un événement à partir d'informations déjà connues. Sa formule est la suivante :

$$P(A|B) = \frac{P(B|A)P(A)}{P(B)}$$

Autrement dit, le théorème de Bayes permet de pondérer nos croyances, d'y accorder un degré de probabilité en fonction du contexte. Au sens large, il permet de penser de manière rationnelle sur la probabilité de survenu d'un événement en fonction du contexte. Pour mieux le comprendre, nous pouvons faire une expérience de pensée. Admettons l'arrivée d'un virus respiratoire dont un test de dépistage rapide a été élaboré. Le test est fiable à 99% et il vous revient positif. Combien de pourcentage de (mal-)chance avez-vous d'être malade ? 99% ? C'est la réponse que n'importe qui donnerait. Pourtant il est impossible de répondre à cette question car nous n'avons aucun élément *a priori*. Si vous avez été isolé pendant 40 jours avant le test, vous n'auriez pas envie de répondre 99%, vous prenez en compte le contexte.

A quoi nous sert ce théorème pour le codage prédictif ? Selon cette théorie nous avons un raisonnement probabiliste en permanence. Nos croyances sur le monde sont organisées hiérarchiquement, du plus au moins probable et les nouvelles informations de l'environnement viennent modifier nos croyances sur le monde en tenant compte de ce qu'on connaît *a priori*. Par exemple nous n'accordons pas la même crédibilité à « Je crois que les carottes sont bleues » et à « Je crois que le climat se dérègle », le dernier étant bien plus probable. Cependant si vous tombez sur une carotte bleue dans la nature il est probable que la confiance que vous accordez en cette croyance change !

Pour aller plus loin sur les probabilités conditionnelles : maintenant si je vous dis que le test, fiable à 99%, revient positif et qu'une personne sur mille tombe malade. Combien de pourcentage de chance avez-vous d'être malade ? 99%, 50%, 10% ? C'est en fait moins que ça, environ 9 % ! Admettons 1001 personnes passent le test dont une réellement malade. Cette personne malade aura un test positif. Sur les 1000 personnes restantes, 99% des tests seront fiables, soit 990 tests négatifs, mais aussi 10 positifs. Ainsi pour un groupe de 1001 personnes nous avons 11 tests positifs et vous avez donc 1/11 de chance d'être réellement malade, soit à peu près 9% !

Annexe 2 : La fatigue neuronale

Il existe différents processus électrochimiques à l'origine du passage de l'information entre deux neurones, cependant une description exhaustive ne serait pas utile pour la compréhension de ce manuscrit. Je vais ainsi décrire le mécanisme du message nerveux excitateur de façon abrégée.

Le message nerveux est un ensemble de signaux chimiques permettant le passage de l'influx nerveux entre au moins deux neurones grâce aux potentiels d'actions (Figure 39). Il

s'intéresse au neurone présynaptique (plus particulièrement à la fin d'un axone), à la fente synaptique qui est le lieu d'échange de l'information et au neurone post synaptique qui va poursuivre (ou non pour les potentiel postsynaptique inhibiteur) la transmission de l'information. Le message nerveux arrive dans le neurone présynaptique, poussant les neurotransmetteurs contenus dans des vésicules à sortir dans la fente

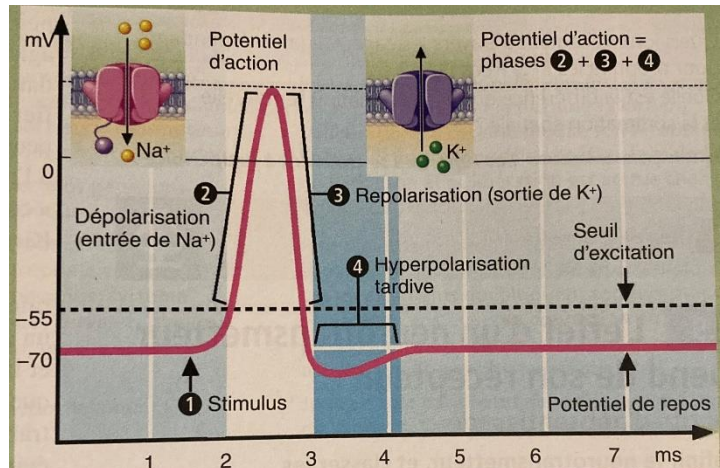
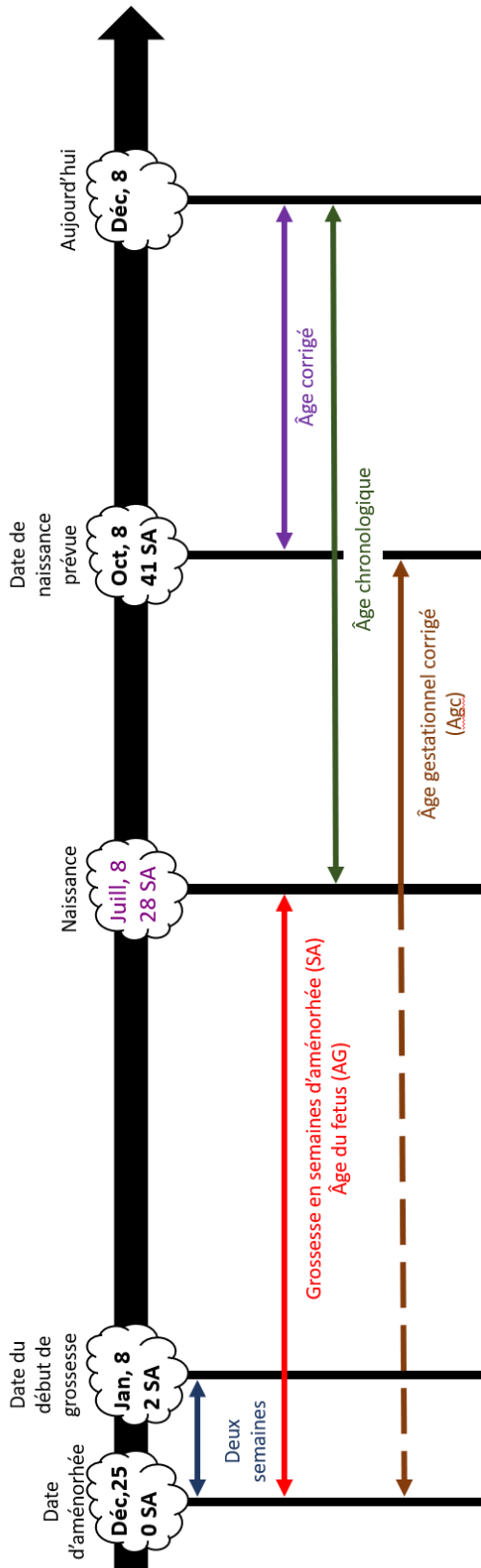


Figure 39 : Le potentiel d'action (Figure extraite du livre *Anatomie et physiologie humaine*, (2019), Chapitre 11 Le système nerveux : notions de base, Zoom 11.5 La physiologie du neurone influencée par sa structure, page 473, édition Pearson, 11^e édition).

synaptique. La **dépression synaptique** correspond à la diminution de ce déplacement de neurotransmetteurs du neurone présynaptique vers la fente synaptique. Les neurotransmetteurs vont ensuite se placer sur des récepteurs post synaptiques qui vont ouvrir des canaux ioniques créant un potentiel postsynaptique excitateur. Le neurone au repos a un potentiel électrique d'environ -70mV, ce qui veut dire que sa concentration en ions négatifs est plus importante qu'en ions positifs. Une fois que l'excitation atteint un certain seuil, le potentiel d'action commence par l'ouverture de nombreux canaux sodiques qui laissent entrer des ions Na⁺ dans le neurone, ce qui crée une dépolarisation locale du neurone qui atteint un seuil maximal d'environ 30 mV. Quand ce seuil est atteint, des canaux potassiques s'ouvrent pour faire sortir des ions K⁺ et rétablir le gradient électrochimique du neurone, c'est la repolarisation. Cependant, un trop grand nombre d'ions positifs quittent le neurone et son potentiel électrique descend en dessous de -70mV, c'est l'hyperpolarisation tardive ou **période réfractaire**. Durant cette période, le neurone n'est pas excitable, aucun potentiel d'action ne peut se développer localement.

Annexe 3 : L'âge des enfants nés prématurés



Exemple :

25 décembre, date des dernières règles
 8 janvier, date de conception, début du **comptage de la grossesse en SA, et de l'âge du fœtus en AG**
 8 juillet, naissance prématurée à 28 SA, début du comptage en AGc. Après une semaine de vie (âge chronologique), le nourrisson à 28 semaines d'AGc. Après 13 semaines de vie, le bébé atteint la date prévue de naissance.
 8 octobre, date prévue de naissance, début du **comptage en âge corrigé**. Jusqu'aux deux ans de l'enfant, on rapportera son âge chronologique et son âge corrigé.
 8 décembre, aujourd'hui, le bébé à quatre mois d'âge chronologique et deux mois d'âge corrigé.

Figure 40 : Calculer les SA, GA et AGc.

Annexe 4 : Détail de l'échantillon de l'étude 1

Tableau 4: Détail de l'échantillon de l'étude 1.

	Deux ans		Quatre ans		Six ans	
	N = 12		N = 25 (+3 sorties)		N = 9 (+1 sortie)	
Effectif						
Motif de sortie d'étude			3 Données artéfactées		1 Données artéfactées	
Sexe des participants	4 filles, 8 garçons		9 filles, 14 garçons		5 filles, 4 garçons	
Effectif par groupe	Typique		Typique		Typique	
		16		9		6
Sexe par groupe		8 filles		1 fille		4 filles
						1 fille
Motif d'atypie			3 naissances prématurées, 3 psychologie, 1 orthophonie, 1 accouchement atypique, 1 psychologie /psychomotricité		1 prématuré, 1 orthophonie, 1 psychologie	
Age à la participation	28 ± 4 mois		51 ± 4 mois		76 ± 4 mois	
Age gestationnel	39 ± 2 SA		40 ± 1 SA		40 ± 1 SA	
			39 ± 3 SA		39 ± 2 SA	

Annexe 5 : Photo du protocole expérimental de l'étude 1



Figure 41 : Salle d'accueil des enfants.



Figure 42 : Pose du filet sur une enfant.



Figure 43 : Cage de Faraday décorée.

- Filet EEG
- Casque à réduction de bruit diffusant de la musique
- Matrice maintenue par un filet de coton
- Boisson pour se donner des forces et
- Doudou pour le réconfort avant la passation



Figure 44 : Photo d'un enfant prêt pour le test de perception tactile.

Annexe 6 : Questionnaires parentaux

SCOLARITÉ

Moyenne Section Grande Section Cours Préparatoire
 Classe spécialisée ? Autre :

Dans quelle commune se trouve l'école :

Prise en charge éducative particulière (AVS, SESSAD...) :

L'enfant est-il hébergé par son ou sés parent(s) un autre membre de la famille

un Assistant Familial (famille d'accueil) un foyer (préciser :))

Prise en charge médicale ou médico-sociale :

Psychomotricité Ergothérapie Kinésithérapie Orthophonie
 Ophtalmologie/orthoptie Neurologie Psychiatrie Psychologie

Autres :
.....

Est-il ou a-t-il été pris en charge dans une institution sociale, médico-sociale ou éducative ?
 OUI NON

Si oui, laquelle :

Figure 45 : Exemple du questionnaire démographique.

Item	E. Traitement de l'information multisensorielle		TOUJOURS	FREQUEMMENT	PARFOIS	RAREMENT	JAMAIS
47	Se perd facilement (même dans des endroits familiers).						<input checked="" type="checkbox"/>
48	A des difficultés à fixer son attention.			<input checked="" type="checkbox"/>			
B 49	Se détourne de ce qu'il est en train de faire pour observer tout ce qui se passe dans la pièce.			<input checked="" type="checkbox"/>			
E 50	Ne semble pas conscient de ce qui se passe dans son environnement (par exemple, pas conscient des activités qui se déroulent autour de lui).				<input checked="" type="checkbox"/>		
E 51	S'agrippe aux gens, aux objets, aux meubles même dans des situations familières.			<input checked="" type="checkbox"/>			

Figure 46 : Exemple d'items du profil sensoriel.

45 Réagit de manière plus violente que les autres enfants	<input checked="" type="radio"/> J	<input type="radio"/> P	<input type="radio"/> S
46 Commence toujours ses devoirs ou les tâches de la vie quotidienne à la dernière minute	<input checked="" type="radio"/> J	<input type="radio"/> P	<input type="radio"/> S
47 A des difficultés pour commencer ses devoirs, ses tâches de la vie quotidienne	<input checked="" type="radio"/> J	<input type="radio"/> P	<input type="radio"/> S
48 A des difficultés pour organiser des jeux avec ses amis	<input checked="" type="radio"/> J	<input type="radio"/> P	<input type="radio"/> S
49 Ne peut pas garder un secret pour lui/elle, ne peut pas s'empêcher de dire les choses	<input type="radio"/> J	<input type="radio"/> P	<input checked="" type="radio"/> S
50 Le cours des événements influence facilement son humeur	<input type="radio"/> J	<input checked="" type="radio"/> P	<input type="radio"/> S
51 Ne s'y prend pas à temps pour faire ses devoirs (il/elle ne peut pas les planifier à l'avance)	<input checked="" type="radio"/> J	<input type="radio"/> P	<input type="radio"/> S
52 Voit mal ce que sont ses points forts et ses points faibles	<input type="radio"/> J	<input checked="" type="radio"/> P	<input type="radio"/> S
53 Le travail écrit n'est pas très satisfaisant (mal organisé)	<input checked="" type="radio"/> J	<input type="radio"/> P	<input type="radio"/> S

	Jamais	Parfois	Souvent
29 Est impulsif(ve).	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
30 A des difficultés à envisager une approche différente pour résoudre un problème ou terminer une activité quand il/elle est bloqué(e).	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
31 Est perturbé(e) par des changements dans l'environnement (par exemple, de nouveaux meubles, des choses déplacées dans une pièce ou de nouveaux	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
32 Les accès de colère ou de pleurs sont intenses mais se terminent brusquement.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
33 N'arrive pas à se maintenir sur une activité sans l'aide d'un adulte.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
34 Ne s'aperçoit pas quand son comportement provoque des réactions négatives.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
35 Laisse aux autres le soin de ranger ce que lui/elle-même a mis en désordre, malgré des demandes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
36 A des difficultés pour changer d'activité.	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
37 Réagit de manière plus violente que les autres enfants.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
38 Oublie ce qu'il/elle est en train de faire au milieu d'une activité.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
39 Ne comprend pas que, parfois, il/elle peut déranger les autres.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

Figure 47 : Exemple d'items de la BRIEF et de la BRIEF-P.

Compétences sociales ; la capacité de l'enfant à participer à différentes situations sociales et à interagir avec les autres :	Ne S'applique pas	S'applique parfois / Dans une certaine mesure	S'applique
79. A de la difficulté à comprendre les expressions faciales, les gestes, le ton de la voix ou la posture des autres.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
80. A de la difficulté à comprendre les émotions des autres (par exemple : Mélange colère-joie)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
81. A de la difficulté à montrer de la considération pour les autres.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
82. Parle d'une voix monotone / "étrange".	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
83. A de la difficulté à suivre les règles, les restrictions et les interdictions.	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figure 48 : Exemple d'items d'ESSENCE.

Annexe 7 : Détail de l'activation des vibreurs des matrices

Tableau 5 : Activation des vibreurs de la matrice enfant.



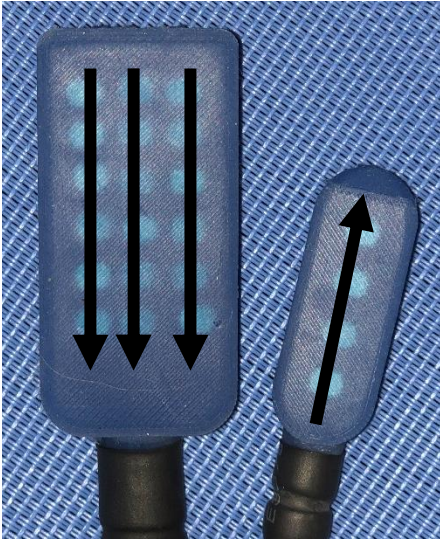
	Colonne 1	Colonne 2	Colonne 3	Sens de la vibration
Ligne 1	0 – 60 ms	0 – 60 ms	0 – 60 ms	
Ligne 2	30 – 90 ms	30 – 90 ms	30 – 90 ms	
Ligne 3	60 – 120 ms	60 – 120 ms	60 – 120 ms	
Ligne 4	90 – 150 ms	90 – 150 ms	90 – 150 ms	
Ligne 5	120 – 180 ms	120 – 180 ms	120 – 180 ms	
Ligne 6	150 – 200 ms	150 – 200 ms	150 – 200 ms	

Tableau 6 : Activation des vibreurs de la matrice bébé.

	Colonne 1	Sens de la vibration
Ligne 1	150 – 200 ms	
Ligne 2	100 – 160 ms	
Ligne 3	50 – 110 ms	
Ligne 4	0 – 60 ms	

Le *rise* (atteinte de la vitesse de rotation maximal) et le *fall* (atteinte de l'arrêt des vibreurs depuis la vitesse maximale) des vibreurs est de 20 ms. La chaleur produite par les vibreurs atteint le seuil de douleur (44°C) après environ trois secondes d'activation continue de tous les vibreurs (maximal d'activation dans le protocole : 200 ms de quatre vibreurs sur dix-huit, température maximale atteinte : <31 °C).



Les matrices sont faites avec deux silicones platine, compatible avec la peau (antibactérien). Le silicone côté peau est plus souple et le silicone côté externe est moins souple. L'indice de dureté ne peut pas être communiqué pour le moment (accord de confidentialité avec l'entreprise Caylar).

Figure 49 : Exemple de sens de vibration des matrices (contrebalancé).

Annexe 8 : Figures complémentaires de la partie Résultat de l'étude 1

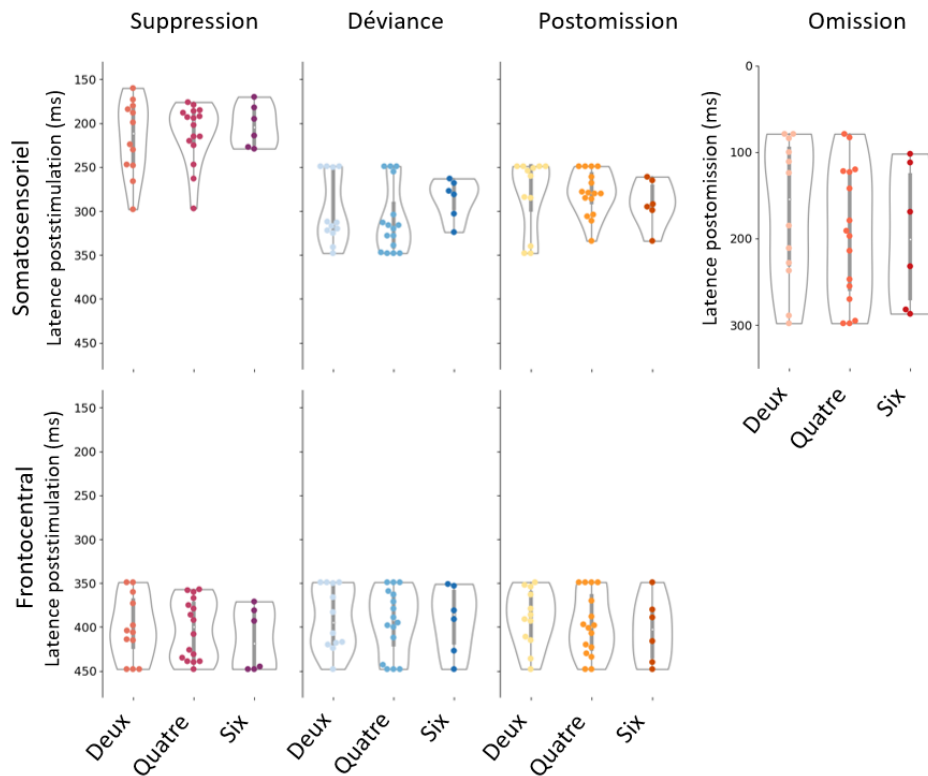


Figure 50 : Latences des réponses cérébrales des enfants typiques aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle en fonction de l'âge.

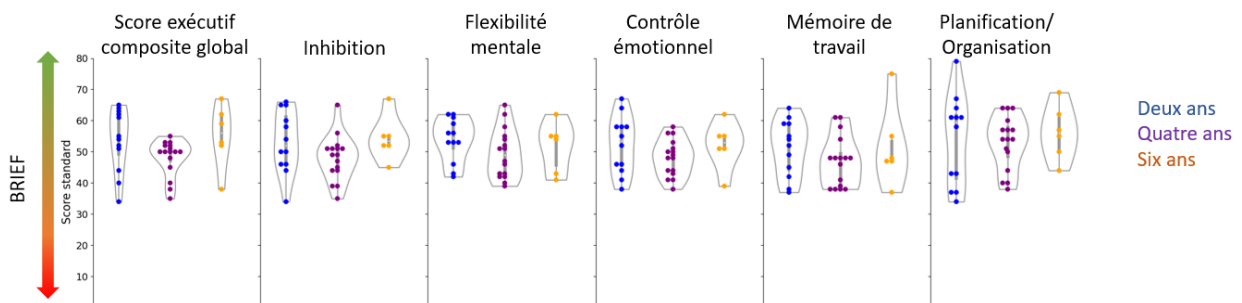


Figure 51 : Score au sous-échelles de la BRIEF en fonction de l'âge.

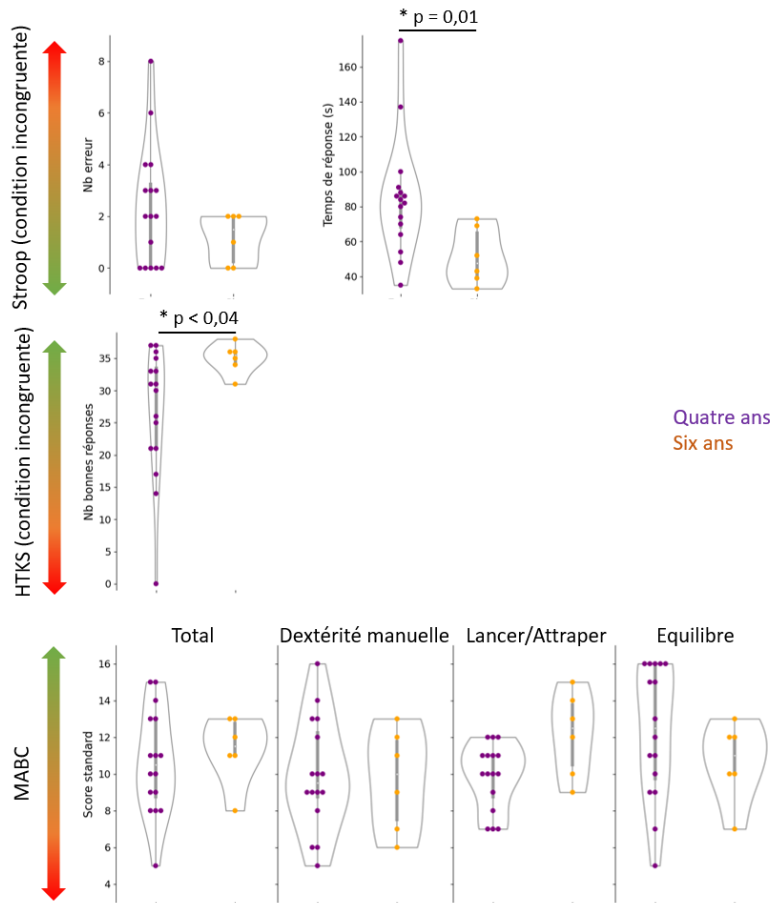


Figure 52 : Comparaison des résultats des enfants typiques de quatre et six ans aux tests psychomoteurs.

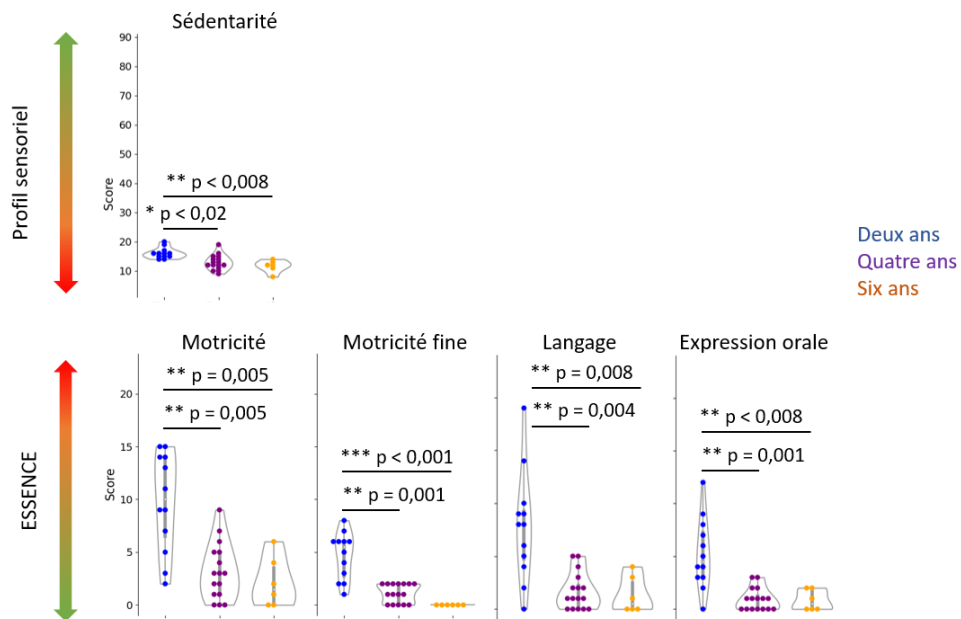


Figure 53 : Comparaison des résultats significatifs des enfants typiques aux questionnaires parentaux.

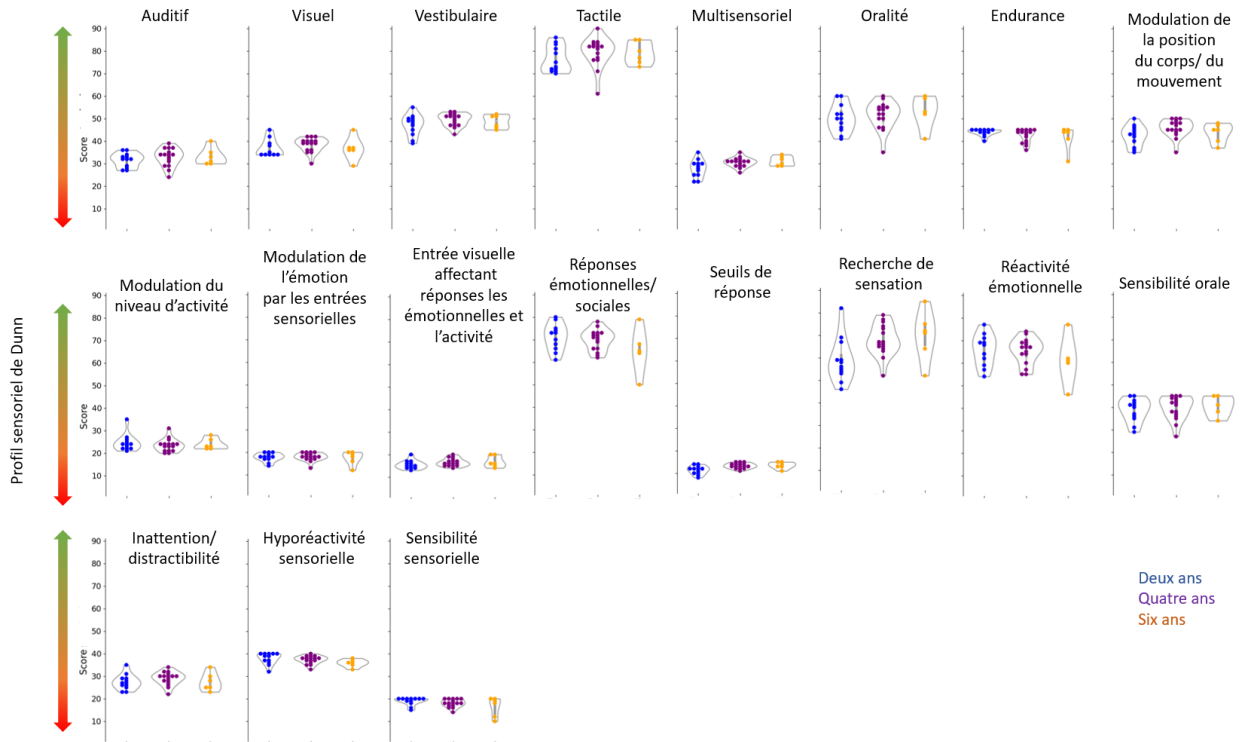


Figure 54 : Scores aux sous échelles du profil sensoriel de Dunn en fonction de l'âge.

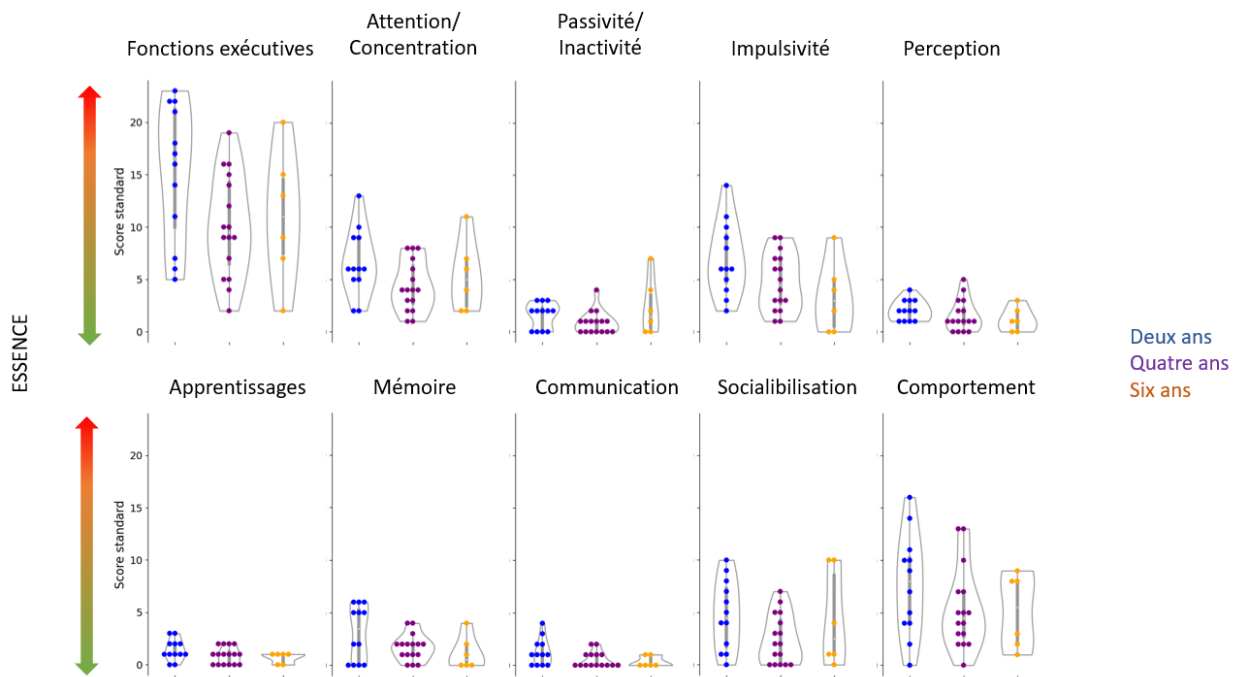


Figure 55 : Scores aux sous-échelles d'ESSENCE en fonction de l'âge.

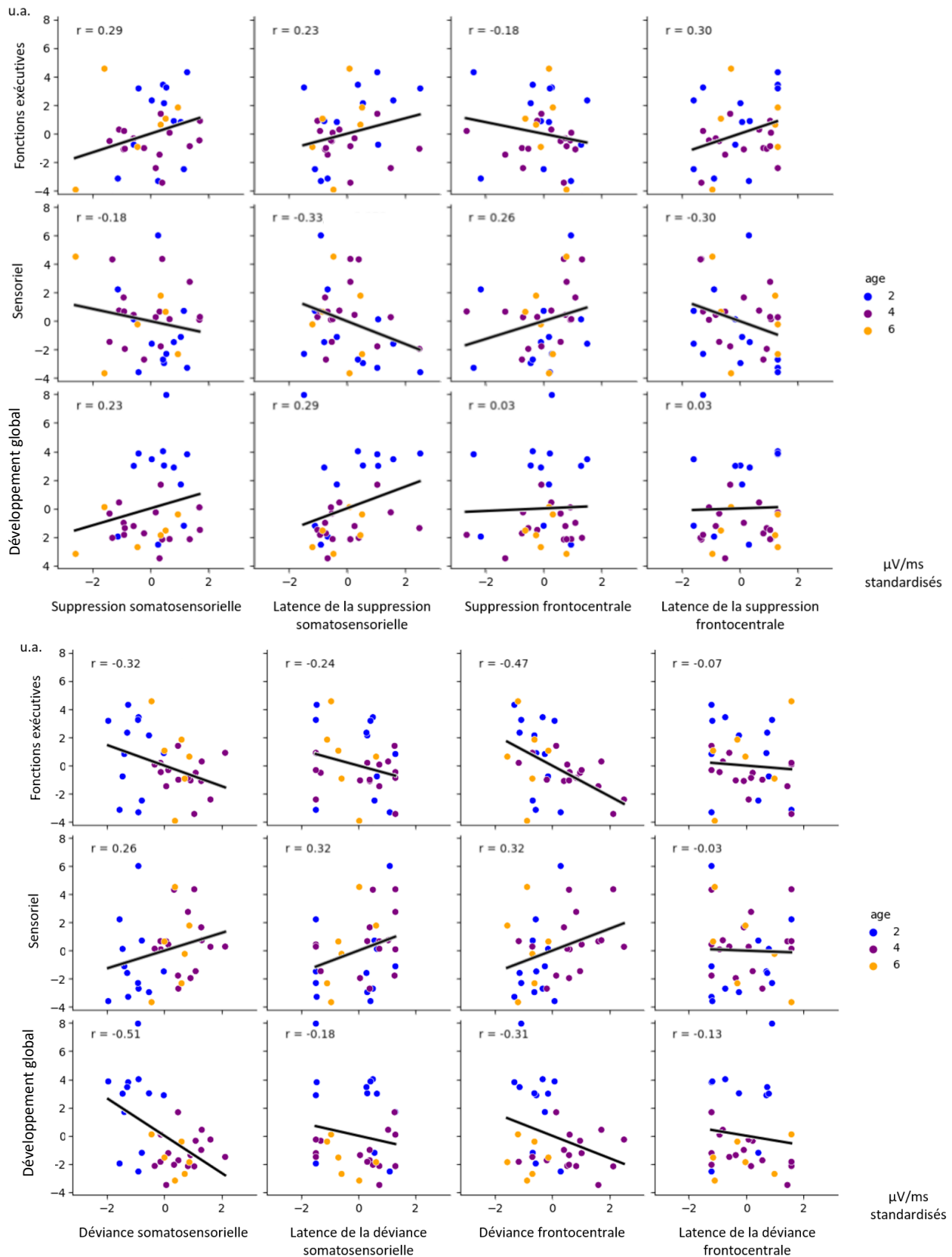


Figure 56 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la suppression par répétition et la déviance, et le composant principal des ACP des questionnaires parentaux.

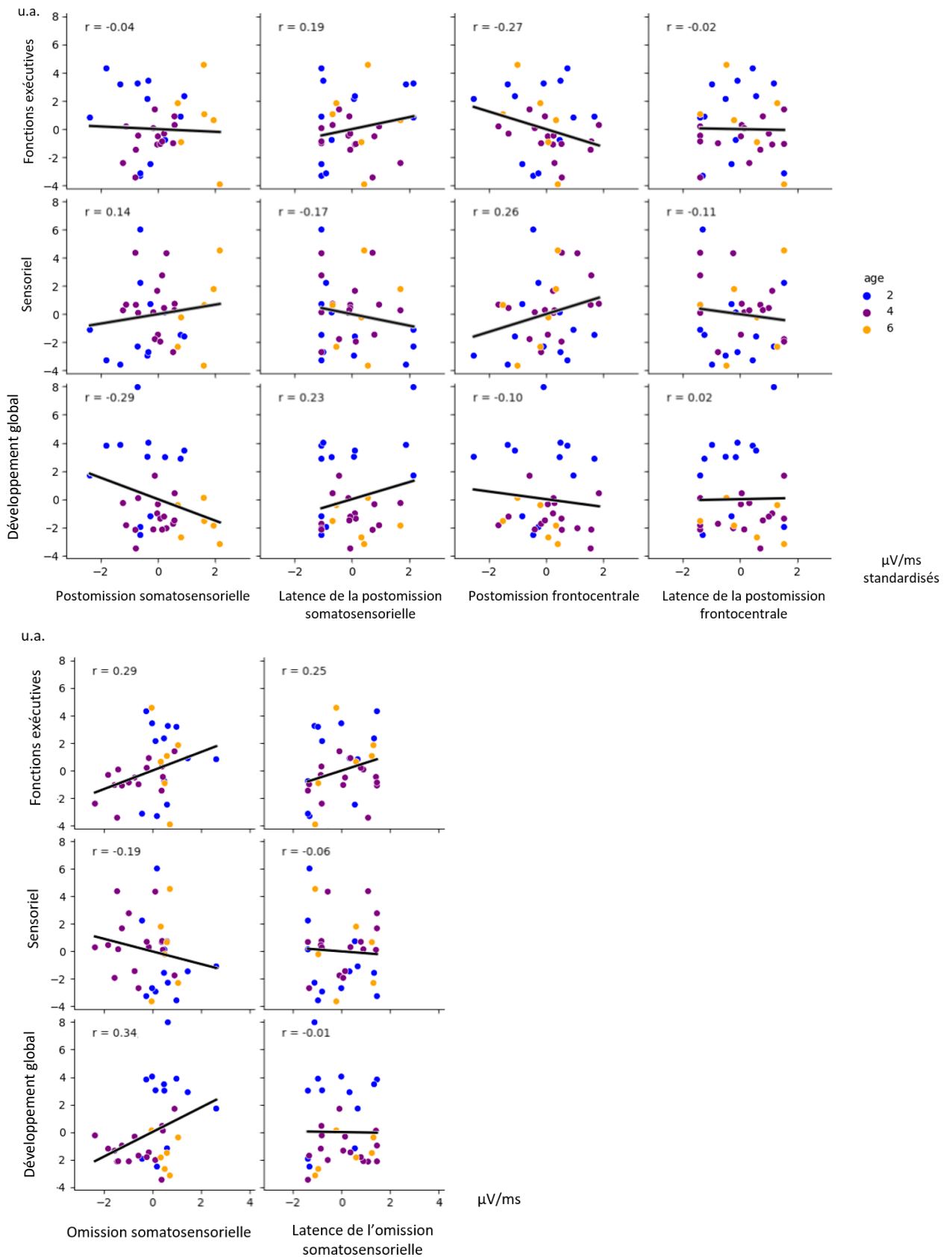


Figure 57 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la postomission et l'omission, et le composant principal des ACP des questionnaires parentaux.

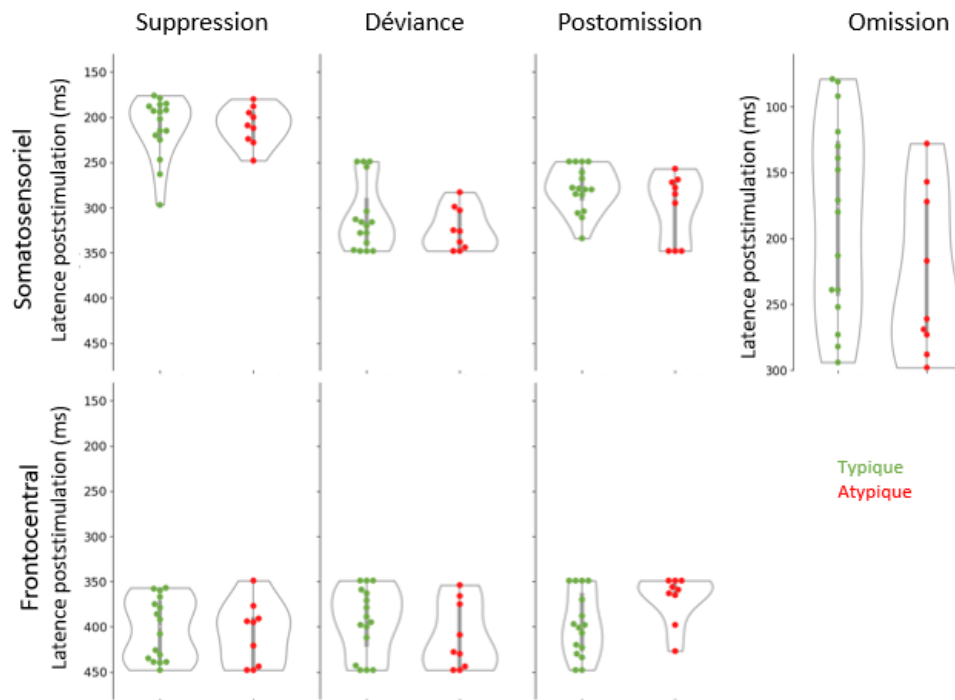


Figure 58 : Latences des réponses cérébrales des enfants de quatre ans typiques et atypiques aux différentes conditions testant la prédiction sensorielle.

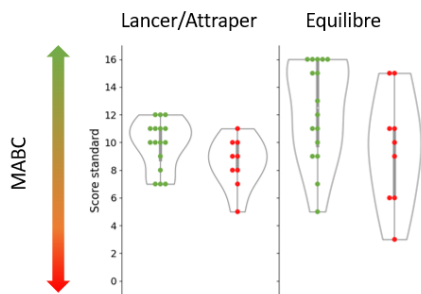


Figure 59 : Scores aux sous-échelles du MABC-2 en fonction du statut neurodéveloppemental.

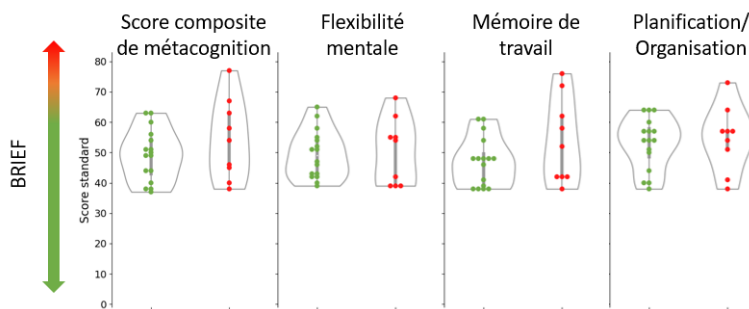


Figure 60 : Scores aux sous-échelles de la BRIEF en fonction du statut neurodéveloppemental.

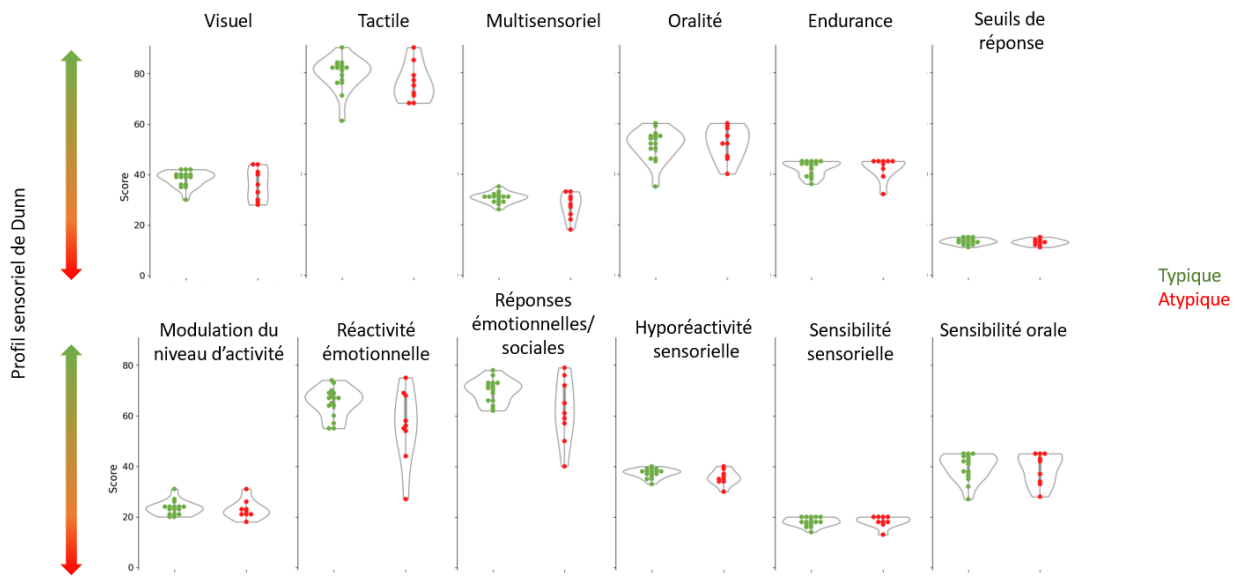


Figure 61 : Scores au profil sensoriel de Dunn en fonction du statut neurodéveloppemental.

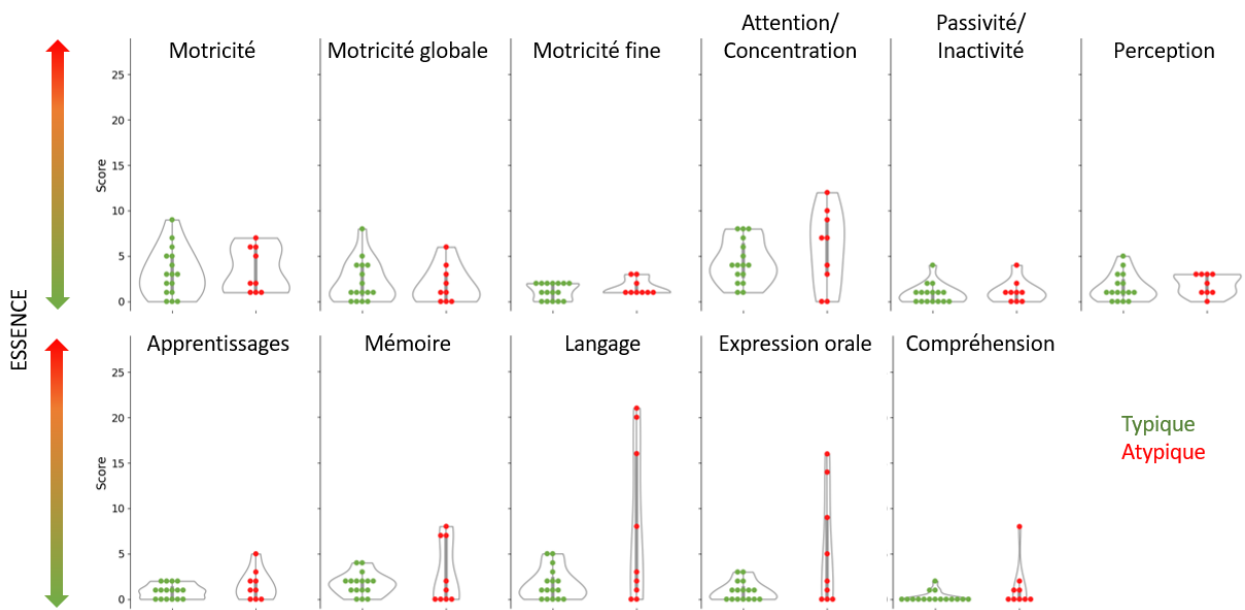


Figure 62 : Scores aux sous-échelles d'ESSENCE en fonction du statut neurodéveloppemental.

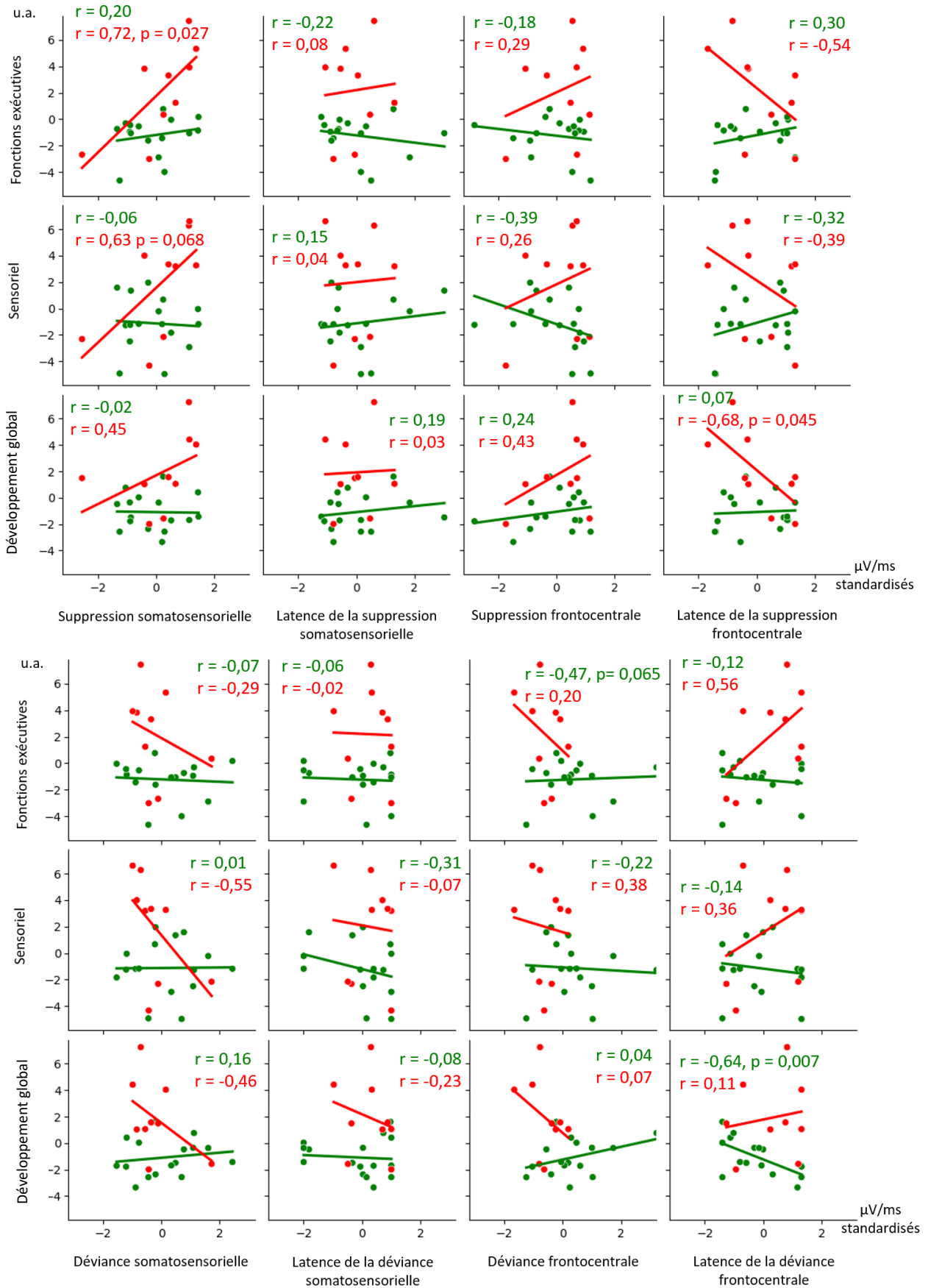


Figure 63 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la suppression par répétition et la déviance, et le composant principal des ACP des tests psychologiques en fonction du statut neurodéveloppemental.

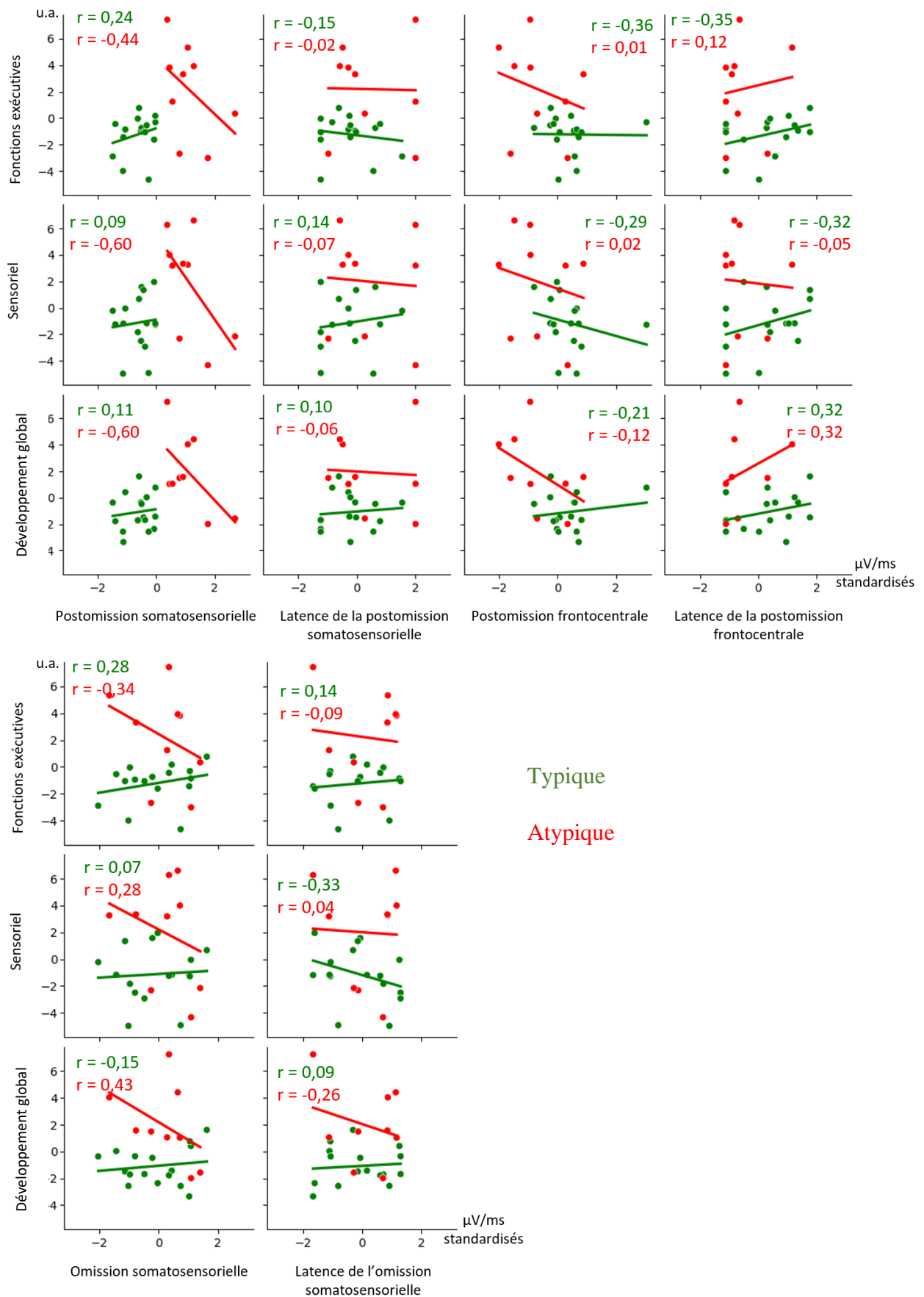


Figure 64 : Corrélations entre l'amplitude et la latence des réponses cérébrales à la postomission et l'omission, et le composant principal des ACP des tests psychologiques en fonction du statut neurodéveloppemental.

Annexe 9 : Le service de néonatalogie du CHU de Caen

Le service de néonatalogie du CHU de Caen est composé de quatre unités : la réanimation, les soins intensifs, l'Unité Kangourou, et les présortants. En réanimation se trouvent tous les nouveau-nés mis en couveuse nécessitant des soins importants et dont l'état peut se dégrader rapidement. Les enfants sont seuls dans la chambre pour une action rapide en cas de dégradation de leur état de santé. Le service de soin intensif accueille aussi les nouveau-nés mis en couveuse et nécessitant des soins importants, cependant ces bébés sont plus stables et peuvent être à deux par chambre. Dans ces deux services, les parents ne peuvent pas rester dans la chambre en dehors des heures d'ouverture de l'hôpital. Les présortants est l'unité où les bébés qui sont passés par la réanimation et/ou les soins intensifs terminent leur parcours en néonatalogie. Les nouveau-nés sont placés en lit chauffant, sans assistance respiratoire. L'Unité Kangourou accueille le parent ayant accouché et son bébé dans une même chambre. Ces deux unités permettent de préparer les parents au retour à la maison.

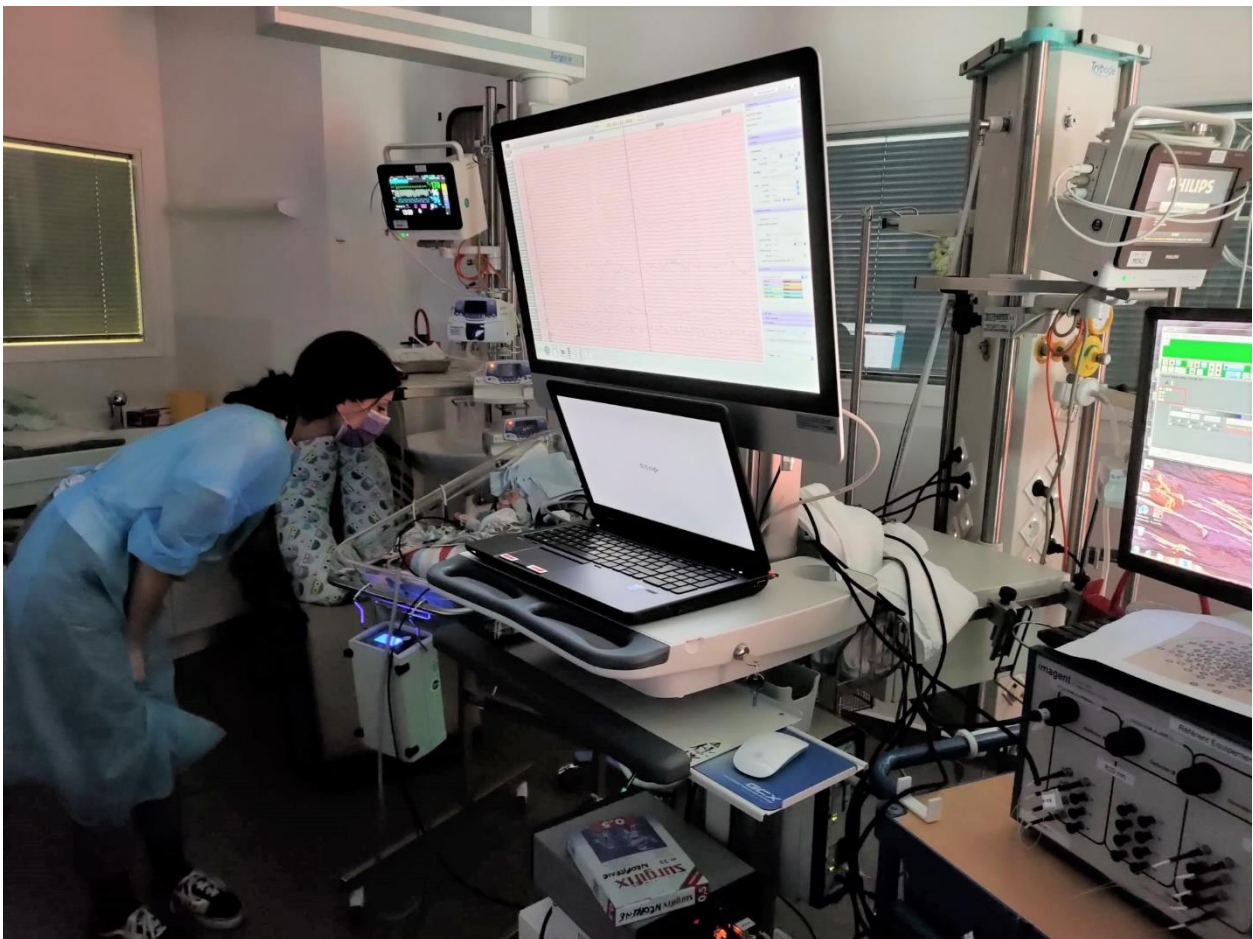


Figure 65 : Acquisition dans une chambre des soins intensifs.

Annexe 10 : Topographie de la réponse cérébrale moyenne des nouveau-nés prématurés à la stimulation standard au cours du temps

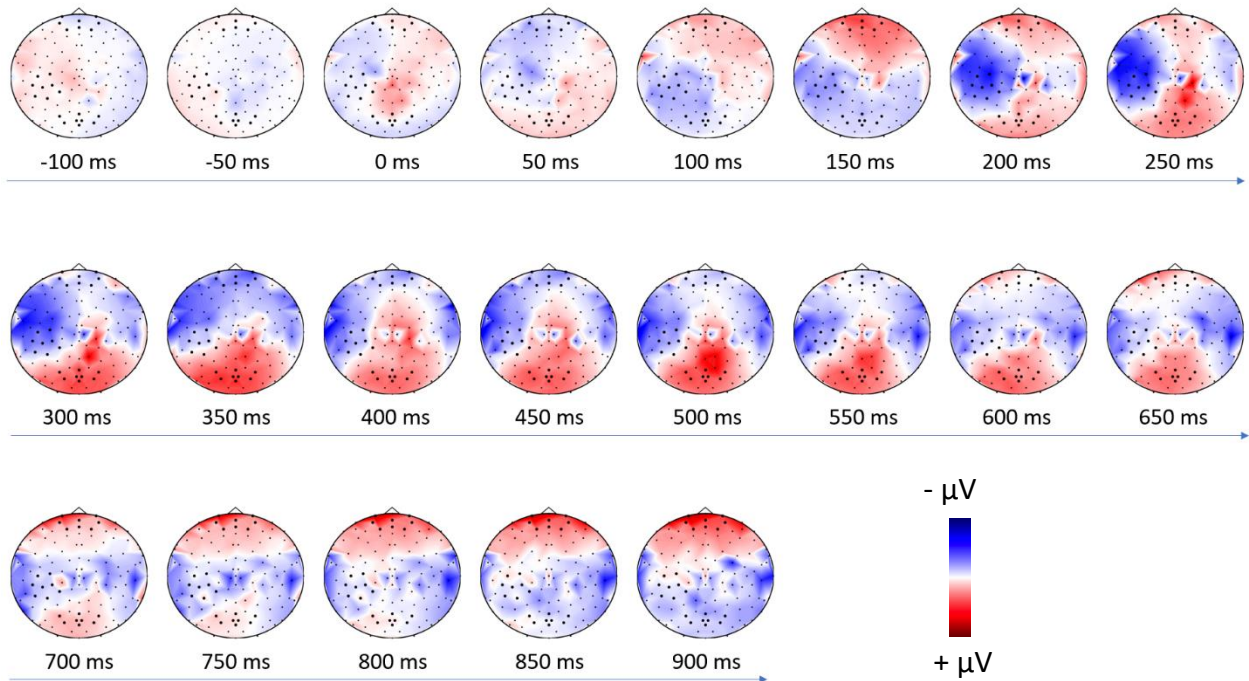


Figure 66 : Topographie de la réponse cérébrale moyenne des nouveau-nés prématurés à la stimulation standard au cours du temps.

Annexe 11 : Figures complémentaires des résultats de l'étude 2

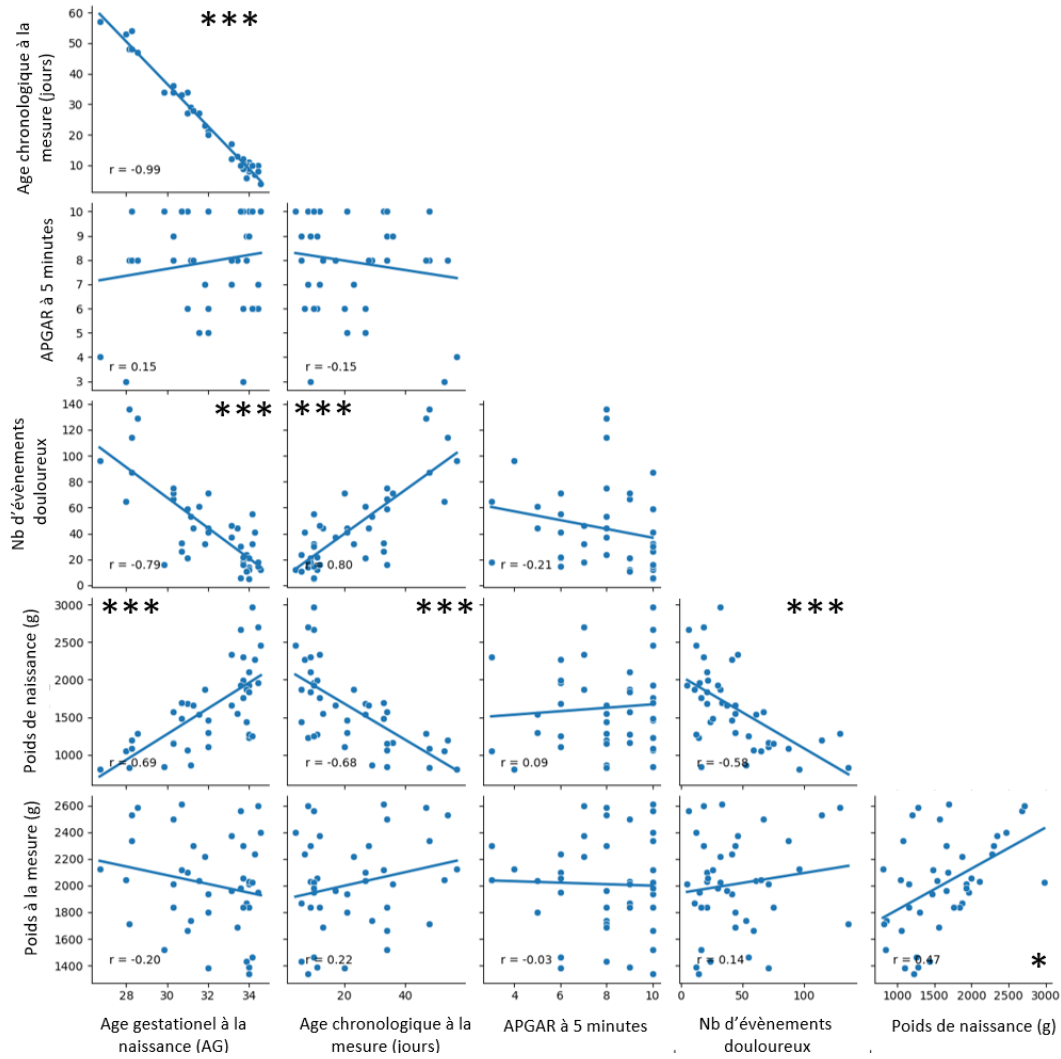


Figure 67 : Corrélations entre les variables cliniques.

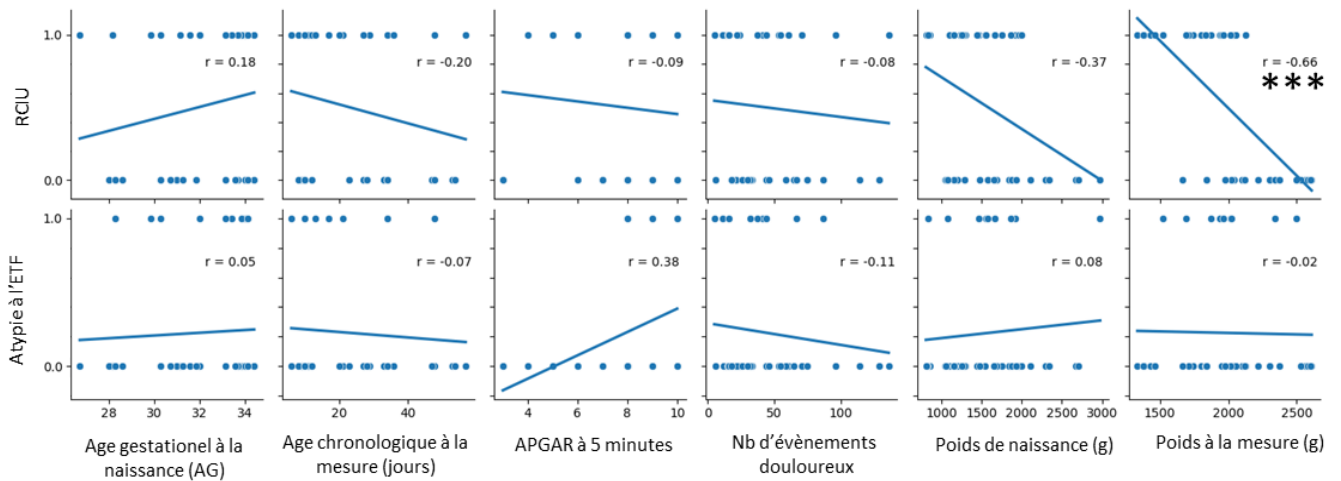


Figure 68 : Corrélations entre les variables cliniques et la présence de retard de croissance intra-utérin (RCIU) ou la présence d'anomalie à l'échographie transfœtale (ETF).

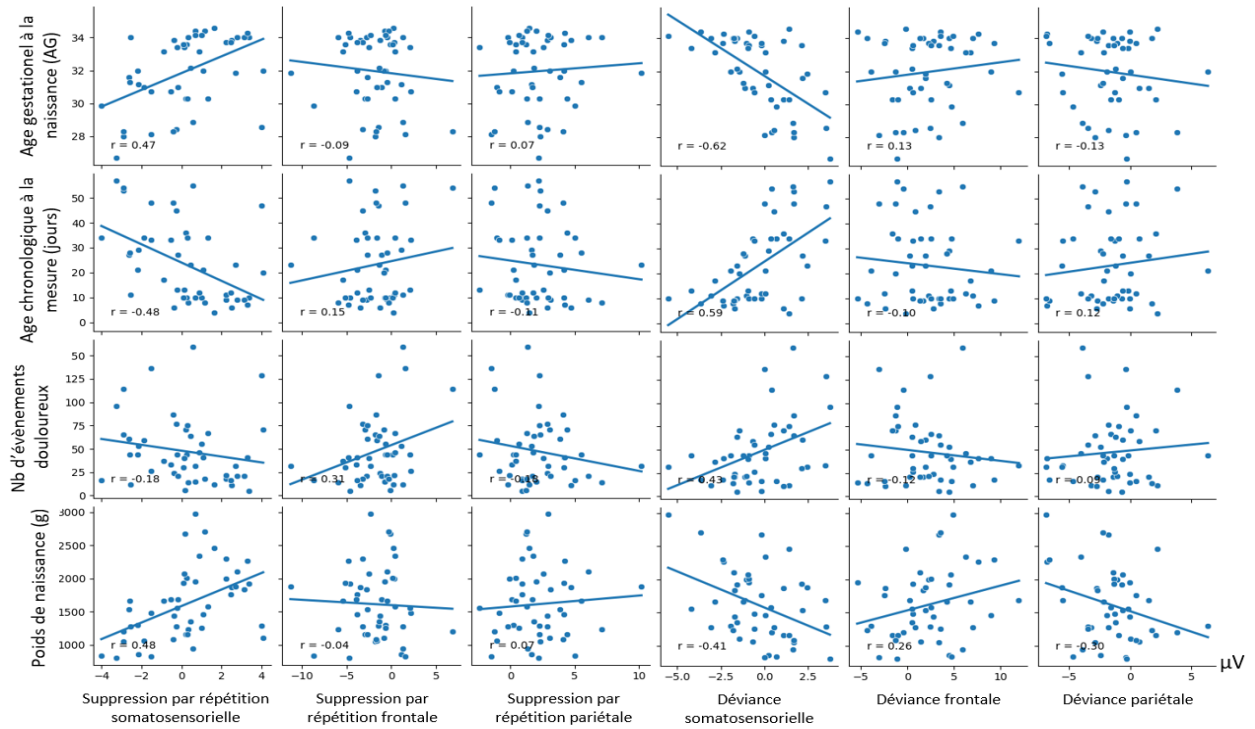


Figure 69 : Corrélations entre l'amplitude des réponses cérébrales à la suppression par répétition et la déviance, et les variables cliniques.

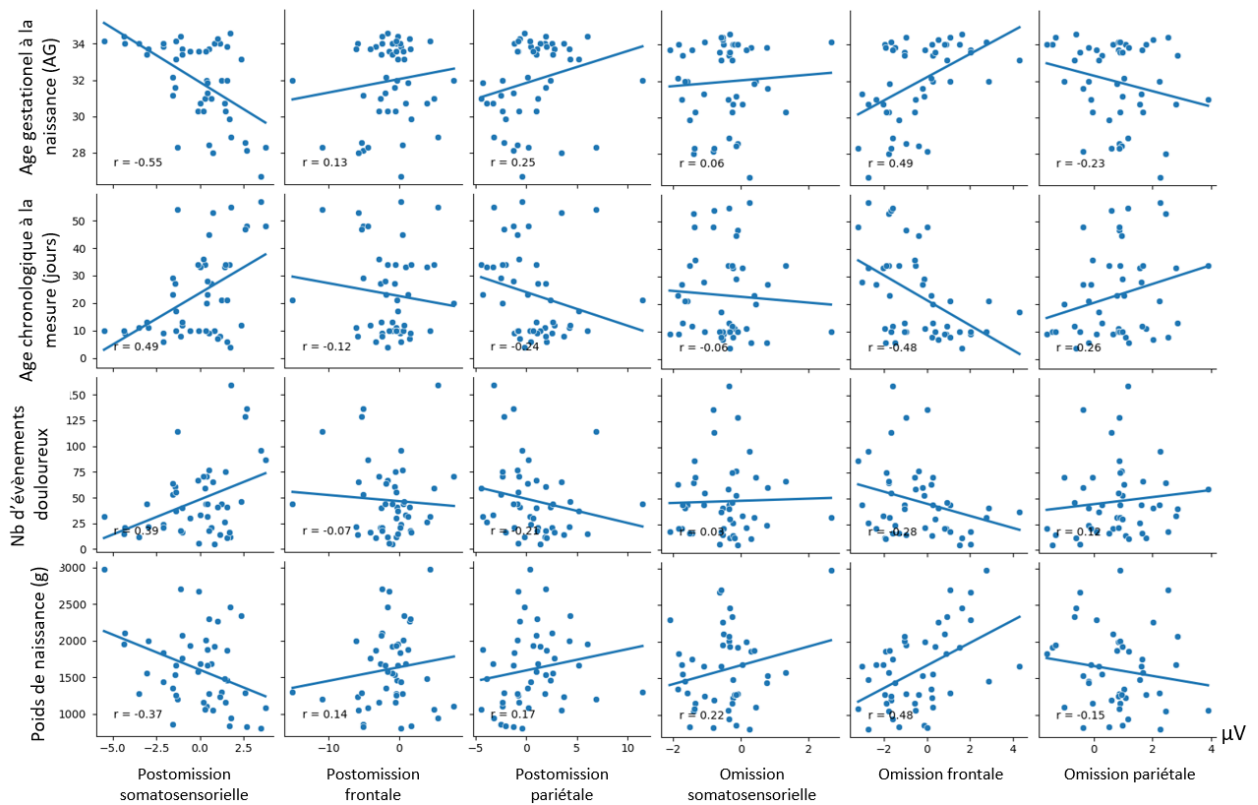


Figure 70 : Corrélations entre l'amplitude des réponses cérébrales à la postomission et l'omission, et les variables cliniques.

Annexe 12 : Résultats des régressions linéaires multiples de l'étude 2

Tableau 7 : Détail des régressions linéaires multiples de l'étude 2.

	valeur de F	valeur de p	R ²	Coeff AG	AG : valeur de p corrigée	Coeff douleur	Douleur : valeur de p corrigée	Coeff poids naiss	Poids naiss : valeur de p corrigée
Suppression somatosensorielle	12,5213	0,0002	0,3627	1,2741	0,0565	1,0096	0,0565	0,6608	0,1846
Suppression frontale	4,1093	0,0589	0,1574	0,9219	0,6255	1,7997	0,0366	0,2783	1,0000
Suppression pariétale	1,0571	0,5639	0,0458	-0,4690	1,0000	-0,7459	0,7756	0,0642	1,0000
Déviance somatosensorielle	13,7831	0,0001	0,3852	-1,4584	0,0129	-0,2239	1,0000	0,0878	1,0000
Déviance frontale	1,7440	0,3452	0,0734	-0,4767	1,0000	-0,0932	1,0000	1,2333	0,4797
Déviance pariétale	2,6978	0,1696	0,1092	0,3494	1,0000	-0,1523	1,0000	-1,1304	0,1669
Postomission somatosensorielle	9,7838	0,0011	0,3078	-1,2998	0,0667	-0,1660	1,0000	0,0743	1,0000
Postomission frontale	0,5706	0,7738	0,0253	0,5473	1,0000	0,3884	1,0000	0,3743	1,0000
Postomission pariétale	1,4471	0,4283	0,0617	0,7094	1,0000	-0,1104	1,0000	-0,0509	1,0000
Omission somatosensorielle	2,0488	0,2756	0,0852	-0,0132	1,0000	0,2080	0,8990	0,3285	0,3547
Omission frontale	9,7090	0,0012	0,3062	0,8076	0,2767	0,4618	0,3641	0,5031	0,2784
Omission pariétale	1,4648	0,4229	0,0624	-0,4208	0,7879	-0,1828	1,0000	0,0135	1,0000

Bibliographie

- Adams, J. N., Feldman, H. M., Huffman, L. C., & Loe, I. M. (2015). Sensory processing in preterm preschoolers and its association with executive function. *Early Human Development, 91*(3), 227-233. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2015.01.013>
- Allotey, J., Zamora, J., Cheong-See, F., Kalidindi, M., Arroyo-Manzano, D., Asztalos, E., van der Post, J., Mol, B., Moore, D., Birtles, D., Khan, K., & Thangaratinam, S. (2018). Cognitive, motor, behavioural and academic performances of children born preterm : A meta-analysis and systematic review involving 64 061 children. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 125*(1), 16-25. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14832>
- Als, H. (1986) A Synactive Model of Neonatal Behavioral Organization. *Physical & Occupational Therapy In Pediatrics, 6*:3-4, 3-53, DOI: 10.1080/J006v06n03_02
- Als, H., Lawhon, G., Brown, E., Gibes, R., Duffy, F.H., McAnulty, G. & Blickman, J.G. (1986). Individualized behavioral and environmental care for the very low birth weight preterm infant at high risk for bronchopulmonary dysplasia: neonatal intensive care unit and developmental outcome. *Pediatrics. 78*(6). 1123-32. PMID: 3786036.
- Ancel, P.-Y., Goffinet, F., Kuhn, P., Langer, B., Matis, J., Hernandorena, X., Chabanier, P., Joly-Pedespan, L., Lecomte, B., Vendittelli, F., Dreyfus, M., Guillois, B., Burguet, A., Sagot, P., Sizun, J., Beuchée, A., Rouget, F., Favreau, A., Saliba, E., ... Kaminski, M. (2015). Survival and Morbidity of Preterm Children Born at 22 Through 34 Weeks' Gestation in France in 2011: Results of the EPIPAGE-2 Cohort Study. *JAMA Pediatrics, 169*(3), 230. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2014.3351>
- Andrews, T. J., & Ewbank, M. P. (2004). Distinct representations for facial identity and changeable aspects of faces in the human temporal lobe. *NeuroImage, 23*(3), 905-913. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.07.060>
- Ardiel, E. L., & Rankin, C. H. (2010). The importance of touch in development. *Paediatrics & Child Health, 15*(3), 153-156. <https://doi.org/10.1093/pch/15.3.153>
- Baek, S., Jaffe-Dax, S., & Emberson, L. L. (2020). How an infant's active response to structured experience supports perceptual-cognitive development. In *Progress in Brain Research* (Vol. 254, p. 167-186). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.05.015>
- Basirat, A., Dehaene, S., & Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition, 132*(2), 137-150. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2014.03.013>

- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L., & Naccache, L. (2009). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1672-1677. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809667106>
- Boldin, A. M., Geiger, R., & Emberson, L. L. (2018). The emergence of top-down, sensory prediction during learning in infancy : A comparison of full-term and preterm infants. *Developmental Psychobiology*, *60*(5), 544-556. <https://doi.org/10.1002/dev.21624>
- Bröring, T., Oostrom, K. J., Lafeber, H. N., Jansma, E. P., & Oosterlaan, J. (2017). Sensory modulation in preterm children : Theoretical perspective and systematic review. *PLOS ONE*, *12*(2), e0170828. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170828>
- Cameron Ponitz, C. E., McClelland, M. M., Jewkes, A. M., Connor, C. M., Farris, C. L., & Morrison, F. J. (2008). Touch your toes! Developing a direct measure of behavioral regulation in early childhood. *Early Childhood Research Quarterly*, *23*(2), 141-158. <https://doi.org/10.1016/j.ecresq.2007.01.004>
- Castillo, M. U., de Moraes Barros, M., & Guinsburg, R. (2014). Habituation responses to external stimuli : Is the habituation of preterm infants at a postconceptual age of 40 weeks equal to that of term infants? *Arch Dis Child Fetal Neonatal*, *99*, F402-F407. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-305626>
- Caucheteux, C., Gramfort, A., & King, J.-R. (2023). Evidence of a predictive coding hierarchy in the human brain listening to speech. *Nature Human Behaviour*, *7*(3), 430-441. <https://doi.org/10.1038/s41562-022-01516-2>
- Chen, J.-C., Hämmerer, D., D'Ostilio, K., Casula, E. P., Marshall, L., Tsai, C.-H., Rothwell, J. C., & Edwards, M. J. (2014). Bi-directional modulation of somatosensory mismatch negativity with transcranial direct current stimulation : An event related potential study: Modulation of sMMN with cerebellar TDCS. *The Journal of Physiology*, *592*(4), 745-757. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2013.260331>
- Chennu, S., Noreika, V., Gueorguiev, D., Blenkmann, A., Kochen, S., Ibanez, A., Owen, A. M., & Bekinschtein, T. A. (2013). Expectation and Attention in Hierarchical Auditory Prediction. *Journal of Neuroscience*, *33*(27), 11194-11205. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0114-13.2013>
- Chennu, S., Noreika, V., Gueorguiev, D., Shtyrov, Y., Bekinschtein, T. A., & Henson, R. (2016). Silent Expectations : Dynamic Causal Modeling of Cortical Prediction and Attention to Sounds That Weren't. *Journal of Neuroscience*, *36*(32), 8305-8316. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1125-16.2016>

- Cohen Kadosh, K., Johnson, M. H., Henson, R. N. A., Dick, F., & Blakemore, S.-J. (2013). Differential face-network adaptation in children, adolescents and adults. *NeuroImage*, *69*, 11-20. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.060>
- Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., Di Martino, A., Milham, M. P., & Castellanos, F. X. (2012). Toward Systems Neuroscience of ADHD : A Meta-Analysis of 55 fMRI Studies. *American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1038-1055. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11101521>
- Crocq, M.-A., & Guelfi, J.-D. (2015). *DSM-5 : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5e éd). Elsevier Masson.
- Darriba, Á., Hsu, Y.-F., Van Ommen, S., & Waszak, F. (2021). Intention-based and sensory-based predictions. *Scientific Reports*, *11*(1), 19899. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-99445-z>
- de Paula Machado, A. C. C., de Oliveira, S. R., de Castro Magalhães, L., de Miranda, D., & Candida Ferrarez Bouzada, M. (2017). Sensory processing during childhood in preterm infants : A systematic review. *Revista Paulista de Pediatria*, *92*-101. <http://dx.doi.org/10.1590/1984-0462/2017;35;1;00008>
- Depoorter, A., Früh, J., Herrmann, K., Zanchi, D., & Weber, P. (2018). Predicting neurodevelopmental outcome in preterm born infants using auditory event-related potentials : A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *89*, 99-110. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.011>
- Dercksen, T. T., Widmann, A., Scharf, F., & Wetzel, N. (2022). Sound omission related brain responses in children. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *53*, 101045. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2021.101045>
- Dewey, D. (2018). What Is Comorbidity and Why Does It Matter in Neurodevelopmental Disorders? *Current Developmental Disorders Reports*, *5*(4), 235-242. <https://doi.org/10.1007/s40474-018-0152-3>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, *64*(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- D'Mello, A. M., Frosch, I. R., Meisler, S. L., Grotzinger, H., Perrachione, T. K., & Gabrieli, J. D. E. (2023). Diminished Repetition Suppression Reveals Selective and Systems-Level Face Processing Differences in ASD. *The Journal of Neuroscience*, *43*(11), 1952-1962. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0608-22.2023>
- Doyle, L. W., Spittle, A., Anderson, P. J., & Cheong, J. L. Y. (2021). School-aged neurodevelopmental outcomes for children born extremely preterm. *Archives of Disease in Childhood*, *106*(9), 834-838. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2021-321668>

- Dugas C. & Slane V. H. (2022). Miscarriage. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532992/>
- Dumont, V., Bulla, J., Bessot, N., Gonidec, J., Zabalia, M., Guillois, B., & Roche-Labarbe, N. (2017). The manual orienting response habituation to repeated tactile stimuli in preterm neonates : Discrimination of stimulus locations and interstimulus intervals. *Developmental Psychobiology*, 59(5), 590-602. <https://doi.org/10.1002/dev.21526>
- Dumont, V., Giovannella, M., Zuba, D., Clouard, R., Durduran, T., Guillois, B., & Roche-Labarbe, N. (2022). Somatosensory prediction in the premature neonate brain. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 57, 101148. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101148>
- Dunn, W. (2010) *Profil sensoriel*. Pearson. Traduit par ECPA. <https://www.pearsonclinical.fr/profil-sensoriel-mesurer-limpact-des-troubles-sensoriels-de-lenfant-sur-sa-vie-quotidienne>
- Ecker, C., Bookheimer, S. Y., & Murphy, D. G. M. (2015). Neuroimaging in autism spectrum disorder : Brain structure and function across the lifespan. *The Lancet Neurology*, 14(11), 1121-1134. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00050-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00050-2)
- Edalati, M., Mahmoudzadeh, M., Ghostine, G., Kongolo, G., Safaie, J., Wallois, F., & Moghimi, S. (2022). Preterm neonates distinguish rhythm violation through a hierarchy of cortical processing. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 58, 101168. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2022.101168>
- Emberson, L. L., Boldin, A. M., Riccio, J. E., Guillet, R., & Aslin, R. N. (2017). Deficits in Top-Down Sensory Prediction in Infants At Risk due to Premature Birth. *Current Biology*, 27(3), 431-436. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.028>
- Emberson, L. L., Boldin, A. M., Robertson, C. E., Cannon, G., & Aslin, R. N. (2019). Expectation affects neural repetition suppression in infancy. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 37, 100597. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2018.11.001>
- Emberson, L. L., Cannon, G., Palmeri, H., Richards, J. E., & Aslin, R. N. (2017). Using fNIRS to examine occipital and temporal responses to stimulus repetition in young infants : Evidence of selective frontal cortex involvement. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 23, 26-38. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.11.002>
- Emberson, L. L., Richards, J. E., & Aslin, R. N. (2015). Top-down modulation in the infant brain : Learning-induced expectations rapidly affect the sensory cortex at 6 months. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(31), 9585-9590. <https://doi.org/10.1073/pnas.1510343112>

- Espenhahn, S., Godfrey, K. J., Kaur, S., Ross, M., Nath, N., Dmitrieva, O., McMorris, C., Cortese, F., Wright, C., Murias, K., Dewey, D., Protzner, A. B., McCrimmon, A., Bray, S., & Harris, A. D. (2021). Tactile cortical responses and association with tactile reactivity in young children on the autism spectrum. *Molecular Autism*, *12*(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00435-9>
- Ewbank, M. P., Pell, P. J., Powell, T. E., von dem Hagen, E. A. H., Baron-Cohen, S., & Calder, A. J. (2017). Repetition Suppression and Memory for Faces is Reduced in Adults with Autism Spectrum Conditions. *Cerebral Cortex*, *27*(1), 92-103. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhw373>
- Fabrizi, L., Slater, R., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., Olhede, S., & Fitzgerald, M. (2011). A Shift in Sensory Processing that Enables the Developing Human Brain to Discriminate Touch from Pain. *Current Biology*, *21*(18), 1552-1558. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.08.010>
- Feuerriegel, D., Churches, O., Coussens, S., & Keage, H. A. D. (2019). Temporal expectations modulate face image repetition suppression of early stimulus evoked event-related potentials. *Neuropsychologia*, *122*, 76-87. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2018.11.010>
- Fifer, W. P., Byrd, D. L., Kaku, M., Eigsti, I.-M., Isler, J. R., Grose-Fifer, J., Tarullo, A. R., & Balsam, P. D. (2010). Newborn infants learn during sleep. *PNAS*, *107*(22), 10320-10323.
- Fong, C. Y., Law, W. H. C., Uka, T., & Koike, S. (2020). Auditory Mismatch Negativity Under Predictive Coding Framework and Its Role in Psychotic Disorders. *Frontiers in Psychiatry*, *11*, 557932. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.557932>
- Francés, L., Quintero, J., Fernández, A., Ruiz, A., Caules, J., Fillon, G., Hervás, A., & Soler, C. V. (2022). Current state of knowledge on the prevalence of neurodevelopmental disorders in childhood according to the DSM-5 : A systematic review in accordance with the PRISMA criteria. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, *16*(1), 27. <https://doi.org/10.1186/s13034-022-00462-1>
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *360*(1456), 815-836. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
- Friston, K. (2018). Does predictive coding have a future? *Nature Neuroscience*, *21*(8), 1019-1021. <https://doi.org/10.1038/s41593-018-0200-7>
- Gibson, E. J. (1988). Exploratory Behavior in the Development of Perceiving, Acting, and the Acquiring of Knowledge. *Annual Review of Psychology*, *39*(1), 1-42.
- Gilbert, W., Nesbitt, T., & Danielsen, B. (2003). The cost of prematurity : Quantification by gestational age and birth weight. *Obstetrics & Gynecology*, *102*(3), 488-492. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(03\)00617-3](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(03)00617-3)

- Gioia, G.A., Espy, K.A., & Isquith, P.K. (2018). *BRIEF-P : Inventaire d'Evaluation Comportementale des Fonctions Exécutives, version préscolaire*. PAR. Traduit par Roy, A. & Legall, D. <https://www.hogrefe.fr/produit/brief-p/>
- Gioia, G.A., Isquith, P.K., Guy S.C. & Kenworthy, L. (2014). *BRIEF : Inventaire d'Evaluation Comportementale des Fonctions Exécutives*. PAR. Traduit par Roy, A., Fournet, N., Legall, D. & Roulin, J-L. <https://www.hogrefe.fr/produit/brief-inventaire-devaluation-comportementale-des-fonctions-executives/>
- Gonzalez-Gadea, M. L., Chennu, S., Bekinschtein, T. A., Rattazzi, A., Beraudi, A., Tripicchio, P., Moyano, B., Soffita, Y., Steinberg, L., Adolphi, F., Sigman, M., Marino, J., Manes, F., & Ibanez, A. (2015). Predictive coding in autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of Neurophysiology*, 114(5), 2625-2636. <https://doi.org/10.1152/jn.00543.2015>
- Gonzalez-Heydrich, J., Bosquet Enlow, M., D'Angelo, E., Seidman, L. J., Gumlak, S., Kim, A., Woodberry, K. A., Rober, A., Tembulkar, S., O'Donnell, K., Hamoda, H. M., Kimball, K., Rotenberg, A., Oberman, L. M., Pascual-Leone, A., Keshavan, M. S., & Duffy, F. H. (2016). N100 Repetition Suppression Indexes Neuroplastic Defects in Clinical High Risk and Psychotic Youth. *Neural Plasticity*, 2016, 1-11. <https://doi.org/10.1155/2016/4209831>
- Goris, J., Braem, S., Nijhof, A. D., Rigoni, D., Deschrijver, E., Van de Cruys, S., Wiersema, J. R., & Brass, M. (2018). Sensory Prediction Errors Are Less Modulated by Global Context in Autism Spectrum Disorder. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(8), 667-674. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2018.02.003>
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain : Neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 14-23. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.006>
- Grossmann, T., Gliga, T., Johnson, M. H., & Mareschal, D. (2009). The Neural Basis of Perceptual Category Learning in Human Infants. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(12), 2276-2286. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21188>
- Grotheer, M., & Kovács, G. (2016). Can predictive coding explain repetition suppression? *Cortex*, 80, 113-124. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2015.11.027>
- Hartkopf, J., Moser, J., Schleger, F., Preissl, H., & Keune, J. (2019). Changes in event-related brain responses and habituation during child development – A systematic literature review. *Clinical Neurophysiology*, 130(12), 2238-2254. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.08.029>

- Haute Autorité de Santé. (2020, mars 19). *Troubles du neurodéveloppement—Repérage et orientation des enfants à risque*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque
- Helenius, P., Sivonen, P., Parviainen, T., Isoaho, P., Hannus, S., Kauppila, T., Salmelin, R., & Isotalo, L. (2014). Abnormal functioning of the left temporal lobe in language-impaired children. *Brain and Language*, *130*, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.bandl.2014.01.005>
- Henderson, S.E., Sugden, D.A. & Barnett, A.L. (2016) *Batterie d'évaluation du mouvement chez l'enfant* (2^e éd.). Pearson. Traduit par Marquet-Doléac, J., Soppelsa, R. & Albaret, J-M. <https://www.pearsonclinical.fr/mabc-2>
- Hendry, A., Jones, E. J. H., & Charman, T. (2016). Executive function in the first three years of life: Precursors, predictors and patterns. *Developmental Review*, *42*, 1-33. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2016.06.005>
- Hsu, Y.-F., Hämäläinen, J. A., & Waszak, F. (2014). Both attention and prediction are necessary for adaptive neuronal tuning in sensory processing. *Frontiers in Human Neuroscience*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00152>
- Hsu, Y.-F., Waszak, F., & Hämäläinen, J. A. (2019). Prior Precision Modulates the Minimization of Auditory Prediction Error. *Frontiers in Human Neuroscience*, *13*, 30. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00030>
- Inserm. (2021). Résultats de l'enquête EPIPAGE-2 : suivi à 5 ½ des enfants nés prématurément. <https://presse.inserm.fr/resultats-de-lenquete-epipage-2-suivi-a-5-ans-1-2-des-enfants-nes-prematurement/42754/>, consulté le 26/06/2023.
- Janssen, T. W. P., Geladé, K., van Mourik, R., Maras, A., & Oosterlaan, J. (2016). An ERP source imaging study of the oddball task in children with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Clinical Neurophysiology*, *127*(2), 1351-1357. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.10.051>
- Johnson, S., & Marlow, N. (2011). Preterm Birth and Childhood Psychiatric Disorders: *Pediatric Research*, *69*(5 Part 2), 11R-18R. <https://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212faa0>
- Kadesjö, Miniscalco, Hagberg & Gillberg, unpublished, (<https://www.gu.se/en/gnc/gncs-resources/screening-questionnaires/2-5-fff-t>)
- Kaldy, Z., Giserman, I., Carter, A. S., & Blaser, E. (2016). The Mechanisms Underlying the ASD Advantage in Visual Search. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *46*(5), 1513-1527. <https://doi.org/10.1007/s10803-013-1957-x>

- Karnati, S., Kollikonda, S., & Abu-Shaweesh, J. (2020). Late preterm infants – Changing trends and continuing challenges. *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 7(1), 38-46. <https://doi.org/10.1016/j.ijpam.2020.02.006>
- Kavšek, M., & Bornstein, M. H. (2010). Visual habituation and dishabituation in preterm infants : A review and meta-analysis. *Research in Developmental Disabilities*, 31(5), 951-975. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2010.04.016>
- Kekoni, J., Hämäläinen, H., Saarinen, M., Gröhn, J., Reinikainen, K., Lehtokoski, A., & Näätänen, R. (1997). Rate effect and mismatch responses in the somatosensory system : ERP-recordings in humans. *Biological Psychology*, 46, 125-142.
- Kesavan, K., & Devaskar, S. (2019). Intrauterine Growth Restriction. *Pediatr Clin N Am*, 66, 403-423. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.009>
- Kok, P., Jehee, J. F. M., & de Lange, F. P. (2012). Less Is More : Expectation Sharpens Representations in the Primary Visual Cortex. *Neuron*, 75(2), 265-270. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.04.034>
- Kok, P., Rahnev, D., Jehee, J. F. M., Lau, H. C., & de Lange, F. P. (2012). Attention Reverses the Effect of Prediction in Silencing Sensory Signals. *Cerebral Cortex*, 22(9), 2197-2206. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr310>
- Kouider, S., Long, B., Le Stanc, L., Charron, S., Fievet, A.-C., Barbosa, L. S., & Gelskov, S. V. (2015). Neural dynamics of prediction and surprise in infants. *Nature Communications*, 6(1), 8537. <https://doi.org/10.1038/ncomms9537>
- Lange, K. (2013). The ups and downs of temporal orienting : A review of auditory temporal orienting studies and a model associating the heterogeneous findings on the auditory N1 with opposite effects of attention and prediction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00263>
- Lantz, B., & Ottosson, C. (2013). Parental interaction with infants treated with medical technology : *Parental interaction with infants*. *Scandinavian Journal of Caring Sciences*, 27(3), 597-607. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2012.01061.x>
- Larsson, J., & Smith, A. T. (2012). fMRI Repetition Suppression : Neuronal Adaptation or Stimulus Expectation? *Cerebral Cortex*, 22(3), 567-576. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhr119>
- Lawson, R. P., Mathys, C., & Rees, G. (2017). Adults with autism overestimate the volatility of the sensory environment. *Nature Neuroscience*, 20(9), 1293-1299. <https://doi.org/10.1038/nn.4615>

- Lawson, R. P., Rees, G., & Friston, K. J. (2014). An aberrant precision account of autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00302>
- Lecanuet, J.-P., Granier-Deferre, C., & Schaal, B. (2004). Le fœtus dans son environnement : Premières manifestations de la perception et de la mémoire: In *La grossesse, l'enfant virtuel et la parentalité* (p. 61-100). Presses Universitaires de France. <https://doi.org/10.3917/puf.misso.2004.01.0061>
- Madison LS, Adubato SA, Madison JK, Nelson RM, Anderson JC, Erickson J, *et al.* Fetal Response Decrement: True Habituation? *Developmental and Behavioral Pediatrics*. 1986;7(1)
- Maitre, N. L., Key, A. P., Chorna, O. D., Slaughter, J. C., Matusz, P. J., Wallace, M. T., & Murray, M. M. (2017). The Dual Nature of Early-Life Experience on Somatosensory Processing in the Human Infant Brain. *Current Biology*, 27(7), 1048-1054. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.02.036>
- McClelland, M., Geldhof, J., Morrison, F., Gestsdottir, S., Cameron, C., Bowers, E., Duckworth, A., Little, T. & Grammer, J. (2018). Self-regulation. Dans Halfon, N., Forrest., C. B., Lerner, R. M. & Faustman, E. M. (dirs.) *Handbook of life course health development*. Pp 275-298. Springer
- McCorry, N. K., & Hepper, P. G. (2007). Fetal habituation performance : Gestational age and sex effects. *British Journal of Developmental Psychology*, 25, 277-292. <https://doi.org/10.1348/026151006X120196>
- Mellado, G. S., Pillay, K., Adams, E., Alarcon, A., Andritsou, F., Cobo, M. M., Fry, R. E., Fitzgibbon, S., Moultrie, F., Baxter, L., & Slater, R. (2022). The impact of premature extrauterine exposure on infants' stimulus-evoked brain activity across multiple sensory systems. *NeuroImage: Clinical*, 33. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2021.102914>
- Muenssinger, J., Matuz, T., Schleger, F., Kiefer-Schmidt, I., Goelz, R., Wacker-Gussmann, A., Birbaumer, N., & Preissl, H. (2013). Auditory habituation in the fetus and neonate : An fMEG study. *Developmental Science*, 16(2), 287-295. <https://doi.org/10.1111/desc.12025>
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing : A review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2544-2590. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.026>
- Nelson, C. A., Ellis, A. E., Collins, P. F., & Lang, S. F. (1990). Infants' neuroelectric responses to missing stimuli : Can missing stimuli be novel stimuli? *Developmental Neuropsychology*, 6(4), 339-349. <https://doi.org/10.1080/87565649009540471>

- Nordt, M., Hoehl, S., & Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, 80, 61-75. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2016.04.002>
- Otte, R. A., Winkler, I., Braeken, M. A. K. A., Stekelenburg, J. J., van der Stelt, O., & Van den Bergh, B. R. H. (2013). Detecting violations of temporal regularities in waking and sleeping two-month-old infants. *Biological Psychology*, 92(2), 315-322. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2012.09.009>
- Pettersson, E., Anckarsäter, H., Gillberg, C., & Lichtenstein, P. (2013). Different neurodevelopmental symptoms have a common genetic etiology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(12), 1356-1365. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12113>
- Piatti, A., Van der Paelt, S., Warreyn, P., & Roeyers, H. (2021). Atypical attention to voice in toddlers and pre-schoolers with autism spectrum disorder is related to unimpaired cognitive abilities. An ERP study. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 86, 101805. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2021.101805>
- Plaisted, K., O’Riordan, M., & Baron-Cohen, S. (1998). Enhanced Discrimination of Novel, Highly Similar Stimuli by Adults with Autism During a Perceptual Learning Task. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 39(5), 765-775. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00375>
- Polich, J. (2007). Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128-2148. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Prechtl, H. F. R. (1974). The behavioral states of the newborn infant, a review. *Brain Research*, 76, 185-212.
- Rao, R. P. N., & Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex : A functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nature Neuroscience*, 2(1), 79-87. <https://doi.org/10.1038/4580>
- Restuccia, D., Zanini, S., Cazzagon, M., Del Piero, I., Martucci, L., & Della Marca, G. (2009). Somatosensory mismatch negativity in healthy children. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 51(12), 991-998. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03367.x>
- Richlan, F., Kronbichler, M., & Wimmer, H. (2013). Structural abnormalities in the dyslexic brain : A meta-analysis of voxel-based morphometry studies: Meta-Analysis Developmental Dyslexia. *Human Brain Mapping*, 34(11), 3055-3065. <https://doi.org/10.1002/hbm.22127>
- Riggins, T., & Scott, L. S. (2020). P300 development from infancy to adolescence. *Psychophysiology*, 57(7). <https://doi.org/10.1111/psyp.13346>
- Rueda, M. R., Moyano, S., & Rico-Picó, J. (2023). Attention : The grounds of self-regulated cognition. *WIREs Cognitive Science*, 14(1). <https://doi.org/10.1002/wcs.1582>

- Sacchi, C., O’Muircheartaigh, J., Batalle, D., Counsel, S., Simonelli, A., Cesano, M., Falconer, S., Chew, A., Kennea, N., Nongena, P., Rutherford, M., Edwards, A., FMedSc, & Nosarti, C. (2021). Neurodevelopmental Outcomes following Intrauterine Growth Restriction and Very Preterm Birth. *The Journal of Pediatrics*, 238, 135-144. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.07.002>
- Saffran, J., Aslin, R. & Newport, E. (1996), Statistical learning by 8-month-old infants. *Science*. 274, 1926-1928 <https://doi.org/10.1126/science.274.5294.1926>
- SanMiguel, I., Costa-Faidella, J., Lugo, Z. R., Vilella, E., & Escera, C. (2021). Standard Tone Stability as a Manipulation of Precision in the Oddball Paradigm : Modulation of Prediction Error Responses to Fixed-Probability Deviants. *Frontiers in Human Neuroscience*, 15, 734200. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.734200>
- Satterstrom, F. K., Walters, R. K., Singh, T., Wigdor, E. M., Lescai, F., Demontis, D., Kosmicki, J. A., Grove, J., Stevens, C., Bybjerg-Grauholm, J., Bækvad-Hansen, M., Palmer, D. S., Maller, J. B., Nordentoft, M., Mors, O., Robinson, E. B., Hougaard, D. M., Werge, T. M., Bo Mortensen, P., ... Daly, M. J. (2019). Autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder have a similar burden of rare protein-truncating variants. *Nature Neuroscience*, 22(12), 1961-1965. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0527-8>
- Scattolin, M. A. de A., Resegue, R. M., & Rosário, M. C. do. (2022). The impact of the environment on neurodevelopmental disorders in early childhood. *Jornal de Pediatria*, 98, S66-S72. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.11.002>
- Schröger, E., Marzecová, A., & SanMiguel, I. (2015). Attention and prediction in human audition : A lesson from cognitive psychophysiology. *European Journal of Neuroscience*, 41(5), 641-664. <https://doi.org/10.1111/ejn.12816>
- Schwartz, S., Shinn-Cunningham, B., & Tager-Flusberg, H. (2018). Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 106-117. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.008>
- Schwartz, M., & Kotz, S. A. (2013). A dual-pathway neural architecture for specific temporal prediction. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2587-2596. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.08.005>
- Secrétariat d’état chargé des personnes handicapées. (2018). *Autisme—Changeons la donne* (p. 40) [Dossier de presse]. <https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/fr/la-strategie-autisme-344-millions-d-euros-pour-ameliorer-la-recherche-le-depistage-et-la-prise-en-49252>

- Secrétariat d'état chargé des personnes handicapées. (2018). Stratégie nationale pour l'Autisme au sein des troubles du neuro-développement. <https://handicap.gouv.fr/la-strategie-nationale-autisme-et-troubles-du-neuro-developpement> Consulté le 17/07/2023
- Segaert, K., Weber, K., de Lange, F. P., Petersson, K. M., & Hagoort, P. (2013). The suppression of repetition enhancement : A review of fMRI studies. *Neuropsychologia*, *51*(1), 59-66. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.11.006>
- Senderecka, M., Grabowska, A., Gerc, K., Szewczyk, J., & Chmylak, R. (2012). Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder : An investigation using an auditory oddball task. *International Journal of Psychophysiology*, *85*(1), 106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.05.006>
- Sharma, D., Shastri, S., & Sharma, P. (2016). Intrauterine Growth Restriction : Antenatal and Postnatal Aspects. *Clinical Medicine Insights: Pediatrics*, *10*, 67-83. <https://doi.org/10.4137/CMPed.S40070>.
- Shen, G., Smyk, N. J., Meltzoff, A. N., & Marshall, P. J. (2018). Using somatosensory mismatch responses as a window into somatotopic processing of tactile stimulation. *Psychophysiology*, *55*(5), e13030. <https://doi.org/10.1111/psyp.13030>
- Sicard-Cras, I., Rioualen, S., Pellae, E., Misery, L., Sizun, J., & Roué, J. (2022). A review of the characteristics, mechanisms and clinical significance of habituation in fetuses and newborn infants. *Acta Paediatrica*, *111*(2), 245-258. <https://doi.org/10.1111/apa.16115>
- Sinha, P., Kjelgaard, M. M., Gandhi, T. K., Tsourides, K., Cardinaux, A. L., Pantazis, D., Diamond, S. P., & Held, R. M. (2014). Autism as a disorder of prediction. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *111*(42), 15220-15225. <https://doi.org/10.1073/pnas.1416797111>
- Slater, R. (2006). Cortical Pain Responses in Human Infants. *Journal of Neuroscience*, *26*(14), 3662-3666. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0348-06.2006>
- Slater, R., Fabrizi, L., Worley, A., Meek, J., Boyd, S., & Fitzgerald, M. (2010). Premature infants display increased noxious-evoked neuronal activity in the brain compared to healthy age-matched term-born infants. *NeuroImage*, *52*(2), 583-589. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.04.253>
- Spackman, L. A., Boyd, S. G., & Towell, A. (2007). Effects of stimulus frequency and duration on somatosensory discrimination responses. *Experimental Brain Research*, *177*(1), 21-30. <https://doi.org/10.1007/s00221-006-0650-0>

- Stam, A. (2009). The genetic overlap of attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorder. *The Application of Clinical Genetics, Volume 2*, 7-13. <https://doi.org/10.2147/TACG.S4683>
- Stefanics, G., Kremláček, J., & Czigler, I. (2014). Visual mismatch negativity : A predictive coding view. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00666>
- Stevens, M. C., Pearlson, G. D., & Kiehl, K. A. (2007). An fMRI Auditory Oddball Study of Combined-Subtype Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 164(11), 1737-1749. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.06050876>
- Summerfield, C., Trittschuh, E. H., Monti, J. M., Mesulam, M.-M., & Egner, T. (2008). Neural repetition suppression reflects fulfilled perceptual expectations. *Nature Neuroscience*, 11(9), 1004-1006. <https://doi.org/10.1038/nn.2163>
- Summerfield, C., Wyart, V., Johnen, V. M., & de Gardelle, V. (2011). Human Scalp Electroencephalography Reveals that Repetition Suppression Varies with Expectation. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00067>
- Sun, J., & Buys, N. (2012). Early executive function deficit in preterm children and its association with neurodevelopmental disorders in childhood : A literature review. *International Journal of Adolescent Medicine and Health*, 24(4), 291-299. <https://doi.org/10.1515/ijamh.2012.042>
- Swartz, J. R., Wiggins, J. L., Carrasco, M., Lord, C., & Monk, C. S. (2013). Amygdala Habituation and Prefrontal Functional Connectivity in Youth With Autism Spectrum Disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 52(1), 84-93. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2012.10.012>
- Todorovic, A., van Ede, F., Maris, E., & de Lange, F. P. (2011). Prior Expectation Mediates Neural Adaptation to Repeated Sounds in the Auditory Cortex : An MEG Study. *Journal of Neuroscience*, 31(25), 9118-9123. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1425-11.2011>
- Torchin, H., & Ancel, P.-Y. (2016). Épidémiologie et facteurs de risque de la prématurité. *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 45(10), 1213-1230. <https://doi.org/10.1016/j.jgyn.2016.09.013>
- Twilhaar, E. S., Pierrat, V., Marchand-Martin, L., Benhammou, V., Kaminski, M., & Ancel, P.-Y. (2021). Profiles of Functioning in 5.5-Year-Old Very Preterm Born Children in France : The EPIPAGE-2 Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, S0890856721013666. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.09.001>

- Utzerath, C., Schmits, I. C., Buitelaar, J., & de Lange, F. P. (2018). Adolescents with autism show typical fMRI repetition suppression, but atypical surprise response. *Cortex*, *109*, 25-34. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.08.019>
- Van de Cruys, S., Evers, K., Van der Hallen, R., Van Eylen, L., Boets, B., de-Wit, L., & Wagemans, J. (2014). Precise minds in uncertain worlds: Predictive coding in autism. *Psychological Review*, *121*(4), 649-675. <https://doi.org/10.1037/a0037665>
- van den Akker, O. B. (2011). The psychological and social consequences of miscarriage. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*, *6*(3), 295-304. <https://doi.org/10.1586/eog.11.14>
- van Dinteren, R., Arns, M., Jongsma, M. L. A., & Kessels, R. P. C. (2014). P300 Development across the Lifespan: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, *9*(2), e87347. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087347>
- Wacongne, C., Labyt, E., van Wassenhove, V., Bekinschtein, T., Naccache, L., & Dehaene, S. (2011). Evidence for a hierarchy of predictions and prediction errors in human cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *108*(51), 20754-20759. <https://doi.org/10.1073/pnas.1117807108>
- Walker, S. M. (2019). Long-term effects of neonatal pain. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *24*. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.04.005>
- Weber, P., Depoorter, A., Hetzel, P., & Lemola, S. (2016). Habituation as Parameter for Prediction of Mental Development in Healthy Preterm Infants: An Electrophysiological Pilot Study. *Journal of Child Neurology*, *31*(14), 1591-1597. <https://doi.org/10.1177/0883073816665312>
- Wright, I., Waterman, M., Prescott, H., & Murdoch-Eaton, D. (2003). A new Stroop-like measure of inhibitory function development: Typical developmental trends: A new measure of inhibitory function development. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*(4), 561-575. <https://doi.org/10.1111/1469-7610.00145>
- Yon, D., & Frith, C. (2021). Precision and the Bayesian brain. *Current Biology*, *31*. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.07.044>
- Zimmer, M., Desch, L., Rosen, L., Bailey, M., Becker, D., Culbert, T., McClafferty, H., Sahler, O., Vohra, S., Liptak, G., Adams, R., Burke, R., Friedman, S., Houtrow, A., Kalichman, M., Kuo, D., Levy, S., Norwood, K., Turchi, R. & Wiley, S. (2012). Sensory Integration Therapies for Children With Developmental and Behavioral Disorders. *Pediatrics*. *129*(6). 1186–1189. [10.1542/peds.2012-0876](https://doi.org/10.1542/peds.2012-0876)
- Zoenen, D., & Delvenne, V. (2018). Treatment of sensory information in neurodevelopmental disorders. *Revue Medicale de Bruxelles*, *39*(1), 29-34. <https://doi.org/10.30637/2018.17-073>

Exploration neurodéveloppementale de la prédiction somatosensorielle chez l'enfant d'âge préscolaire et le nouveau-né prématuré

Résumé

La prédiction sensorielle (PS) est l'anticipation par le cerveau des stimuli à venir sur la base des entrées sensorielles passées. Elle permet l'optimisation des ressources cognitives grâce à des mécanismes de régulation tels que la suppression par répétition (SR). L'altération des capacités de PS pourrait jouer un rôle dans l'émergence des troubles neurodéveloppementaux (TND), en particulier chez les nourrissons nés prématurément, qui sont à risque de développer de tels troubles. Dans une première étude, nous mettons en évidence la PS et la SR chez des enfants de deux et quatre ans en potentiels évoqués EEG lors d'un protocole *oddball*-omission tactile. Contrairement aux réponses somatosensorielles qui sont toutes présentes dès 2 ans, le traitement de la déviance temporelle par le cortex frontocentral n'est visible qu'à quatre ans chez les enfants typiques, corrélé avec le développement exécutif. Ce traitement de plus haut niveau de la déviance est absent chez les enfants de quatre ans à risque de TND. Dans une seconde étude, nous mettons en évidence une SR chez des nouveau-nés prématurés avec un protocole similaire, mais seuls ceux nés après 32 semaines d'âge gestationnel (AG) présentent des réponses cérébrales à des stimuli déviants. La sévérité de la prématurité a un effet sur l'amplitude de la SR et de la réponse à la déviance. Ce travail soutient la proposition que la prédiction sensorielle dans la modalité tactile pourrait être un marqueur précoce des TND.

Mots-clés : prédiction sensorielle, suppression par répétition, tactile, EEG, âge préscolaire, prématurité

Abstract

Sensory prediction (SP) is the brain's anticipation of forthcoming stimuli based on previous sensory inputs. It optimizes cognitive resources through regulatory mechanisms such as repetition suppression (RS). The alteration of SP may play a role in the emergence of neurodevelopmental disorders (ND), particularly in infants born prematurely who are at risk of developing such disorders. In a first study, we show SP and RS in two- and four-year-old children using EEG evoked potentials during a tactile *oddball*-omission protocol. Unlike somatosensory responses which are all present by the age of two, the processing of temporal deviance by the frontocentral cortex is only evident at four years of age in typical children, correlated with executive development. This higher-level processing of the deviance is absent in four-year-olds at risk of ND. In a second study, we demonstrate RS in premature neonates using a similar protocol, but only those born after 32 weeks of gestational age exhibit cerebral responses to deviant stimuli. The severity of prematurity has an impact on the amplitude of RS and on the response to deviance. This work supports the proposition that sensory prediction in the tactile modality could be an early marker of ND.

Key-words: sensory prediction, repetition suppression, EEG, tactile, preschooler, prematurity