HAL
open science

Une nouvelle approche de l'autisme: des désordres de la communication neuronale aux désordres de la communication humaine

Bruno Gepner

To cite this version:

Bruno Gepner. Une nouvelle approche de l'autisme: des désordres de la communication neuronale aux désordres de la communication humaine. Interactions, 2008, 1 (1), pp.1-26. hal-00483956

HAL Id: hal-00483956

https://hal.science/hal-00483956v1

Submitted on 17 May 2010

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.

Interactions, vol. 1, n° 1 (2008)

Une nouvelle approche de l'autisme : des désordres de la communication neuronale aux désordres de la communication humaine

Bruno Gepner

Service de psychiatrie infanto-juvénile, Hôpital Montperrin &,
Université de Provence (Aix-Marseille 1)
Laboratoire Parole et Langage, CNRS, UMR 6057
mailto:bruno.gepner@up.univ-aix.fr

Résumé

Dans cet article, nous proposons un scénario de la genèse des désordres du spectre autistique (DSA). Nous présentons ce scénario en partant du comportement et en remontant vers les gènes, selon une démarche de clinicien-chercheur. Pour ce faire, nous rappelons d'abord notre triple approche clinique, expérimentale et théorique de l'autisme dite de « Malvoyance de l'E-Motion et autres désordres du traitement temporospatial des flux sensoriels », selon laquelle certains enfants ayant des désordres de la constellation autistique présentent depuis le début de leur vie des difficultés à traiter en ligne les événements du monde environnemental et à produire en temps réel des ajustements sensorimoteurs et moteurs. Le monde environnemental change trop vite pour être traité en temps réel par le cerveau des personnes autistes, ce qui génère leurs désordres communicatifs, cognitifs et imitatifs ainsi que leurs stratégies compensatoires et adaptatives. Nous montrons ensuite que ces troubles du traitement temporospatial sont sous-tendus par une dysconnectivité et dyssynchronie multisystème (DDM), c'est-à-dire des déficits ou excès de connectivité entre de multiples territoires neurofonctionnels, eux-mêmes en rapport avec des anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles. Pour finir, nous relions ces anomalies neuronales et synaptiques à leurs contreparties génétiques.

Mots-clés : Désordres du spectre de l'autisme, perception, mouvement, émotion, vitesse, traitement temporel, ralentissement, rééducation, imitation, synchronisation, connectivité, neurone, synapse, gènes.

Abstract

In this paper we draw the first lines of a novel gene-to-behaviour approach to Autism Spectrum Disorders (ASD). This approach is presented from behaviours and upstream to genes. We first present again our threefold -clinical, experimental and theoretical- approach to autism, the so-called E-Motion mis-sight and other temporospatial processing disorders. According to our view, subjects with ASD present from the beginning of their life different degrees of disability in processing sensory events online and in producing real-time sensory-motor adjustments and motor outputs. The environmental world is changing too fast to be processed on time by the autistic brain, leading to the primary communicative, cognitive and imitative disorders of persons with ASD, and to their secondary adaptive and compensatory strategies. Confirming this view, we present several results demonstrating that slowing down visual and auditory flows around individuals with ASD enhances their performance in imitation, verbal comprehension and facial expression recognition. Then we show that these temporospatial processing disorders are based on multisystem dissynchrony and disconnectivity (MDD), i.e., disorders in neuronal synchronization (hypo- and/or hypersynchronization) and functional connectivity (over- and/or under-connectivity) between multiple neurofunctional territories and pathways. We show that MDD is based itself on structural and functional abnormalities of the brain, and we finally relate these neuronal and synaptic abnormalities to their genetic counterparts.

Keywords: Autism spectrum disorders, motion, emotion, perception, speed, temporal processing, slowing down, rehabilitation, imitation, synchronization, connectivity, neuron, synapse, genes.

Gepner, Bruno (2008) Une nouvelle approche de l'autisme : des désordres de la communication neuronale aux désordres de la communication humaine, *Interactions*, vol. 1, n° 1.

1. Introduction

L'autisme et les désordres apparentés de la constellation autistique sont des syndromes comportementaux incluant des altérations de la communication verbale et émotionnelle et des interactions sociales, et des intérêts et activités restreints et stéréotypés, débutant avant 30 mois (Who, 1992 ; Apa, 2000), et dont les conséquences handicapantes sur le plan social sont généralement durables tout au long de la vie. Il est également admis que ces désordres ont une prévalence d'environ 0,6% (Fombonne, 2002), et constituent ainsi un problème majeur de santé publique dans le monde entier.

En dépit d'un consensus international pour considérer ces syndromes comme l'expression phénotypique d'altérations plus ou moins précoces du système nerveux central, de nombreuses questions demeurent quant à l'étiopathologie et la physiopathogénie de ces affections, et leurs traitements sont décevants car ils manquent de spécificité (Volkmar & Pauls, 2003 ; Tardif & Gepner, 2003).

Comme nous l'avons déjà souligné ailleurs (Gepner, 2005 ; 2006), l'énigme de l'autisme elle-même persiste pour plusieurs raisons, dont certaines sont brièvement résumées ici. Il n'y a pas UN autisme, mais une constellation de troubles neurodéveloppementaux complexes et relativement hétérogènes appelés troubles envahissants du développement ou désordres du spectre de l'autisme (Rapin, 2002), situés le long d'un continuum (Grandin, 1995). Il n'y a pas UNE cause de l'autisme, mais une multiplicité de facteurs de risque génétiques, épigénétiques et environnementaux (pré-, péri- ou post-nataux) en proportion variable (Gepner & Soulayrol, 1994 ; Persico & Bourgeron, 2006). Il n'y a pas UN mécanisme des DSA, mais de nombreux mécanismes physiopathogéniques complexes impliquant différents niveaux d'organisation, de complexité et d'intégration croissantes (neurobiologique, neurophysiologique, neuropsychologique), et affectant de nombreux systèmes neurofonctionnels enchevêtrés et interconnectés (Waterhouse *et al.*, 1996 ; Gepner, 2006). Il n'y a pas UN désordre autistique isolé, mais différents désordres neuro-développementaux comorbides associés aux DSA (retard mental, épilepsie), de même qu'il existe des recouvrements cliniques et nosographiques entre les désordres autistiques et d'autres troubles neuro-développementaux ou neuropsychiques, comme le déficit attentionnel avec ou sans hyperactivité, les syndromes dys- (dysphasie, dyslexie, dyspraxie…), ou encore les troubles obsessifs-compulsifs (Volkmar et Pauls, 2003 ; Tardif et Gepner, 2003). Enfin, il n'existe pas UN profil psychologique typique de l'autisme, mais des réactions émotionnelles et psychologiques variées (dépression, anxiété, panique, colère, inhibition, détresse…) qui influencent et colorent le caractère, la personnalité et les comportements de telle personne avec autisme dans telle ou telle voie (Gepner, 2006 ; Gepner & Tardif, 2006).

De nouvelles avancées dans la compréhension et le traitement de ces affections complexes pourront émerger d'un approfondissement de chaque niveau d'organisation du Système Nerveux Central (génétique et épigénétique, neurobiologique, neurophysiologique, neuropsychologique), mais aussi indubitablement d'interactions entre ces différents niveaux. Dans cet article, nous confrontons et combinons les données issues de plusieurs disciplines, à savoir la génétique, la neuropathologie, la neurophysiologie, la neuroimagerie et les sciences cognitives, et nous proposons un scénario développemental reliant les comportements aux gènes. Le but de cet article est de donner une description globale de quelques cascades maldéveloppementales reliant des anomalies génétiques à leurs conséquences cliniques dans les DSA. Nous remonterons ces cascades maldéveloppementales depuis les comportements observables jusqu'à leur contrepartie génétique.

2. Naissance d'un nouveau concept : la malvoyance de l'é-motion dans l'autisme

Plusieurs arguments provenant de l'observation clinique directe des enfants autistes, de l'observation des films familiaux et de la psychopathologie développementale, de témoignages de personnes autistes dites de haut niveau, ou encore de la neuropsychologie adulte et de recherches expérimentales en neuropsychologie cognitive, nous ont conduit à supposer que certains enfants autistes pourraient souffrir de désordres de la perception visuelle du mouvement, qu'il s'agisse des mouvements physiques environnementaux, ou des mouvements biologiques humains (faciaux et corporels) notamment ceux ayant une connotation émotionnelle. Nous avons appelé ce désordre de l'intégration du mouvement la Malvoyance du mouvement (Gepner, 2001, 2005) et plus récemment la Malvoyance de l'É-Motion (Gepner, Lainé & Tardif, 2005 ; Gepner & Tardif, 2006 ; Gepner, 2006).

2.1. Observations cliniques

Ce qui fascine ou perturbe quasiment tout un chacun lors de sa première rencontre avec une personne autiste est le contraste entre sa présence physique et sa relative absence psychique. En l'observant attentivement, on découvre rapidement que le monde dans lequel elle vit est à l'évidence différent du nôtre. Quelle que soit notre grille d'interprétation, on en vient en effet à penser qu'elle ressent, traite et interprète le monde différemment de nous. Un être montrant des comportements si particuliers ne peut pas être comme nous…Quelquefois, avec certains adultes ayant un syndrome d'Asperger, ou avec des parents d'une personne autiste, on ressent ces différences subtiles entre eux et nous dans les domaines du langage facial, du langage des yeux, de l'empathie, de l'expression émotionnelle ou du contact social.

Mais où se situe exactement la différence ? Qui sont ces personnes autistes, comment (dys)-fonctionnent-elles ? Depuis la description princeps de Kanner (1943), cette question est encore passionnément débattue. Kanner avait noté chez onze enfants des particularités comportementales qui sont directement ou indirectement en rapport avec le mouvement (mouvement perçu, ou action motrice), et avec des altérations du traitement du monde dynamique ou statique, qu'il s'agisse de l'évitement du regard ou du visage ; de l'attraction ou de l'aversion pour les objets mouvants, tournants ou roulants ; de l'attraction pour les détails des objets, les puzzles ; de la maladresse motrice, des désordres sensorimoteurs (oculomanuels, oculomoteurs, imitatifs) ; des stéréotypies manuelles, gestuelles et posturales…certaines d'entre elles pouvant avoir une visée compensatoire ou adaptative.

Tous ces symptômes plaident en faveur d'une possible dissociation entre la vision du monde statique et la vision du monde dynamique, avec un déficit de la perception et de l'intégration sensorimotrice du mouvement, et une vision du statique exacerbée ou hypertrophiée (Gepner, 2001), ainsi qu'un découplage sensori-moteur (Gepner & Mestre, 2002a). Il y a 40 ans déjà, Ornitz et Ritvo (1968) avaient examiné avec précision l'inconstance perceptive des enfants autistes et suggéré l'existence d'un déficit de l'intégration sensorimotrice.

2.2. Psychopathologie développementale

Étant donné que le mouvement physique et biologique est ubiquitaire depuis la naissance, et qu'il est crucial pour le développement de l'imagerie motrice, de la posture, de la marche et de l'activité motrice, ainsi que pour le développement de l'imitation et des interactions verbales et émotionnelles (Gepner, 2001 pour une revue), il n'est pas très difficile d'imaginer les différentes conséquences de désordres précoces du traitement du mouvement sur le développement d'un bébé.

Depuis une vingtaine d'années en effet, plusieurs équipes ont utilisé l'analyse rétrospective des films familiaux pris au domicile par les parents d'un bébé dont ils apprendront par la suite qu'il présente un syndrome autistique, pour la recherche des signes les plus précoces d'autisme (Sauvage, 1988 ; Teitelbaum *et al.*, 1998). Ces signes concernent les domaines perceptif, sensorimoteur, langagier et interactif chez des bébés de 0 à 24 mois.

Parmi les principaux signes autistiques précoces relevés dans l'analyse des films familiaux, certains sont en rapport avec un possible désordre de la perception visuelle ou de l'intégration visuo-motrice du mouvement. Ainsi, dès ses premières semaines de vie, le bébé à risque autistique peut présenter des anomalies du regard, du contact oculaire, et de la poursuite oculaire des objets ou personnes en mouvement. Dans le domaine moteur, le bébé autiste peut présenter des troubles d'ajustement postural (il est trop mou, ou trop raide). Jusqu'à 3 mois, les anomalies du regard persistent et le bébé autiste peut montrer plus nettement un défaut d'attention aux personnes, ainsi qu'un défaut de sourires et d'expressions faciales. Sur le plan de l'activité motrice, il est soit particulièrement sage, soit trop agité. Jusqu'à 6 mois, le défaut de contact visuel peut persister, avec un regard « vide », et parfois un strabisme. Ses expressions faciales sont pauvres. Il peut commencer à montrer un intérêt atypique pour ses mains, les détails, les formes statiques, avec en revanche un moindre intérêt pour les jouets en mouvement. Sur le plan moteur, il peut présenter une absence ou un retard d'attitude anticipatrice, une absence ou un défaut d'ajustement postural (poupée de chiffon ou raideur excessive), un retard d'acquisition de la station assise. Dans le second semestre, le bébé autiste peut donner une impression de cécité ; son expression faciale est appauvrie, il n'imite pas, ou il imite peu et de façon déviante, les mimiques de son partenaire d'interaction. Il montre peu ou pas d'intérêt pour les personnes, il commence à s'isoler, se retirer de l'échange social et affectif. Parallèlement, il continue à développer des

comportements inhabituels d'auto-stimulation sensorielle (visuelle ou proprioceptive), de type balancements, jeux de doigts ou de mains devant les yeux. Sur le plan moteur, il peut présenter un retard d'acquisition de la station debout. Dans la seconde année, le tableau autistique se complète par un défaut d'attention visuelle (regard périphérique, furtif) et d'attention conjointe, un défaut de contact avec les personnes (retrait, interactions pauvres), et par des intérêts particuliers pour les sources lumineuses, les reflets, les ombres, le vent dans les arbres… Sur le plan moteur, peuvent apparaître des défauts de coordination oculo-manuelle et d'exploration de l'espace, un retard d'acquisition de la marche, ainsi que des mouvements stéréotypés (battements des mains, balancements, tournoiements, Leary et Hill, 1996 pour une revue).

Ce survol rapide de la progression des signes autistiques précoces montre plusieurs choses d'importance pour notre propos : tout d'abord, les premiers signes qui apparaissent au cours de la vie d'un bébé à risque autistique concernent son développement visuel, avec probable dissociation entre sa vision du mouvement (atypique, aversive) et sa vision des formes statiques, normale voire surdéveloppée (avec attraction pour les détails, retrouvée plus tard chez des enfants et adultes, y compris ceux ayant un haut niveau de fonctionnement (Frith, 1989 ; Happé, 1999 ; Mottron, 2004). Ces premiers signes affectent aussi son développement visuo-posturo-moteur (défaut d'ajustement postural et d'anticipation motrice, dont on sait qu'il est fortement lié à un bon fonctionnement de la proprioception visuelle, c'est-à-dire intégrant les événements visuels dynamiques environnementaux dans le corps propre). Deuxièmement, parallèlement à un tableau déficitaire marqué par le retard de développement (que l'on pourrait nommer « signes négatifs », par analogie avec les signes négatifs de la schizophrénie), apparaissent des comportements visuels et visuo-moteurs atypiques (auto-stimulation sensorielle), évoquant une déviance de la trajectoire développementale, que l'on pourrait nommer « signes productifs » et qui, pour certains d'entre eux, pourraient avoir une fonction adaptative ou compensatoire. Troisièmement, il est possible de voir la progression des signes autistiques comme une succession de cascades « maldéveloppementales », où des comportements visuels altérés déforment secondairement les échanges visuels, posturo-moteurs, mais aussi communicatifs et sociaux entre l'enfant autiste et son environnement humain et non-humain (Gepner, 2001 ; 2004 ; 2005 ; voir aussi figure 1 ci-dessous). Enfin, il manque dans cette description des signes autistiques précoces tous les éléments relatifs au domaine auditif, qui contribuent aussi aux désordres du développement du langage, et dont nous reparlerons plus loin (voir § 4 et figure 1).

2.3. Témoignages d'adultes autistes célèbres

Nous avons à plusieurs reprises rapporté les propos édifiants d'adultes autistes célèbres concernant les particularités de leur monde visuel, qui sont directement en rapport avec le mouvement visuel, la vitesse des changements du monde environnant, ou encore des stratégies de compensation de leurs désordres perceptifs.

Donna Williams, écrit dans *Nobody nowhere* (1992) :

> *« Le changement perpétuel qu'il fallait affronter partout ne me donnait jamais le temps de me préparer. C'est pourquoi j'éprouvais tant de plaisir à faire et refaire toujours les mêmes choses. (…) J'ai toujours aimé l'aphorisme "Arrêtez le monde, je veux descendre !" Est-ce pour avoir été absorbée dans les taches et les "étoiles" au moment précis où les autres enfants s'ouvrent au monde extérieur que je suis restée sur le bord de la route ? Toujours est-il que la tension qu'exigeait la nécessité d'attraper les choses au vol pour se les assimiler fut le plus souvent trop forte pour moi. Il me fallut trouver un biais pour ralentir les choses afin de m'accorder le temps de négocier avec elles. (...) L'un des procédés qui me permettaient de ralentir le monde consistait soit à cligner des yeux, soit encore à éteindre et allumer alternativement la lumière rapidement. Si vous cligniez des yeux vraiment vite, vous pouviez voir les gens sautiller comme dans les vieux films ; vous obteniez le même effet qu'avec un stroboscope, mais sans avoir besoin de manipuler quoi que ce soit... ».*

Le point important du langage du corps de Donna Williams est sa difficulté à capter les changements incessants du monde environnant, l'insécurité et l'angoisse physique et psychique qui en découlent, et les stratégies comportementales qu'elle invente pour ralentir voire figer le monde afin de mieux s'y préparer, mieux le capter, et le rendre ainsi plus rassurant.

Temple Grandin écrit dans *Thinking in pictures and other reports from my life with autism* (1995) :

> *« Il se pourrait que les problèmes de contact oculaire rencontrés par les autistes résultent en partie d'une incapacité à supporter le mouvement des yeux d'un interlocuteur. Un autiste a raconté qu'il lui était difficile de regarder les yeux de quelqu'un parce qu'ils n'étaient jamais immobiles ». Plus loin, elle écrit : « La formation d'images altérées explique peut-être la préférence de certains autistes pour la vision périphérique. Il est possible que ceux-ci reçoivent des informations plus fiables quand ils regardent du coin de l'oeil... Une personne autiste a raconté qu'elle voyait mieux en regardant de côté et qu'elle ne voyait pas les choses en les regardant directement… Les déficiences mineures du traitement des informations visuelles renforçaient mon attirance pour certains stimuli (j'adorais regarder les portes coulissantes des supermarchés ou des aéroports), qui auraient effrayé ou fait fuir un autre enfant atteint d'anomalies plus sévères ».*

Temple Grandin suggère elle aussi une stratégie de compensation de problèmes visuels possiblement liés à l'hypersensibilité au flux visuel rapide. La vision périphérique utilisée seule permettrait de minimiser l'excitation fovéale, de débarrasser les informations sur le mouvement des autres informations visuelles 'parasites', du bruit visuel. Comme porte-parole de ses « semblables », Temple Grandin souligne également les comportements visuels particuliers des personnes autistes comme un continuum partant de l'aversion à l'attraction pour le mouvement, selon le degré du désordre de traitement sensoriel.

2.4. Neuropsychologie adulte

Nous avons également rapporté à plusieurs reprises cette extraordinaire étude de cas neuropsychologique adulte de Zihl, von Cramon et Mai (1983), dont l'intérêt est de nous montrer les conséquences d'une anomalie brutale de la perception visuelle du mouvement chez une adulte jusque là indemne de toute difficulté. Ces auteurs rapportent en effet le cas d'une femme de 43 ans qui, à la suite d'une hémorragie cérébrale postérieure bilatérale, a présenté des troubles importants de la vision du mouvement dans les trois dimensions de l'espace. Elle percevait par exemple le flux du thé ou du café versé dans une tasse comme un solide gelé. De plus elle n'arrivait pas à s'arrêter de verser le liquide dans la tasse au bon moment car elle était incapable de voir le niveau du liquide monter. Cette patiente se plaignait aussi de ne pas arriver à suivre un dialogue parce qu'elle était incapable de capter les mouvements du visage et spécialement ceux des lèvres. S'il se trouvait plus de deux personnes dans une pièce, elle se sentait en insécurité, et quittait le plus souvent immédiatement la pièce : « les personnes se trouvaient soudain ici ou là, mais je ne les voyais pas se déplacer ». Cette patiente était confrontée au même problème dans les rues, mais à un degré bien plus marqué, si bien qu'elle s'était mise à les éviter. En effet, alors qu'elle identifiait bien les voitures, elle ne pouvait pas traverser la rue en raison de son incapacité à évaluer leur vitesse. « Quand je vois la voiture, elle semble loin. Puis quand je veux traverser la rue, soudain la voiture est tout près ».

Cette étude neuropsychologique remarquable nous permet de mesurer l'ampleur des conséquences, sur les comportements perceptifs, visuo-moteurs, communicatifs et sociaux, d'un trouble pourtant électif de la perception du mouvement survenant brutalement chez une adulte jusque là indemne de toute difficulté. Cette patiente présentait en effet des altérations de la perception de la gestualité faciale (dont les mouvements labiaux), une maladresse visuo-motrice, une appréhension des lieux animés (rues, pièces où il y a plus de deux personnes) et de grandes difficultés dans les interactions sociales, au point qu'elle les évitait le plus possible. Cette étude de cas peut dès lors nous aider à imaginer les différentes conséquences développementales d'un trouble qui affecterait la vision du mouvement chez un nourrisson ou un jeune enfant.

2.5. Recherche en neuropsychologie cognitive : la question du traitement des visages

Le dernier aspect qui nous a incité à rechercher des anomalies de la perception visuelle du mouvement est fondé sur nos recherches antérieures sur la reconnaissance des visages chez les enfants autistes. Dans la mesure où le visage humain est la première et la plus puissante source d'informations médiatisant la communication verbale et émotionnelle et les interactions sociales, il n'est pas surprenant que le traitement des visages ait été souvent et régulièrement étudié dans la population autistique dans les trente dernières années (Dawson *et al.*, 2005, pour une revue). En effet, un nombre croissant d'études en neuropsychologie cognitive a démontré que les personnes souffrant d'autisme traitent généralement les différents aspects des visages d'une manière différente de celle des personnes ordinaires ou présentant un retard mental. Des particularités ont été repérées dans le traitement de l'identité des visages (Langdell, 1978 ; Davies *et al.*,

1994 ; Deruelle *et al.* ; 2004) et de l'expression faciale émotionnelle (Hobson *et al.*, 1988), dans la lecture sur les lèvres (de Gelder *et al.*, 1991) et la détection ou l'interprétation de la direction du regard (Gepner *et al.*, 1996 ; Baron-Cohen *et al.*, 1995). De récentes études en IRM fonctionnelle ont confirmé ces particularités chez les sujets avec autisme de haut niveau ou syndrome d'Asperger (Critchley *et al.*, 2000 ; Schultz *et al.*, 2000 ; Hadjikhani *et al.*, 2004).

Suivant cette ligne d'exploration neuropsychologique, une importante question a été de savoir si le traitement de chaque aspect des visages était affecté séparément ou s'il reposait sur un trouble plus général et basique de traitement de l'environnement physique ou social. Pour répondre à cette question, nous avons mené une étude sur le traitement de 4 aspects des visages (l'identité faciale, l'émotion faciale, la direction du regard, le langage des lèvres), auprès d'enfants et adolescents autistes (Gepner *et al.*, 1996). Cette étude a montré que les aspects des visages les plus difficiles à traiter étaient en rapport avec la configuration des visages, l'association visuo-auditive (comme déjà démontré par Martineau *et al.*, (1992) avec des stimuli audio-visuels simples), et surtout avec la dynamique faciale impliquée dans les mimiques faciales émotionnelles et dans le mouvement des yeux et des lèvres.

L'ensemble de ces arguments nous a conduit à nous intéresser de près à cette question de la perception du mouvement dans l'autisme, qu'il s'agisse des mouvements physiques environnementaux ou des mouvements humains, car cette question semblait féconde d'un point de vue clinique, et prometteuse d'un point de vue expérimental et rééducatif.

3. Recherches passées et actuelles sur le traitement du mouvement physique et biologique

Nous résumerons dans ce paragraphe la littérature scientifique (notamment nos propres travaux) visant à attester directement des désordres de la perception visuelle et de l'intégration visuo-motrice du mouvement dans l'autisme. Nous le ferons brièvement puisque d'une part cette littérature est assez technique, et que d'autre part, nous l'avons déjà présentée de manière assez détaillée récemment (Gepner, 2006).

3.1. Traitement du mouvement physique

Comme Milne *et al.* (2005) le soulignent dans leur revue de la littérature sur ce sujet, notre groupe a été le premier il y a plus de 10 ans à se pencher sur la manière dont les enfants autistes perçoivent les mouvements et les intègrent dans leur corps propre.

Nous avons ainsi montré que des enfants autistes d'un niveau global pauvre ont une très faible réactivité posturale à la vision d'un mouvement ambiant, ce qui signifie chez eux une moindre dépendance posturale au mouvement visuel que chez des enfants ordinaires qui montrent quant à eux un véritable asservissement postural au mouvement visuel ambiant (Gepner *et al.*, 1995). En effet, la vision est une source d'information importante pour le contrôle postural (Lee & Aronson, 1974 ; Gibson, 1979), et de nombreuses études ont montré que de jeunes enfants réagissent posturalement au mouvement de leur environnement dès qu'ils tiennent debout sans aide (Butterworth & Hicks, 1977) et même avant cela (Jouen, 1988).

Puis nous avons précisé que le même type d'enfants autistes ayant un niveau global pauvre et des anomalies posturo-motrices importantes montrent une certaine réactivité posturale au mouvement ambiant lorsque celui-ci est lent, mais que ces enfants ne réagissent plus posturalement lorsque le mouvement environnant s'accélère, comme si, à partir d'un certain seuil de vitesse, les enfants autistes décrochaient par rapport au mouvement environnant, ce qu'on nomme découplage visuo-postural (Gepner et Mestre, 2002a). Dans cette même étude, nous avons montré que des enfants avec syndrome d'Asperger (le plus léger des syndromes autistiques, sans retard verbal ni cognitif majeurs) montraient quant à eux une sorte de sur-couplage visuo-postural au mouvement environnant, par rapport aux enfants ordinaires, comme si leur appareil visuo-postural fonctionnait en sur-régime ou sur-compensation. Nous suggérions ainsi l'existence d'une corrélation entre l'intensité d'un syndrome autistique chez un enfant et le degré de ses difficultés visuo-posturales en réponse au mouvement ambiant. Comme l'écrit Grandin (1995), il existerait un parallèle entre le continuum des désordres du spectre autistique et le continuum des désordres perceptifs et sensori-moteurs.

Concernant la perception visuelle du mouvement en vision focale, nous avons montré que les enfants autistes avaient certaines capacités à comparer des vitesses de points sur ordinateur dans des gammes de vitesse lente

et pour des trajets linéaires, et que plus les vitesses des points étaient élevées et/ou que leur trajet était complexe et imprévisible, plus leurs performances chutaient (Gepner, 1997).

Bertone *et al.* (2003) ont montré que des enfants autistes de haut niveau de fonctionnement présentent un déficit de la détection de la direction de mouvements transversaux, radiaires, ou de rotation de second ordre, résultat qui confirme une limitation de la perception visuelle du mouvement dans l'autisme, y compris dans l'autisme sans retard mental.

Au moins quatre études ont montré que des enfants autistes de niveau variable ont une moindre réactivité visuo-oculomotrice en réponse à des mouvements de points sur un écran de grande dimension (Spencer et al, 2000 ; Milne *et al.*, 2002 ; Pellicano *et al.*, 2005), c'est-à-dire une moindre capacité à extraire un mouvement global dans un stimulus bruité, et ce d'autant plus que les vitesses des points sont élevées (Mestre *et al.*, 2002). En d'autres termes, les enfants autistes auraient un déficit de l'intégration spatio-temporelle de points singuliers dans un ensemble de points animés d'un mouvement cohérent. Ces études confirment avec un paradigme visuo-oculomoteur, les résultats obtenus avec le paradigme visuo-postural (Gepner *et al.*, 1995 ; Gepner et Mestre, 2002a) qui suggèrent l'existence d'un déficit de la vision du mouvement chez les enfants autistes. Ces résultats sont compatibles avec la préférence souvent rapportée des personnes autistes pour un traitement local au détriment d'une intégration globale de l'information, appelée déficit de cohérence centrale (Frith, 1989 ; Happé, 1999). D'autres études confirment un déficit des mouvements de poursuite visuelle y compris chez des individus autistes de haut niveau (Takarae *et al.*, 2004).

3.2. Traitement du mouvement biologique

Sur le plan des mouvements biologiques également, nous avons démarré une série d'études visant à évaluer l'influence du mouvement sur la reconnaissance des mimiques faciales chez de jeunes enfants autistes. Nous voulions notamment savoir dans quelle mesure, en lui présentant lentement des expressions faciales (à contenu émotionnel ou non), on ne pourrait pas fournir à l'enfant autiste les moyens d'extraire une information qu'il semble avoir du mal à extraire à partir de mouvements plus rapides (cf. par exemple les descriptions auto-biographiques de Williams, 1992). Les résultats d'une première étude (Gepner, Deruelle, Grynfeltt, 2001), montrent que les enfants autistes reconnaissent des mimiques faciales aussi bien que des enfants normaux plus jeunes, et qu'ils ont donc une aptitude à percevoir des mouvements faciaux présentés lentement sur vidéo, ou à tout le moins une aptitude à extraire une information faciale pertinente d'une séquence dynamique lente. Autrement dit, le mouvement lent semble offrir aux enfants autistes la possibilité d'extraire une information que, ni la présentation statique (les enfants autistes échouent généralement dans le même type de tâches présentées sur photographies), ni le mouvement trop rapide de la vie quotidienne, ne leur permettent d'extraire efficacement. Il n'est pas impossible que la présentation dynamique lente, par la modification discrète des relations spatiales entre les éléments du visage qu'elle suppose, sollicite moins le traitement visuel focal contraignant chez les enfants autistes (Frith, 1989 ; Happé, 1999), et sollicite davantage chez eux un traitement configural du pattern (c'est-à-dire un mode de traitement plus efficace pour reconnaître les visages d'un coup d'œil).

Blake, Turner, Smoski *et al.* (2003) ont également montré que des enfants autistes présentent un déficit de la reconnaissance d'activités humaines comme courir, marcher, sauter…, présentées à partir de points lumineux animés, et ils en déduisent également un trouble de la vision des mouvements biologiques dans l'autisme.

Dans une étude récente, nous avons repris le paradigme de présentation dynamique des mimiques faciales émotionnelles et non-émotionnelles, mais en utilisant trois vitesses de présentation des mimiques (vitesse normale, vitesse lente, vitesse très lente), et en étudiant l'influence de la sonorisation de ces mimiques (Tardif, Lainé, Rodriguez & Gepner, 2007) sur leur reconnaissance par des enfants autistes. Nos résultats confirment d'une part que les enfants autistes reconnaissent mieux les mimiques faciales quand celles-ci sont ralenties, d'autre part que le ralentissement de ces mimiques et de leurs sons correspondants induisent chez eux davantage d'imitation faciale et vocale que chez les enfants ordinaires, et enfin que parmi l'ensemble des enfants autistes, ceux qui présentent le retard développemental le plus important et/ou le syndrome autistique le plus sévère, sont ceux qui bénéficient le plus du ralentissement des mimiques pour les identifier. Ainsi, premièrement, le degré de malvoyance du mouvement facial semble être corrélé au degré de sévérité du syndrome autistique. Deuxièmement, le ralentissement d'événements faciaux et vocaux améliore les capacités de reconnaissance et induit l'imitation des expressions faciales chez des enfants autistes.

Sur cette base, nous avons créé un logiciel de ralentissement simultané des mouvements faciaux et de la parole d'un interlocuteur, et nous en avons testé l'impact sur les capacités de compréhension verbale et d'imitation d'enfants et adolescents autistes, retardés mentaux, et témoins ordinaires. Nos premiers résultats montrent que la présentation ralentie de mouvements faciaux et corporels accroît l'imitation volontaire de ces mouvements par les enfants autistes (Lainé, Tardif, Rauzy, Gepner, sous presse). Etant donnée la documentation de ces 30 dernières années sur les retards ou déviances imitatives chez les enfants autistes, (Smith & Bryson, 1994 et Williams *et al.*, 2004, pour des revues), et ce depuis le tout début de leur vie (Zwaigenbaum *et al.*, 2005), et tout particulièrement dans le domaine de l'imitation des expressions faciales (Hertzig *et al.*, 1989 ; Loveland *et al.*, 1994 ; Rogers *et al.*, 2003), notre étude pourrait à l'avenir ouvrir de réelles perspectives rééducatives.

De la même manière, la compréhension de consignes verbales présentées visuellement et auditivement s'accroît chez ces mêmes enfants lorsque ces consignes sont présentées de manière ralentie (Lainé, Tardif, Gepner, 2008). Le ralentissement des événements faciaux et vocaux améliore les habiletés imitatives et cognitives des enfants autistes, en particulier ceux plus sévèrement atteints ou ayant les niveaux de développement plus bas. Ces résultats pourraient s'avérer extrêmement précieux dans une visée rééducative des troubles de la compréhension et de la communication verbales et émotionnelles chez les enfants autistes.

3.3. Une synthèse : la malvoyance de l'E-Motion

Nous pouvons déduire différents éléments de compréhension neuropsychologique de l'autisme à partir de ces résultats expérimentaux.

D'une part, les défauts de perception visuelle et d'intégration visuo-motrice du mouvement physique environnemental pourraient rendre compte de manière privilégiée des anomalies précoces dans le développement de l'ajustement visuo-postural et de la posturo-motricité.[1] D'autre part, les défauts perceptif visuel et d'intégration visuo-motrice des mouvements biologiques corporels, gestuels et faciaux, pourraient quant à eux rendre compte de leurs problèmes d'anticipation motrice, de lecture des visages, d'imitation faciale et corporelle, de communication verbale et émotionnelle et d'interaction socio-affective, qui apparaissent donc secondaires aux désordres perceptifs (Gepner, 2004 ; voir figure 1). La continuité étant co-substantielle au mouvement, ces défauts perceptifs et intégratifs du mouvement pourraient également expliquer les difficultés d'accès à la conscience de la continuité et de l'unité corporelle chez certains enfants autistes (Gepner, 2006). Le facteur vitesse du mouvement semble critique pour les enfants autistes : pour certains d'entre eux, hypersensibles au mouvement, plus la vitesse du mouvement augmente, plus le mouvement devient aversif ; pour d'autres, plus le mouvement est rapide, moins il est perçu, ce que nous avons résumé par le concept de déficit d'intégration du mouvement visuel rapide (Gepner et Mestre, 2002b) ; pour d'autres enfin qui, initialement, sont parfois mais pas toujours d'un meilleur niveau perceptivo-cognitif, il semble y avoir recherche de mouvements rapides, c'est-à-dire possibilité d'habituation et d'adaptation (Gepner, 2004).

---

[1] D'un point de vue neurophysiologique, ces anomalies perceptives visuelles et visuo-motrices impliquent au minimum i) la voie visuelle magnocellulaire, qui véhicule les informations sur le mouvement (analyse du flux visuel), la profondeur, les fréquences spatiales basses et la forme globale, depuis la rétine jusqu'au corps genouillé latéral puis au cortex visuel primaire (Livingstone & Hubel, 1988), ii) la voie visuelle dorsale, qui prolonge la voie visuelle magno-cellulaire en distribuant ensuite ces informations visuelles depuis V1 jusqu'aux différentes structures corticales et sous-corticales avec lesquelles elle établit de nombreuses connections, principalement les cortex temporal, pariétal, pré-frontal et frontal, le cervelet, les structures thalamiques mésencéphaliques et pontiques (Boisacq-Schepens et Crommelinck, 1994). Parmi ces connections, les voies visuo-cérébelleuses seraient particulièrement impliquées, dans la mesure où le cervelet traite spécifiquement la vitesse des informations visuelles dynamiques (Johnson et Ebner, 2000), et où le vermis cérébelleux dorsal (lobules VI et VII) est fréquemment retrouvé hypo- ou hyperplasique chez les sujets autistes (Courchesne et al., 1994a), avec possible perte du nombre de cellules de Purkinje (Courchesne, 1997), et enfin iii) les voies cérébello-prémotrices et cérebello-motrices (cérébello-préfrontales et frontales, qui sont responsables, avec les ganglions de la base, du contrôle et du réglage précis en temps réel des outputs moteurs (Doya, 2000), ainsi que les projections du cervelet sur les cortex pariétal et temporal qui participent à l'apprentissage moteur et cognitif (Middleton et Strick, 2000).

Pour rendre compte de ces anomalies perceptives et intégratives du mouvement physique et humain (notamment des mimiques faciales émotionnelles), nous avons proposé le concept de Malvoyance du mouvement, et plus récemment de Malvoyance de l'É-Motion dans les désordres de la constellation autistique (Gepner, 2006).

4. Autres arguments en faveur des désordres du traitement temporospatial des évènements multi sensoriels

Dans ce paragraphe, nous présentons de nouveaux arguments qui mettent en évidence que la Malvoyance du mouvement rapide, ou la Malvoyance de l'É-motion, est un exemple particulier, mais pas le seul, d'anomalies du traitement temporospatial des événements ou flux sensoriels dans l'autisme.

Afin d'explorer l'hypothèse du désordre du traitement temporospatial des événements multisensoriels dans l'autisme, nous avons testé, au sein d'un même groupe de 22 enfants et adolescents autistes, la capacité à extraire en temps réel une information pertinente au sein d'un stimulus bruité, dans trois types de tâches expérimentales : a) la réactivité oculo-motrice à un mouvement cohérent de points lumineux, à travers la mesure du nystagmus optocinétique ; b) la perception et la segmentation du flux verbal à travers la catégorisation de phonèmes simples et complexes ; c) la réactivité proprioceptive et l'anticipation motrice dans une tâche de délestage bimanuel, à travers la mesure d'indices électromyographique et cinématique. Les résultats de ce programme de recherche sont les suivants (Gepner et Massion (dirigé par), 2002) :

Comme mentionné plus haut (voir Mestre *et al.*, 2002), le groupe des enfants avec autisme a montré une très faible réactivité oculomotrice au mouvement cohérent et des seuils plus élevés de cohérence du mouvement (c'est-à-dire la nécessité d'un pourcentage plus élevé de points allant dans une direction donnée par rapport à l'ensemble des points) par rapport au groupe des enfants ordinaires du même âge, comme cela avait été montré précédemment (Spencer *et al.*, 2000 ; Milne *et al.*, 2002). Cette anomalie, qui suppose un défaut d'analyse temporelle rapide de stimuli visuels en mouvement inclus dans du bruit, est un argument fort en faveur d'une dégradation de l'intégration temporospatiale en modalité visuelle chez les enfants autistes.

Deuxièmement, le même groupe d'enfants autistes a montré un déficit de la catégorisation de certains phonèmes. En effet, comparés à des enfants témoins ordinaires qui catégorisent un phonème ambigu comme MNA (qui est constitué d'une superposition algorithmique de phonèmes MA et NA) en une réponse MA ou NA au hasard (avec environ 50% de MA et 50% de NA), les enfants autistes sur-catégorisent MNA en une réponse NA. Cette surcatégorisation anormale apparaît chez les enfants autistes quand les phonèmes sont présentés en vitesse normale, mais elle disparaît quand les phonèmes sont présentés en vitesse ralentie par deux. Ce défaut de catégorisation pourrait donc en partie être dû à une difficulté à traiter le flux verbal rapide, et donc à un défaut d'intégration temporelle dans la modalité auditive (Tardif *et al.*, 2002). Un désordre du traitement temporel analogue a été retrouvé il y a 30 ans chez des enfants ayant des troubles de développement du langage (dysphasie, dyslexie) par Tallal (1976) ; il a été relié à un défaut de fonctionnement du système visuel et/ou auditif magnocellulaire (Talcott *et al.*, 2000 ; Stein, 2001), et a également été amélioré par un ralentissement de la parole (Tallal *et al.*, 1996 ; Merzenich *et al.*, 1996 ; Habib *et al.*, 1999).

Enfin, il est apparu qu'un sous-groupe de ces mêmes enfants autistes présente un défaut d'anticipation motrice dans la tâche de délestage bi-manuel (Schmitz *et al.*, 2002), résultat qui confirme une étude précédente (Schmitz *et al.*, 2003). Cette tâche requiert le traitement temporel rapide des événements proprioceptifs, la constitution d'un modèle interne (c'est-à-dire d'une représentation interne du poids à délester), et l'ajustement temporel précis des événements musculaires visant à compenser le délestage. Comparés aux enfants témoins ordinaires qui utilisent un mode de contrôle anticipatif pour stabiliser leur avant-bras lors du délestage de l'objet placé sur le poignet, les enfants autistes utilisent un mode de contrôle rétroactif (en feedback), ce qui se fait au prix d'un ralentissement du mouvement. En d'autres termes, les enfants autistes réagissent au lieu d'anticiper. Ce défaut d'anticipation et d'ajustement temporel précis du contrôle du mouvement pourrait en partie résulter d'une altération du traitement temporospatial des événements proprioceptifs initiaux, et ainsi d'un défaut d'intégration temporospatiale dans la modalité proprioceptive.

Globalement, ces résultats suggèrent fortement que les enfants autistes ont un défaut d'intégration temporospatiale des flux sensoriels nécessaire pour détecter et intégrer le mouvement visuel, coder et découper le langage, et programmer des ajustements posturaux. Pour résumer, le monde semble aller trop vite, ou changer trop vite pour au moins certaines personnes autistes. Cette approche unitaire des désordres autistiques pourrait rendre compte de l'évitement sensoriel des personnes autistes (quand le flux sensoriel est aversif), et secondairement de leur évitement social, mais aussi du découplage perception-action et de leur désaccordage sensorimoteur, de leur désordres de compréhension verbale et émotionnelle, et in fine de leurs anomalies de compréhension du monde physique et humain qui les entoure et de leur désaccordage social et affectif (voir figure 1).

Nous avons montré dans ce paragraphe que différents déficits affectant le traitement du mouvement visuel, des sons de la parole et des informations proprioceptives chez un même groupe d'enfants autistes (Gepner & Massion (dirigé par), 2002), pourraient être reliés à un déficit du traitement temporel des flux multisensoriels. De manière à prendre en compte l'ensemble des résultats neuropsychologiques précédents, nous avons appelé cette approche synthétique la « Malvoyance de l'E-Motion et autres désordres du traitement temporospatial des flux sensoriels ». Selon cette approche, les enfants autistes présentent plus ou moins de difficultés à percevoir en ligne les événements sensoriels environnementaux et à les intégrer en temps réel dans leur corps propre, ainsi qu'à produire à l'heure des ajustements posturaux et moteurs (voir Gepner, 2005 ; Gepner *et al.*, 2005 ; Gepner, 2006 ; et voir figure 1).

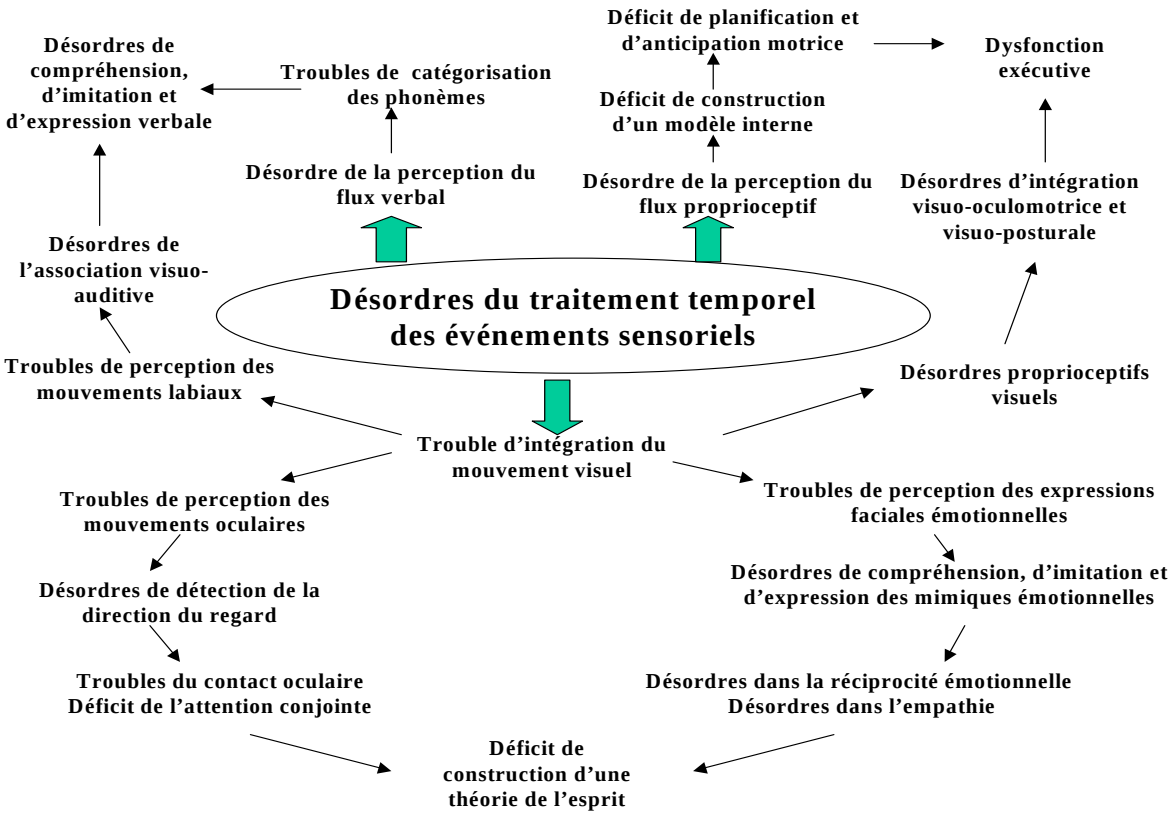

Figure 1. Schéma synthétique des cascades 'maldéveloppementales' secondaires à des désordres du traitement temporospatial des flux sensoriels dans l'autisme (repris de Gepner, 2005).

5. Des désordres du traitement temporospatial aux anomalies cérébrales structurales et fonctionnelles

5.1. Anomalies cérébrales fonctionnelles

À un niveau neurofonctionnel, nous avons précédemment proposé (Gepner et Massion (dirigé par), 2002) que cette anomalie du traitement temporospatial pourrait être liée à un défaut de codage temporel des

événements sensoriels et moteurs et de couplage sensorimoteur dans lequel le cervelet, véritable horloge du cerveau (Ito, 1984 ; Massion, 1993), jouerait un rôle crucial. La notion de codage désigne le message contenu dans la décharge des neurones. La notion de codage temporel suppose que les caractéristiques temporelles ou fréquentielles de la décharge neuronale contiennent des signaux pertinents pour le fonctionnement du système nerveux. Le terme de codage temporel peut présenter plusieurs sens. Au niveau des ensembles neuronaux, ce terme donne à la synchronisation dans le temps des décharges neuronales de plusieurs sous-systèmes neuro-fonctionnels, la propriété de constituer de facto une cohérence du monde par simultanéité (Berthoz, 1997).

Cette explication est compatible avec l'hypothèse du déficit de liaison temporelle dans l'autisme (Brock *et al.*, 2002), selon laquelle les individus autistiques souffriraient d'un déficit de la synchronisation des activités électriques à haute fréquence (activité γ)[2] entre des réseaux de neurones distants. Plus précisément, et selon l'hypothèse de Welsh *et al.* (2005), des perturbations dans la structure anatomique de l'olive inférieure, et donc dans la voie olivo-cérebelleuse, telles que découvertes dans l'autisme (Bailey *et al.*, 1998 ; Kemper & Bauman, 1993), empêcheraient les neurones de l'olive inférieure de se synchroniser électriquement et de générer une sortie rythmique cohérente, ce qui altérerait la capacité des personnes autistes à traiter des informations rapides, et provoquerait chez elles un ralentissement de leur traitement cognitif global. En suivant Welsh *et al.* (2005), et en s'appuyant sur de nombreuses données de la littérature sur la synchronisation neuronale dans le cerveau de l'animal et de l'homme (Varela *et al.*, 2001, pour une revue), une information sensorielle rapide (un flux sensoriel rapide) parviendrait trop rapidement au cerveau des personnes autistes pour être traité en temps réel, ce qui altérerait la décharge simultanée (la synchronisation) de neurones d'une même assemblée, et entraînerait une désorganisation, une désynchronisation et un ralentissement du traitement de l'information. Une synchronisation neuronale anormale dans un réseau neuronal au sein d'une modalité sensorielle entraînerait secondairement un désordre dans le couplage temporel entre des assemblées neuronales de différentes modalités sensorielles.

Dans une étude récente, cependant, et contrairement à leur propre prédiction, Brown *et al.* (2005) ont montré que des sujets autistes présentent une activité γ de synchronisation neuronale accrue lorsqu'ils doivent identifier la présence ou l'absence de formes illusoires de Kanisza.

Nous proposons donc que, selon le type de stimuli auquel elles sont exposées, les personnes autistes souffrent soit d'un défaut de synchronisation neuronale (ou désynchronisation neuronale) comme par exemple pour des stimuli dynamiques rapides ou des stimuli globaux incluant le contexte, soit au contraire d'un excès de synchronisation neuronale (ou hyper-synchronisation neuronale) pour des stimuli statiques ou locaux, des détails, des singularités. Dans la mesure où la synchronisation neuronale est un mécanisme neurobiologique crucial dans les processus attentionnels, perceptifs et cognitifs, ces désordres de la synchronisation seraient secondairement responsables des anomalies attentionnelles, perceptives et/ou cognitives, par défaut ou par excès, des personnes autistes. En effet, un certain nombre de fonctions cognitives comme le groupement perceptif, la sélection attentionnelle d'un stimulus et l'intégration sensorimotrice, qui impliquent normalement des réponses neuronales oscillatoires dans les bandes β et γ, sont affectées chez les personnes avec DSA (voir Uhlhaas & Singer, 2006).

Par ailleurs, l'hypersynchronisation pourrait apparaître au cours du développement comme un mécanisme neuropsychologique adaptatif destiné à compenser les effets d'une désynchronisation préalable, mais qui en quelque sorte dépasserait sa cible. En particulier, un phénomène d'hypersynchronisation au sein d'un réseau neuronal local puis entre des réseaux neuronaux distants, qui constitue le mécanisme d'épilepsie partielle et de généralisation, serait tout à fait compatible avec la très fréquente association entre l'autisme et l'épilepsie clinique ou infraclinique (Tuchman & Rapin, 2002 ; Hughes & Melyn, 2005).

---

[2] L'activité γ correspond à des rythmes électrophysiologiques de fréquence élevée (30-100 Hz). L'amplitude de l'oscillation gamma est corrélée à la taille de l'assemblée de neurones synchronisés, et au degré de précision de la synchronisation. L'activité gamma est un marqueur de la synchronisation des décharges neuronales de différents réseaux neuronaux locaux spécialisés, de l'intégration temporelle des informations multi-sensorielles. Elle est notamment un marqueur neurophysiologique de l'attention consciente, de la mémoire de travail, de l'appariement des concepts, de la décision lexicale, de la perception consciente d'une forme globale (Varela et al., 2001 pour une revue).

Pour rendre compte de ces phénomènes d'hypo- ou d'hyper-synchronisation neuronale au sein et/ou entre des réseaux neuronaux différents plus ou moins distants, nous proposons ainsi l'idée de dyssynchronie multisystème comme mécanisme neurobiologique fondamental des désordres de la constellation autistique. En particulier, dans le contexte de l'immersion dans le monde visuel, cette dyssynchronie multisystème empêcherait la synchronisation entre la voie visuelle magnocellulaire (Gepner & Mestre, 2002a ; Deruelle *et al.*, 2004), la voie visuelle dorsale (Spencer *et al.*, 2000 ; Pellicano *et al.*, 2005 ; Villalobos *et al.*, 2005), le cervelet (Courchesne, 1997), le système des neurones miroirs (Oberman *et al.*, 2005 ; Dapretto *et al.*, 2006), et le sillon temporal supérieur (Castelli *et al.*, 2002), puis, par effet tache d'huile ou boule de neige, elle s'étendrait éventuellement à d'autres réseaux neuronaux et voies neurofonctionnelles.

De plus, de nombreuses données issues de la physiologie humaine et animale (Varela *et al.*, 2001, pour une revue), de la psychophysiopathologie et des modèles neuromimétiques, ont montré l'étroite corrélation, l'interdépendance fonctionnelle voire l'équivalence entre synchronisation neuronale, rythmicité cérébrale et connectivité fonctionnelle (qui représente la corrélation spatiale par co-activation entre aires cérébrales). Autrement dit, la synchronisation est le mécanisme de la connectivité temporelle.

La contrepartie spatiale de cette dyssynchronie multisystème est donc une dysconnectivité multisystème (sous- et/ou sur-connectivité) au sein d'un réseau et/ou entre des réseaux neurofonctionnels multiples. Une sous-connectivité ou une sur-connectivité fonctionnelle dans le cerveau des individus autistes a été supposée depuis plusieurs années (Brock *et al.*, 2002 ; Courchesne & Pierce, 2005 ; Belmonte *et al.*, 2004). Par exemple, Courchesne & Pierce (2005) évoquent l'existence d'une surconnectivité locale associée à une sous-connectivité à distance chez les sujets autistes. Des études menées en IRM fonctionnelle depuis les années 2000 ont confirmé que la connectivité fonctionnelle (c'est-à-dire la modulation réciproque et la co-activation) entre des aires corticales ou entre des aires corticales et des zones sous-corticales était fréquemment altérée dans ces désordres (Wickelgren, 2005 ; Minshew & Williams, 2007 ; Geshwind & Levitt, 2007 pour des revues). Par exemple, la connectivité fonctionnelle a été retrouvée augmentée (Kennedy *et al.*, 2006) ou réduite (Cherkassky *et al.*, 2006) au repos, ainsi qu'au cours de différentes tâches cognitives telles que le traitement des visages (connectivité réduite pour Hadjikhani *et al.*, 2004 et Pierce *et al.*, 2004 ; réduite ou augmentée pour Wicker *et al.*, 2008), la coordination visuo-motrice (augmentée pour Mizuno *et al.*, 2006 et Turner *et al.*, 2006), le fonctionnement de la théorie de l'esprit (réduite pour Castelli *et al.*, 2002), des tâches de fonction exécutive (réduite pour Just *et al.*, 2007), la mémoire de travail (réduite pour Koshino *et al.*, 2005), la compréhension de phrases (réduite pour Just *et al.*, 2004) et la pensée en images (réduite pour Kana *et al.*, 2006).

5.2. Anomalies cérébrales structurales

Si l'on se tourne maintenant vers les anomalies cérébrales structurales, il existe tout d'abord quelques assez rares études post-mortem qui ont mis en évidence différentes altérations, telles que : 1) une taille neuronale réduite et une densité cellulaire accrue dans l'hippocampe, l'amygdale et le gyrus cingulaire (Bauman and Kemper, 1985), mais aussi dans le néocortex (Bailey *et al.*, 1998) ; 2) un nombre réduit de cellules de Purkinje dans le cervelet (Ritvo *et al.*, 1986) ; 3) une réduction de la complexité et de l'arborisation dendritique des neurones pyramidaux de l'hippocampe (Raymond *et al.*, 1996). De plus, de nombreuses observations révèlent que le cerveau des enfants autistes diffère de celui des adultes autistes (Bauman and Kemper, 2005). Plus récemment, des études de l'amygdale ont montré un pattern de croissance anormale avec une diminution globale du nombre de neurones (Schumann & Amaral, 2006). Enfin, Casanova *et al.* (2002) ont montré que les minicolonnes du cerveau des patients autistes étaient plus nombreuses, plus petites et moins compactes dans leur configuration cellulaire dans les régions frontales et temporales que celles des sujets contrôles.

La neuroimagerie anatomique de ces 20 dernières années a confirmé que plusieurs aires corticales et régions sous-corticales pouvaient être altérées chez les personnes avec DSA, principalement les cortex frontaux et temporaux, le cervelet (Courchesne *et al.*, 1994a), l'hippocampe et l'amygdale (Schumann *et al.*, 2004), mais aussi parfois le striatum et le thalamus (Haznedar *et al.*, 2006) et le corps calleux (Paul *et al.*, 2007) (voir Santangelo & Tsatsanis, 2005 pour une revue).

Chez les adultes, la matière grise est réduite dans différentes régions, notamment le cortex associatif, l'hippocampe et l'amygdale (e.g., Herbert *et al.*, 2003 ; Petropoulos *et al.*, 2006), mais elle peut être parfois

augmentée dans les cortex frontaux et temporaux (Hazlett *et al.*, 2006). Une étude utilisant la spectroscopie par résonance magnétique a révélé une réduction importante de l'intégrité neuronale de la matière grise et une dysfonction des neurones glutamatergiques corticaux et cérébelleux chez des sujets avec DSA (DeVito *et al.*, 2007).

D'autres études rapportent un élargissement du volume cérébrale global associé à un accroissement de la matière blanche sous-corticale dans tous les lobes mais plus particulièrment dans le lobe frontal (Herbert *et al.*, 2003, 2004). Mais des anomalies de l'intégrité structurale de la matière blanche avec diminution de la densité neuronale ont également été trouvées chez des enfants (Friedman *et al.*, 2006) mais aussi chez des adultes avec DSA (Keller *et al.*, 2007). De plus, des études en IRM réalisées chez de jeunes enfants autistes ont démontré l'existence d'une période de surcroissance cérébrale entre 2 ans et 4 ans ½, impliquant les matières grise et blanche, suivie ou non par un ralentissement voire un arrêt de croissance cérébrale (Courchesne *et al.*, 2001 ; Hazlett *et al.*, 2005 ; Courchesne *et al.*, 2007 for a review).

Toutes ces anomalies suggèrent que la physiopathologie des DSA implique de nombreux aspects de la construction du SNC, tels qu'une diminution de la mort neuronale (apoptose) et/ou une augmentation de la prolifération neuronale, une migration cellulaire altérée avec désordres de la cytoarchitectonique corticale et sous-corticale, une différenciation cellulaire anormale avec une réduction de la taille des neurones, une synaptogenèse altérée (Bauman and Kemper, 2005), mais aussi une activation astrogliale et microgliale et une neuroinflammation dans la matière grise et blanche (Vargas *et al.*, 2005).

6. Des anomalies cérébrales aux désordres génétiques

Des données provenant de nombreuses études familiales et sur les jumeaux ont montré de manière convaincante que les DSA sont parmi les plus héritables des désordres cérébraux complexes (Bacchelli and Maestrini, 2006). Dans la dernière décennie, plus de 100 gènes candidats pour l'autisme ont été analysés. Des données provenant d'analyse du génome entier dans des familles multiplex (dans laquelle il y a au moins deux cas d'autisme) indiquent clairement qu'au moins 10 gènes, et probablement beaucoup plus, interagissent pour causer les troubles autistiques (Risch *et al.*, 1999). Des anomalies cytogénétiques chez des individus autistes ont été retrouvées dans quasiment tous les chromosomes (Gillberg, 1998). Mais l'identité et le nombre précis de gènes impliqués restent incertains : l'implication claire d'un gène spécifique n'a pas été identifiée définitivement (Bacchelli and Maestrini, 2006).

Ce qui est actuellement admis est que les gènes candidats impliqués dans les DSA codent des protéines impliquées dans le développement cérébral. Des mutations affectant des gènes impliqués dans l'organisation neuronale et corticale, la formation des synapses, la neurotransmission et la neuromodulation (Muhle *et al.*, 2004) sont associées aux DSA.

6.1. Gènes impliqués dans l'organisation neuronale et corticale

La protéine Reelin, qui est codée par un gène situé sur une zone de translocation du chromosome 7q22, est potentiellement impliquée dans la migration neuronale (Fatemi, 2005) et la formation des couches corticales au cours du développement (Forster *et al.*, 2006), et des altérations de cette protéine peuvent affecter le développement cérébral et cérebelleux (Hong *et al.*, 2000). Des mutations du gène de la Reelin dans les DSA (Fatemi *et al.*, 2005) sont compatibles avec des défauts de migration cellulaire découverts dans l'autisme (Bailey *et al.* 1998), et les anomalies cellulaires au niveau du cervelet sont parmi les plus constamment retrouvées dans les DSA (Kemper and Bauman, 2005).

La famille des neurotrophines, qui incluent le nerve growth factor (NGF), le brain-derived neurotrophic factor (BDNF), et les neurotrophine-3 et neurotrophine-4 (Hallbook, 1999), constitue un ensemble de candidats intéressants dans la physiopathologie des DSA. En effet, leurs fonctions impliquent non seulement la régulation de la prolifération cellulaire et de la migration neuronale, mais aussi la modulation de la croissance axonale et dendritique et la formation des synapses (Huang & Reichardt, 2001), c'est-à-dire des étapes du neurodéveloppement qui sont fortement suspectées d'être anormales dans les DSA (cf. supra et infra). Des niveaux élevés de BDNF (Nelson *et al.*, 2001 ; Miyazaki *et al.*, 2004) et d'auto-anticorps anti-BDNF (Connoly *et al.*, 2006) ont été retrouvés dans le sang d'enfants avec DSA , mais aussi chez des enfants ayant un retard mental ou d'autres pathologies.

6.2. Gènes impliqués dans la formation des synapses

Les neuroligines sont des molécules d'adhésion cellulaire, localisées au niveau post-synaptique dans les synapses glutamatergiques (NLGN1, NLGN3 et NLGN4X/Y) ou GABAergiques (NLGN2). Des mutations dans les séquences codantes des NLGN3 et NLGN4 liées au chromosome X ont été identifiées chez des individus avec DSA et retard mental (Jamain *et al.*, 2003 ; Laumonnier *et al.*, 2004). Bien que ces mutations n'aient pas été retrouvées dans plusieurs autres études (Vincent *et al.*, 2004 ; Gauthier *et al.*, 2005), et qu'elles expliquent probablement moins d'1% des DSA (Persico & Bourgeron, 2006), elles éclairent le rôle crucial d'anomalies synaptiques dans les DSA : en effet, l'expression post-synaptique des neuroligines induit la formation de terminaisons axonales présynaptiques pleinement fonctionnelles. De plus, l'association des neuroligines avec des protéines d'échafaudage régule la balance glutamate-GABA (Chih *et al.*, 2005), qui est connue pour être altérée dans les réseaux neuronaux de 30 à 50% des patients avec DSA ayant une épilepsie clinique ou infra-clinique associée (Tuchman & Rapin, 2002 ; Hughes & Melyn, 2005).

Un autre gène, SHANK3, situé dans la région 22q13, a subi une délétion chez deux frères avec DSA et retard d'expression verbale (Durand *et al.*, 2007). Ce gène régule l'organisation structurale des épines dendritiques (Boeckers *et al.*, 2002) et est un partenaire important des neuroligines (Meyer *et al.*, 2004).

Enfin, l'Autism Genome Project Consortium (2007), qui a mené la plus grosse étude de linkage chez 1168 familles ayant au moins deux individus affectés par des DSA, a démontré une implication du chromosome 11p12-p13 et des neurexines (en particulier NRXN1) dans les DSA. Or les neurexines sont des molécules d'adhésion cellulaire pré-synaptique des synapses glutamatergiques et GABAergiques, et le complexe formé par neurexines-neuroligines est fondamentalement important pour la synaptogenèse des synapses glutamatergiques comme GABAergiques (Graf *et al.*, 2004 ; Varoqueaux *et al.*, 2006).

6.3. Gènes impliqués dans la neurotransmission et la neuromodulation

Plusieurs études ont montré que des gènes codant pour des récepteurs ou transporteurs de neurotransmetteurs pourraient être des facteurs de susceptibilité ou des modulateurs des phénotypes comportementaux des DSA, mais probablement pas des causes directes ou suffisantes de DSA.

Le gène impliqué dans la neurotransmission le plus étudié est le SLC6A4, qui code pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT). Des variants du gène SLC6A4 ont été retrouvés chez des individus atteints de DSA (Cook *et al.*, 1997) ou des membres de leur famille (Klauck *et al.*, 1997 ; Yirmiya *et al.*, 2001). Mais d'autres études n'ont retrouvé qu'une faible voire aucune association entre les DSA et des anomalies portant sur les variants du gène SLC6A4 (Maestrini *et al.*, 1999 ; Persico *et al.*, 2000).

Selon Persico & Bourgeron (2006), ces résultats contradictoires portant sur les études d'association du SLC6A4 dans les DSA sont compatibles avec un effet faible des variants du gène SLC6A4 sur les taux sanguins de 5-HT et sur le statut des DSA, avec peut-être en revanche un effet plus important sur la surcroissance de la matière grise caractérisant les enfants autistes âgés de 2 à 4 ans (Wassink *et al.*, 2007). Cependant, une interaction entre SLC6A4 et ITGB3 (un autre gène candidat dans la voie du métabolisme et de la neurotransmission sérotoninergique) joue un rôle dans l'étiologie de l'autisme et la détermination du niveau de sérotonine, ce qui renforce l'existence d'un mécanisme génétique commun et d'une explication moléculaire à l'association entre hypersérotoninémie plaquettaire et DSA (Coutinho *et al.*, 2007).

Dans cette catégorie de gènes, plusieurs travaux suggèrent fortement l'implication des récepteurs du glutamate dans la physiopathologie des DSA (Muhle *et al.*, 2004). Par exemple, une activité glutamatergique excessive est associée à l'activité épileptiforme, qui est elle-même fortement associée à l'autisme (Hussman, 2001). Récemment, des niveaux accrus de glutamate ont été retrouvés chez des adultes avec autisme (Shinohe *et al.*, 2006).

Par ailleurs, comme mentionné plus haut, une étude utilisant la spectroscopie par résonance magnétique a révélé une réduction importante de l'intégrité neuronale de la matière grise et une dysfonction des neurones glutamatergiques corticaux et cérébelleux chez des sujets avec DSA (DeVito *et al.*, 2007). De même, une expression sur-régulée du gène de transport du glutamate a été retrouvée dans des études post-mortem de tissus cérébraux de personnes autistes (Purcell *et al.*, 2001).

De plus, le gène du récepteur ionotropique au glutamate (GluR6), situé sur le chromosome 6q21 a été retrouvé significativement associé à l'autisme, et une enquête de population autistique a montré que celle-ci possédait une substitution d'acide aminé sur GluR6 à un degré plus élevé que la population témoin (Jamain *et al.*, 2002).

Enfin, le récepteur métabotropique au glutamate GRM8 situé sur le site de susceptibilité à l'autisme du chromosome 7q31-q33 s'est révélé avoir un lien avec l'autisme (Serajee *et al.*, 2003). Les effets de ces polymorphismes ne sont pas encore bien identifiés mais ils révèlent la possibilité que des altérations de la signalisation glutamatergique sont associées à certaines formes de DSA.

Pour finir avec cette catégorie de gènes, d'autres arguments plaident en faveur de défauts dans le système d'inhibition GABAergique dans les DSA. Etant donné son rôle dans l'inhibition des voies neuronales excitatrices et son expression dans le neurodéveloppement précoce (cf. infra), il n'est pas surprenant que le gène du récepteur de l'acide gamma-amino butyrique (GABAA) soit impliqué dans les DSA (e.g., Menold *et al.*, 2001 ; Dykens *et al.* 2004). Outre les gènes du récepteur du GABA, des gènes impliqués dans la différenciation et la migration des neurones GABAergiques ont été associés aux DSA. Des mutations du gène ARX (un facteur de transcription supposé réguler le développement des neurones GABAergiques dans les ganglions de la base et le cortex (Friocourt *et al.*, 2006) peuvent conduire à l'épilepsie, à des désordres du mouvement, à des malformations corticales, à un retard mental et à l'autisme (Turner *et al.*, 2002).

Pour résumer, les DSA peuvent être causés par des défauts d'expression du récepteur au GABA, mais aussi par des anomalies de la différenciation et de la migration des neurones GABAergiques dans le cortex. Ces découvertes sont congruentes avec l'idée que les DSA peuvent être causés par la suppression des voies GABAergiques, ce qui conduit à une hyperexcitabilité dans les réseaux neuronaux et à des désordres du filtrage des stimuli de l'environnement extérieur mais aussi intrinsèque (Rubenstein & Merzenich, 2003 ; Hussman, 2001).

6.4. Gènes impliqués dans les canaux ioniques voltage-dépendants

Une revue d'études récentes par Krey & Dolmetsch (2007) montre que des mutations fonctionnelles portant sur des gènes codant des canaux calcium voltage-dépendants peuvent conduire à des DSA. L'une de ces études rapporte l'existence du Timothy syndrome, qui est un désordre multisystème incluant des anomalies cardiaques et un syndrome autistique, et qui est du à une mutation de novo, récurrente, du canal calcium CACNA1C (Splawski *et al.*, 2004), c'est-à-dire une mutation qui empêche l'inactivation de ce canal et conduit à des courants Ca2+ entrants prolongés.

Par ailleurs, des mutations ont été retrouvées sur des gènes codant d'autres canaux ioniques. Différentes mutations ponctuelles de SCN1A and SCN2A, qui codent les canaux sodiques Nav1.1 et Nav1.2 respectivement, sont associées à l'épilepsie infantile et l'autisme (Weiss *et al.*, 2003).

7. Des anomalies génétiques aux troubles du comportement autistiques : une synthèse

Pour finir, nous souhaitons synthétiser et résumer la grande quantité de données précédentes dans un scénario reliant les anomalies génétiques à leurs conséquences comportementales dans les DSA.

La plupart des anomalies génétiques recensées au paragraphe précédent conduisent à des désordres de la synaptogenèse (neuroligines, neurexines, Shank3) ou de la neurotransmission (transporteur de la sérotonine, récepteurs du GABA et du glutamate, canaux ioniques voltage-dépendants), c'est-à-dire à des désordres du contact et du dialogue entre les neurones. Même les anomalies portant sur des gènes impliqués dans la migration ou la différenciation neuronale, par leurs conséquences sur la construction des réseaux neuronaux, affectent la communication, le dialogue et le couplage entre les neurones (Belmonte & Bourgeron, 2006 ; Welsh *et al.*, 2005). En particulier, du fait des anomalies dans les systèmes de neurotransmission GABAergique et glutamatergique, les réseaux corticaux seraient caractérisés par un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition, une tendance à l'hyperexcitation et à la formation de réseaux instables (Rubenstein & Merzenich, 2003).

Ces anomalies de la neurotransmission expliquent directement les désordres du couplage spatial et temporel entre neurones et groupes de neurones, c'est-à-dire à des désordres de la connectivité fonctionnelle (sous-

et/ou sur-connectivité) et de la synchronisation neuronale (hypo- et/ou hypersynchronization) entre des territoires corticaux, cérébelleux et sous-corticaux, que nous avons appelées dysconnectivité et dyssynchronie multisystème (DDM) (Gepner & Tardif, 2006 ; Tardif *et al.*, 2007).

Etant donné que lorsque des neurones d'un même ensemble neuronal ne peuvent décharger simultanément (c'est-à-dire se synchroniser électriquement), ils ne peuvent pas générer une sortie rythmique cohérente, ce qui altère leur capacité à traiter l'information en temps réel (voir par exemple le cas des neurones de l'olive inférieure et la voie olivo-cérebelleuse, Welsh *et al.*, 2005), il n'est pas surprenant que cette DDM entraîne des anomalies perceptives et intégratives des événements sensoriels rapides ou transitoires (Gepner & Mestre, 2002b), tels que les mouvements physiques rapides (Gepner & Mestre, 2002a), les mouvements biologiques rapides (Tardif *et al.*, 2007) et le flux rapide de la parole (Tardif *et al.*, 2002). N'arrivant pas à traiter en temps réel ces événements sensoriels les personnes autistes éprouveraient des difficultés et particularités pour percevoir, imiter, comprendre et produire des actes sensorimoteurs, langagiers, cognitifs, émotionnels et relationnels en temps réel (Gepner *et al.*, 2005 ; Gepner & Tardif, 2006 ; Gepner, 2006), et présenteraient un ralentissement de leurs processus perceptifs et cognitifs tels que le déplacement et l'orientation de l'attention spatiale (Courchesne *et al.*, 1994b ; Townsend *et al.*, 1999). Un ralentissement des événements visuels et sonores dans l'environnement des personnes autistes améliorerait leurs capacités de reconnaissance, compréhension et imitation des émotions faciales, du langage et des gestes (Tardif *et al.*, 2007 ; Lainé *et al.*, 2008 ; Lainé *et al.*, sous presse), et pourrait ainsi constituer une nouvelle piste d'avenir pour la rééducation de ces personnes.

8. Perspective

Notre approche globale de l'autisme, des gènes aux comportements, destinée à comprendre les liens entre les comportements des personnes autistes et leurs bases neurobiologiques, révèle que des altérations au niveau de la communication et de l'interaction humaine, qui constituent le noyau des DSA, sont corrélées à des désordres au niveau de la communication et de l'interaction neuronale. Nous appellerons cette approche « Des désordres de la communication neuronale aux désordres de la communication humaine ».

Beaucoup de travail est nécessaire pour continuer à approfondir la nature de ces désordres de la communication et de l'interaction neuronale, aux niveaux moléculaires et cellulaires. Pour ce qui nous concerne, nous sommes engagés, avec le neurobiologiste François Féron, dans un projet de recherche de longue haleine (financé par la Fondation de France) destiné à étudier les propriétés génomiques, protéomiques et éventuellement électrophysiologiques de neurones dérivés de cellules souches extraites de la muqueuse olfactive d'adultes autistes et contrôles. Cette triple approche devrait à l'avenir apporter de nouveaux éclairages sur la physiopathologie des DSA et nous l'espérons permettre de découvrir de nouvelles voies thérapeutiques.

9. Références

Allison, T., Puce, A., McCarthy, G. (2000) Social perception from visual cues: role of the STS region, *Trends in Cognitive Sciences,* 4, p. 267-278.

American Psychiatric Association (2000) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR),* APA: Washington DC.

Bacchelli, E. & Maestrini, E. (2006). Autism spectrum disorders: molecular genetic advances, *American Journal of Medical Genetics,* 142C, p. 13-23.

Bailey, A., Luthert, P., Dean A., *et al.* (1998) A clinicopathological study of autism, *Brain*, 121, p. 889-905.

Baron-Cohen, S., Campbell, R., Karmiloff-Smith, A., & Grant, J. (1995) Are children with autism blind to the mentalistic significance of the eyes? *British Journal of Devevelopmental Psychology,* 13, p. 379-398.

Bauman, M.L., & Kemper, T.L. (1985) Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism, *Neurology,* 35, p. 866-874.

Bauman, M.L., & Kemper, T.L. (2005) Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions, *International Journal of Developmental Neuroscience,* 23, p. 183-187.

Belin, P., Zatorre, R.J., Lafaille, P., Ahad, P., Pike, B. (2000) Voice-selective areas in human auditory cortex, *Nature*, 403, p. 309-312.

Belmonte, M.K., & Bourgeron, T. (2006) Fragile X syndrome and autism at the intersection of genetic and neural networks, *Nature Neuroscience,* 9, p. 1221-25.

Belmonte, M.K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L.M., Carper, R.A., & Webb, S.J. (2004) Autism and abnormal development of brain connectivity, *Journal of Neuroscience,* 24, p. 9228-9231.

Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P, Faubert, J. (2003) Motion perception in autism: a 'complex' issue, *Journal of Cognitive Neuroscience,* 15, p. 218-225.

Blake R., Turner, L.M., Smoski, M.J., Pozdol, S.L. & Stone, W.L. (2003) Visual recognition of biological motion is impaired in children with autism, *Psychological Science,* 14, p. 151-157.

Boeckers, T.M., Bockmann, J., Kreutz, M.R. & Gundelfinger, E.D. (2002) ProSAP/Shank proteins-a family of higher order organizing molecules of the postsynaptic density with an emerging role in human neurological disease, *Journal of Neurochemistry,* 81, p. 903-910.

Boisacq-Schepens, N. & Crommelinck, M. (1994) *Neuro-psycho-physiologie,* vol. 1, Fonctions sensori-motrices, Paris : Masson.

Brock, J., Brown, C.C., Boucher, J. & Rippon, G. (2002) The temporal binding deficit hypothesis of autism, *Developmental Psychopathology,* 14, p. 209-224.

Brown, C., Gruber, T., Boucher, J., Rippon, G., & Brock, J. (2005) Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism, *Cortex,* 41, p. 364-376.

Butterworth, G & Hicks, L. (1977) Visual proprioception and postural stability in infancy. A developmental study, *Perception*, 6, p. 255-262.

Casanova, M.F., Buxhoeveden, D.P., Switala, A.E. & Roy, E. (2002) Minicolumnar pathology in autism, *Neurology,* 58, p. 428-432.

Castelli, F., Frith, C., Happé, F., Frith, U. (2002) Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes, *Brain*, 125, p. 1839-1849.

Cherkassky, V.L., Kana, R.K., Keller, T.A. & Just, M.A. (2006) Functional connectivity in a baseline resting-state in autism, *Neuroreport*, 17, p. 1687-90.

Chih, B., Engelman, H. & Scheiffele, P. (2005) Control of excitatory and inhibitory synapse formation by neuroligins, *Science*, 307, p. 1324-1328.

Cohen, I.L. (1994) An artificial neural network analogue of learning in autism, *Biological Psychiatry*, 36, p. 5-20.

Connoly, A.M., Chez, M., Streif, E.M. *et al.* (2006) Brain-derived neurotrophic factor and autoantibodies to neural antigens in sera of children with autistic spectrum disorders, Landau-Kleffner syndrome, and epilepsy, *Biological Psychiatry*, 59, p. 354-363.

Cook, E.H., Courchesne, R., Lord, C. *et al.* (1997) Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder, *Molecular Psychiatry*, 2, p. 247-250.

Courchesne, E (1997) Brainstem, cerebellar and limbic neuroanatomical abnormalities in autism, *Current Opinion in Neurobiology*, 7, p. 269-278.

Courchesne, E. & Pierce, K. (2005) Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection, *Current Opinion in Neurobiology*, 15, p. 225-230.

Courchesne, E., Karns, C, Davis, H.R. *et al.* (2001) Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder : an MRI study, *Neurology*, 57, p. 245-254.

Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C.M., Redcay, E., Buckwalter, J.A., Kennedy, D.P., & Morgan, J. (2007) Mapping early brain development in autism, *Neuron*, 56, p. 399-413.

Courchesne, E., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R. *et al.* (1994a) Abnormality of cerebellar vermian lobules VI and VII in patients with infantile autism: identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups with MR imaging, *American Journal of Roentgenology*, 162, p. 123-130.

Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N.A. *et al.* (1994b) Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients, *Behavioral Neuroscience*, 108, p. 848-865.

Coutinho, A.M., Sousa, I., Martins, M. *et al.* (2007) Evidence for epistasis between SLC6A4 and ITGB3 in autism etiology and in the determination of platelet serotonin level, *Human Genetics*, 121, p. 243-256.

Critchley, H.D., Daly, E.M., Bullmore, E.T. *et al.* (2000) The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions, *Brain*, 123, p. 2203-2212.

Dapretto, M., Davies, M.S., Pfeifer, J.H., Scott, A.S., Sigman, M., Bookheimer, S.Y., Iacobini, M. (2006) Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders, *Nature Neuroscience*, 9, p. 28-30.

Davies, S., Bishop, D., Manstead, A.S.R., & Tantam, D. (1994) Face perception in children with autism and Asperger's syndrome, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, p. 1033-1057.

Dawson, G., Webb, S.J., & Mc Partland, J. (2005) Understanding the nature of face processing impairment in autism: insights from behavioral and electrophysiological studies. *Developmental Neuropsychology*, 27, p. 403-424.

De Gelder, B., Vroomen, J., & Van der Heide, L. (1991) Face recognition and lip-reading in autism, *European Journal of Cognitive Psychology*, 3, p. 69-86.

Deruelle, C., Rondan, C., Gepner, B., Tardif, C. (2004) Spatial frequency and face processing in children with autism and Asperger syndrome, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, p. 199-210.

De Vito, T.J., Drost, D.J., Neufeld, R.W. *et al.* (2007) Evidence for cortical dysfunction in autism : a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study, *Biological Psychiatry*, 61, p. 465-473.

Doya, K. (2000) Complementary roles of basal ganglia and cerebellum on learning and motor control, *Current Opinion in Neurobiology*, 10, p. 732-739.

Durand, C.M., Betancur, C., Boeckers, T.M. *et al.* (2007) Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders, *Nature Genetics*, 39, p. 25-27.

Dykens, E.M., Sutcliffe, J.S., Levitt, P. (2004) Autism and 15q11-q13 disorders: behavioral, genetic and pathophysiological issues, *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Review,* 10, p. 284-291.

Fatemi, S.H. (2005) Reelin glycoprotein: structure, biology and roles in health and disease, *Molecular Psychiatry,* 10, p. 251-257.

Fatemi, S.H., Snow, A.V., Stary, J.M. *et al.* (2005) Reelin signaling is impaired in autism, *Biological Psychiatry,* 57, p. 777-787.

Fombonne, E. (2002) Epidemiological trends in rates of autism, *Molecular Psychiatry,* 7, p. S4-S6.

Forster, E., Jossin, Y., Zhao, S., Chai, X., Frotscher, M., Goffinet, A.M. (2006) Recent progress in understanding the role of Reelin in radial neuronal migration, with specific emphasis on the dentate gyrus, *European Journal of Neuroscience,* 23, p. 901-909.

Friedman, S.D., Shaw, D.W., Artru, A.A., Dawson, G., Petropoulos, H., Dager, S.R. (2006) Gray and white matter brain chemistry in young children with autism, *Archives of General Psychiatry,* 63, p. 786-794.

Friocourt, G., Poirier, K., Rakic, S., Parnavelas, J.G. & Chelly, J. (2006) The role of ARX in cortical development, *European Journal of Neuroscience,* 23, p. 869-876.

Frith, U. (1989) *Autism: explaining the enigma,* Basic Blackwell.

Gauthier, J., Bonnel, A., St Onge, J. *et al.* (2005) NLGN3/NLGN4 gene mutations are not responsible for autism in the Quebec population, *American Journal of Medical Genetics,* 132, p. 74-75.

Gepner, B. & Massion, J. (coord.) (2002) L'autisme : une pathologie du codage temporel ? *Revue TIPA (Revue des Travaux Interdisciplinaires du Laboratoire Parole et Langage d'Aix-enProvence),* 21, p. 177-218.

Gepner, B. & Mestre, D. (2002a) Postural reactivity to fast visual motion differentiates autistic from children with Asperger syndrome, *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 32, p. 231-238.

Gepner, B. & Mestre, D. (2002b) Rapid visual-motion integration deficit in autism, *Trends in Cognitive Sciences,* 6,11, p. 455.

Gepner, B. & Tardif, C. (2006) Autism, movement, time and thought. E-motion mis-sight and other temporo-spatial processing disorders in autism, In M. Vanchevsky (ed.) *Frontiers in Cognitive Psychology,* New York: Nova Science Publishers, p. 1-30.

Gepner, B. (1997) *Face recognition and visual-motion perception in autistic children,* Unpublished Doctoral dissertation, Université Aix-Marseille II.

Gepner, B. (2001) « Malvoyance » du mouvement dans l'autisme infantile ? Une nouvelle approche neuropsychopathologique développementale, *La Psychiatrie de l'Enfant,* 1, p. 77-126.

Gepner, B., Deruelle, C., Grynfeltt, S. (2001) Motion and emotion: a novel approach to the study of face processing by autistic children, *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 31, p. 37-45.

Gepner, B. & Soulayrol, R. (1994) Utilité des concepts d'épigenèse et d'auto-organisation pour la compréhension des syndromes autistiques de l'enfant, *La Psychiatrie de l'Enfant,* XXXVII, 1, p. 115-152.

Gepner, B. (2004) Autism, movement and facial processing, *The American Journal of Psychiatry,* 161, p. 1719.

Gepner, B. (2005) Malvoyance du mouvement dans l'autisme : de la clinique à la recherche et à la rééducation, in C. Andrès, C. Barthélémy, A. Berthoz, J. Massion, B. Rogé (éds), *L'Autisme : de la recherche à la pratique,* Paris : Odile Jacob, p. 205-226.

Gepner, B., de Gelder, B. & de Schonen, S. (1996) Face processing in autistics: Evidence for a generalized deficit? *Child Neuropsychology,* 2, p. 123-139.

Gepner, B., Lainé, F. & Tardif, C. (2005) E-Motion mis-sight and other temporal processing disorders in autism, *Current Psychology of Cognition/Cahiers de Psychologie Cognitive,* 23, p. 104-121.

Gepner, B., Mestre, D., Masson, G., de Schonen, S. (1995) Postural effects of motion vision in young autistic children, *NeuroReport,* 6, p. 1211-1214.

Gepner, B. (2006) Constellation autistique, mouvement, temps et pensée. Malvoyance de l'É-Motion, autres désordres du traitement temporospatial des flux sensoriels et dyssynchronie dans l'autisme, *Devenir,* 18, 4, p. 333-379.

Gervais, H., Belin, P., Boddaert, N. *et al.* (2004) Abnormal cortical voice processing in autism, *Nature Neuroscience,* 7, p. 801-802.

Geschwind, D.H. & Levitt, P. (2007) Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes, *Current Opinion in Neurobiology,* 17, p. 103-111.

Gibson, J.J. (1979) *The ecological approach to visual perception,* Boston: Houghton Mifflin.

Gillberg, C. (1998) Chromosomal disorders and autism, *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 28, p. 415-425.

Graf, E.R., Zhang, X., Jin, S.X., Linhoff, M.W. & Craig, A.M. (2004) Neurexins induce differentiation of GABA and glutamate postsynaptic specializations via neuroligins, *Cell,* 119, p. 1013-1026.

Grandin, T. (1995) *Thinking in pictures and other reports from my life with autism,* Doubleday.

Habib, M., Espesser, R., Rey, V., Giraud, K., Bruas, P., Gres, C. (1999) Training dyslexics with acoustically modified speech : evidence of improved phonological performance, *Brain and Cognition,* 40, p. 143-46.

Hadjikhani, N., Joseph, R.M., Snyder, J. *et al.* (2004) Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces, *Neuroimage,* 22, p. 1141-1150.

Hallbook, F. (1999) Evolution of the vertebrate neurotrophin and Trk receptor gene families. *Current Opinion in Neurobiology,* 9, p. 616-621.

Happé, F. (1999) Autism: Cognitive deficit or cognitive style? *Trends in Cognitive Sciences,* 3, p. 216-222.

Hazlett, H.C., Poe, M., Gerig, G. *et al.* (2005) Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years, *Archives of General Psychiatry,* 62, p. 1366-76.

Hazlett, H.C., Poe, M.D., Gerig, G., Smith, R.G. & Piven, J. (2006) Cortical gray and white brain tissue volume in adolescents and adults with autism, *Biological Psychiatry,* 59, p. 1-6.

Haznedar, M.M., Buchsbaum, M.S., Hazlett, E.A., LiCalzi, E.M., Cartwright, C. & Hollander, E. (2006) Volumetric analysis and three-dimensional glucose metabolic mapping of the striatum and thalamus in patients with autism spectrum disorders, *American Journal of Psychiatry,* 163, 1252-63.

Herbert, M.R., Ziegler, D.A., Deutsch, C.K. *et al.* (2003) Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys, *Brain,* 126, p. 1192-1192.

Herbert, M.R., Ziegler, D.A., Makris, N. *et al.* (2004) Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder *Annals of Neurology,* 55, p. 530-540.

Hertzig, M.E., Snow, M.E,. & Sherman, M. (1989) Affect and cognition in autism, *Journal of the Amercican Academy of Child and Adolescent Psychiatry,* 28, p. 195-199.

Hobson, R.P., Ouston, J., & Lee, A. (1988) What's in a face? The case of autism, *British Journal of Psychology,* 79, p. 441-453.

Hong, S.E., Shugart, Y.Y., Huang, D.T. *et al.* (2000) Autosomal lissencephaly with cerebellar hypoplasia is associated with RELN mutations, *Nature Genetics,* 26, p. 93-96.

Huang, E.J., Reichardt, L.F. (2001) Neurotrophins: roles in neuronal development and function, *Annual Reviews in Neuroscience,* 24, p. 677-736.

Hughes, J.R., & Melyn, M. (2005) EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications, *Clinical EEG and Neuroscience,* 36, p. 15-20.

Hussman, J.P. (2001) Suppressed GABAergic inhibition as a common factor in suspected etiologies of autism, *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 31, p. 247-248.

Ito, M. (1984) *The cerebellum and neural control,* Raven Press: New York.

Jamain, S., Betancur, C., Quach, H. *et al.* (2002) Linkage and association of the glutamate receptor gene with autism, *Molecular Psychiatry,* 7, p. 302-310.

Jamain, S., Quach, H., Betancur, C. *et al.* (2003) Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism, *Nature Genetics,* 34, p. 27-29.

Johnson, M.T., and Ebner, T.J. (2000) Processing of multiple kinematic signals in the cerebellum and motor cortices, *Brain Research Review,* 33, p. 155-168.

Jouen, F. (1988) Visual proprioceptive control of posture in newborn. In: Amblard B., Berthoz A. and Clarac F. (eds) *Posture and gait: development adaptation and modulation,* Amsterdam: Elsevier, p. 13-22.

Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., & Minshew, N.J. (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity, *Brain,* 127, p. 1811-1821.

Just, M.A., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., Kana, R.K. & Minshew, N.J. (2007) Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry, *Cerebral Cortex,* 17, p. 951-961.

Kana, R.K., Keller, T.A., Cherkassky, V.L., Minshew, N. & Just, M.A. (2006) Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity, *Brain,* 129, p. 2484-93.

Kanner, L. (1943) Autistic disturbances of affective contact, *Nervous Child,* 2, p. 217-250.

Keller, T.A., Kana, R.K. & Just, M.A. (2007) A developmental study of the structural integrity of white matter in autism, *Neuroreport,* 18, p. 23-27.

Kemper, T.L., & Bauman, M.L. (1993) The contribution of neuropathologic studies to understanding of autism, *Neurological Clinics,* 11, p. 175-187.

Kennedy, D.P., Redcay, E. & Courchesne, E. (2006) Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism, *Proceedings of the National Academy of Sciences USA,* 103, p. 8275-80.

Klauck, S.M., Poustka, F., Benner, A., Lesch, K.P. & Poustka, A. (1997) Serotonin transporter (5-HTT) gene variants associated with autism ? *Human Molecular Genetics,* 6, p. 2233-38.

Koshino, H., Carpenter, P.A., Minshew, N.J., Cherkassky, V.L., Keller, T.A., Just, M.A. (2005) Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism, *Neuroimage,* 24, p. 810-821.

Krey, J.F. & Dolmetsch, R.E. (2007) Molecular mechanisms of autism: a possible role for Ca2+ signaling, *Current Opinion in Neurobiology,* 17, p. 112-119.

Lainé, F., Tardif, C., Gepner, B. (2008) Slowing down biological motion and speech sounds enhances imitation and verbal comprehension in children and adolescents with autism, *Proceedings Autism Neuroscience Conference,* London.

Lainé, F., Tardif, C., Rauzy, S., Gepner, B. (in press) Perception et imitation du mouvement dans l'autisme : une question de temps, *Enfance.*

Langdell, T. (1978) Recognition of faces: an approach to the study of autism, *Journal of Child Psychology and Psychiatry,* 19, p. 255-268.

Laumonnier, F., Bonnet-Brilhault, F., Gomot, M. *et al.* (2004) X-linked mental retardation and autism are associated with a mutation in the NLGN4 gene, a member of the neuroligin family, *American Journal of Human Genetics,* 74, p. 552-557.

Laumonnier, F., Roger, S., Guérin, P. *et al.* (2006) Association of a functional deficit of the BKCa channel, a synaptic regulator of neuronal excitability, with autism and mental retardation, *American Journal of Psychiatry*, 163, p. 1622-1629.

Leary, M.R. & Hill, D.A. (1996) Moving on: autism and movement disturbance, *Mental Retardation*, 1, p. 39-53.

Lee, D.N. & Aronson, E. (1974) Visual proprioceptive control of standing in human infants, *Perception and Psychophysics*, 15, p. 529-532.

Lewis, R.F. and Zee, D.S. (1993) Ocular motor disorders associated with cerebellar lesions : pathophysiology and topical localization, *Revue Neurologique*, 149, p. 665-677.

Livingstone M. & Hubel D. (1988) Segregation of form, color, movement and depth: anatomy, physiology and perception, *Science*, 240, p. 740-749.

Loveland, K.A., Tunali-Kotoski, B., Pearson, D.A., Brelsford, K.A., Ortegon, J., & Chen, R. (1994) Imitation and expression of facial affect in autism, *Development and Psychopathology*, 6, p. 433-444.

Maestrini, E., Lai, C., Marlow, A. *et al.* (1999) Serotonin transporter (5-HTT) and gamma-aminobutyric acid receptor subunit beta3 (GABRB3) gene polymorphisms are not associated with autism in the IMGSAC families. The International Molecular Genetic Study of Autism Consortium, *American Journal of Medical Genetics*, 88, p. 492-496.

Martineau, J., Roux, S., Adrien, J.L., Garreau, B., Barthélémy, C., & Lelord, G. (1992) Electrophysiological evidence of different abilities to form cross-modal associations in children with autistic behaviors, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82, p. 60-66.

Massion, J. (1993) Grandes relations anatomo-fonctionnelles dans le cervelet, *Revue Neurologique*, 11, p. 600-606.

Menold, M.M., Shao, Y., Wolpert, C.M. *et al.* (2001) Association analysis of chromosome 15 GABAA receptor subunit genes in autistic disorder, *Journal of Neurogenetics*, 15, p. 245-259.

Mestre D., Rondan C., Masson G., Castet E., Deruelle C., Gepner B. (2002) Evaluation de la vision du mouvement chez des enfants autistes au moyen du nystagmus opto-cinétique, *TIPA*, 21, p. 192-198.

Meyer, G., Varoqueaux, F., Neeb, A., Oschlies, M. & Brose, N. (2004) The complexity of PDZ domain-mediated interactions at glutamatergic synapses: a case study on neuroligin, *Neuropharmacology*, 47, p. 724-733.

Middleton, F.A. & Strick, P.L. (2000) Basal ganglia and cerebellum loops: motor and cognitive circuits, *Brain Research Review*, 31, p. 236-250.

Milne, E., Swettenham, J., Hansen, P., Campbell, R., Jeffries, H., Plaisted, K. (2002) High motion coherence thresholds in children with autism, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 43, p. 255-263.

Milne, E., Swettenham, J., Campbell, R. (2005) Motion perception and autistic spectrum disorder: a review, *Current Psychology of Cognition/Cahiers de Psychologie Cognitive*, 23, p. 3-33.

Minshew, N.J., & Williams, D.L. (2007) The new neurobiology of autism: cortex, connectivity and neuronal organization, *Archives of Neurology*, 64, p. 945-950.

Miyazaki, K., Narita, N., Sakuta, R. *et al.* (2004) Serum neurotrophin concentrations in autism and mental retardation, *Brain and Development*, 26, p. 292-295.

Mizuno, A., Villalobos, M.E., Davies, M.M., Dahl, B.C. & Muller, R.A. (2006) Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism, *Brain Research*, 1104, p. 160-174.

Mottron, L. (2004) *L'autisme : une autre intelligence*, Sprimont: Mardaga.

Muhle, R., Trentacoste, S.V. & Rapin, I. (2004) The genetics of Autism, *Pediatrics*, 113, p. e472-e486.

Nelson, K.B., Grether, J.K., Croen, L.A. *et al.* (2001) Neuropeptides and neurotrophins in neonatal blood of children with autism or mental retardation, *Annals of Neurology*, 49, p. 597-606.

Nishitani, N., Avikainen, S., & Hari, R. (2004) Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome, *Annals of Neurology,* 55, p. 558-562.

Oberman, L.M., Hubbard, E.M., McCleery, J.P., Altschuler, E.L., Ramachandran, V.S., & Pineda, J.A. (2005) EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders, *Cognitive Brain Research,* 24, p. 190-198.

Ornitz, E.M. & Ritvo, E.R. (1968) Perceptual inconstancy in early infantile autism, *Archives of General Psychiatry,* 18, p. 76-98.

Paul, L.K., Brown, W.S., Adolphs, R. *et al.* (2007) Agenesis of the corpus callosum : genetic, developmental and functional aspects of connectivity, *Nature Reviews Neuroscience,* 8, p. 287-299.

Pellicano, E., Gibson, L., Maybery, M., Durkin, K., Badcock, D.R. (2005) Abnormal global processing along the dorsal visual pathway in autism: a possible mechanism for weak visuospatial coherence ? *Neuropsychologia,* 43, p. 1044-53.

Persico, A.M., & Bourgeron, T. (2006) Searching for ways out of the autism maze: genetic, epigenetic and environmental cues, *Trends in Neurosciences,* 29, p. 349-358.

Persico, A.M., Militerni, R., Bravaccio, C. *et al.* (2000) Lack of association between serotonin transporter gene promoter variants and autistic disorder in two ethnically distinct samples, *American Journal of Medical Genetics,* 96, p. 123-127.

Petropoulos, H., Friedman, S.D., Shaw, D.W., Artru, A.A., Dawson, G. & Dager, S.R. (2006) Gray matter abnormalities in autism spectrum disorder revealed by T2 relaxation, *Neurology,* 67, p. 632-636.

Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., & Courchesne, E. (2004) The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond, *Brain,* 127, p. 2703-2716.

Purcell, A.E., Jeon, O.H., Zimmerman, A.W., Blue, M.E., Pevsner, J. (2001) Postmortem brain abnormalities of the glutamate neurotransmitter system in autism, *Neurology,* 57, p. 1618-1628.

Rapin I. (2002) The autistic spectrum disorders, *The New England Journal of Medicine,* 347, p. 302-303.

Raymond, G., Bauman, M., & Kemper, T.L. (1996) The hippocampus in autism: a Golgi analysis, *Acta of Neuropathology,* 91, p. 117-119.

Risch, N., Spiker, D., Lotspeich, L. *et al.* (1999) A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology, *American Journal of Human Genetics,* 65, p. 493-507.

Ritvo, E.R., Freeman, B.J., Scheibel, A.B., Duong, T., Robinson, H., Guthrie, D., & Ritvo, A. (1986) Lower Purkinje cell counts in the cerebella of four autistic patients: initial findings of the UCLA-NSAC autopsy research report, *American Journal of Psychiatry,* 146, p. 862-866.

Rogers, S.J., Hepburn, S.L., Stackhouse, T., & Wehner, E. (2003) Imitation performance in toddlers with autism and those with other developmental disorders, *Journal of Child Psychology and Psychiatry,* 44, p. 763-781.

Rubenstein, J.L., & Merzenich, M.M. (2003) Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems, *Genes Brain and Behaviour,* 2, p. 255-267.

Santangelo, S.L. & Tsatsanis, K. (2005) What is known about autism: genes, brain and behavior, *American Journal of Pharmacogenomics,* 5, p. 71-92.

Sauvage, D. (1988) *Autisme du nourrisson et du jeune enfant,* Paris : Masson.

Schmitz, C., Assaiante, C., Gepner, B. (2002) Modulation de la réponse anticipée en fonction du poids à délester : étude chez l'enfant sain et l'enfant autiste, *TIPA,* 21, p. 207-211.

Schmitz, C., Martineau, J., Barthélémy, C. & Assaiante, C. (2003) Motor control and children with autism : deficit of anticipatory function ? *Neuroscience Letters,* 348, p. 17-20.

Schultz, R.T., Gauthier, I., Klin, A. *et al.* (2000) Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome, *Archives of General Psychiatry,* 57, p. 331-340.

Schumann, C.M. & Amaral, D.G. (2006) Stereological analysis of amygdala neuron number in autism, *Journal of Neuroscience,* 26, p. 7674-7679.

Schumann, C.M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B.L. *et al.* (2004) The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism ; the hippocampus is enlarged at all ages, *Journal of Neuroscience,* 24, p. 6392-6401.

Serajee, F.J., Zhong, H, Nabi, R., Huq, A.H. (2003) The metabotropic glutamate receptor 8 gene at 7q31: partial duplication and possible association with autism, *Journal of Medical Genetics,* p. 40, e42.

Shinohe, A., Hashimoto, K., Nakamura, K. *et al.* (2006) Increased serum levels of glutamate in adult patients with autism, *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry,* 30, p. 1472-1477.

Smith, I.M., & Bryson, S.E. (1994) Imitation and action in autism: a critical review, *Psychological Bulletin,* 116, p. 259-273.

Spencer, J, O'Brien J, Riggs K, Braddick O, Atkinson J, Wattam-Bell J (2000) Motion processing in autism: evidence for a dorsal stream deficiency, *NeuroReport,* 11, p. 2765-2767.

Splawski, I., Timothy, K.W., Sharpe, L.M. *et al.* (2004) Cav1.2 calcium channel dysfunction causes a multisystem disorder including arrhytmia and autism, *Cell,* p. 119, 19-31.

Stein, J. (2001) The magnocellular theory of developmental dyslexia, *Dyslexia,* 7, p. 12-36

Takarae, Y., Minshew, N.J., Luna, B., Krisky, C.M., Sweeney, J.A. (2004) Pursuit eye movement deficits in autism, *Brain,* 127, p. 2584-94.

Talcott J.B., Hansen P.C., Assoku E.L., Stein J.F. (2000) Visual motion sensitivity in dyslexia: evidence for temporal and energy integration deficit, *Neuropsychologia,* 38, p. 935-943.

Tallal P. (1976) Rapid auditory processing in normal and disordered language development, *Journal of Speech, Language & Hearing Research,* 19, p. 561-594.

Tallal, P., Miller, S.L., Bedi, G. *et al.* (1996) Language comprehension in language-learning impaired children improved with acoustically modified speech, *Science,* 271, p. 81-83.

Tardif, C. & Gepner , B. (2003) *L'Autisme,* Collection 128, Nathan, 2e éd. : 2007, Paris : Armand Colin.

Tardif, C., Lainé, F., Rodriguez, M., Gepner, B. (2007) Slowing down facial movements and vocal sounds enhances facial expression recognition and facial-vocal imitation in children with autism, *Journal of Autism and Developmental Disorders,* 37, p. 1469-1484.

Tardif, C., Thomas, K., Gepner, B., Rey, V. (2002) Contribution à l'évaluation du système phonologique explicite chez des enfants autistes, *Parole,* 21, p. 35-72.

Teitelbaum, P., Teitelbaum, O., Nye, J., Fryman, J. & Maurer, R. (1998) Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis of autism, *Proceedings of the National Academy of Sciences,* 95, p. 13982-87.

The autism genome consortium (2007) Mapping autism risk loci using genetic linkage and chromosomal rearrangements, *Nature Genetics,* 39, p. 319-328.

Townsend, J., Courchesne, E., Covington, J. *et al.* (1999) Spatial attention deficits in patients with acquired or developmental cerebellar abnormality, *Journal of Neuroscience,* 19, p. 5632-43.

Tuchman, R. & Rapin, I. (2002) Epilepsy in autism, *Lancet Neurology,* 1, p. 352-358.

Turner, G., Partington, M., Kerr, B., Mangelsdorf, M. & Gecz, J. (2002) Variable expression of mental retardation, autism, seizures and dystonic hand movements in two families with an identical ARX gene mutation, *American Journal of Medical Genetics,* 112, p. 405-411.

Turner, K.C., Frost, L., Linsenbardt, D., Mellroy, J.R. & Muller, R.A. (2006) Atypically diffuse functional connectivity between caudate nuclei and cerebral cortex in autism, *Behavioral Brain Function*, 16, p. 2-34.

Uhlhaas, P. & Singer, W. (2006) Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology, *Neuron*, 52, p. 155-168.

Vargas, D.L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A.W., Pardo, C.A. (2005) Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism, *Annals of Neurology*, 57, p. 67-81.

Varoqueaux, F., Aramuni, G., Rawson, R.L. *et al.* (2006) Neuroligins determine synapse maturation and function, *Neuron*, 51, p. 741-754.

Villalobos, M.E., Mizuno, A., Dahl, B.C., Kemmotsu, N., & Muller, R.A. (2005) Reduced functional connectivity between V1 and inferior frontal cortex associated with visuomotor performance in autism, *Neuroimage*, 15, p. 916-925.

Vincent, J.B., Kolozsvari, D., Roberts, W.S., Bolton, P.F., Gurling, H.M., Scherer, S.W. (2004) Mutation screening of X-chromosomal neuroligin genes: no mutation in 196 autism probands, *American Journal of Medical Genetics*, 129, p. 82-84.

Volkmar, F. R., Pauls, D. (2003) Autism, *Lancet*, 362, p. 1133-41.

Wassink, T.H., Hazlett, H.C., Epping, E.A. *et al.* (2007) Cerebral cortical gray matter overgrowth and functional variation of the serotonin transporter gene in autism, *Archives of General Psychiatry*, 64, p. 709-717.

Waterhouse, L., Fein, D., & Modahl, C. (1996) Neurofunctional mechanisms in autism, *Psychological Review*, 103, p. 457-489.

Weiss, L.A., Escayg, A., Kearney, J.A. *et al.* (2003) Sodium channels SCN1A, SCN2A and SCN3A in familial autism, *Molecular Psychiatry*, p. 186-194.

Welsh, J.P., Ahn, E.S., & Placantonakis, D.G. (2005) Is autism due to brain desynchronization? *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, p. 253-263.

Wickelgren, I. (2005) Autistic brains out of synch? *Science*, 308, p. 1856-1858.

Wicker, B., Fonlupt, P., Hubert, B., Tardif, C., Gepner, B., & Deruelle, C. (2008) Abnormal cerebral effective connectivity during explicit emotional processing in adults with autism spectrum disorder, *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, doi 10.1093/scan/nsn007.

Williams, D. (1992) *Nobody nowhere*, Doubleday.

Williams, J.H., Whiten, A., & Singh, T. (2004) A systematic review of action imitation in autistic spectrum disorder, *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34, p. 285-299.

World Health Organization (1992) *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders (ICD-10)*, Geneva: WHO.

Yirmiya, N., Pilowsky, T., Nemanov, L. *et al.* (2001) Evidence for an association with the serotonin transporter promoter region polymorphism and autism, American Journal of Medical Genetics, 105, p. 381-386.

Zihl, J., Von Cramon, D., Mai, N. (1983) Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage, *Brain*, 106, p. 313-340.

Zwaigenbaum, L., Bryson, S., Rogers, T., Roberts, W., Brian, J., & Szatmari, P. (2005) Behavioral manifestations of autism in the first year of life, *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23, p. 143-152.