

# UNIVERSITÉ FRANÇOIS - RABELAIS DE TOURS

*ÉCOLE DOCTORALE Santé, Sciences Biologique et Chimie du Vivant*

**UMR INSERM U930 Imagerie et Cerveau - Equipe 1 Autisme**

## THÈSE présentée par :

**Alix THILLAY**

soutenue le : **8 décembre 2015**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université François - Rabelais de Tours**

Discipline / Spécialité : **Sciences de la Vie / Neurosciences**

## Étude du traitement cérébral d'un contexte visuel prédictif dans l'autisme

### THÈSE dirigée par :

**Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique**

Professeur HDR, Université François-Rabelais de Tours

### THÈSE co-encadrée par :

**Mme BIDET-CAULET Aurélie**

Chargée de Recherche INSERM, Lyon

### RAPPORTEURS :

**Mme GEORGE Nathalie**

Directeur de Recherche HDR, CNRS, Paris

**M. GUEHL Dominique**

Professeur HDR, Université de Bordeaux

---

### JURY :

**Mme BONNET-BRILHAULT Frédérique**

Professeur HDR, Université François-Rabelais de Tours

**Mme BIDET-CAULET Aurélie**

Chargée de Recherche INSERM, Lyon

**Mme GEORGE Nathalie**

Directeur de Recherche HDR, CNRS, Paris

**M. GUEHL Dominique**

Professeur HDR, Université de Bordeaux

**M. JARDRI Renaud**

Professeur HDR, Université de Lille







*We fear unpredictability above all else  
because we are out of control of our environment.*

D. Lipsky



# Remerciements

J'adresse ma profonde gratitude à ma directrice de thèse, Madame le Professeur Frédérique Bonnet-Brilhault, pour sa confiance, son aide précieuse et ses encouragements tout au long de ce travail dont elle fut l'initiatrice. Qu'elle trouve ici le témoignage de ma grande admiration.

Je tiens à remercier particulièrement Aurélie Bidet-Caulet, co-encadrante de cette thèse et lui témoigner toute ma gratitude pour sa patience, sa gentillesse, son goût du travail soigné et ses précieuses connaissances. Son énergie et son investissement ont effacé les distances et c'est avec plaisir que j'ai travaillé à ses côtés. Je la remercie encore pour son soutien majeur et pour m'avoir permis de développer mon autonomie au fur et à mesure de cette thèse.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude à Madame le Professeur Catherine Barthélémy, pour m'avoir accordé sa confiance dès mon Master 2 Recherche et m'avoir fait bénéficier de son expertise dans le domaine de l'autisme. Son écoute et sa bienveillance ont toujours été sources d'encouragement. Qu'elle veuille trouver ici l'expression de mon respect et de ma très sincère reconnaissance.

Je remercie Nathalie George et Dominique Guehl de me faire l'honneur d'être les rapporteurs de cette thèse. Je remercie également Renaud Jardri pour son intérêt et pour avoir accepté d'être membre de mon jury.

Merci à tous les membres de l'équipe Autisme pour leur aide et leur soutien durant toutes ces passionnantes années. Merci à Nadia Aguillon-Hernandez, Magali Batty, Romuald Blanc, Nicole Bruneau, Marie Gomot, Emmanuelle Houy-Durand, Marianne Latinus, Rémy Magné, Sylvie Roux... Un grand merci à Helen Clery, Emilie Meaux, Jérôme Graux, Judith Charpentier et Klara Kovarsky pour leur contribution, chacun à leur manière, à l'ambiance de notre bureau. Merci à Laetitia Roché, Marine Naudin et Vincent Jaouen qui n'étaient jamais loin.

Merci à Luce Corneau pour son aide précieuse lors des passations, à Martine Roux ainsi qu'à Clotilde Gronnier, Danièle Lioret, Lysiane Crespín et Bénédicte Schubart pour leur disponibilité et leur gentillesse.

J'adresse un grand merci aux adolescents, aux adultes et à leurs familles pour leur participation et leur implication.

Je tiens aussi à exprimer ma reconnaissance à la Fondation Orange pour l'intérêt qu'elle a manifesté vis à vis de mon projet et la confiance qu'elle m'a accordée.

Merci à Tristan qui n'est pas innocent dans ma décision de m'aventurer dans la recherche.

Merci à ma mère pour son soutien et sa confiance inébranlable dans tout ce que j'entreprends.

Merci à mon père pour son héritage scientifique et l'idée d'une certaine forme d'accomplissement.

Un merci tout particulier à Laurent pour sa patience, sa sérénité, les heures passées à relire ce manuscrit et surtout pour tous les autres moments.

Enfin, un grand merci à mes amis, mes sœurs et mes neveux pour tout ce qui ne concerne pas ce travail mais m'a permis de le mener à bien.



# Table des matières

|                                                                                                  |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>INTRODUCTION .....</b>                                                                        | <b>19</b> |
| <b>PARTIE I : CADRE THEORIQUE .....</b>                                                          | <b>23</b> |
| <b>CHAPITRE 1 : L'AUTISME .....</b>                                                              | <b>25</b> |
| 1. PREMIERES DESCRIPTIONS .....                                                                  | 25        |
| 2. EVOLUTION NOSOGRAPHIQUE .....                                                                 | 26        |
| 3. SEMIOLOGIE.....                                                                               | 28        |
| 3.1. De la triade à la dyade.....                                                                | 28        |
| 3.2. Particularités liées à l'âge : l'adolescence et l'âge adulte.....                           | 30        |
| 3.3. Un trouble complexe : les troubles associés .....                                           | 31        |
| 4. EPIDEMIOLOGIE .....                                                                           | 32        |
| 4.1. Prévalence .....                                                                            | 32        |
| 4.2. Sex-ratio .....                                                                             | 32        |
| 5. ETIOLOGIE : LA QUESTION DU POURQUOI .....                                                     | 32        |
| 5.1. Une origine multifactorielle .....                                                          | 32        |
| 5.2. Un trouble neurodéveloppemental .....                                                       | 34        |
| 5.2.1. Anomalies de la croissance cérébrale.....                                                 | 34        |
| 5.2.2. Données d'imagerie anatomique .....                                                       | 35        |
| 5.2.3. Etudes anatomopathologiques.....                                                          | 35        |
| 6. LA QUESTION DU COMMENT : APPORT DES MODELES COGNITIFS.....                                    | 35        |
| 6.1. Hypothèse d'un déficit de la théorie de l'esprit .....                                      | 35        |
| 6.2. Hypothèse d'une faiblesse de la cohérence centrale .....                                    | 36        |
| 6.3. Théorie d'un surfonctionnement perceptif.....                                               | 36        |
| 6.4. Hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif.....                                              | 37        |
| <b>CHAPITRE 2 : LES MECANISMES CEREBRAUX DE LA PREDICTION.....</b>                               | <b>39</b> |
| 1. DEFINITIONS .....                                                                             | 39        |
| 2. DIFFERENTES ETAPES DE TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL PREDICTIF .....                         | 41        |
| 2.1. Extraction des informations prédictives.....                                                | 41        |
| 2.2. Anticipation .....                                                                          | 42        |
| 2.3. Impact de la prédiction.....                                                                | 42        |
| 2.4. Au cours du développement.....                                                              | 43        |
| 3. MARQUEURS ELECTROPHYSIOLOGIQUES DES ETAPES DE TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL PREDICTIF ..... | 43        |
| 3.1. Extraction des informations prédictives.....                                                | 44        |
| 3.1.1. Réponses sensorielles.....                                                                | 44        |
| 3.1.2. Amplitude de la P3b .....                                                                 | 45        |
| 3.2. Anticipation .....                                                                          | 48        |
| 3.2.1. Variation Contingente Négative .....                                                      | 48        |
| 3.2.2. Oscillations alpha.....                                                                   | 50        |
| 3.2.3. Oscillations mu .....                                                                     | 52        |

|                                                                                |               |
|--------------------------------------------------------------------------------|---------------|
| 3.3. <i>Impact de la prédiction</i> .....                                      | 54            |
| 3.3.1. N2 frontale.....                                                        | 54            |
| 3.3.2. Latence de la P3b.....                                                  | 55            |
| 4. LA PREDICTION AU CŒUR DU FONCTIONNEMENT CEREBRAL .....                      | 56            |
| 4.1. <i>Le cerveau proactif</i> .....                                          | 56            |
| 4.2. <i>Le codage prédictif</i> .....                                          | 58            |
| <b>CHAPITRE 3 : AUTISME ET TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL PREDICTIF .....</b> | <b>63</b>     |
| 1. ASPECTS CLINIQUES .....                                                     | 63            |
| 1.1. <i>Résistance au changement</i> .....                                     | 63            |
| 1.1.1. Aspects sensoriels.....                                                 | 64            |
| 1.1.2. Aspects cognitifs .....                                                 | 65            |
| 1.2. <i>Intolérance à l'incertitude</i> .....                                  | 66            |
| 2. LES MODELES EXPLICATIFS DE L' AUTISME BASES SUR LE CODAGE PREDICTIF ....    | 67            |
| 3. TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL PREDICTIF DANS L'AUTISME.....               | 71            |
| 3.1. <i>Extraction des informations prédictives</i> .....                      | 71            |
| 3.1.1. Réponses sensorielles.....                                              | 71            |
| 3.1.2. Amplitude de la P3b .....                                               | 71            |
| 3.1.3. Etudes en IRMf sur le traitement du contexte dans l'autisme .....       | 72            |
| 3.2. <i>Anticipation</i> .....                                                 | 73            |
| 3.2.1. Variation contingente négative .....                                    | 73            |
| 3.2.2. Oscillations alpha.....                                                 | 74            |
| 3.2.3. Oscillations mu .....                                                   | 74            |
| 3.3. <i>Impact de la prédiction</i> .....                                      | 75            |
| 3.3.1. Etudes comportementales .....                                           | 75            |
| 3.3.2. N2 frontale.....                                                        | 76            |
| 3.3.3. Latence de la P3b.....                                                  | 76            |
| <b>CHAPITRE 4 : HYPOTHESES ET OBJECTIFS .....</b>                              | <b>79</b>     |
| <br><b>PARTIE II : PARTIE EXPERIMENTALE .....</b>                              | <br><b>81</b> |
| <br><b>CHAPITRE 1 : ASPECTS METHODOLOGIQUES .....</b>                          | <br><b>83</b> |
| 1. TECHNIQUES D'EXPLORATION ELECTROPHYSIOLOGIQUE.....                          | 83            |
| 1.1. <i>L'électroencéphalographie (EEG)</i> .....                              | 83            |
| 1.1.1. Généralités .....                                                       | 83            |
| 1.1.2. Bases neurophysiologiques .....                                         | 84            |
| 1.2. <i>Les potentiels évoqués</i> .....                                       | 84            |
| 1.2.1. Technique d'obtention .....                                             | 85            |
| 1.2.2. Cartographies .....                                                     | 85            |
| 1.2.2.1. Les cartes de champs de potentiels .....                              | 86            |
| 1.2.2.2. Les cartes de densité de courant .....                                | 86            |
| 1.2.3. Principes généraux d'interprétation.....                                | 87            |
| 1.3. <i>Les activités oscillatoires</i> .....                                  | 87            |
| 1.3.1. Origine neurophysiologique des rythmes cérébraux.....                   | 88            |
| 1.3.2. Technique d'obtention .....                                             | 88            |
| 1.3.3. Principes généraux d'interprétation.....                                | 88            |
| 2. DESCRIPTION DES OUTILS UTILISES .....                                       | 90            |
| 2.1. <i>Outils d'aide au diagnostic de l'autisme</i> .....                     | 90            |
| 2.1.1. ADI-R : entretien semi-structuré avec les parents.....                  | 90            |
| 2.1.2. ADOS-G : observation semi-structurée interactive .....                  | 90            |
| 2.2. <i>Outils psychométriques d'évaluation des fonctions cognitives</i> ..... | 91            |

|                                                                                                                                                   |            |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.2.1. Cubes .....                                                                                                                                | 91         |
| 2.2.2. Matrices .....                                                                                                                             | 91         |
| 2.3. Tests neuropsychologiques .....                                                                                                              | 91         |
| 2.3.1. Le Trail Making Test .....                                                                                                                 | 91         |
| 2.3.2. Le test d'anticipation spatiale de Brixton .....                                                                                           | 92         |
| 3. DESCRIPTION DU PROTOCOLE EXPERIMENTAL .....                                                                                                    | 92         |
| 4. ENREGISTREMENT ELECTROPHYSIOLOGIQUE .....                                                                                                      | 93         |
| 4.1. Conditions générales .....                                                                                                                   | 93         |
| 4.2. Choix de l'électrode de référence .....                                                                                                      | 94         |
| 4.3. Traitement du signal .....                                                                                                                   | 94         |
| 5. MARQUEURS DES MECANISMES DE PREDICTION .....                                                                                                   | 95         |
| 5.1. Mesures comportementales .....                                                                                                               | 95         |
| 5.2. Marqueurs électrophysiologiques .....                                                                                                        | 96         |
| 6. INFORMATIONS GENERALES .....                                                                                                                   | 97         |
| <b>CHAPITRE 2 : DEVELOPPEMENT DES MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL PREDICTIF AU COURS DE L'ADOLESCENCE</b> ..... | <b>99</b>  |
| 1. INTRODUCTION .....                                                                                                                             | 99         |
| 1.1. Attention soutenue .....                                                                                                                     | 99         |
| 1.2. Maturation cérébrale au cours de l'adolescence .....                                                                                         | 100        |
| 1.2.1. Changements structuraux et anatomiques .....                                                                                               | 100        |
| 1.2.2. Implications fonctionnelles pour le développement cognitif de l'adolescent .....                                                           | 100        |
| 1.3. Développement de l'attention soutenue au cours de l'adolescence .....                                                                        | 101        |
| 2. MATERIELS ET METHODES .....                                                                                                                    | 102        |
| 3. ARTICLE 1 .....                                                                                                                                | 102        |
| 4. RESULTATS COMPLEMENTAIRES .....                                                                                                                | 117        |
| 4.1. Aspects méthodologiques .....                                                                                                                | 117        |
| 4.2. Résultats .....                                                                                                                              | 117        |
| 4.3. Discussion .....                                                                                                                             | 118        |
| 5. SYNTHESE .....                                                                                                                                 | 120        |
| <b>CHAPITRE 3 : MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL PREDICTIF CHEZ LE JEUNE ADULTE AVEC AUTISME</b> .....           | <b>121</b> |
| 1. INTRODUCTION .....                                                                                                                             | 121        |
| 2. MATERIELS ET METHODES .....                                                                                                                    | 121        |
| 3. ARTICLE 2 .....                                                                                                                                | 122        |
| 4. SYNTHESE .....                                                                                                                                 | 144        |
| <b>CHAPITRE 4 : MECANISMES NEUROPHYSIOLOGIQUES DE TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL PREDICTIF CHEZ L'ADOLESCENT AVEC AUTISME</b> .....              | <b>145</b> |
| 1. INTRODUCTION .....                                                                                                                             | 145        |
| 2. MATERIELS ET METHODES .....                                                                                                                    | 146        |
| 2.1. Description des populations .....                                                                                                            | 146        |
| 2.2. Paradigme expérimental .....                                                                                                                 | 146        |
| 2.3. Enregistrement électroencéphalographique .....                                                                                               | 147        |
| 2.4. Analyses des données électroencéphalographiques .....                                                                                        | 147        |
| 2.5. Analyses des potentiels évoqués .....                                                                                                        | 147        |
| 2.6. Analyses des activités oscillatoires .....                                                                                                   | 147        |
| 2.7. Analyses statistiques .....                                                                                                                  | 148        |

|                                                                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 2.7.1. Analyses statistiques sur les données comportementales .....                                                                  | 149        |
| 2.7.2. Analyses statistiques des potentiels évoqués et activités oscillatoires .....                                                 | 149        |
| 3. RESULTATS .....                                                                                                                   | 150        |
| 3.1. Résultats comportementaux.....                                                                                                  | 150        |
| 3.2. Résultats électrophysiologiques .....                                                                                           | 151        |
| 3.2.1. Potentiels évoqués .....                                                                                                      | 151        |
| 3.2.2. Activités oscillatoires .....                                                                                                 | 154        |
| 4. DISCUSSION.....                                                                                                                   | 158        |
| 4.1. Excitabilité corticale accrue .....                                                                                             | 158        |
| 4.2. Sur-anticipation et sur-traitement des standards.....                                                                           | 159        |
| 4.3. Traitement d'un contexte visuel prédictif préservé .....                                                                        | 160        |
| 4.4. Lien avec le modèle du codage prédictif.....                                                                                    | 161        |
| 5. SYNTHESE.....                                                                                                                     | 163        |
| <br><b>PARTIE III : DISCUSSION GENERALE .....</b>                                                                                    | <b>165</b> |
| 1. PREDICTION DANS UN CONTEXTE CERTAIN .....                                                                                         | 167        |
| 1.1. Pour chaque étape de traitement d'un contexte visuel prédictif .....                                                            | 167        |
| 1.2. Implications de ces résultats .....                                                                                             | 169        |
| 2. INFLUENCE DE L'INCERTITUDE SUR LES MECANISMES DE PREDICTION .....                                                                 | 170        |
| 2.1. Pour chaque population étudiée.....                                                                                             | 170        |
| 2.2. Implications de ces résultats .....                                                                                             | 172        |
| 2.3. Lien avec les différents modèles théoriques de l'autisme.....                                                                   | 172        |
| 2.4. Du laboratoire au monde social.....                                                                                             | 176        |
| 3. DEVELOPPEMENT DES MECANISMES DE TRAITEMENT D'UN CONTEXTE VISUEL<br>PREDICTIF DE L'ADOLESCENCE A L'AGE ADULTE DANS L'AUTISME ..... | 177        |
| 4. PERSPECTIVES DE RECHERCHE.....                                                                                                    | 178        |
| 5. APPLICATIONS THERAPEUTIQUES.....                                                                                                  | 179        |
| <br><b>CONCLUSION .....</b>                                                                                                          | <b>181</b> |
| <br><b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>                                                                                                       | <b>185</b> |

# Liste des abréviations

|      |                                                               |
|------|---------------------------------------------------------------|
| C2R  | Comportements, intérêts et activités répétitifs et restreints |
| CA   | Cingulaire Antérieur                                          |
| CIM  | Classification Internationale des Maladies                    |
| CMA  | Aire Motrice Cingulaire                                       |
| CNV  | Contingent Negative Variation                                 |
| DSM  | Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux       |
| EEG  | ElectroEncéphaloGraphie                                       |
| FA   | Fausse Alarme                                                 |
| IRMf | Imagerie par Résonnance Magnétique Fonctionnelle              |
| M1   | Cortex Moteur Primaire                                        |
| MEG  | MagnétoEncéphaloGraphie                                       |
| MMN  | MisMatch Negativity                                           |
| PE   | Potentiels Evoqués                                            |
| PEV  | Potentiels Evoqués Visuels                                    |
| QInV | Quotient Intellectuel non Verbal                              |
| QIV  | Quotient Intellectuel Verbal                                  |
| QIT  | Quotient Intellectuel Total                                   |
| SCD  | Scalp Current Density                                         |
| SMA  | Aire Motrice Supplémentaire                                   |
| TED  | Troubles Envahissants du Développement                        |
| TF   | Temps-Fréquence                                               |
| TGD  | Troubles Globaux du Développement                             |
| TSA  | Troubles du Spectre de l'Autisme                              |
| TR   | Temps de Réaction                                             |



# Liste des tableaux et figures

## Figures

|                                                                                                                                                                                                                  |    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Les trois phases de croissance cérébrale dans l'autisme. ....                                                                                                                                         | 34 |
| Figure 2 : Définition des différents termes permettant de décrire les mécanismes d'orientation vers le futur c'est-à-dire de prédiction. ....                                                                    | 40 |
| Figure 3 : Effet du contexte prédictif sur les ondes N1 et P2 potentiels évoqués visuels.....                                                                                                                    | 44 |
| Figure 4 : Le modèle de mise à jour du contexte selon Polich (2007).....                                                                                                                                         | 46 |
| Figure 5 : Effet d'un contexte prédictif sur l'amplitude de l'onde P3b des potentiels évoqués...                                                                                                                 | 47 |
| Figure 6 : Modifications de la P3b en fonction de l'âge et de l'électrode.....                                                                                                                                   | 48 |
| Figure 7 : Effet d'un contexte prédictif sur l'amplitude de la Variation Contingente Négative ou CNV .....                                                                                                       | 49 |
| Figure 8 : Changement de topographie de la CNV avec l'âge.....                                                                                                                                                   | 50 |
| Figure 9 : Diminution de l'alpha au niveau des aires visuelles contra-latérales au stimulus attendu .....                                                                                                        | 51 |
| Figure 10 : Effet d'un contexte prédictif sur les oscillations dans la bande de fréquence alpha (8-14 Hz) .....                                                                                                  | 52 |
| Figure 11 : Effet d'un contexte prédictif sur les oscillations mu.....                                                                                                                                           | 53 |
| Figure 12 : Effet du contexte prédictif sur la N2 frontale .....                                                                                                                                                 | 55 |
| Figure 13 : Effet d'un contexte prédictif sur la latence de l'onde P3b des potentiels évoqués....                                                                                                                | 56 |
| Figure 14 : Utilisation des informations du contexte dans des situations ambiguës où les caractéristiques physiques ne suffisent pas à la reconnaissance rapide de l'objet (M. Bar, 2004).....                   | 57 |
| Figure 15 : Représentation des aires cérébrales impliquées dans le traitement des associations contextuelles et son chevauchement avec le réseau par défaut.....                                                 | 58 |
| Figure 16 : Représentation schématique simplifiée du modèle hiérarchique du codage prédictif au niveau de trois régions corticales .....                                                                         | 59 |
| Figure 17 : Exemples d'illusions visuelles démontrant l'importance des <i>a priori</i> dans l'interprétation de l'information sensorielle.....                                                                   | 68 |
| Figure 18 : Exemples d'images utilisées dans l'étude de Becchio et al. (2010).....                                                                                                                               | 68 |
| Figure 19 : Représentation schématique des deux hypothèses pouvant expliquer un déséquilibre entre le poids accordé aux entrées sensorielles et l'influence des <i>a priori</i> dans l'autisme.....              | 70 |
| Figure 20 : Absence de modulation des activations cérébrales chez des adultes avec autisme entre la perception du mouvement du regard dans la condition incongruente par rapport à la condition congruente ..... | 73 |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Figure 21 : Courbes des oscillations alpha au niveau des électrodes pariéto-occipitales gauches et droites moyennées pour les deux conditions : les sujets doivent porter leur attention, soit sur une cible visuelle, soit sur une cible auditive en fonction de l'indice. ....                                             | 74  |
| Figure 22 : Enregistrement EEG (Bear et al., 2005) .....                                                                                                                                                                                                                                                                     | 84  |
| Figure 23 : Extraction des potentiels évoqués à partir de la technique du moyennage.....                                                                                                                                                                                                                                     | 85  |
| Figure 24 : Distribution des potentiels recueillis en fonction de l'orientation des régions corticales impliquées .....                                                                                                                                                                                                      | 86  |
| Figure 25 : Cartographie de champs de potentiels et carte de densités de courant correspondante. ....                                                                                                                                                                                                                        | 87  |
| Figure 26 : Extraction des oscillations induites. ....                                                                                                                                                                                                                                                                       | 89  |
| Figure 27 : Paradigme expérimental. ....                                                                                                                                                                                                                                                                                     | 93  |
| Figure 28 : Filtrage des PE.....                                                                                                                                                                                                                                                                                             | 95  |
| Figure 29 : Maturation des processus attentionnels au cours de l'adolescence. ....                                                                                                                                                                                                                                           | 118 |
| Figure 30 : Maturation des processus attentionnels à l'adolescence.....                                                                                                                                                                                                                                                      | 118 |
| Figure 31 : Temps de réaction en ms aux deux types de cibles (predT = cible prédictible, randT = cible non prédictible) chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD).....                                                                                                      | 151 |
| Figure 32 : Effet du contexte sur l'onde CNV des potentiels évoqués chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD).. ....                                                                                                                                                        | 152 |
| Figure 33 : Effet du contexte sur l'onde N2 frontale des potentiels évoqués chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD).....                                                                                                                                                  | 153 |
| Figure 34 : Effet du contexte sur l'onde P3 des potentiels évoqués chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD). ....                                                                                                                                                          | 154 |
| Figure 35 : Effet du contexte sur les activités oscillatoires dans la bande de fréquence alpha (8-14 Hz) chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD).. ....                                                                                                                   | 156 |
| Figure 36 : Analyse spectrale des activités oscillatoires aux standards chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD). ....                                                                                                                                                     | 157 |
| Figure 37 : Illustration schématique des deux styles d'apprentissage présentés dans le modèle de Qian et Lipkin (2011) .....                                                                                                                                                                                                 | 175 |
| Figure 38 : Exemple d'écran d'ordinateur où l'amplitude des oscillations dans la bande de fréquence considérée est renvoyée au sujet à travers l'histogramme présenté à gauche de l'écran avec l'objectif à atteindre représenté par la barre blanche. Un film est présenté pour récompenser le sujet (Kouijzer, 2011). .... | 180 |

## **Tableaux**

|                                                                                                                                                                      |     |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Tableau récapitulatif présentant l'évolution nosographique de l'autisme avec les sous-catégories et leurs correspondances .....                          | 28  |
| Tableau 2 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus sur la prédiction dans un contexte certain dans les trois études réalisées dans le cadre de cette thèse..... | 168 |
| Tableau 3 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus dans les trois études réalisées dans le cadre de cette thèse.....                                            | 171 |



# **Introduction**



L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des troubles de la communication sociale associés à des comportements répétitifs et des intérêts restreints. Alors qu'il est admis que l'autisme est un trouble neurodéveloppemental d'étiologie multifactorielle, il n'existe pas actuellement de marqueurs biologiques spécifiques. L'autisme reste défini sur la base de ses symptômes comportementaux.

Les observations cliniques d'individus avec autisme montrent qu'ils peuvent réagir de manière inappropriée à tout changement inattendu survenant dans leur environnement. Cette intolérance au changement s'exprime par des réactions disproportionnées face à des modifications qui semblent mineures à autrui et qui s'avèrent très invalidantes au quotidien pour l'ajustement à l'environnement social et physique. Ces anomalies du comportement témoignent d'une recherche d'immuabilité possiblement réactionnelle à une incapacité pour la personne avec autisme à prédire les événements à venir, en particulier dans un monde en perpétuel changement. De nombreux modèles cognitifs de l'autisme tentent d'expliquer les dysfonctionnements observés dans ce trouble. Cependant, ces théories restent encore au stade d'hypothèses et expliquent une partie seulement de la sémiologie autistique. Plus récemment, certains auteurs ont tenté d'appliquer les modèles du codage prédictif à l'autisme afin de mieux comprendre les particularités rencontrées dans ce trouble, qu'elles appartiennent au domaine social ou non social.

L'objectif principal de ce travail est de mieux comprendre la nature des dysfonctionnements cérébraux responsables des difficultés d'adaptation du comportement à l'environnement chez les adolescents et jeunes adultes avec autisme. Plus précisément, nous souhaitons ici tester l'hypothèse d'une altération des mécanismes de prédiction dans l'autisme.

Le cadre théorique de cette thèse s'articule en quatre parties. La première partie présente globalement les connaissances cliniques et scientifiques actuelles sur l'autisme, puis expose les principaux modèles explicatifs cognitifs. La deuxième partie définit le traitement d'un contexte prédictif sur le plan comportemental ainsi que les processus neurophysiologiques associés chez le sujet sain ainsi qu'au cours du développement typique. La troisième partie s'intéresse aux particularités de prédiction dans l'autisme. Enfin, la quatrième partie formule les questions posées dans le cadre de ce travail ainsi que les hypothèses.

Ce travail a constitué, dans un premier temps, à étudier la maturation des mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le traitement d'un contexte visuel prédictif au cours de l'adolescence afin de pouvoir, dans un second temps, étudier ces mécanismes chez de jeunes adultes et adolescents avec autisme. L'ensemble de ce travail s'intéresse au traitement d'un contexte visuel prédictif à partir d'indices comportementaux ainsi que de marqueurs neurophysiologiques. Deux types d'activités ont été extraits du signal EEG : les potentiels évoqués mais également les activités oscillatoires permettant l'analyse temporelle fine des différentes étapes de traitement.

La première partie du travail expérimental s'attache à caractériser les mécanismes neurophysiologiques de traitement d'un contexte visuel prédictif au cours du développement typique. Elle est présentée sous la forme d'un article scientifique publié. La deuxième partie s'intéresse à l'étude de ses mécanismes chez les adultes avec autisme et est présentée sous la forme d'un article scientifique en cours de publication. Enfin, la troisième partie présente des résultats préliminaires concernant les adolescents avec autisme. Il s'agit des premières études de ce type au cours de l'adolescence et dans l'autisme.

Enfin, dans la dernière partie de cette thèse, je propose une discussion générale autour des grands thèmes abordés par l'ensemble de ces expérimentations, ainsi que des perspectives concernant la recherche et la prise en charge des personnes avec autisme.



# **Partie I : Cadre théorique**



# Chapitre 1 : L'autisme

Actuellement, le terme *autisme* est très répandu. Dans son sens commun, il désigne une personne solitaire, repliée sur elle-même, isolée socialement. Cependant, l'autisme est un trouble grave du développement qui entraîne un handicap majeur pour les personnes qui en sont atteintes. Une prise de conscience de l'importance des troubles autistiques a eu pour conséquence de nombreuses actions de santé publique ainsi qu'une plus large présence du thème de l'autisme dans les médias, reflétant une diffusion des connaissances en direction du grand public et l'expansion des recherches à ce sujet. Depuis les premières descriptions de ce trouble, un consensus international a été établi en ce qui concerne le tableau nosographique ainsi que les signes cliniques. Les connaissances récentes vont dans le sens d'une origine multifactorielle et neurodéveloppementale de l'autisme. Cependant, ce trouble reste encore à ce jour un mystère, de nombreuses questions restant sans réponses. Ainsi, de nombreux modèles explicatifs sont développés mais restent encore au stade d'hypothèses.

Ce chapitre est inspiré des livres suivant : "L'autisme de l'enfance à l'âge adulte" (Barthélémy & Bonnet-Brilhault, 2012) et "L'autisme" (Tardif & Gepner, 2014).

## 1. Premières descriptions

Quelques observations historiques font état de troubles du comportement d'allure autistique avant même l'apparition du terme *autisme*. La plus connue est celle de Victor, "l'enfant sauvage de l'Aveyron", retrouvé en 1880 au milieu d'une forêt, alors âgé de 12 ans. Même si nous n'avons aucune connaissance sur le développement précoce de cet enfant, Uta Frith estime pour sa part que Victor est un enfant autiste (Uta Frith, 1996). A l'époque, les observations réalisées à propos de cet enfant ouvrent le débat autour de l'inné et de l'acquis dans l'apparition, le développement et la persistance des troubles psychiatriques et intensifier l'intérêt pour l'étude du développement de l'enfant. Philippe Pinel soutient l'hypothèse congénitale en se référant à un désordre possiblement biologique alors que Jean Itard fait référence à une carence de l'environnement. Les découvertes récentes sur l'épigénétique, c'est-à-dire, sur les interactions entre génétique et environnement, montrent l'intérêt d'une approche physiopathologique multifactorielle et intégrative, en particulier en pédopsychiatrie.

C'est Eugen Bleuler qui utilise pour la première fois en 1911 le terme *autisme*, provenant du grec ancien *autos* signifiant *soi-même*, pour désigner une attitude particulière d'évasion de la réalité et le repli sur soi observé dans la schizophrénie.

En 1943, Leo Kanner décrit l'autisme infantile comme une entité psychiatrique composée de deux axes sémiologiques fondamentaux : l'isolement social (*aloneness*) et le besoin impérieux que tout reste inchangé (*sameness*). Cet article princeps se base sur la description de 11 enfants. Ces enfants sont isolés, dans leur monde, indifférents aux autres. Ils sont également décrits comme attachés à la routine, à leurs habitudes, très intolérants au changement, avec un répertoire réduit d'activité. En plus de ces 2 axes, Kanner observe les traits principaux suivant : précocité des troubles, comportements répétitifs et compulsifs, langage atypique et quelques talents spectaculaires. En effet, ces enfants présentent un langage altéré, atypique et qui n'est pas utilisé dans le but de communiquer et d'interagir avec

les autres, mais aussi des îlots de compétences contrastant avec un développement intellectuel globalement retardé. Le trouble le plus typique de l'autisme selon Kanner est l'incapacité à établir des relations de façon normale avec les personnes et les situations, il le décrit comme un repli autistique d'emblée. En effet, il souligne le caractère potentiellement biologique, inné ou constitutif du trouble, avec la notion de prédisposition allant à l'encontre des écrits de l'époque, fortement inspirés par la psychanalyse.

En 1944, Hans Asperger décrit à la même époque un syndrome semblable auquel il donne le nom de *autistischen psychopathen* (psychopathie autistique), qui est utilisé sous le nom de syndrome d'Asperger pour qualifier certains autistes de haut niveau (meilleur niveau intellectuel et langage bien développé). En effet, alors que Kanner utilise le terme d'autisme pour désigner des comportements d'indifférence sociale et des troubles affectifs chez des enfants verbaux mais aussi non verbaux, Asperger décrit un syndrome similaire chez des adolescents maîtrisant le langage.

Ces premières descriptions sont toujours d'actualité puisqu'elles rendent compte de la symptomatologie autistique ainsi que de la notion de spectre qui comprend à la fois l'autisme typique dit de Kanner et l'autisme de haut niveau. Ainsi, l'autisme est déjà identifié comme une entité clinique complexe, avec un noyau commun de signes majeurs, et des frontières relativement floues.

## 2. Evolution nosographique

L'organisation en catégories des patients répond à un besoin inhérent de comprendre et d'explicitier la pathologie. En effet, les classifications paraissent incontournables pour unifier l'expérience clinique et permettent ainsi l'organisation du traitement, des services cliniques et de la recherche. Cependant, cette démarche n'est pas sans poser des difficultés et des interrogations, notamment en psychiatrie. Les classifications nosographiques évoluent avec l'apport de nouvelles connaissances scientifiques reflétant ainsi leurs perpétuelles remises en question.

En l'absence de marqueurs biologiques spécifiques, l'autisme reste défini sur la base de symptômes comportementaux. Deux principales classifications diagnostiques sont reconnues par la communauté scientifique internationale et sont utilisées en recherche. Il s'agit de la Classification Internationale des Maladies (CIM) et le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM). Ces deux systèmes fournissent un cadre indépendant de tout *a priori* théorique sur la pathogénie des troubles. Ils reposent sur un consensus de différents comités de médecins experts provenant du monde entier. A partir d'une base de données internationale, des analyses statistiques font émerger les critères les plus pertinents pour distinguer différents groupes de pathologies et pour poser un diagnostic.

Ce n'est qu'une trentaine d'années après les premières descriptions de Kanner et d'Asperger que l'autisme infantile apparaît dans le DSM en tant que catégorie distincte (DSM-III ; American Psychiatric Association, 1980). L'autisme fait alors parti des troubles globaux du développement (TGD). Influencé par Rutter, l'autisme y est défini comme un trouble du développement social et de la communication qui apparaît avant l'âge de 30 mois, accompagné par une résistance au changement.

En 1987, la catégorie des Troubles Envahissants du Développement (TED) apparaît dans la version révisée du DSM-III : le DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1987).

Dans le DSM-IV, la quatrième version du DSM (American Psychiatric Association, 2000), l'autisme fait toujours parti des TED. Il est alors défini par une triade symptomatique : (1) anomalies de l'interaction sociale, (2) anomalies de la communication et (3) comportements, intérêts et activités à caractère restreint, répétitif et stéréotypé (C2R). L'absence d'un des critères diagnostiques de l'autisme typique donne lieu à un diagnostic de TED-non spécifié. Ainsi, un individu présentant des troubles de la communication et des interactions sociales mais pas de C2R pouvait se voir attribuer un diagnostic de TED. La 10<sup>ème</sup> édition de la CIM, publiée par l'Organisation Mondiale de la Santé, fait également figurer l'autisme dans la catégorie des TED qui regroupe sept pathologies différentes. Les critères sont très proches de ceux du DSM-IV.

Cependant, l'expression clinique de l'autisme apparaît confuse étant donné l'hétérogénéité des profils cliniques. Pour mieux en rendre compte et pour s'affranchir des différentes catégories diagnostiques, le concept de "continuum des troubles autistiques" (Wing & Gould, 1979) ou de "spectre des troubles autistiques" (Allen, 1988) a été proposé. En effet, les modèles catégoriels ont tendance à dominer dans de nombreux domaines, notamment en médecine, alors que certaines maladies se placent plutôt sur un continuum. Une approche dimensionnelle permet d'apporter plus d'informations utiles, notamment dans la quantification des symptômes et peut avoir d'importantes implications dans la recherche. Plus précisément, le spectre autistique regroupe l'autisme et des formes apparentées (autres TED ou TED sans précision), dont le diagnostic se base sur l'absence ou la présence plus subtile de certains des critères diagnostiques de l'autisme (Levy, Mandell, & Schultz, 2009; F. R. Volkmar et al., 2008). La notion de spectre permet de suggérer à la fois la diversité clinique et le lien existant entre ces différents troubles autistiques. Il sous-tend également l'idée que des trajectoires développementales différentes peuvent être attendues à partir de troubles de niveaux et d'étendues différents. L'autisme constitue ainsi la forme basale du spectre, les autres formes pouvant être conceptualisées comme des formes dérivées, en termes de quantité et/ou de sévérité des symptômes (Baghdadli, 2005).

Dans la dernière révision du DSM (DSM-5 ; American Psychiatric Association, 2013), les TED et leurs sous-types sont remplacés par la catégorie générale des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA). De plus, les TSA sont dorénavant inclus dans les "Troubles neurodéveloppementaux" alors que les TED faisaient parti dans les précédentes versions des "Troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, la deuxième enfance ou l'adolescence". Ce changement est particulièrement important puisqu'il place la neurophysiologie au cœur même de l'autisme. Le syndrome de Rett (maladie d'origine génétique définie par un trouble grave et global du développement du système nerveux central) ne fait désormais plus partie des TSA. Plutôt qu'une distinction catégorielle des différents sous-types, cette nouvelle version spécifie trois degrés de sévérité des symptômes ainsi que le niveau de soutien nécessaire. Cette définition dimensionnelle du trouble permet de mieux rendre compte de la variété de l'expression clinique mais également de l'évolution de la symptomatologie. Par conséquent, cette nouvelle version du DSM apporte un aspect plus dynamique au diagnostic de l'autisme. Elle remplace la triade symptomatique par une dyade : (1) difficultés de la communication sociale et de l'interaction sociale et (2) des comportements, intérêts et activités restreints et répétitifs. Cette dyade est particulièrement proche des dimensions *aloneness/sameness* décrites par Kanner insistant sur l'importance de la présence de C2R pour poser un diagnostic d'autisme. Les troubles de la sensorialité ont été ajoutés, permettant ainsi la reconnaissance de symptômes importants tels que l'hyper- ou l'hypo-réactivité aux stimulations sensorielles (voir page 63). Il est dorénavant indispensable de spécifier la présence ou non de troubles associés tels qu'un déficit intellectuel, un déficit du langage, un facteur environnemental et/ou un trouble génétique. Le développement d'un

langage atypique et l'âge d'apparition des symptômes ont été retirés des critères diagnostiques. En effet, alors que le DSM-IV-TR indiquait que les symptômes devaient apparaître avant l'âge de 36 mois, ils doivent dorénavant être présents dès la petite enfance mais peuvent ne se manifester pleinement que lorsque la limitation des capacités empêche de répondre aux exigences sociales. Dans le but de ne plus donner l'impression d'un document figé, cette nouvelle version n'utilise plus de chiffres romains. Les mises à jour à venir pourront être symbolisées par une suite de nombres séparés par des points.

Les différentes catégories diagnostiques propres à chaque classification sont résumées dans le Tableau 1.

| DSM-III<br>1980   | DSM-III-R<br>1987  | CIM-10<br>1992                                          | DSM-IV/DSM-IV-TR<br>1994/2000            | DSM-5<br>2013                                            |
|-------------------|--------------------|---------------------------------------------------------|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| TGD               | TED                | TED                                                     | TED                                      | TSA                                                      |
| Autisme infantile | Trouble autistique | Autisme infantile                                       | Trouble autistique                       |                                                          |
|                   |                    | Autisme atypique                                        |                                          |                                                          |
|                   |                    | Syndrome de Rett                                        | Syndrome de Rett                         |                                                          |
| Syndrome complet  |                    | Autres troubles désintégratifs                          | Troubles désintégratifs de l'enfance     | Tous les troubles du spectre autistique sans distinction |
| Syndrome résiduel |                    | Troubles hyperactifs avec retard mental et stéréotypies |                                          |                                                          |
|                   |                    | Syndrome d'Asperger                                     | Syndrome d'Asperger                      |                                                          |
|                   | TED non spécifié   | TED sans précision                                      | TED non spécifié (dont autisme atypique) |                                                          |

Tableau 1 : Tableau récapitulatif présentant l'évolution nosographique de l'autisme avec les sous-catégories et leurs correspondances. TGD=Troubles Globaux du Développement, TED=Troubles Envahissants du Développement, TSA=Troubles du Spectre de l'Autisme.

La définition clinique actuelle de l'autisme, reflétée par l'évolution des classifications et l'arrivée du DSM-5 insiste sur la dimension *sameness*, indispensable à présent pour établir un diagnostic d'autisme et met en avant l'origine neurodéveloppementale de ce trouble.

Dans la suite de ce document, le terme d'autisme est utilisé afin de désigner les TSA dans leur ensemble.

### 3. Sémiologie

#### 3.1. De la triade à la dyade

Le groupe de travail en charge de la dernière version du DSM a décidé de passer d'une triade symptomatique à une dyade en se basant sur une analyse factorielle d'une grande quantité de données. Plus précisément, il a regroupé les troubles des interactions sociales et de la communication en une seule catégorie. La deuxième catégorie est maintenant plus en accord

avec le besoin d'immuabilité (*sameness*) décrit par Kanner, notamment par l'ajout des troubles sensoriels (American Psychiatric Association, 2013; Fred R. Volkmar & Reichow, 2013). Ces changements dans la définition de l'autisme font suite à des études montrant que très souvent, certains comportements sont classés, soit dans le domaine social, soit dans le domaine de la communication de manière arbitraire et qu'une unique dimension regroupant ces deux aspects est plus pertinente (Gotham, Risi, Pickles, & Lord, 2007).

*- Les troubles de la communication sociale :*

Cette dimension est définie par :

- un déficit de la réciprocité sociale ou émotionnelle (par exemple, anomalies de l'approche sociale, incapacité à la conversation bidirectionnelle normale, difficultés à partager les intérêts, les émotions et les affects, incapacité d'initier des interactions sociales et d'y répondre),
- un déficit des comportements de communication non verbaux utilisés au cours des interactions sociales (par exemple, anomalies du contact visuel et du langage du corps, déficits dans la compréhension et l'utilisation des gestes, absence totale d'expressions faciales et de communication non verbale),
- un déficit du développement, du maintien et de la compréhension des relations avec les pairs (par exemple, difficultés d'ajustement du comportement à des contextes sociaux variés, difficultés à partager des jeux imaginatifs ou à se faire des amis, absence d'intérêt pour les pairs).

*- Les comportements et intérêts restreints et répétitifs :*

Cette dimension peut comprendre :

- caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage (par exemple, stéréotypies motrices simples, activités d'alignement des jouets ou de rotation des objets, écholalie),
- intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes comportementaux verbaux ou non verbaux ritualisés (par exemple, une détresse extrême provoquée par des changements mineurs, difficulté à gérer les transitions, modes de pensées rigides, ritualisation des formules de salutation, nécessité de prendre le même chemin ou de manger les mêmes aliments tous les jours),
- intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but (par exemple, attachement à des objets insolites ou préoccupations à propos de ce type d'objets, intérêts excessivement circonscrits ou persévérants),
- hyper ou hypo-réactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement (par exemple, indifférence apparente à la douleur ou à la température, réactions négatives à des sons ou à des textures spécifiques, action de flairer ou de toucher excessivement les objets, fascination visuelle pour les lumières ou les mouvements).

Afin de confirmer le diagnostic d'autisme, un individu doit présenter des troubles dans au moins deux catégories.

### 3.2. Particularités liées à l'âge : l'adolescence et l'âge adulte

Le DSM-5 place l'autisme dans la catégorie des troubles neurodéveloppementaux. Il n'existe pas pour autant de description précise de la sémiologie en fonction de l'âge alors que le développement cérébral se poursuit jusqu'à l'âge adulte (voir page 99) et peut donc donner lieu à une modification des symptômes de l'autisme avec l'âge.

La représentation collective de l'autisme concerne essentiellement le jeune enfant (et le syndrome d'Asperger du jeune adulte présentant des capacités hors du commun) alors que l'autisme persiste tout au long de la vie. De ce fait, l'évolution de la sémiologie doit être prise en compte à tout âge. Une grande hétérogénéité des évolutions est observée, certains individus perdent leurs capacités au fil du temps, d'autres présentent un plateau à l'adolescence ou encore poursuivent leur développement jusqu'à l'âge adulte. Dans le cadre de ce travail, nous nous intéressons à l'adolescence et à l'âge adulte.

L'adolescence est une période de transition entre l'enfance et l'âge adulte, particulièrement importante en ce qui concerne le développement cérébral et cognitif. C'est aussi un âge où peut apparaître de nombreux troubles psychiatriques (Tomáš Paus, Keshavan, & Giedd, 2008). De plus, le bouleversement hormonal ainsi que l'importance des relations sociales à cette période intensifient certaines difficultés inhérentes à l'autisme.

En 1971, Kanner rapporte l'évolution de 10 cas sur les 11 décrits en 1943, et souligne de grandes différences dans les trajectoires développementales. Alors que certains individus sont capables d'avoir un travail et d'être autonome, d'autres n'ont pas pu développer un niveau suffisant de langage ou d'indépendance. Cependant, il note que les symptômes principaux (*aloneness/sameness*) perdurent dans tous les cas.

Dans une revue de la littérature, Seltzer et al. (2004) montrent que globalement, les principaux symptômes de l'autisme ont tendance à diminuer en sévérité au cours de l'adolescence et chez le jeune adulte. Cependant, d'importantes différences inter-individuelles existent et certains individus ne présentent pas d'amélioration de leurs symptômes. Des périodes de stagnation ou même d'aggravation peuvent également apparaître au cours de l'adolescence et chez le jeune adulte. Plus précisément, Piven et al. (1996) remarquent une amélioration plus importante des troubles de la communication et des comportements sociaux que des comportements répétitifs et restreints entre 13 et 28 ans. Seltzer et al. (2003) montrent une amélioration franche dans le domaine de la communication avec une réduction des symptômes liés à l'usage général du langage, une amélioration des capacités de communication non verbale et une réduction des paroles stéréotypées, répétitives et idiosyncrasiques entre 22 et 53 ans. En ce qui concerne les symptômes de la deuxième dimension, une revue de la littérature (Leekam, Prior, & Uljarevic, 2011) rapporte qu'une amélioration des C2R avec l'âge est possible en fonction du niveau verbal et non verbal, ainsi que du fonctionnement adaptatif. Cependant, il est intéressant de noter que les anomalies sensorielles persistent avec l'âge (Leekam, Nieto, Libby, Wing, & Gould, 2006).

Alors que l'autisme est généralement considéré comme un trouble à vie, des études récentes se sont intéressées aux différents devenir des individus avec autisme, qui peuvent aller d'un fonctionnement proche de la normale à une invalidité grave. Ces études montrent que 1 à 16% des personnes avec autisme présentent une amélioration suffisante de leur symptomatologie à l'adolescence ou à l'âge adulte, elles ne correspondent alors plus aux critères diagnostiques de l'autisme (Billstedt, Gillberg, & Gillberg, 2005; Farley et al., 2009; Fein et al., 2013; McGovern & Sigman, 2005). Plus récemment, Anderson et al. (2014) indiquent que 20% des enfants avec de bonnes capacités cognitives et ayant été précocement pris en charge sortent du diagnostic d'autisme (*very positive outcomes*). La recherche se poursuit dans le but

d'identifier les différentes trajectoires développementales dans l'autisme ainsi que les facteurs environnementaux favorisant.

### 3.3. Un trouble complexe : les troubles associés

La symptomatologie de l'autisme est extrêmement variable, allant d'une gêne légère à des difficultés très profondes. Les formes les plus sévères sont caractérisées par une absence d'interaction, des stéréotypies motrices envahissantes et l'association à une déficience intellectuelle sévère. Au contraire, l'autisme de haut niveau s'observe chez des personnes sans déficience intellectuelle, possédant un langage fonctionnel, peu de stéréotypies motrices mais des problèmes persistants dans les interactions et l'intégration sociale.

En plus des symptômes fondamentaux, l'autisme est également caractérisé par la présence très fréquente de troubles associés tels que la déficience intellectuelle, l'épilepsie et les troubles du langage mais aussi l'hyperactivité, les troubles alimentaires, les troubles anxieux, certaines pathologies d'origine génétique et des troubles moteurs (Gillberg & Billstedt, 2000). Je choisis d'en détailler quelques-uns ici :

#### *- La déficience intellectuelle :*

Les taux de prévalence de la déficience intellectuelle dans l'autisme sont généralement surestimés. Avec l'élargissement des critères diagnostiques et l'apparition de la notion de spectre, le taux de déficience intellectuelle dans l'autisme serait compris entre 40 et 55% (M. Dawson, Soulières, Gernsbacher, & Mottron, 2007; Edelson, 2006).

#### *- L'épilepsie :*

La prévalence de l'épilepsie dans l'autisme est évaluée entre 5 et 40% (Canitano, 2007) alors qu'elle est de 0.5 à 1% dans la population générale (Hauser, Annegers, & Kurland, 1991). La variabilité des taux de prévalence de l'épilepsie dans l'autisme est liée à l'hétérogénéité des populations étudiées. La déficience intellectuelle est un facteur de risque de l'épilepsie. En effet, la prévalence est de 21.5% chez des sujets atteints d'autisme avec déficience intellectuelle alors qu'elle est de 8% chez des sujets avec autisme mais sans déficience intellectuelle (Amiet, et al., 2008).

#### *- Les troubles de l'attention avec hyperactivité TDA/H :*

Des études épidémiologiques suggèrent qu'une symptomatologie des TDA/H est observée chez 30% des enfants avec autisme (Simonoff et al., 2008). Ce chevauchement entre autisme et TDA/H peut également être attribué à une influence génétique commune (Rommelse et al., 2009).

#### *- Les troubles anxieux :*

Au moins un enfant avec autisme sur deux présente au minimum un trouble anxieux (Bruin, Ferdinand, Meester, Nijs, & Verheij, 2006; Leyfer et al., 2006; Simonoff et al., 2008). Les troubles anxieux les plus fréquemment observés dans l'autisme sont des troubles de types obsessionnels compulsifs et des phobies (Leyfer et al., 2006).

## 4. Epidémiologie

### 4.1. Prévalence

Avant 1980, l'autisme est considéré comme rare, avec un taux de prévalence estimé à 0.05% (Fombonne, 2009). Actuellement, la prévalence des TSA est d'au moins 1% tout âge confondu (Baird et al., 2006; Brugha et al., 2011). Des études plus récentes rapportent même des taux de prévalence encore plus élevés (Blumberg et al., 2013; Idring et al., 2014; Kim et al., 2011). Cette augmentation peut être liée à l'évolution des concepts et des définitions des troubles autistiques mais également à une meilleure connaissance de ces troubles dans la population générale et chez les professionnels (Blaxill, 2004; Charman & Baird, 2002; Fombonne, 2009). En effet, des études analysant l'évolution de la prévalence de l'autisme dans une zone géographique donnée montrent que la prévalence est stable quand les critères diagnostiques restent les mêmes (Croen, et al., 2002; Fombonne, et al., 1997; Lingam, et al., 2003; Nassar, et al., 2009). Plus récemment, l'équipe de Gillberg (Lundström, Reichenberg, Anckarsäter, Lichtenstein, & Gillberg, 2015) confirme ces résultats à partir d'une étude se basant sur les enfants suédois nés entre 1993 et 2000.

### 4.2. Sex-ratio

Il existe une différence de prévalence entre les filles et les garçons, le sex-ratio est de quatre garçons pour une fille. Plus précisément, ce sex-ratio est modulé par le degré de déficit cognitif, il se rapproche de 5,5:1 dans l'autisme sans retard mental alors qu'il est de 2:1 dans l'autisme avec retard mental associé (Newschaffer et al., 2007).

## 5. Etiologie : la question du *pourquoi*

### 5.1. Une origine multifactorielle

Depuis les descriptions princeps, la recherche sur l'autisme n'a cessé d'évoluer et de s'amplifier. Il est maintenant communément admis que l'autisme est un trouble d'origine neurodéveloppementale. Cependant, les différents facteurs étiologiques identifiés vont dans le sens d'interactions complexes entre des facteurs de risques génétiques et des facteurs environnementaux.

Dès 1954, Kanner pose la question de l'existence d'un trouble constitutionnel ou génétique de l'autisme ayant pour conséquence un défaut de relation entre l'enfant et le monde environnant. Depuis, le nombre de recherches en génétique augmente de manière exponentielle et confirme en partie, un déterminisme génétique fort, notamment grâce aux études sur les jumeaux et les familles.

En effet, de nombreuses études vont dans le sens d'une importante contribution génétique dans l'apparition de l'autisme (Geschwind, 2011). Plus précisément, un risque plus élevé de récurrence chez des jumeaux monozygotes que dizygotes est observé, avec une héritabilité estimée autour de 90% (Bailey et al., 1995; Rubeis & Buxbaum, 2015). De plus, des études sur les familles montrent que la fratrie d'un enfant atteint d'autisme présente un risque plus élevé (de 2 à 8%) de présenter une forme d'autisme que dans la population générale (Muhle,

Trentacoste, & Rapin, 2004). Ces travaux constituent un argument fort pour invoquer une influence génétique importante dans l'autisme. Ainsi, l'autisme constitue la plus "génétique" des pathologies neuropsychiatriques.

Ces données montrent l'importance de la contribution des facteurs génétiques dans l'autisme mais également celle de facteurs environnementaux, étant donné la non-concordance de 8 à 40% des jumeaux monozygotes. Une étude portant sur une population de jumeaux en Californie arrive même à la conclusion que le fait de partager le même environnement joue un plus grand rôle que les facteurs génétiques, avec une héritabilité estimée à 38% (Hallmayer et al., 2011). Deux études récentes basées sur la population suédoise et non plus sur l'étude exclusive des jumeaux estiment l'héritabilité de l'autisme à environ 50% (Gaugler et al., 2014; Sandin S et al., 2014).

Les gènes dont l'expression est impliquée dans l'autisme sont difficiles à identifier en raison de l'hétérogénéité des tableaux cliniques et génétiques. Toutefois, les études génétiques dans l'autisme se sont multipliées et ont mené à l'identification de plusieurs centaines de gènes candidats, confirmant ainsi l'importance de l'hétérogénéité génétique de l'autisme (Betancur, 2011). La comorbidité de l'autisme avec des pathologies neurodéveloppementales d'origine génétique (syndrome de Rett, X fragile...) apporte une preuve supplémentaire de cette hétérogénéité. Ainsi, l'hypothèse génétique de l'autisme implique un modèle multigénique (Lamb, Parr, Bailey, & Monaco, 2002). Des variations communes et spécifiques de certains gènes augmentent la susceptibilité à l'autisme. Ces mêmes variations contribuent à la diversité de la cognition et du comportement chez des individus au développement typique mais lorsqu'elles sont combinées, tendent à faire survenir l'autisme. Ce modèle peut expliquer la présence de traits infraliminaires chez les parents du premier degré. Ce type de modèle s'oppose à l'hérédité mendélienne, caractérisant la transmission de maladies en raison de la mutation d'un seul gène.

La plupart des gènes identifiés dans l'autisme jouent un rôle dans certaines étapes cruciales du développement du cerveau comme la synaptogenèse, la migration et la prolifération neuronale. En 2003, Jamain et al. (2003) montrent que les gènes codant pour la neurologine (une protéine d'adhésion synaptique) sont touchés chez 1% des enfants avec autisme. Cette étude ouvre la voie à la découverte d'autres gènes impliqués eux aussi dans la mise en place des synapses (par exemple SHANK3, Durand et al., 2007). Ces anomalies génétiques peuvent engendrer de profondes perturbations du développement des structures cérébrales.

Il est important de noter que les altérations de ces gènes ne sont pas spécifiques à l'autisme et qu'elles peuvent aussi être impliquées dans d'autres troubles neurodéveloppementaux, tels que la déficience intellectuelle, mettant en évidence l'implication de voies fonctionnelles communes. Une mutation dans un même gène peut induire à la fois de l'autisme mais aussi de la déficience intellectuelle (Laumonnier et al., 2010). Ainsi, le défi majeur de la recherche en génétique sur l'autisme est lié au fait qu'une même variation peut aussi bien causer l'autisme que la déficience intellectuelle ou l'épilepsie (Abrahams & Geschwind, 2008; Betancur, 2011). Une approche à la fois clinique, génétique et électrophysiologique peut constituer une solution afin d'identifier des combinaisons de gènes spécifiques à l'autisme (Bonnet-Brilhault et al., 2015).

Une interaction entre les gènes et l'environnement est également en jeu dans l'autisme. Des mécanismes épigénétiques (résultant de l'influence de facteurs environnementaux sur l'expression ou l'activité des gènes, sans modification de la séquence d'ADN sous-jacente) sont impliqués. Une étude récente (C. C. Y. Wong et al., 2014) se penche sur la méthylation de l'ADN chez cinquante paires de jumeaux monozygotes. La méthylation de l'ADN est un processus épigénétique ayant pour conséquence d'inactiver un gène en bloquant son activité

transcriptionnelle. Les résultats montrent que le nombre de sites de méthylation de l'ADN dans le génome est associé à la sévérité des symptômes autistiques. Ces résultats mettent en avant l'importance du rôle de l'épigénétique, en plus de la génétique, dans le développement des symptômes de l'autisme.

Sans être exhaustive, cette partie soulève le fait que les causes de l'autisme sont encore mal connues. Nous savons toutefois que la survenue de l'autisme est liée à des facteurs génétiques, mais aussi à des interactions complexes entre gènes et environnement, allant dans le sens d'une pathologie d'origine multifactorielle.

## 5.2. Un trouble neurodéveloppemental

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental qui touche différents secteurs du fonctionnement cérébral. La sémiologie observée résulte de l'atteinte de ces différents secteurs. Depuis quelques années, d'importants progrès sont réalisés dans la recherche des anomalies de la structure cérébrale dans l'autisme.

### 5.2.1. Anomalies de la croissance cérébrale

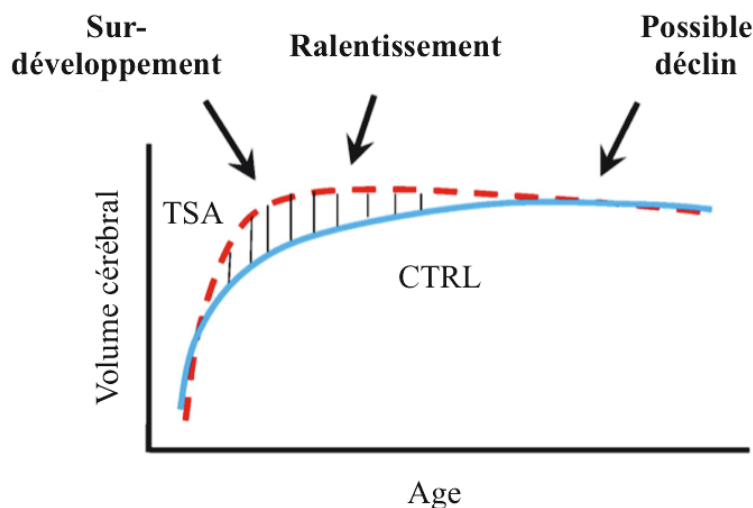


Figure 1 : Les trois phases de croissance cérébrale dans l'autisme. Adapté de E. Courchesne et al. (2011).

Un des résultats les plus robustes et les plus répliqués dans le domaine de la neuro-anatomie de l'autisme est que le volume cérébral des personnes avec autisme est en moyenne plus important (Eric Courchesne, Redcay, & Kennedy, 2004). Plus précisément, il existe un pattern de croissance cérébrale particulier dans l'autisme caractérisé par un sur-développement cérébral au cours des deux premières années de vie, puis un ralentissement ou une stabilisation (Figure 1 ; E. Courchesne, Campbell, & Solso, 2011; Redcay & Courchesne, 2005). Cette croissance accélérée chez les personnes avec autisme suit un gradient antéropostérieur. En effet, le lobe frontal présente un volume plus important alors que les régions postérieures ne diffèrent pas significativement par rapport aux sujets contrôles (Carper, Moses, Tighe, & Courchesne, 2002; E. Courchesne & Pierce, 2005). De plus, plusieurs travaux postulent que cette croissance cérébrale atypique chez les personnes avec autisme est sous-tendue par une augmentation plus importante du volume de matière blanche que de matière grise (Carper et al., 2002; E. Courchesne et al., 2001; Herbert et al., 2003). Les mécanismes physiopathologiques sous-tendant ces processus ne sont pas encore compris, de

même que leur chronologie précise. Cet excès précoce de croissance cérébrale peut s'expliquer par des anomalies génétiques impliquées dans la croissance et/ou la mort neuronale, ou encore par des processus neuroinflammatoires.

Ces données suggèrent donc une trajectoire développementale atypique dans l'autisme qui peut avoir d'importants effets sur d'autres aspects du développement cérébral.

### 5.2.2. Données d'imagerie anatomique

Les données d'imagerie anatomique contribuent également à la genèse de l'hypothèse neurodéveloppementale dans l'autisme. En 1988, les premières données IRM dans l'autisme mettent en évidence une hypoplasie des lobules VI et VII du vermis cérébelleux (E. Courchesne, Yeung-Courchesne, Hesselink, & Jernigan, 1988). Boddaert et al. (2009) retrouvent des anomalies non spécifiques de la substance blanche chez 48% des enfants avec autisme testés. Afin d'analyser plus finement la structure cérébrale, de nouvelles techniques sont maintenant appliquées dans l'autisme telles que les analyses en DTI (*diffusion tensor imaging*, qui permet d'étudier les tractus de fibres blanches) et en VBM (*voxel-based morphometry*, qui permet une analyse précise de la structure cérébrale). Ces études montrent des diminutions ou des augmentations de densité de la substance blanche dans différentes régions cérébrales chez des personnes avec autisme comparativement à des populations contrôles (Chen, Jiao, & Herskovits, 2011; Ke et al., 2009; Nickl-Jockschat et al., 2012). Ces études ne permettent pas d'identifier d'anomalies de la structure cérébrale spécifique à l'autisme.

### 5.2.3. Etudes anatomopathologiques

Parallèlement à ces données macroscopiques, des études anatomopathologiques apportent également des arguments en faveur du modèle neurodéveloppemental à partir de la description de l'organisation cyto-architecturale du tissu cérébral dans l'autisme (Casanova, 2007; Eric Courchesne et al., 2011; DiCicco-Bloom et al., 2006). Des signes de modification de l'organisation corticale en minicolonnes dans l'autisme font partie des résultats les plus souvent répliqués (Buxhoeveden et al., 2006; Casanova, Buxhoeveden, Switala, & Roy, 2002). En effet, ces minicolonnes sont plus nombreuses, plus petites et moins compactes dans le cortex préfrontal et les lobes temporaux des personnes avec autisme (Casanova et al., 2002). Une autre étude indique que les minicolonnes sont normales dans le cortex visuel primaire alors qu'elles présentent une diminution de leur largeur dans le cortex frontal chez des personnes avec autisme (Buxhoeveden et al., 2006).

## 6. La question du *comment* : apport des modèles cognitifs

Cette partie présente des recherches n'ayant pas pour but d'identifier des causes mais d'expliquer les dysfonctionnements qui en résultent. Les modèles principaux et les plus influents sont présentés ici.

### 6.1. Hypothèse d'un déficit de la théorie de l'esprit

Un déficit de "théorie de l'esprit", la capacité spécifique à attribuer des états mentaux à soi-même ainsi qu'aux autres, serait en cause dans l'autisme (Simon Baron-Cohen, Leslie, &

Frith, 1985). Il existe plusieurs niveaux de théorie de l'esprit, évalués à l'aide de petites expériences très simples telles que le "test des Smarties" ou bien "le test de Sally et Anne". Le niveau zéro correspond au fait de décrire la situation observée sans se préoccuper des états mentaux d'autrui. Le premier niveau désigne la capacité à raisonner à propos des états mentaux d'une autre personne sur une situation donnée. Le deuxième niveau désigne la capacité à juger les états mentaux d'une personne selon les états mentaux d'une tierce personne. Au cours du développement typique, le premier niveau est présent vers l'âge de 4 ans et le second niveau est atteint vers l'âge de 6-7 ans. Un important courant de recherche considère que les individus avec autisme présentent des altérations spécifiques de la théorie de l'esprit quel que soit l'âge. Cette anomalie expliquerait en grande partie les troubles de la communication et de la socialisation observés au niveau comportemental. Les personnes avec autisme présentent des difficultés à prendre en compte ce qu'une personne espère, sait, ignore ou croit. Ils ne perçoivent pas les états mentaux d'autrui et ne peuvent donc pas accéder au champ d'exercice des fausses croyances et de la fonction symbolique (jeu de faire semblant).

## 6.2. Hypothèse d'une faiblesse de la cohérence centrale

Un traitement atypique des stimuli visuels et auditifs serait impliqué, favorisant le traitement local aux dépens d'un traitement plus global, celui-ci permettant l'intégration des différents éléments en un tout cohérent. Plutôt que de véritables déficits sensoriels, ces particularités du traitement de l'information refléteraient un style cognitif particulier dans l'autisme (Francesca Happé, 1999). Le traitement de l'information consiste à utiliser les éléments locaux pour constituer un ensemble cohérent, de façon appropriée selon le contexte (Uta Frith & Happé, 1994; F. Happé, 1996). Dans une figure composée de plusieurs parties, les aspects locaux (ses détails, sa texture), les aspects globaux (son contour) et les aspects configurationnels (les propriétés émergeant des relations entre les différentes parties) sont distingués. Cette tendance à traiter l'information globalement plutôt que localement explique le fait qu'il est plus facile de se souvenir d'un ensemble d'informations organisé plutôt que d'un ensemble aléatoire. Alors qu'une personne au développement typique privilégie le traitement des aspects globaux et configurationnels, un individu avec autisme tend à prêter plus attention aux informations locales, et va donc présenter des difficultés pour saisir la figure dans son aspect global. Les personnes avec autisme se trouveraient en possession d'un ensemble complexe d'informations isolées sans être capables de donner un sens global à cet ensemble. Cette particularité du traitement de l'information visuelle dans l'autisme expliquerait les meilleures performances observées, notamment dans les tâches de figures encadrées (Jolliffe & Baron-Cohen, 1997). Le déficit de cohérence centrale permet donc de comprendre les difficultés cognitives et sociales des personnes atteintes d'autisme (U. Frith, 1989).

## 6.3. Théorie d'un surfonctionnement perceptif

Suite à l'hypothèse d'une faible cohérence centrale, Laurent Mottron propose le modèle de surfonctionnement perceptif comme une alternative (Mottron & Burack, 2001). Cette théorie postule que la perception joue un rôle différent dans l'autisme, non pas en lien avec des anomalies de perception globale mais en raison de capacités de traitement supérieures des informations de "bas niveaux" ou locales. Elle permet d'expliquer les pics de compétences observés aux cubes (Caron, Mottron, Berthiaume, & Dawson, 2006; Amita Shah & Frith, 1993), aux figures encadrées (Jolliffe & Baron-Cohen, 1997), aux tâches de recherche visuelle (Joseph, Keehn, Connolly, Wolfe, & Horowitz, 2009; Chantal Kemner, van Ewijk, van Engeland, & Hooge, 2008; O'riordan, 2004; O'riordan, Plaisted, Driver, & Baron-Cohen, 2001) ainsi qu'aux tâches de discrimination visuelle (Bertone, Mottron, Jelenic, &

Faubert, 2005; K. Plaisted, O'Riordan, & Baron-Cohen, 1998). De la même manière, des études en neuroimagerie montre une augmentation des activations des régions sensorielles durant des tâches de recherche visuelle (Samson, Mottron, Soulières, & Zeffiro, 2012), suggérant un plus grand rôle des processus de perception. L'information serait ainsi traitée "par défaut" au niveau perceptif chez les personnes avec autisme, entraînant une plus grande implication de ces processus perceptifs aux dépens d'activités plus intégratives. Cette théorie du "surfonctionnement perceptif" est intéressante dans la mesure où elle ne met pas seulement l'accent sur les difficultés des personnes avec autisme mais aussi sur leurs capacités égales voire supérieures aux personnes typiques dans certaines tâches (puzzle, reconnaissance visuelle, figures encastrées...).

#### 6.4. Hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif

Selon Elisabeth Hill (2004), l'hypothèse d'un déficit de théorie de l'esprit ou bien d'une faible cohérence centrale peuvent expliquer une partie des symptômes de l'autisme, mais les C2R seraient mieux expliqués par un dysfonctionnement exécutif. Les fonctions exécutives sont des processus cognitifs de haut niveau dont la fonction principale est de faciliter l'adaptation du sujet aux exigences et fluctuations soudaines de l'environnement et en particulier aux situations nouvelles. Elles englobent des fonctions telles que la planification, la mémoire de travail, l'inhibition et la flexibilité. Les déficits dans les fonctions exécutives ont initialement été décrits chez des patients atteints de lésions au niveau des lobes frontaux. De manière intéressante, des comportements et intérêts restreints et répétitifs tels que des persévérations, un fonctionnement ritualisé, un manque de flexibilité, sont observés chez ces patients, rappelant ce qui est observé dans l'autisme. De nombreuses études montrent que les personnes avec autisme présentent des déficits des fonctions exécutives, particulièrement pour la planification et la flexibilité cognitive alors que les processus d'inhibition semblent préservés (Hill, 2004).

Ces théories visent à mieux comprendre les mécanismes neurocognitifs atypiques impliqués dans l'autisme et sont très influentes dans la recherche. Cependant, elles présentent un certain nombre de limites. Le défaut de théorie de l'esprit ou le dysfonctionnement exécutif ne sont pas spécifiques à l'autisme et ne sont pas non plus observables dans l'ensemble des cas. De plus, elles expliquent une partie seulement de la sémiologie autistique.

Plus récemment, certains auteurs tentent d'appliquer les théories du cerveau prédictif à l'autisme afin d'expliquer les particularités rencontrées dans ce trouble. Cette approche a l'avantage d'expliquer à la fois les difficultés dans le domaine social mais également non social. Après une présentation des fonctions cérébrales impliquées dans le traitement d'un contexte prédictif dans le Chapitre 2, les modèles proposant un défaut des mécanismes de prédiction dans l'autisme seront plus particulièrement décrits dans le Chapitre 3.

**En résumé...**

- Le DSM-5 fait figurer l'autisme dans la catégorie des Troubles du Spectre de l'Autisme et plus largement dans la catégorie des Troubles Neurodéveloppementaux.
- Les critères diagnostiques de l'autisme selon le DSM-5 sont les troubles de la communication sociale ainsi que les comportements et intérêts restreints et répétitifs, marquant ainsi un retour aux axes *aloneness/sameness* de la description princeps de Kanner.
- Alors que la maturation cérébrale se poursuit jusqu'à l'âge adulte, il n'existe pas de description de la sémiologie autistique en fonction de l'âge.
- L'autisme est un trouble neurodéveloppemental d'étiologie multifactorielle.
- De nombreuses théories sont avancées pour expliquer les dysfonctionnements observés dans l'autisme mais aucune n'explique la totalité des symptômes.

# Chapitre 2 : Les mécanismes cérébraux de la prédiction

Une des propriétés les plus remarquables du cerveau humain est de pouvoir s'adapter au contexte : celui de l'environnement naturel mais aussi celui que constituent les règles sociales (Berthoz, Debru, & Collectif, 2015). Notre environnement est composé d'une multitude de stimulations sensorielles variées, bruitées, voire ambiguës et apparaissant de manière plus ou moins prédictible. Pour s'adapter, il est donc nécessaire d'anticiper, c'est-à-dire de créer un lien entre la situation actuelle et la situation à venir afin de prévoir ses actions de façon adaptée. Selon Richelle et Lejeune (1980), anticiper consiste à "réduire rapidement l'incertitude dans le déroulement spatio-temporel des événements attendus". Anticiper, c'est donc se projeter dans l'avenir, se représenter les résultats attendus et mettre en place des stratégies pour les atteindre. La notion d'anticipation cache en réalité une multiplicité de mécanismes.

Ce chapitre s'articule en quatre grandes parties. Après la définition des différents termes utilisés dans ce travail et l'identification des différentes étapes de traitement d'un contexte visuel prédictif avec leurs indices comportementaux, la troisième partie présente les marqueurs électrophysiologiques pour chaque étape de traitement chez l'adulte ainsi qu'au cours du développement typique. Enfin, la dernière partie développe deux modèles influents proposant un ancrage biologique aux mécanismes de prédiction.

## 1. Définitions

Des termes comme anticipation, prédiction, prospection, attente, préparation sont de plus en plus présents et utilisés actuellement en neurosciences. Cependant, un manque de consensus existe en ce qui concerne la signification de ces termes dans la littérature. Cette première partie du chapitre 2 a donc pour objectif de définir les différents termes qui sont utilisés tout au long de ce travail.

Les neurosciences s'inspirent des modèles probabilistes pour étudier le fonctionnement du cerveau et les comportements qu'il engendre. Cette influence donne lieu à l'idée selon laquelle le cerveau peut être comparable à une machine Bayésienne. Dans son traité d'optique physiologique, Hermann von Helmholtz (1867) propose que la perception visuelle résulte d'un processus d'inférence inconsciente. En effet, les entrées sensorielles étant généralement incomplètes et ambiguës, notre système perceptif sélectionne parmi une infinité de solutions possibles celle qui est la plus plausible en utilisant des connaissances antérieures. Selon cette théorie, les entrées sensorielles se combinent à nos attentes pour former le contenu de l'expérience consciente. Ainsi, notre perception est la conséquence de notre interprétation des entrées sensorielles. L'approche Bayésienne fournit un cadre théorique adapté pour décrire cette hypothèse de manière plus précise et a donné lieu à des modèles mathématiques et computationnels influents pour la psychologie et les neurosciences.

Selon l'approche bayésienne, les connaissances antérieures sont représentées sous la forme de probabilités *a priori*. Dans le domaine de la perception visuelle, de nombreuses études montrent que les illusions visuelles peuvent être utilisées pour révéler les attentes *a priori* ou

hypothèses implicites réalisées par le cerveau lorsque plusieurs interprétations de l'environnement sont possibles. Ces *a priori* sont utilisés par le cerveau pour interpréter les entrées visuelles de manière optimale. Cependant, en situation de forte ambiguïté, lorsque les objets ne sont pas conformes aux statistiques moyennes, l'utilisation d'*a priori* peut engendrer des illusions perceptives : nous percevons alors la réalité comme étant plus similaire à celle que nous attendons *a priori* que ce qu'elle est vraiment. Ainsi, les illusions visuelles reflètent souvent un retour à l'interprétation la plus probable (Purves & Beau, 2003).

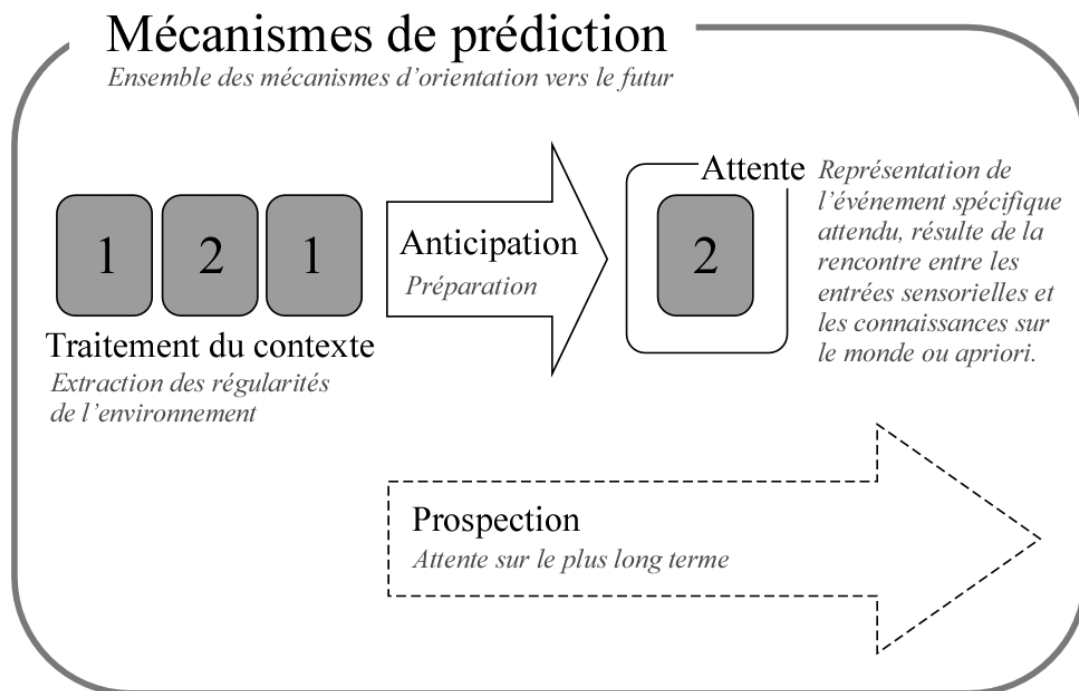


Figure 2 : Définition des différents termes permettant de décrire les mécanismes d'orientation vers le futur c'est-à-dire de prédiction. Suite à l'extraction des régularités de l'environnement ou traitement du contexte (par exemple l'extraction d'une séquence régulière de chiffres 1 et 2 qui alternent), nous allons rapidement commencer à attendre le chiffre 2 après l'apparition d'un chiffre 1. Des mécanismes spécifiques d'anticipation vont se mettre en place au niveau des cortex sensoriels et moteurs. La représentation de l'événement spécifique attendu peut être appelé "attente" ou *expectation*. Ce type de mécanismes se met en place dans un délai court. Les mécanismes de prospection concernent des attentes sur le plus long terme qui n'entraînent pas forcément de pré-activations sensorielles et motrices (exemple : quand le sujet d'une expérimentation prévoit de recevoir une indemnité pour sa participation). Bien que ces termes décrivent différents phénomènes, ils peuvent tous être considérés comme des aspects spécifiques d'une orientation commune vers l'avenir ou prédiction. Inspiré de Bubic et al. (2010).

De plus, ces approches montrent comment, compte tenu des niveaux d'ambiguïté et de bruit qui sont toujours présents à la fois dans l'environnement et au sein de notre système nerveux, de tels *a priori* deviennent cruciaux pour faciliter et optimiser le traitement des événements en cours. Ils nous permettent de réagir mais surtout d'agir, en faisant des prédictions sur ce qui est attendu tout en prenant en compte le contexte actuel et les expériences précédentes intégrés dans différentes échelles de temps. Ainsi, les mécanismes de prédiction contribuent à générer des comportements adaptés et orientés vers un but (Bubic, von Cramon, & Schubotz, 2010). Dans ce travail, nous appelons traitement prédictif ou mécanismes de prédiction ce qui

se réfère à tout type de traitement qui intègre ou génère, non seulement les informations concernant le passé ou le présent, mais également les états futurs. La Figure 2 rassemble dans un schéma récapitulatif les différents termes (en gras) utilisés dans ce travail. Le terme **attente** (*expectation*) décrit les représentations de ce qui est prévu de se produire dans l'avenir et résulte de la rencontre entre les **entrées sensorielles** et les **connaissances sur le monde** ou **a priori** (Bubic et al., 2010). LaBerge (1995) suggère que la formulation et la communication de ces attentes au sein des aires sensorielles et motrices entraînent leur activation avant même la survenue de l'événement. Cette pré-activation des aires sensorielles et motrices peut être désignée par le terme d'**anticipation** ou de **préparation**. Ce type de traitement décrit des attentes formulées à court-terme. L'étude d'événements futurs potentiels plus lointains est qualifiée de prospection mais qui n'est pas analysée dans ce travail. Le terme de **prédiction** quant à lui peut être utilisé comme un synonyme de l'attente mais également pour désigner le processus à un niveau plus global. Etant donné cette ambiguïté, le terme de prédiction est utilisé dans ce travail pour désigner les mécanismes d'orientation vers l'avenir de manière générale.

Ces modèles probabilistes vont à l'encontre d'une vision linéaire des processus cognitifs commençant par le sensoriel, puis continuant avec les fonctions exécutives ou de haut niveau et finissant avec un comportement. En effet, il semble y avoir une importante interdépendance des processus qui sont généralement étudiés de manière isolée, tels que la perception et l'action. Ces approches visent à déterminer comment nos connaissances précédentes influencent et orientent le traitement des événements en cours et mettent particulièrement en avant les mécanismes *top-down*. Le traitement d'une stimulation ne commence donc pas au moment de son apparition. Une activité cérébrale intrinsèque, préexistante reflète l'activité prédictive continue du cerveau (M. Bar, 2009) qui s'oppose à l'idée d'un traitement linéaire de l'information puisque les informations entrantes sont dépendantes des connaissances que nous avons sur le monde qui nous entoure.

## 2. Différentes étapes de traitement d'un contexte visuel prédictif

Suite à la définition des mécanismes de prédiction, cette deuxième partie du chapitre 2 a pour objectif de distinguer les différentes étapes de traitement d'un contexte prédictif et de présenter les indices comportementaux correspondants.

### 2.1. Extraction des informations prédictives

Afin de mettre en place des mécanismes de prédiction, il est nécessaire d'extraire et de traiter les informations pertinentes du contexte. Il est essentiel d'extraire la régularité déterministe ou probabiliste de la relation entre les différents événements survenant dans l'environnement dans le but de prédire les occurrences de certains événements (Bubic et al., 2010).

Les prédictions générées dans des contextes non-aléatoires peuvent être basées sur l'apprentissage et l'identification d'associations temporelles entre les événements (M. Bar, 2007; Butz, Sigaud, & Gérard, 2003). En d'autres termes, la structure temporelle des événements lors d'une séquence peut être utilisée pour prédire les événements à venir. Le traitement de séquence est particulièrement important dans certains domaines comme le traitement du langage ou le domaine moteur (Ashe, Lungu, Basford, & Lu, 2006; Clegg, Digirolamo, & Keele, 1998; Cohen, Ivry, & Keele, 1990; Keele, Ivry, Mayr, Hazeltine, & Heuer, 2003; Tanji & Shima, 1994) mais aussi dans la musique (Pfordresher, Palmer, &

Jungers, 2007), la perception (Hoen, Pachot-Clouard, Segebarth, & Dominey, 2006; Remillard, 2003; Schubotz & von Cramon, 2001) et les fonctions exécutives (Jubault, Ody, & Koechlin, 2007; Koechlin, Corrado, Pietrini, & Grafman, 2000).

La structure temporelle des événements entrants apporte de la prédictibilité, mais les relations spatiales ou abstraites entre les événements peuvent également devenir des sources importantes de prédiction. Ces relations peuvent être conceptualisées comme un contexte qui fournit des attentes quant à l'identité des stimuli et permet ainsi de faciliter la perception et l'action (M. Bar, 2004; Fenske, Aminoff, Gronau, & Bar, 2006).

Dans le cadre d'événements nouveaux ou survenant de manière aléatoire, il semble difficile de mettre en place directement des mécanismes de prédiction. Cependant, il est montré que le cerveau cherche continuellement à mettre en lien un nouvel événement avec un savoir familier en générant des analogies facilitant ainsi son traitement (M. Bar, 2007).

## 2.2. Anticipation

Suite à l'extraction des régularités de l'environnement, des mécanismes d'anticipation se mettent en place, c'est-à-dire la préparation spécifique à un événement futur (Siéroff, Drozda-Senkowska, Ergis, & Moutier, 2014). La notion d'anticipation renvoie à une pensée qui, ancrée dans ce qui est déjà connu, se projette vers le futur afin de préparer l'individu à agir, juger ou décider. Plus précisément, les processus préparatoires ou d'anticipation modulent l'état fonctionnel des systèmes de traitement responsables des opérations qui suivent l'apparition de l'événement, conduisant ainsi à une diminution de leur durée effective d'exécution.

L'anticipation peut donc être considérée comme une forme d'attention permettant d'avoir des réactions appropriées à la situation (Bubic et al., 2010). L'attention préparatoire est l'aspect que prend l'attention quand elle permet de se préparer spécifiquement à un événement et correspond donc à la capacité de moduler l'intensité de l'attention dirigée vers un stimulus avant même son apparition (Siéroff et al., 2014). L'attention se développe progressivement dans l'enfance jusqu'à l'adolescence, elle est cruciale pour un grand nombre de fonctions cognitives (voir page 99).

Cette préparation attentionnelle s'accompagne également d'une préparation de la réponse motrice à fournir. Deux types de processus de préparation à l'action peuvent être distingués, la préparation temporelle qui vise à résoudre le problème du *quand* (c'est-à-dire à quel moment faut-il exécuter une action) et la préparation événementielle qui vise à résoudre le problème du *quoi* (c'est-à-dire quelle est la réponse à produire; Requin, Brener, & Ring, 1991).

Le rôle des processus préparatoires est de pré-activer certaines régions cérébrales afin d'améliorer le traitement de l'information à venir.

## 2.3. Impact de la prédiction

Les avantages mesurables de l'anticipation sont une augmentation de la détection et une augmentation de la vitesse de détection d'un événement (LaBerge, 1995). En effet, la mise en place de mécanismes d'anticipation conduit à une reconnaissance et à une interprétation plus rapide des événements rencontrés dans l'environnement (M. Bar, 2007), en limitant le répertoire des réponses possibles. Les processus de préparation temporelle ont pour conséquences une amélioration de la performance généralement appréciée par une diminution

du temps de réaction (TR). Ainsi, les mécanismes de prédiction nous permettent d'agir, et pas seulement de réagir aux événements qui se produisent autour de nous (Bubic et al., 2010).

Les événements attendus sont traités d'une manière plus efficace que les événements inattendus (inadéquation entre l'attente et l'événement), comme indiqué par des réponses plus précises et plus rapides. A l'inverse, les événements qui diffèrent des prédictions ont besoin d'un traitement plus important qui nécessite plus de ressources attentionnelles afin de vérifier leur pertinence comportementale (Maurizio Corbetta & Shulman, 2002). Ce coût supplémentaire peut être bénéfique car au final, cela peut conduire à une réaction adaptative à l'environnement changeant. L'importance des événements déviants pour le traitement cognitif et le comportement est reflétée par notre système nerveux qui est particulièrement sensible aux événements nouveaux et aux changements de notre environnement (Maurizio Corbetta & Shulman, 2002; Karl Friston, Kilner, & Harrison, 2006). Dans le cadre de la théorie du codage prédictif (K. Friston, 2005), le terme **erreur de prédiction** est utilisé pour désigner le fait que l'événement ne correspond pas aux attentes initiales. Ce concept est plus particulièrement décrit dans la quatrième partie de ce chapitre (voir page 58).

## 2.4. Au cours du développement

Alors que les mécanismes de prédiction sont de mieux en mieux décrits chez l'adulte, leur développement est peu connu. Des études comportementales s'intéressant aux développement des mécanismes de prédiction mais dans son aspect plus prospectif, semblent indiquer que les capacités de prédiction se développent de manière importante pendant les cinq premières années de vie (pour une revue, voir Atance & Hanson, 2011). Dès ces premiers mois, le nourrisson développe la capacité de générer des attentes orientées vers le futur au sujet de séquences d'événements déjà vécus. Avec l'âge, les prédictions deviennent de plus en plus flexibles et commencent à prendre en compte la notion d'incertitude, inhérente au futur. Ainsi, leur conception du futur devient de plus en plus flexible, utile et adaptative. Les facteurs qui permettent ce changement au cours du développement restent encore à être identifiés et constituent une question importante pour la recherche future et notamment, pour mieux comprendre certains troubles neurodéveloppementaux tels que l'autisme.

## 3. Marqueurs électrophysiologiques des étapes de traitement d'un contexte visuel prédictif

Des marqueurs neurophysiologiques de chacune des étapes décrites précédemment peuvent être identifiés à l'aide d'études en électrophysiologie. En effet, la méthode de l'électrophysiologie permet dans certaines conditions et pendant la réalisation de certaines tâches, d'identifier des marqueurs spécifiques des différentes étapes de traitement de l'information. A partir d'un paradigme visuel de détection de cible où une séquence de stimulus permet d'anticiper et de prédire avec certitude l'arrivée de la cible, quelques études ont permis d'identifier des marqueurs électrophysiologiques des différentes étapes de traitement d'un contexte visuel prédictif (A. Bidet-Caulet et al., 2012; Noa Fogelson, 2015).

Pour chaque étape de traitement d'un contexte visuel prédictif (extraction des informations prédictives, anticipation ou préparation et impact de la prédiction), les marqueurs électrophysiologiques identifiés sont décrits chez l'adulte sain ainsi qu'au cours du développement typique et plus précisément, au cours de l'adolescence.

### 3.1. Extraction des informations prédictives

#### 3.1.1. Réponses sensorielles

##### - Chez l'adulte

Les potentiels évoqués visuels (PEV) représentent l'activité électrique de larges populations de neurones au niveau du cortex visuel et sont par conséquent, enregistrés au niveau des régions occipitales. Les PEV peuvent varier en fonction du type de stimulation utilisée mais sont généralement triphasiques. Une première composante positive appelée P1 apparaît à une latence d'environ 100 ms après la stimulation, suivie d'une composante négative (N1) qui culmine à environ 170 ms, elle-même suivie d'un pic positif autour de 200 ms (P2). Ces différentes composantes reflètent les premières étapes de traitement de l'information visuelle, du traitement le plus élémentaire au plus approfondi.

L'étude de Bidet-Caulet et al. (2012) sur le traitement d'un contexte visuel prédictif chez l'adulte sain a mis en évidence une augmentation des amplitudes des ondes N1 et P2 en réponse au dernier stimulus d'une séquence prédictive (ou stimulus décisif) qui prédit à 100% la survenue d'une cible (Figure 3). Ce résultat reflète l'extraction facilitée des propriétés visuelles du stimulus décisif (par exemple la forme).

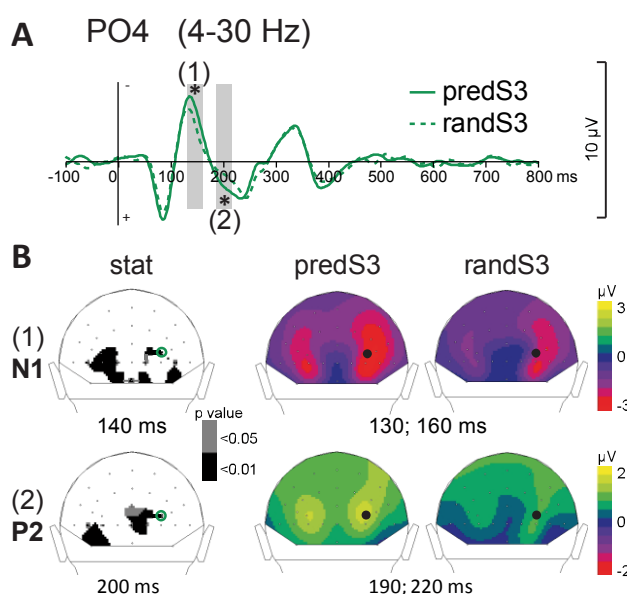


Figure 3 : Effet du contexte prédictif sur les ondes N1 et P2 potentiels évoqués visuels (A. Bidet-Caulet et al., 2012). Augmentation de l'amplitude de la N1 (1) et de la P2 (2) en réponse à un indice prédictif (predS3) par rapport à la même stimulation mais non prédictive (randS3). (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués au niveau de l'électrode PO4. Les fenêtres temporelles présentant une différence significative entre les deux conditions sont représentées par des rectangles gris. (B) Topographies des ondes N1 et P2 (à droite) ainsi que les topographies des valeurs de p (à gauche).

##### - Au cours du développement typique :

La plupart des études sur le développement des PEV en réponse à des damiers alternants rapportent une diminution de l'amplitude de la P1 (Allison, Wood, & Goff, 1983; Emmerson-Hanover, Shearer, Creel, & Dustman, 1994; Langrová, Kuba, Kremláček, Kubová, & Vít, 2006; Madrid & Crognale, 2000; Oelkers-Ax et al., 2004; Shaw & Cant, 1981; Snyder, Dustman, & Shearer, 1981) ainsi qu'une diminution de sa latence au cours de l'adolescence (Allison et al., 1983; Brecelj, Strucl, Zidar, & Tekavcic-Pompe, 2002; Emmerson-Hanover et

al., 1994; Langrová et al., 2006; Oelkers-Ax et al., 2004; Shaw & Cant, 1981; Zemon et al., 1995). La topographie de cette réponse chez l'enfant est comparable à celle de l'adulte.

Une étude montre que la N1 obtenue en réponse à des damiers de grandes tailles ne se modifie pas de l'enfance jusqu'à l'âge de 30 ans (Allison et al., 1983). Une autre étude met en évidence une diminution de la latence de la N1 avec l'âge en réponse à des damiers de plus petite taille (Oelkers-Ax et al., 2004). Concernant des stimulations plus complexes, la littérature est particulièrement abondante concernant la N1 obtenue en réponse à des visages, appelée N170. La latence de cette composante diminue avec l'âge. Concernant son amplitude, une diminution est observée jusqu'à l'âge de 10 ans suivie par une augmentation jusqu'à l'âge adulte (pour une revue, voir Taylor, Batty, & Itier, 2004).

Il existe très peu d'études sur le développement de la P2 dans la littérature et en particulier au cours de l'adolescence. Une étude sur 53 sujets âgés de 3 à 22 ans montre que la latence de la P2 obtenue en réponse à des *radially modulated concentric pattern* diminue jusqu'à l'âge de 13 ans (Doucet, Gosselin, Lassonde, Guillemot, & Lepore, 2005).

### 3.1.2. Amplitude de la P3b

#### - Chez l'adulte :

Décrite pour la première fois par Sutton et al. (1965), l'onde P3b est une des composante des PE la plus étudiée (pour une revue, voir Picton, 1992; Polich, 2007). Il s'agit d'une positivité culminant au niveau pariéto-central, se produisant à une latence d'environ 300 ms après l'apparition du stimulus et pouvant atteindre une grande amplitude (environ 10  $\mu$ V). Il s'agit d'une composante essentiellement endogène, c'est-à-dire qu'elle est liée à l'activité cognitive du sujet plutôt que par la simple présentation physique d'un stimulus. En effet, la plupart des études rapportent que sa topographie est relativement indépendante de la modalité sensorielle utilisée (Ji, Porjesz, Begleiter, & Chorlian, 1999; D. E. J. Linden, 2005; Naumann et al., 1992). La P3b est typiquement évoquée lors de tâches de détection de cibles et reflète un traitement de l'information contrôlé, dans le sens où elle est évoquée par un stimulus pertinent pour la tâche à réaliser et pour lequel le sujet porte activement son attention.

Les mécanismes de prédiction et plus précisément le traitement du contexte sont associés à l'onde P3b des PE (Donchin & Coles, 1988; N. Fogelson, Shah, Bonnet-Brilhault, & Knight, 2010; Polich & Criado, 2006). En effet, la signification fonctionnelle de l'onde P3b est généralement attribuée à la "mise à jour du contexte" (Donchin & Coles, 1988; Polich, 2007). Cette théorie suggère que l'onde P3b représente l'activité générée par le cerveau lorsque le modèle de l'environnement d'un individu doit être révisé, c'est-à-dire, lorsque la mémoire de travail est mise à jour pour s'adapter aux nouvelles données de l'environnement. En d'autres termes, l'onde P3b refléterait les changements survenant dans la représentation de l'environnement suite à de nouvelles entrées sensorielles. Ce modèle est principalement fondé sur la nature des conditions nécessaires pour générer la P3b, notamment la séquence de présentation des stimuli, leur probabilité et leur pertinence pour la tâche. La théorie de la mise à jour du contexte demeure la plus répandue pour expliquer le rôle de l'onde P3b dans le fonctionnement neuropsychologique (Figure 4).

### P300 : la théorie de la mise à jour du contexte

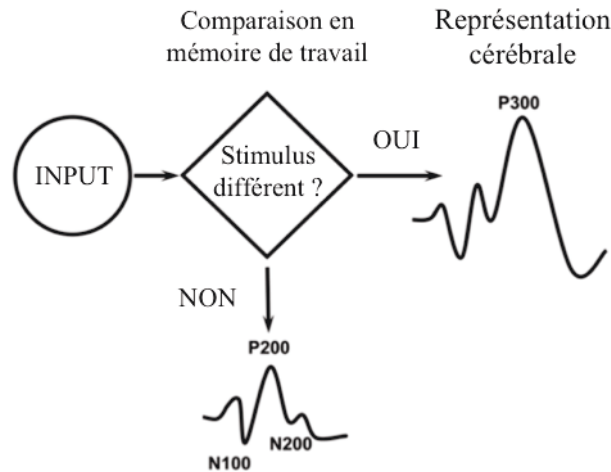


Figure 4 : Le modèle de mise à jour du contexte selon Polich (2007). Suite à la présentation d'un stimulus, une comparaison en mémoire est réalisée afin de déterminer s'il est identique ou différent du stimulus précédent. Si le stimulus est le même, sa représentation reste inchangée et les PE sensoriels sont obtenus. Si le stimulus est différent et que le sujet y porte attention (s'il s'agit d'une cible par exemple), sa représentation est mise à jour, ce qui entraîne la genèse d'une onde P300 (P3b) se superposant aux PE sensoriels.

Plusieurs études chez l'adulte sain montrent une augmentation progressive de l'amplitude de la P3b au cours du traitement d'une séquence visuelle prédictive (Figure 5 ; A. Bidet-Caulet et al., 2012; Noa Fogelson, 2015). En accord avec le modèle de mise à jour du contexte et avec l'augmentation de l'amplitude de la P3b en fonction de la pertinence du stimulus pour la tâche (Sawaki & Katayama, 2006), ces résultats montrent que l'augmentation de l'amplitude de la P3b pendant une séquence prédictive reflète l'extraction des informations prédictives du contexte ainsi que la mise à jour de la mémoire de travail (A. Bidet-Caulet et al., 2012; Noa Fogelson, 2015).

Il existe plusieurs générateurs corticaux de l'onde P3b. En effet, les études de patients présentant des lésions cérébrales mettent en évidence l'implication de différentes régions dans la génération de cette composante. Dans la modalité auditive, l'amplitude de cette onde diminue lorsque les lésions se situent au niveau de la jonction temporo-pariétale ou de la région frontale (Knight, Scabini, Woods, & Clayworth, 1989). Les enregistrements intracérébraux montrent que les générateurs de la P3b sont localisés au niveau des aires temporales supérieures, pariétales, de l'hippocampe, du cingulaire ainsi qu'au niveau frontal. Des études en IRMf confirment l'implication des régions frontales, pariétales, temporales et cingulaires dans sa genèse. Enfin, une analyse de sources à partir d'enregistrements EEG localisent les générateurs de la P3b au niveau des aires frontales bilatérales, pariétales, hippocampales, cingulaires et temporo-occipitales (Volpe et al., 2007).

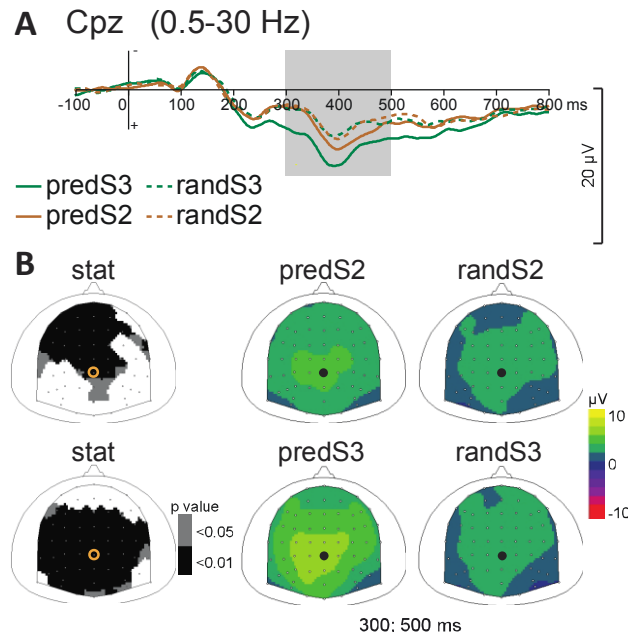


Figure 5 : Effet d'un contexte prédictif sur l'amplitude de l'onde P3b des potentiels évoqués. Augmentation de l'amplitude de la P3b pendant le traitement d'une séquence prédictive (predS2 suivie de predS3 comparés à leurs analogues non prédictifs randS2 et randS3) permettant d'anticiper la survenue d'une cible. (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués au niveau de l'électrode CPz. La fenêtre temporelle présentant une différence significative entre les deux conditions est représentée par un rectangle gris. (B) Topographies de l'onde P3b (à droite) ainsi que les topographies des valeurs de p (à gauche). Adapté de Bidet-Caulet et al. (2012).

*- Au cours du développement typique :*

Les études portant sur le développement normal de la P3b dans la modalité visuelle montrent que son amplitude diminue au cours de l'enfance et de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte (pour une revue, voir Sidney J Segalowitz, Santesso, & Jetha, 2010). Les changements développementaux observés sont attribués aux ajustements des réseaux neuronaux tels que l'élagage synaptique, l'apoptose et la myélinisation frontale. De plus, la P3b chez les enfants apparaît plus diffuse au niveau central et pariétal par rapport à des sujets adultes (S. J. Segalowitz & Davies, 2004; Stige, Fjell, Smith, Lindgren, & Walhovd, 2007; Thomas & Nelson, 1996). Plus précisément, Stige et al. (2007) mettent en évidence une augmentation de l'amplitude de la P3b au niveau frontal ainsi qu'une diminution au niveau pariétal au cours du développement. Alors que les enfants présentent une P3b maximale au niveau central ou pariétal, les adultes tendent à présenter une distribution plus uniforme, avec des amplitudes au niveau frontal plus importantes (Figure 6). Ce changement de topographie de la P3b au cours du développement est potentiellement lié à l'immaturité des lobes frontaux, de la coordination entre les activités des lobes frontaux et temporaux mais également du système dopaminergique (pour une revue, voir Sidney J Segalowitz et al., 2010).

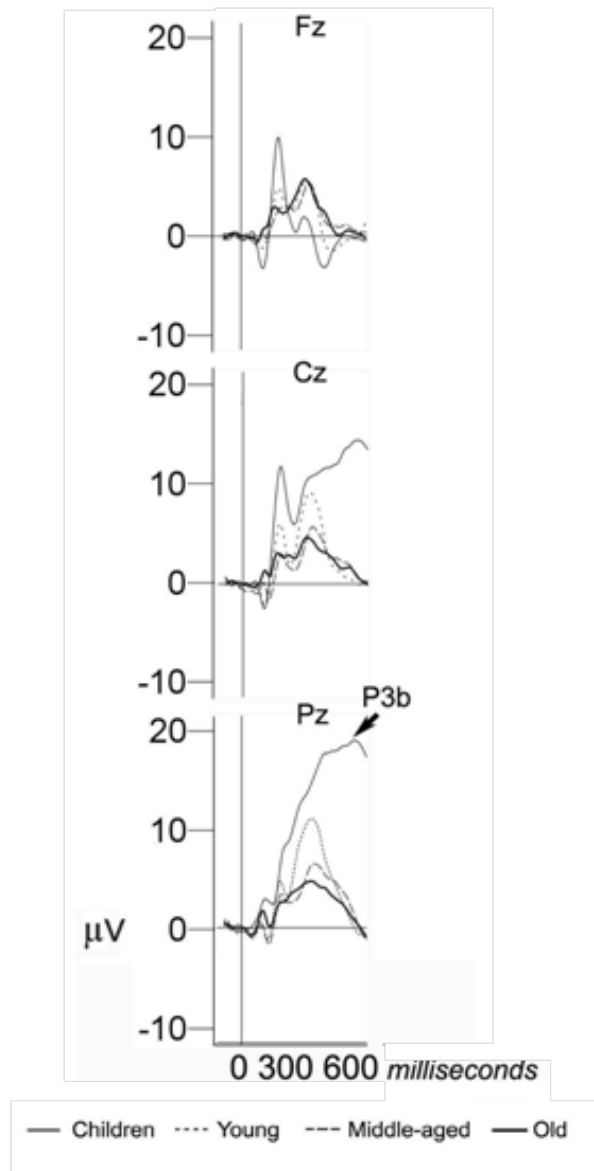


Figure 6 : Modifications de la P3b en fonction de l'âge (groupe de 26 enfants de 12.6 ans en moyenne, groupe de 50 jeunes adultes de 27.7 ans en moyenne, groupe de 43 sujets âgés de 56.8 ans en moyenne et 36 sujets âgés de 77.8 ans en moyenne) et de l'électrode (Fz, Cz et Pz). Adapté de Stige et al. (2007).

## 3.2. Anticipation

### 3.2.1. Variation Contingente Négative

- Chez l'adulte :

La Variation Contingente Négative (CNV) est un potentiel lent négatif classiquement obtenue par une tâche de temps de réaction avec avertissement (Walter, Cooper, Aldridge, McCallum, & Winter, 1964). Elle se développe entre le signal d'avertissement (S1), indiquant au sujet de se préparer, et le signal impératif (S2), lui indiquant d'exécuter la réponse. Une période de 3 à 4 secondes entre S1 et S2 permet d'identifier deux composantes au sein de la CNV : une composante précoce fronto-centrale et une composante tardive centro-pariétale. La première reflète l'orientation vers le signal d'avertissement alors que la deuxième est généralement considérée comme correspondant à des mécanismes de préparation liés à l'exécution du

mouvement à venir (Brunia & van Boxtel, 2001; Loveless & Sanford, 1974). La CNV reflète l'intégration des informations sensorielles et l'organisation de la réponse guidée, notamment par le cortex préfrontal ou PFC (Bares & Rektor, 2001; Basile, Ballester, de Castro, & Gattaz, 2002; Gómez, Marco, & Grau, 2003).

L'étude de Bidet-Caulet et al. (2012) sur le traitement d'un contexte visuel prédictif chez l'adulte sain montre que l'amplitude de la composante tardive de la CNV augmente avant une cible prédictible (Figure 7) et reflète la mise en place de mécanismes de préparation. L'augmentation de l'amplitude de cette composante précédant une cible nécessitant une réponse motrice correspond à la fois à une préparation attentionnelle mais également à une préparation motrice liée à l'exécution du mouvement à venir (Brunia & van Boxtel, 2001).

Des études en magnétoencéphalographie (MEG) montrent que la composante tardive de la CNV est générée au niveau de l'aire motrice supplémentaire (SMA), du cingulaire antérieur (CA) et du cortex moteur primaire (M1; Ioannides et al., 1994; Liu et al., 1996). Dans une étude en IRMf couplée à de l'EEG, Nagai et al. (2004) montrent que la SMA, le cingulaire, le thalamus et l'insula contribuent à la CNV.

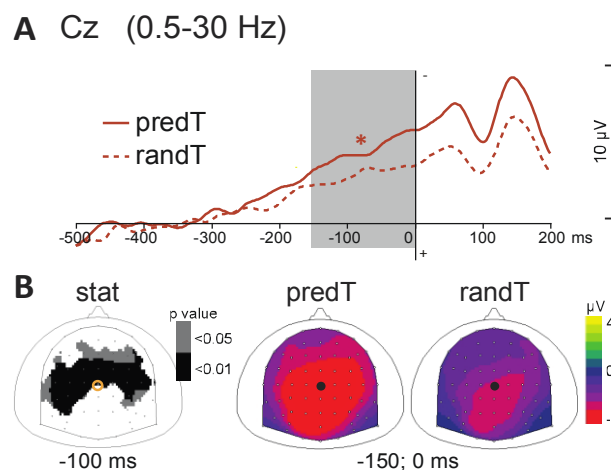


Figure 7 : Effet d'un contexte prédictif sur l'amplitude de la Variation Contingente Négative ou CNV (A. Bidet-Caulet et al., 2012). Augmentation de l'amplitude de la CNV précédant une cible prédictible (predT) par rapport à une cible non prédictible (randT). (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués au niveau de l'électrode Cz. La fenêtre temporelle présentant une différence significative entre les deux conditions est représentée par un rectangle gris. (B) Topographies de l'onde CNV (à droite) ainsi que les topographies des valeurs de p (à gauche).

#### *- Au cours du développement typique :*

La plupart des études développementales rapporte une augmentation de l'amplitude des composantes précoces et tardives de la CNV au cours de l'enfance et de l'adolescence (Bender, Weisbrod, Bornfleth, Resch, & Oelkers-Ax, 2005; S. J. Segalowitz & Davies, 2004; Timsit-Berthier & Hausmann, 1972).

Des analyses plus précises montrent un changement de topographie de la CNV avec l'âge (Bender et al., 2005; Padilla, Pfefferbaum, Sullivan, Baker, & Colrain, 2013; Tecce, 1971). Une ancienne étude montre que jusqu'à l'âge de 12 ans, l'amplitude de la CNV est plus importante au niveau pariétal que frontal et que les adultes présentent le pattern inverse. C'est ensuite l'amplitude de la CNV au niveau frontal qui augmente à partir de l'âge de 12 ans pour atteindre la topographie adulte alors que l'amplitude au niveau pariétal reste inchangée (Tecce, 1971). Selon l'étude de Bender et al. (2005), les sujets âgés de 12 à 18 ans présentent

une amplitude de la CNV maximum au niveau des régions centrales, alors que les sujets plus jeunes (6-11 ans) montrent une amplitude maximum au niveau des régions postérieures. Les cartes de densités de courant du scalp (SCD) permettent de faciliter la localisation visuelle des générateurs intracérébraux en faisant apparaître les zones où le courant émerge du cerveau (sources) et celles où le courant retourne vers le cerveau (puits). Dans l'étude de Bender et al. (2005), l'analyse des cartes de SCD met en évidence des sources frontales bilatérales accompagnées de puits centro-postérieurs suggérant la présence de deux dipôles tangentiels ainsi qu'un dipôle radial au niveau central chez les sujets les plus âgés uniquement (Figure 8). Enfin, l'étude de Padilla et al. (2013) chez des adolescents âgés de 11 à 18 ans révèle une diminution linéaire de la contribution pariétale de la CNV avec l'âge mais pas d'augmentation significative au niveau frontal.

Ce changement de topographie de la CNV avec l'âge suggère une maturation relativement tardive des mécanismes de préparation en lien avec l'immaturité du cortex préfrontal, du cortex moteur ou bien de capacités attentionnelles moins importantes (Bender et al., 2005; S. J. Segalowitz & Davies, 2004).

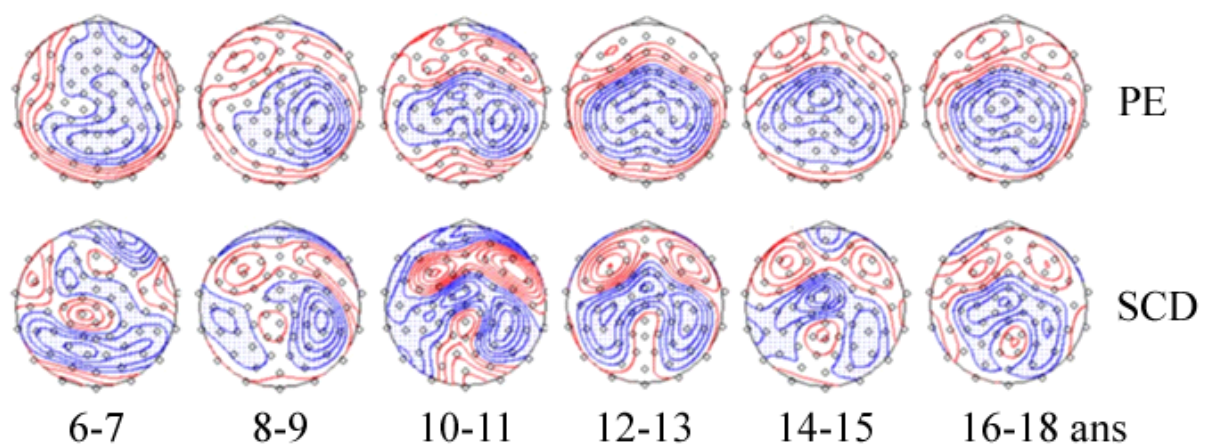


Figure 8 : Changement de topographie de la CNV avec l'âge. Cartes de potentiels et de densité de courant, 4 ms avant le stimulus impératif. Echelles :  $1\mu\text{V}/\text{ligne}$  (cartes de potentiels, en haut) et  $0.10\mu\text{V}/\text{cm}^2/\text{ligne}$  (cartes de SCD, en bas). Les aires en bleu indiquent une négativité ou un puits de courant. Adapté de Bender et al. (2005).

### 3.2.2. Oscillations alpha

#### - Chez l'adulte :

Au repos, le signal EEG est dominé par les oscillations dans la bande de fréquence alpha (autour de 10 Hz) et plus particulièrement au niveau postérieur, où elles sont sensibles à l'ouverture et à la fermeture des yeux. L'augmentation de l'activité alpha quand le sujet est éveillé mais non engagé dans une tâche a longtemps été interprété comme reflétant une inactivité corticale (*idling hypothesis*). Récemment, plusieurs études contredisent cette hypothèse et mettent en évidence le rôle fonctionnel important de l'alpha. Une augmentation de l'amplitude de l'activité alpha est observée au niveau d'aires cérébrales qui ne sont pas impliquées dans la tâche (Klimesch, Sauseng, & Hanslmayr, 2007). Selon ces auteurs, une augmentation de l'amplitude de l'alpha reflète un processus actif de contrôle inhibiteur sur le traitement des informations non essentielles, ayant pour conséquence de faciliter la réalisation d'une tâche (*inhibition-timing hypothesis*). Cependant, d'autres auteurs suggèrent que

l'augmentation de la puissance de l'alpha correspond à un processus actif de maintien d'informations en mémoire (Palva & Palva, 2007).

En réponse à des stimulations visuelles standards, l'amplitude de l'alpha diminue au niveau des régions occipitales après l'apparition du stimulus puis augmente (Mazaheri & Picton, 2005; Woertz, Pfurtscheller, & Klimesch, 2004). Ces phénomènes reflètent une augmentation de l'excitabilité corticale (induite par une levée de l'inhibition) en réponse à la stimulation, suivi par une augmentation de l'inhibition corticale suite au traitement du stimulus (Klimesch et al., 2007). Quand une cible visuelle peut être anticipée, plusieurs études montrent que la puissance de l'alpha au niveau occipital commence à diminuer avant même l'apparition du stimulus (Rihs, Michel, & Thut, 2007; Thut, Nietzel, Brandt, & Pascual-Leone, 2006; Worden, Foxe, Wang, & Simpson, 2000), indiquant la mise en place de mécanismes de préparation attentionnelle et plus précisément une pré-activation du cortex visuel (Figure 9).

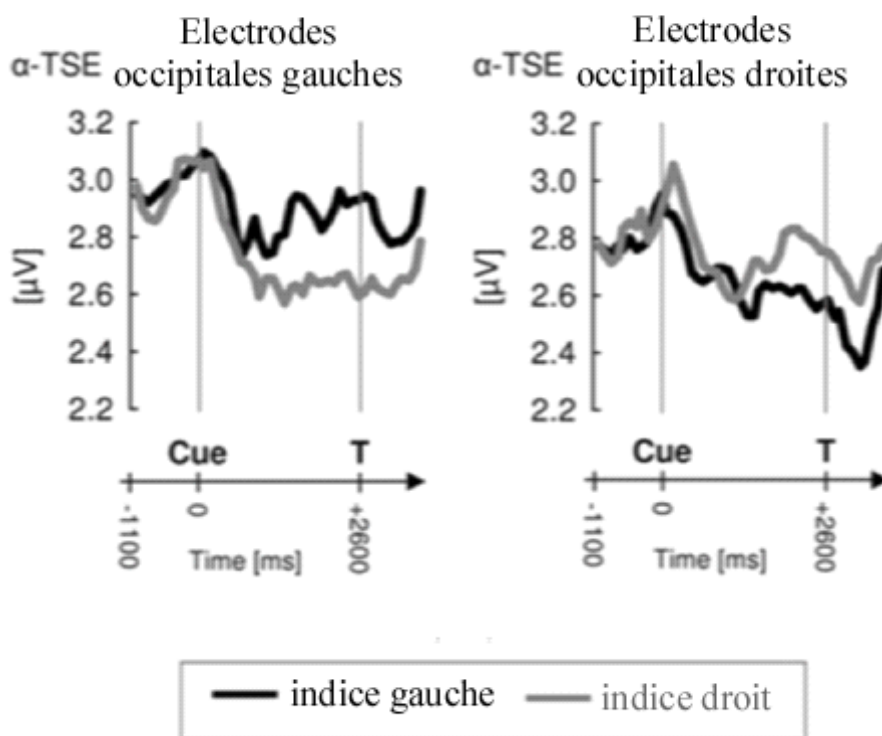


Figure 9 : Diminution de l'alpha au niveau des aires visuelles contra-latérales au stimulus attendu. Adapté de Thut et al. (2006).

L'étude de Bidet-Caulet et al. (2012) sur le traitement d'un contexte visuel prédictif chez l'adulte sain montre une diminution de l'alpha au niveau occipital avant même la survenue du stimulus décisif de la séquence prédictive (Figure 10). Cette diminution indique la pré-activation des aires visuelles avant la survenue du stimulus décisif et reflète la mise en place de mécanismes de préparation attentionnelle au niveau des aires visuelles, c'est-à-dire des aires cérébrales impliquées dans le traitement du stimulus à venir.

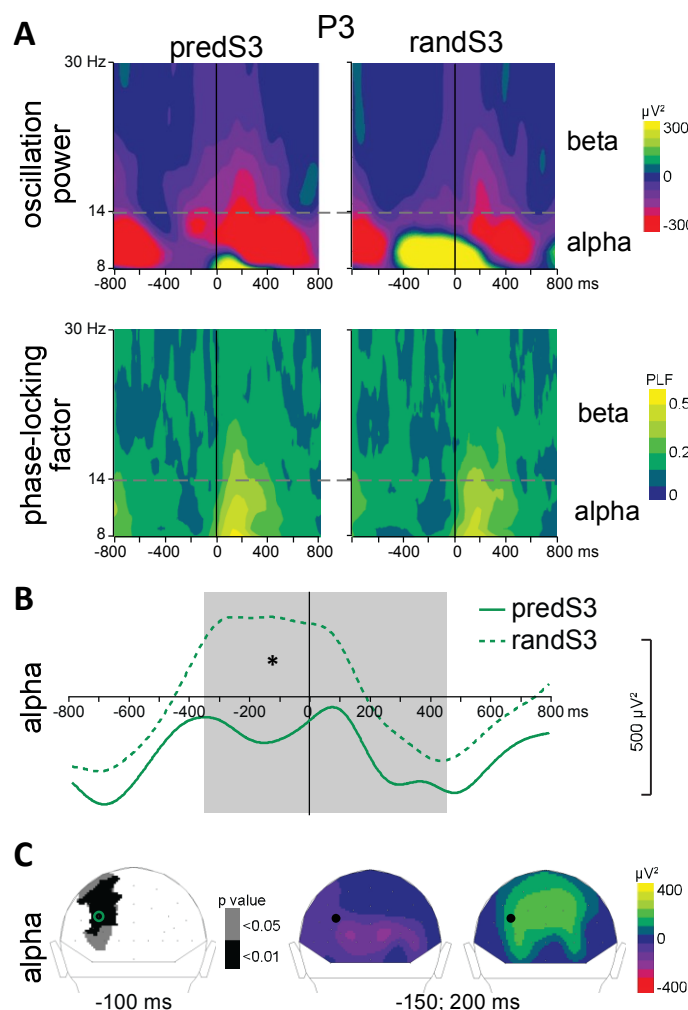


Figure 10 : Effet d'un contexte prédictif sur les oscillations dans la bande de fréquence alpha (8-14 Hz). Diminution de l'amplitude des oscillations alpha au niveau occipital précédant la survenue du stimulus décisif (predS3, dernier stimulus de la séquence prédictive) comparé à son analogue non prédictif randS3. (A) Grandes moyennes des représentations temps-fréquence de la puissance des oscillations et indice de calage en phase au niveau de l'électrode P3. (B) Courbes de puissance des oscillations alpha au niveau de l'électrode P3. La fenêtre temporelle présentant une différence significative entre les deux conditions est représentée par un rectangle gris. (C) Topographie de la puissance moyenne de l'alpha entre -150 et 200 ms (à droite) ainsi que les topographies des valeurs de p (à gauche). Adapté de Bidet-Caulet et al. (2012).

### 3.2.3. Oscillations mu

Le rythme mu correspond à une activité dans la bande de fréquence de l'alpha au niveau des aires motrices (aussi connu sous le nom de rythme en arceau ou sensorimoteur). L'activité oscillatoire mu se différencie de l'activité alpha postérieure puisqu'elle n'est pas atténuée par l'ouverture des yeux (Kuhlman, 1978; Jaime A. Pineda, 2005). L'activité mu apparaît quand les aires motrices ne traitent pas d'informations sensorielles ou lorsqu'elles ne produisent pas de mouvements moteurs. A l'inverse, cette activité mu est bloquée ou diminuée par l'initiation au niveau contralatéral d'un mouvement, par sa préparation mais également lorsqu'un individu observe un autre individu en mouvement (Babiloni et al., 2002; Cochin, Barthelemy, Roux, & Martineau, 1999). Ainsi, des auteurs font le lien entre les oscillations mu et l'activité des neurones miroirs du cortex sensori-moteur (Muthukumaraswamy, Johnson, & McNair, 2004).

Une désynchronisation mu au niveau contra-latéral avant l'exécution d'un mouvement reflète une pré-activation des neurones au niveau des aires motrices et la mise en place de mécanismes de préparation motrice (Figure 11 ; A. Bidet-Caulet et al., 2012; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Pendant l'exécution du mouvement, une suppression bilatérale apparaît au niveau des régions centrales contralatérales mais aussi ipsilatérales. Ces résultats montrent que la programmation d'un mouvement volontaire entraîne une activation précoce au niveau des aires sensorimotrices contralatérales alors que l'exécution du mouvement entraîne une activation bilatérale des aires sensorimotrices (Derambure, Defebvre, Bourriez, Cassim, & Guieu, 1999; Szurhaj et al., 2001).

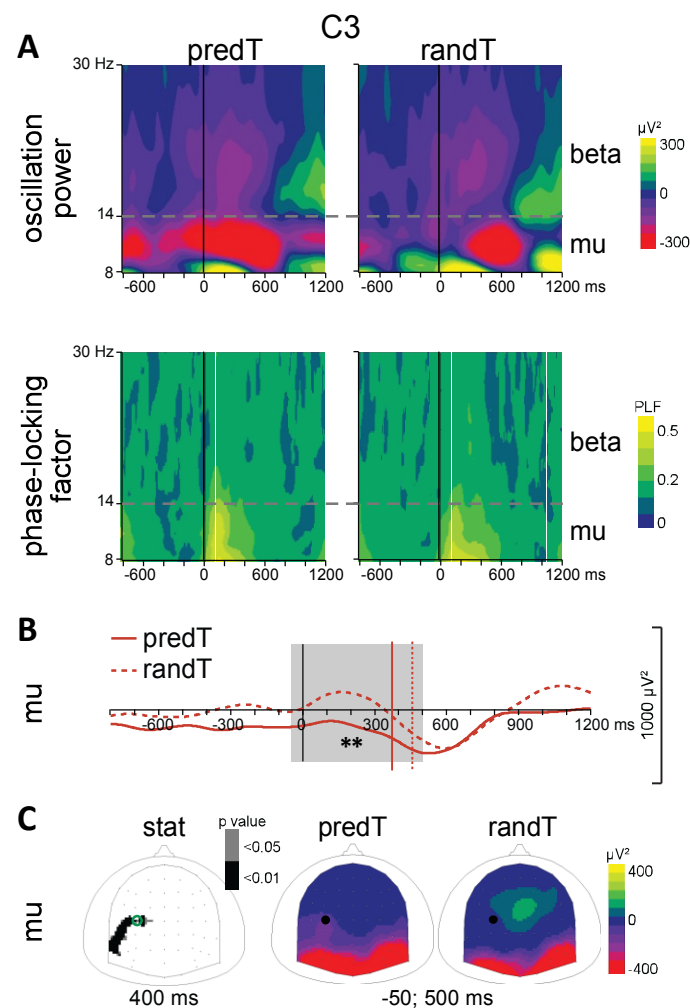


Figure 11 : Effet d'un contexte prédictif sur les oscillations mu. Diminution du mu au niveau contra-latéral avant l'exécution de la réponse motrice pour la cible prédictible (predT) par rapport à une cible non prédictible (randT). (A) Grandes moyennes des représentations temps-fréquence de la puissance des oscillations et indice de calage en phase au niveau de l'électrode C3. (B) Courbes de puissance des oscillations mu au niveau de l'électrode C3. La fenêtre temporelle présentant une différence significative entre les deux conditions est représentée par un rectangle gris. (C) Topographie de la puissance moyenne du mu entre -50 et 500 ms (à droite) ainsi que les topographies des valeurs de p (à gauche). Adapté de Bidet-Caulet et al. (2012).

- *Au cours du développement typique :*

Les rythmes corticaux connaissent également des modifications au cours du développement. En général, la puissance absolue dans toutes les bandes de fréquences est plus importante chez les enfants que chez les adultes. En ce qui concerne la bande de fréquence alpha, l'étude de la puissance relative (pourcentage de puissance dans une bande de fréquence donnée par rapport à la gamme de fréquence totale) montre qu'avec l'âge la puissance de l'alpha augmente. De plus, les régions postérieures et les bandes de fréquence delta et thêta se développent plus rapidement que les autres régions cérébrales et les autres bandes de fréquence alpha et bêta (Barriga-Paulino, Flores, & Gómez, 2011; Cragg et al., 2011; Martinez et al., 2012; Miskovic et al., 2015). En particulier, la maturation des oscillations alpha ne serait pas encore complète à l'âge de 16 ans (Marcuse et al., 2008).

De la même manière, la puissance des oscillations mu augmente de l'enfance au début de l'adolescence (Benninger, Matthis, & Scheffner, 1984; Niedermeyer, 1997; Somsen, van't Klooster, van der Molen, van Leeuwen, & Licht, 1997).

Cette maturation des rythmes corticaux est liée aux changements structuraux ayant lieu au cours du développement (voir page 99). En effet, certains auteurs supposent que les changements de puissance des différentes bandes de fréquence de l'EEG sont le reflet des phénomènes d'élargissement synaptique et de myélinisation (Sidney J Segalowitz et al., 2010; Whitford et al., 2007).

### 3.3. Impact de la prédiction

#### 3.3.1. N2 frontale

- *Chez l'adulte :*

La composante N2 des PE est une onde négative fronto-pariétale qui apparaît autour de 200-400 ms après la présentation d'une stimulation. Elle est généralement étudiée dans des tâches de *Go-NoGo* (cette tâche est constituée de stimuli cibles *Go* pour lesquels le sujet doit répondre et des stimuli distracteurs *NoGo* pour lesquels le sujet doit inhiber sa réponse) dans laquelle son amplitude apparaît plus importante en réponse aux essais *NoGo* réussis comparés aux essais *Go* (Eimer, 1993; Falkenstein, Hoormann, & Hohnsbein, 1999; Jodo & Kayama, 1992; L. M. Jonkman, Lansbergen, & Stauder, 2003). Cette composante fut d'abord impliquée dans l'évaluation, la discrimination et la catégorisation des stimuli et sa latence considérée comme corrélée avec les temps de réaction (Ritter et al., 1984). Même si l'ensemble des études confirme l'existence d'un lien entre la N2 et certains aspects du contrôle cognitif, son rôle fonctionnel fait encore débat actuellement pour savoir si elle reflète des mécanismes d'inhibition de la réponse (Jodo & Kayama, 1992; L. M. Jonkman et al., 2003) ou si elle constitue un marqueur de la détection de conflit (M. M. Botvinick, Braver, Barch, Carter, & Cohen, 2001; Nieuwenhuis, Yeung, Wildenberg, & Ridderinkhof, 2003). Selon cette dernière hypothèse, les mécanismes de détection de conflit s'activent dans le cas d'un conflit entre la réponse prédominante et la réponse actuellement requise mais aussi dans les tâches de *Go-NoGo* dans lesquelles le conflit peut survenir dans la condition *NoGo* puisque l'attente de la condition *Go* n'est pas respectée (Bekker, Kenemans, & Verbaten, 2004). L'amplitude de la N2 est réduite quand une cible et la réponse associée sont plus probables (N. Fogelson, Fernandez-del-Olmo, & Santos-Garcia, 2011; Gehring, Gratton, Coles, & Donchin, 1992; Nieuwenhuis et al., 2003).

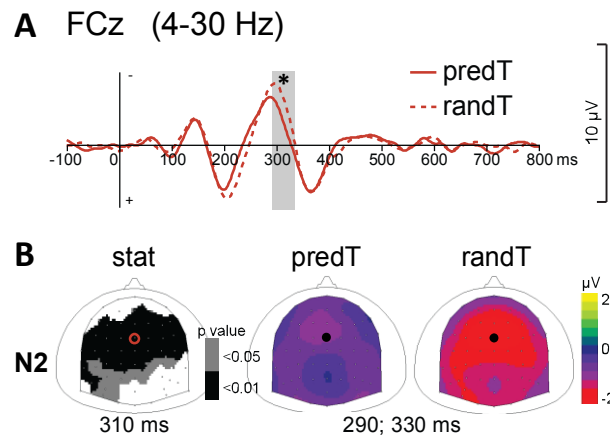


Figure 12 : Effet du contexte prédictif sur la N2 frontale. Diminution de l'amplitude de la composante frontale N2 en réponse aux cibles prédictibles (predT) par rapport aux cibles non prédictibles (randT). (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués au niveau de l'électrode FCz. La fenêtre temporelle présentant une différence significative entre les deux conditions est représentée par un rectangle gris. (B) Topographies de l'onde N2 (à droite) ainsi que les topographies des valeurs de p (à gauche). Adapté de Bidet-Caulet et al. (2012).

L'étude de Bidet-Caulet et al. (2012) réalisée chez les adultes sains met en évidence une diminution de l'amplitude de la N2 frontale en réponse à une cible prédictible par rapport à une cible non prédictible (Figure 12). Ce résultat est en accord avec la théorie selon laquelle la N2 serait sensible au degré de conflit existant entre les différentes réponses possibles.

Des analyses de sources chez l'adulte identifient les générateurs de la N2 au niveau du cortex cingulaire et du cortex orbito-frontal droit (Bokura, Yamaguchi, & Kobayashi, 2001; Nieuwenhuis et al., 2003; Van Veen & Carter, 2002).

#### *- Au cours du développement typique :*

La N2 est mise en évidence dès l'âge de 6-7 ans (Johnstone et al., 2007; Lisa M. Jonkman, 2006) et présente ensuite une diminution de la latence (Johnstone et al., 2007) ainsi que de son amplitude et un changement de topographie avec l'âge (Lisa M. Jonkman, 2006). Plus précisément, la latence de la N2 est mature autour de 9-11 ans (Batty & Taylor, 2002). De plus, certaines différences inter-individuelles concernant l'amplitude de la N2 chez des enfants et adolescents sont attribuées au fonctionnement exécutif (Lamm, Zelazo, & Lewis, 2006).

Des générateurs identiques aux adultes sont identifiés chez l'enfant. Cependant, les sources cingulaires sont plus postérieures chez l'enfant qu'à la fin de l'adolescence ou à l'âge adulte (Lamm et al., 2006).

### 3.3.2. Latence de la P3b

#### *- Chez l'adulte :*

La latence de la P3b est un marqueur du temps nécessaire pour la détection et l'évaluation de la cible (Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977; Polich, 2007). Ainsi, la latence de la P3b constitue un indice de la facilitation de la détection d'une stimulation suite à la mise en place de mécanismes de préparation ou d'anticipation (A. Bidet-Caulet et al., 2012; N. Fogelson, Shah, Scabini, & Knight, 2009). Plus précisément, la latence de la P3b est plus précoce lorsque la stimulation est prédictible (voir Figure 13), indiquant une vitesse de traitement et un temps nécessaire à l'évaluation de la cible réduits par la séquence prédictive. Ce décalage

de latence peut également être interprété comme étant la conséquence de la probabilité élevée du contexte prédictif (le sujet est sûr à 100% que la cible va apparaître). En effet, les cibles prédictibles nécessitent uniquement la détection de la stimulation alors que la cible non prédictible doit tout d'abord être identifiée.

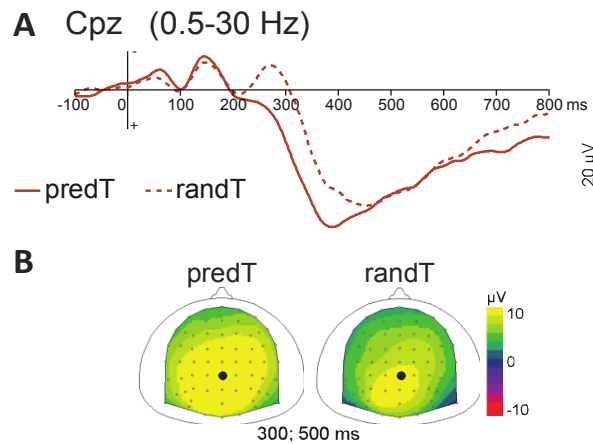


Figure 13 : Effet d'un contexte prédictif sur la latence de l'onde P3b des potentiels évoqués. Diminution de la latence de la P3b à la cible prédictible (predT) par rapport à la cible non prédictible (randT). (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués au niveau de l'électrode CPz. (B) Topographies de l'onde P3b. Adapté de A. Bidet-Caulet et al. (2012).

De plus, des auteurs établissent un lien entre la latence de la P3b et le temps de réaction dans des tâches de discrimination (Kutas et al., 1977). D'autres auteurs suggèrent que l'ampleur du décalage en latence de la P3b reflète le degré d'utilisation de l'information prédictive (N. Fogelson & Fernandez-del-Olmo, 2011).

- *Au cours du développement typique :*

Les études portant sur le développement normal de la P3b dans la modalité visuelle montrent que sa latence diminue au cours de l'enfance et de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte (pour une revue, voir Sidney J Segalowitz et al., 2010).

## 4. La prédiction au cœur du fonctionnement cérébral

Suite à l'approche bayésienne développée dans la première partie de ce chapitre (voir page 39), différents modèles de fonctionnement du cerveau ont été développés afin de mieux comprendre les mécanismes de prédiction et leur base cérébrale. Une première partie développe le modèle du cerveau proactif de M. Bar. La deuxième partie s'intéresse plus particulièrement à la théorie du cerveau probabiliste généralisée au fonctionnement cérébral de K. Friston, ou théorie du codage prédictif.

### 4.1. Le cerveau proactif

Le modèle du cerveau proactif de Moshe Bar propose que le cerveau génère constamment des analogies afin de faciliter le traitement d'un nouvel événement à l'aide d'un savoir familier (M.

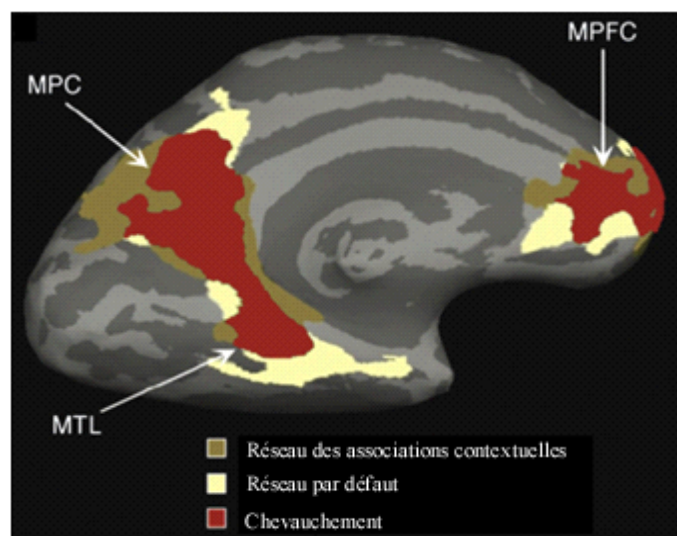
Bar, 2007). Ainsi, notre perception repose autant sur nos connaissances et nos attentes que sur les informations sensorielles provenant de l'environnement (Figure 14).



Figure 14 : Utilisation des informations du contexte dans des situations ambiguës où les caractéristiques physiques ne suffisent pas à la reconnaissance rapide de l'objet (M. Bar, 2004). Une même forme peut être interprétée comme deux objets différents en fonction du contexte : dans le contexte de la salle de bain (à gauche), la forme noire est interprétée comme un sèche-cheveux, alors que dans le contexte de l'atelier (à droite), la forme noire est interprétée comme une perceuse.

Ce modèle est particulièrement étudié en IRMf dans la reconnaissance d'objet dans la modalité visuelle et permet de mettre en évidence les différentes régions cérébrales impliquées (M. Bar, 2004; M. Bar et al., 2006). Ces études démontrent que la perception visuelle n'est pas uniquement le résultat d'un simple processus *bottom-up* mais qu'elle est guidée par des informations provenant des aires frontales. Ainsi, le contexte permet de guider notre interprétation sensorielle pour faciliter la reconnaissance de l'objet. Selon ce modèle, l'information contextuelle extraite influencerait rapidement en retour le traitement de l'information sensorielle à l'aide de boucles ascendantes-descendantes (*feedforward/feedback*). Une description grossière de l'image serait alors projetée directement des aires visuelles vers le cortex orbitofrontal d'une part afin d'identifier l'objet, et vers le cortex parahippocampique, le complexe rétrospécial et le PFC médian d'autre part afin d'activer les représentations des objets probables dans ce contexte particulier. Le fait de combiner la meilleure interprétation de l'objet, avec l'objet qui apparaît typiquement dans ce type de contexte permettrait une reconnaissance rapide de l'objet. Ces processus de facilitation *top-down* seraient extrêmement rapides et permettraient une détection à la fois rapide et efficace des éléments qui nous entourent. Cependant, ce modèle repose sur des données en IRMf qui ne permettent pas de connaître les séquences d'activations étant donné sa faible résolution temporelle.

Selon le modèle de M. Bar, le cerveau génère continuellement des prédictions, même lorsqu'il n'est pas engagé dans une tâche. En effet, ces auteurs (M. Bar, Aminoff, Mason, & Fenske, 2007) mettent en évidence un chevauchement entre les réseaux corticaux intervenant dans le traitement des associations contextuelles et le réseau par défaut, reflet de l'activité fonctionnelle intrinsèque du cerveau (Raichle et al., 2001). Ces aires sont le cortex pariétal médian, le lobe temporal médian et le PFC médian (Figure 15). Elles sont également activées dans un grand nombre de processus tels que les interactions sociales, l'attribution d'états mentaux, la prise de décision ou le traitement des émotions (pour une revue, voir Moshe Bar, 2011). Le recours à des associations et la production de prédictions constitueraient donc une opération basique, commune à tous ces processus (M. Bar, 2007).



## 4.2. Le codage prédictif

Suite à l'approche bayésienne développée dans la première partie de ce chapitre, la théorie du codage prédictif de Karl Friston postule que le cerveau essaie en permanence d'estimer les probabilités d'apparition des événements de son environnement afin de construire un modèle du monde qui l'entoure (K. Friston, 2005).

Dans le prolongement des travaux de Helmholtz, Friston défend l'idée qu'au cours d'une action, les centres corticaux ne se contentent pas d'émettre par exemple des commandes motrices, mais font une "inférence active". Les messages descendant vers la moelle épinière contiendraient des prédictions proprioceptives. Quant aux informations ascendantes, elles renseigneraient le cortex, non pas sur l'état actuel des parties du corps, mais plutôt sur les erreurs commises lors d'une telle prédiction (Berthoz et al., 2015). Ce modèle suggère que notre cerveau infère à partir des entrées sensorielles, un modèle interne du monde extérieur (K. Friston, 2005; Rao & Ballard, 1999). Ce modèle interne est ensuite utilisé pour créer des attentes sur les entrées sensorielles. La violation de ces attentes entraîne un effet de surprise liée à l'erreur de prédiction. Dans ce contexte, le cerveau n'est pas un simple dispositif passif d'entrée-sortie, mais un système actif capable de générer des prédictions et d'en vérifier la validité. Le cortex serait donc une sorte de machine à générer des prédictions et à intégrer les erreurs de prédictions : il génère une prédiction, reçoit en retour des informations sensorielles, et une comparaison se fait entre les deux. La différence crée un signal d'erreur se propageant dans le cerveau et permettant de corriger et d'améliorer la prédiction suivante. Dans ce modèle, les erreurs de prédiction sont fondamentales puisqu'elles informent du fait que le modèle prédictif n'est pas à la hauteur et qu'il est nécessaire de l'ajuster (K. J. Friston & Stephan, 2007). Les erreurs de prédiction qui ne sont pas pertinentes en raison d'un bruit plus important dans l'environnement peuvent être enregistrés et ignorés, permettant ainsi à l'individu de se réorienter sur la tâche en cours (M Corbetta, Kincade, & Shulman, 2002; Escera, Alho, Schrömlger, & Winkler, 2000). Toutefois, lorsque ces erreurs de prédiction

sont pertinentes et instructives, par exemple dans des situations où l'on ne parvient pas à apprendre les contingences pertinentes, ou bien lorsque l'environnement change soudainement, cela peut déclencher une mise à jour des connaissances et donc une adaptation comportementale (Winkler & Czigler, 1998; Winkler, Karmos, & Näätänen, 1996). Par conséquent, le coût associé au traitement de ces événements peut être bénéfique car au final, cela peut conduire à une réaction adaptative à l'environnement changeant.

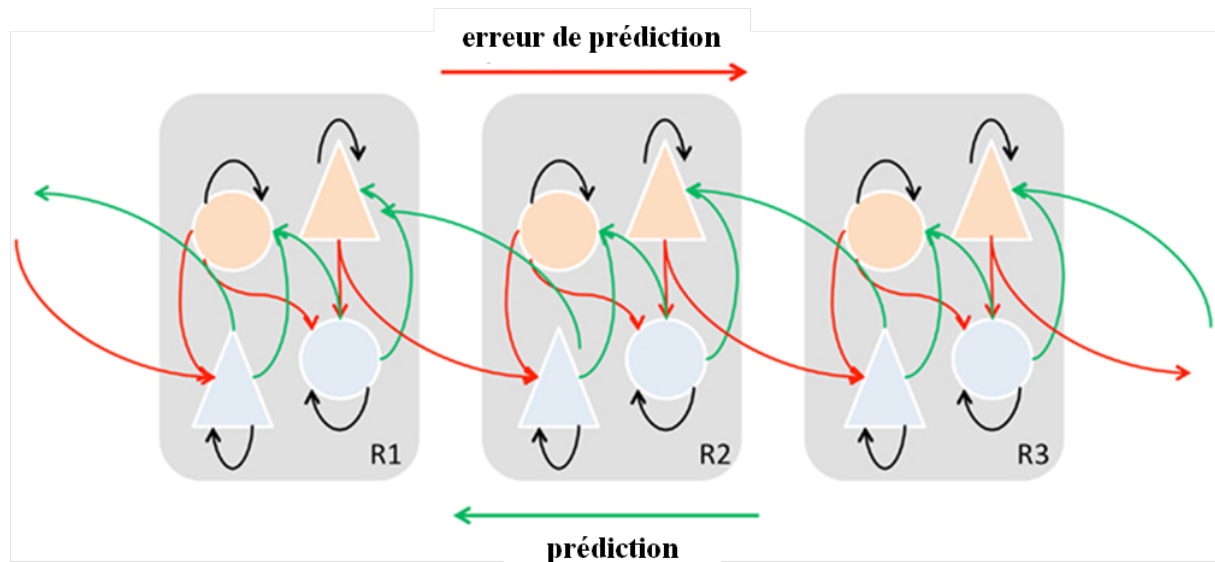


Figure 16 : Représentation schématique simplifiée du modèle hiérarchique du codage prédictif au niveau de trois régions corticales (du niveau hiérarchique le plus bas noté R1 à gauche au niveau hiérarchique le plus haut R3 à droite). À chaque niveau hiérarchique, il existe deux unités : l'unité d'état (représentée par les cellules bleues claires) et l'unité d'erreur (représentée par les cellules orange). Les prédictions (flèches vertes) et les erreurs de prédiction (flèches rouges) peuvent être générées et reçues à chaque niveau du modèle. Ces erreurs de prédiction servent d'entrée ascendante pour le niveau suivant alors que les connexions descendantes implémentent le modèle prédictif. Adapté de Seth et al. (2012).

Une théorie générale de l'organisation du cortex découle de la notion de codage prédictif (K. Friston, 2005). Notre cerveau cherche à inférer les causes cachées de nos sensations à tous les niveaux. Ainsi, en termes d'architecture neurale, le codage prédictif suppose un double rôle computationnel à chaque niveau de traitement (Figure 16 ; Egner, Monti, & Summerfield, 2010). Chaque unité calcule les prédictions qui sont répercutées, tandis que les erreurs de prédiction calculent la différence entre les entrées sensorielles et les prédictions *top-down*. Ces erreurs de prédiction servent alors d'entrée ascendante pour le niveau suivant. Les connexions descendantes implémentent le modèle prédictif : la prédiction du niveau  $n$ , sur la base des connaissances du niveau  $n+1$ . Les connexions ascendantes, issues des couches supérieures du cortex, transmettent l'erreur de prédiction : la différence entre l'entrée reçue et sa prédiction. Chaque niveau peut être considéré à la fois comme une source et comme un site de prédiction puisque les prédictions et les erreurs de prédiction peuvent être générées et reçues à chaque niveau du modèle. De plus, les prédictions ne sont pas systématiquement générées par les aires associatives supérieures mais aussi au niveau du système sensoriel, comme cela a été montré à partir de la Mismatch Negativity (MMN). La MMN est un exemple de phénomène empirique qui peut être capturé par le modèle du codage prédictif. En effet, après plusieurs répétitions, la présentation d'un son déviant, inattendu, évoque une réponse cérébrale à la nouveauté. La question de savoir s'il s'agit d'une simple habitude ou d'une erreur de prédiction fait encore débat (Stefanics, Kremláček, & Czigler, 2014;

Wacongne, Changeux, & Dehaene, 2012). La vraisemblance biologique de cette architecture est toujours discutée mais l'importance des erreurs de prédiction ainsi que des mécanismes de prédiction au niveau cérébral est en général bien établie.

Le codage prédictif semble opérer à deux échelles de temps. Les prédictions sont utilisées ici et maintenant pour façonner une estimation de l'état du monde mais les erreurs de prédiction façonneront aussi la plasticité et l'apprentissage sur des échelles de temps plus longues. Ainsi, les erreurs de prédiction d'aujourd'hui façonneront les prédictions de demain. Le modèle du codage prédictif doit donc incorporer un mécanisme lui permettant de modifier de manière flexible le poids accordé aux erreurs de prédiction générées. Ce mécanisme est défini par Friston (2010) comme la **précision** des erreurs de prédiction. Au sein d'un système optimisé, le niveau de précision augmente quand il y a des régularités à apprendre dans l'environnement (lorsque le niveau d'incertitude est réductible) alors qu'elle diminue lorsque les changements apparaissant dans l'environnement sont attribués à du bruit et qu'il est peu probable que des régularités apparaissent (lorsque le niveau d'incertitude est irréductible). Le système doit donc attribuer une valeur ou un poids aux erreurs de prédiction afin de déterminer dans quelle mesure elles doivent induire un nouvel apprentissage. Ainsi, la précision est une mesure qui doit être sensible au contexte et qui est optimisée de manière flexible en fonction des entrées et de l'état de l'organisme. La précision peut également être considérée comme une mesure du rapport signal/bruit ou comme la confiance attribuée à un flux d'informations. Estimer le niveau de précision est un aspect fondamental qui revient à coder le niveau attendu d'incertitude dans un contexte donné, en modulant le gain ou l'excitabilité des populations de neurones qui génèrent les erreurs de prédiction (Clark, 2013; Feldman & Friston, 2010; K. J. Friston, Stephan, Montague, & Dolan, 2014).

Selon Friston et al. (2014), ces formulations théoriques du fonctionnement cérébral sont utilisées pour apporter de nouvelles perspectives à la compréhension de la physiopathologie de certains troubles. En effet, ces modèles permettent de comprendre comment les comportements atypiques actuellement utilisés pour définir ces troubles sont liés au fonctionnement cérébral (Adams, Huys, & Roiser, 2015; Gaillard & Jardri, 2015; Wang & Krystal, 2014). Ainsi, leur application dans un trouble tel que l'autisme, toujours défini sur la base de ses symptômes comportementaux, pourrait permettre de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques sous-jacents.

### **En résumé...**

- Le traitement d'un contexte prédictif comprend différentes étapes :
  - traitement du contexte : extraction des informations prédictives de l'environnement,
  - anticipation ou préparation spécifique à un événement futur : pré-activation des régions cérébrales impliquées dans le traitement de l'événement à venir,
  - impact de la prédiction : facilitation du traitement et de la détection de l'événement.
- Différents marqueurs électrophysiologiques sont identifiés pour chacune de ces étapes :
  - extraction des informations prédictives : amplitude de la P3b,
  - préparation attentionnelle et motrice : amplitude de la CNV et oscillations alpha/mu,
  - facilitation du traitement d'un événement prédictible : latence de la N2 et de la P3b.
- Alors que les mécanismes de prédiction sont de mieux en mieux décrits chez l'adulte, très peu d'études s'intéressent à leur développement, en particulier au cours de l'adolescence.
- Les mécanismes de prédiction impliquent différentes régions cérébrales, telles que le cortex préfrontal, le cortex pariétal médian et le lobe temporal médian.
- Le cerveau essaie en permanence d'estimer les probabilités d'apparition des événements de son environnement afin de construire un modèle du monde qui l'entoure.
- Selon le modèle du codage prédictif, le niveau d'incertitude du contexte modifie le poids accordé aux erreurs de prédiction en modulant le gain ou l'excitabilité des populations de neurones qui génèrent ces erreurs.



## Chapitre 3 : Autisme et traitement d'un contexte visuel prédictif

La théorie du cerveau probabiliste généralisée au fonctionnement cérébral de K. Friston a donné lieu récemment à de nouveaux modèles explicatifs de l'autisme. Ce chapitre a pour objectif de décrire, dans un premier temps, certains aspects cliniques de l'autisme suggérant une altération sous-jacente des capacités de prédiction et dans un deuxième temps, de présenter les modèles explicatifs récents basés sur la théorie du codage prédictif. Enfin, une troisième partie propose un état de la littérature des études suggérant une altération des différentes étapes de traitement d'un contexte visuel prédictif dans l'autisme.

### 1. Aspects cliniques

*"Les bruits et les gestes de l'enfant ainsi que toutes ses activités, sont aussi inlassablement répétitifs que ses paroles. Le comportement de l'enfant est régi par un désir anxieux, obsessionnel, d'assurer l'immuabilité des choses", (Kanner, 1943).*

Ce besoin impérieux d'immuabilité (*need of sameness*) observé chez les individus avec autisme constitue le point de départ de ce travail de recherche.

#### 1.1. Résistance au changement

Dans sa description initiale du trouble autistique, Kanner souligne le besoin impérieux d'immuabilité chez les enfants qu'il observe. Le besoin d'immuabilité peut être défini comme l'insistance pour le maintien d'une fixité de l'environnement (par exemple : objets placés à tels endroits ou de telles façons) ou comme le besoin de routine, c'est-à-dire de suivre les mêmes séquences d'actions pour la réalisation d'une activité (par exemple : rituels de coucher). Rutter (1978) identifie cinq catégories de comportements qui sont inclus dans ce concept de recherche d'immuabilité dans l'autisme :

- La résistance marquée au moindre changement survenant dans l'environnement habituel de l'individu avec autisme. Cette résistance au changement est caractérisée par le fait que la plus petite modification (le déplacement d'un objet, le changement d'une routine régulièrement répétée dans la journée) peut entraîner des réactions explosives ou au contraire une attitude de retrait accentuée.
- Les jeux des enfants avec autisme ont tendance à être mécaniques, répétitifs et dépourvus de toute créativité.
- Les enfants avec autisme présentent couramment des mouvements stéréotypés.
- Ils sont souvent exagérément attachés à un objet particulier, sans qu'il soit utilisé pour sa fonction ou sa valeur symbolique.
- Enfin, chez les enfants avec autisme ayant développé le langage, les productions verbales peuvent également être répétitives et révéler des centres d'intérêts restreints.

La résistance au changement, qui se traduit par un besoin d'immuabilité, est un signe particulièrement frappant et essentiel du tableau clinique de l'autisme. A ce titre, cette particularité est maintenant clairement identifiée dans le DSM-5. De plus, cette intolérance au changement peut être décrite chez des individus avec autisme de tout âge et s'avère très invalidante dans la vie quotidienne pour l'ajustement à l'environnement social et physique, pouvant gêner l'intégration du sujet (Adrien, 1996).

Il est intéressant de préciser que l'intolérance au changement peut être observée au cours du développement typique. En effet, l'enfant a besoin dans un premier temps d'un milieu structuré, prévisible et ritualisé (par exemple le rituel du coucher) qui le calme et le rassure pour, petit à petit, s'ouvrir au monde extérieur, particulièrement changeant et imprévisible (par exemple l'école Zohar & Felz, 2001). Dans l'autisme, l'intolérance au changement devient invalidante et envahissante au quotidien et empêche l'adaptation et l'intégration de l'individu. L'intolérance au changement se manifeste aussi bien au niveau sensoriel qu'au niveau cognitif.

### 1.1.1. Aspects sensoriels

Les observations cliniques rendent compte d'un traitement atypique des stimuli sensoriels de l'environnement chez les personnes avec autisme. L'importance de ces symptômes est de plus en plus prise en compte. En effet, les troubles sensoriels ne sont plus considérés comme un phénomène secondaire mais constitueraient une caractéristique fondamentale du trouble lui-même, enracinés dans la même physiopathologie et contribueraient à l'ensemble de la symptomatologie, des troubles sociaux, linguistiques aux comportements répétitifs. Ainsi, les troubles sensoriels font maintenant partie du diagnostic de l'autisme (DSM-5). Ces troubles s'expriment dans toutes les modalités sensorielles et se manifesteraient chez 69 à 95% des enfants avec autisme (Hazen, Stornelli, O'Rourke, Koesterer, & McDougale, 2014). Les symptômes les plus fréquents sont liés à la modulation sensorielle, c'est-à-dire à des réponses anormales face aux stimulations sensorielles. Les troubles de la modulation sensorielle prennent trois formes différentes (Hazen et al., 2014) :

- *une hyper-réactivité* : l'individu exprime une détresse ou une réponse négative exagérée face à une entrée sensorielle qui conduit fréquemment à l'évitement et à une hypervigilance. Par exemple, un enfant peut être particulièrement sensible à certaines sensations tactiles en lien avec le contact des vêtements. Cette sensibilité peut conduire l'enfant à devenir extrêmement contrarié ou anxieux lorsqu'il porte ce vêtement, voire même s'emporter ou refuser de le porter.

- *une hypo-réactivité* : l'individu semble ignorer et peut être lent à répondre à une stimulation qui doit normalement entraîner une réponse. Par exemple, certains enfants s'avèrent peu sensibles à la douleur, ce qui peut conduire à des blessures dans le cas d'un enfant qui continue à toucher une plaque brûlante.

- *une recherche de stimulation sensorielle* : l'individu présente un désir ou une préoccupation inhabituel pour certaines expériences sensorielles. Par exemple, un enfant peut à plusieurs reprises renifler ses doigts ou mettre des objets non alimentaires dans sa bouche.

Une méta-analyse rapporte un pic de fréquence des troubles de la modulation sensorielle dans l'autisme autour de 6 à 9 ans, suivi d'une diminution progressive par la suite (Ben-Sasson et al., 2008). Concernant l'âge adulte, les études indiquent que de nombreux troubles sensoriels persistent et causent des difficultés au quotidien (Billstedt, Gillberg, & Gillberg, 2007; Crane, Goddard, & Pring, 2009; Kern et al., 2006; Leekam et al., 2006).

### 1.1.2. Aspects cognitifs

Les observations cliniques de personnes avec autisme montrent qu'elles éprouvent des difficultés pour changer de stratégie pendant leurs activités quotidiennes ou pour adapter leur point de vue pendant les interactions sociales. Plusieurs auteurs tentent d'établir un lien entre ce déficit de flexibilité observé sur le plan comportemental et un éventuel déficit de flexibilité cognitive (pour une revue, voir Geurts, Corbett, & Solomon, 2009). La capacité de flexibilité est un aspect important du contrôle exécutif (Norman & Shallice, 1986) qui témoigne, au niveau comportemental, de la capacité à s'adapter à l'environnement. Plus précisément, la flexibilité cognitive est définie comme la capacité d'alterner entre des états cognitifs différents en fonction des changements de l'environnement ou des contraintes d'une tâche (Monsell, 2003). Alors que le manque de flexibilité comportementale est évident dans l'autisme, les différentes études recherchant un défaut de flexibilité cognitive dans l'autisme ont des difficultés à établir un lien direct et univoque entre le niveau comportemental et le niveau cognitif.

En effet, les tests neuropsychologiques utilisés jusque-là ne sont pas spécifiques puisque d'autres fonctions exécutives telles que la mémoire de travail ou l'inhibition sont nécessaires à la réalisation de ces tâches. Les difficultés rencontrées dans ces études proviennent des tests utilisés pour mesurer les capacités de flexibilité cognitive. Un test classique permettant d'évaluer les capacités de flexibilité cognitive est le test de tri de cartes du Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test ; Nelson, 1976). Cette tâche relativement complexe fait appel à la flexibilité cognitive pour passer d'un critère de classement à un autre mais nécessite également : de maintenir son attention sur le but de la tâche, d'utiliser un feedback pour guider son comportement et permettre à un autre concept d'être utilisé, de suivre une règle ou de mettre en place des mécanismes d'inhibition. Même si la plupart des études montrent que des personnes avec autisme à différents âges et avec différents profils présentent des difficultés dans la réalisation de cette tâche (Goldstein, Johnson, & Minshew, 2001; Goldstein, Minshew, Allen, & Seaton, 2002; Lopez, Lincoln, Ozonoff, & Lai, 2005; Minshew, Meyer, & Goldstein, 2002; Verté, Geurts, Roeyers, Oosterlaan, & Sergeant, 2006), elles ne permettent pas forcément de conclure à un défaut de flexibilité cognitive dans l'autisme. En effet, d'autres études utilisant une version modifiée de ce test (*Modified Card Sorting Task*) ne trouvent pas de différences entre les populations avec autisme et les sujets contrôles (Barnard, Muldoon, Hasan, O'Brien, & Stewart, 2008; Hill & Bird, 2006). Cette version modifiée comporte un avertissement qui indique aux sujets que la règle va changer. Ces résultats montrent que le fait d'avoir connaissance d'un changement à venir et donc de pouvoir s'y préparer, facilite les performances des personnes avec autisme.

Pour identifier la cause des difficultés expérimentées par les individus avec autisme dans leur quotidien, des évaluations plus écologiques sont nécessaires, c'est-à-dire, au plus proche des situations rencontrées dans la vie de tous les jours. Les résultats des études existantes ne sont pas suffisamment clairs pour permettre de déterminer si la rigidité comportementale observée dans la vie quotidienne des personnes avec autisme est réellement liée à un déficit affectant la flexibilité cognitive (Geurts et al., 2009).

Un manque de consensus existe également dans l'étude du développement des capacités de flexibilité cognitive avec l'âge dans l'autisme. Alors que certains auteurs rapportent une amélioration des performances au cours de l'enfance dans l'autisme (Happé, Booth, Charlton, & Hughes, 2006), d'autres ne trouvent pas de différence avec l'âge (van den Bergh, Scheeren, Begeer, Koot, & Geurts, 2014).

Sinha et al. (2014) établissent un lien entre la résistance au changement et un éventuel dysfonctionnement des capacités de prédiction dans l'autisme. Dans diverses populations,

plusieurs études montrent que l'imprévisibilité de l'environnement est fortement liée à l'anxiété (Barlow, 2000; Bondi, Rodriguez, Gould, Frazer, & Morilak, 2008; Foa, Zinbarg, & Rothbaum, 1992; Mineka & Kihlstrom, 1978; Tsuda, Ida, Satoh, Tsujimaru, & Tanaka, 1989) et qu'un niveau élevé d'anxiété, en particulier de manière chronique, donne naissance à des comportements ritualisés. En effet, des études montrent à la fois chez l'animal et l'être humain que les comportements ritualisés émergeant en réponse à l'imprévisibilité de l'environnement permettent un apaisement face au stress imposé de l'extérieur (Eilam, Izhar, & Mort, 2011; Maier, 1939). De la même manière, les stéréotypies et rituels observés chez les personnes avec autisme peuvent leur permettre de diminuer leur niveau d'anxiété face à un monde en perpétuel changement. Les parents rapportent d'ailleurs que les stéréotypies apparaissent particulièrement dans des situations présentant des stimulations externes importantes (Lipsky, 2011). Dans l'ensemble, cela suggère que les rituels, les stéréotypies ainsi que la résistance au changement observés dans l'autisme, peuvent être la conséquence mais aussi une manière d'atténuer l'anxiété résultant de l'imprévisibilité de l'environnement (Sinha et al., 2014).

## 1.2. Intolérance à l'incertitude

Concernant l'hyper-réactivité sensorielle, Kanner suggère dès 1943 que ce n'est pas le bruit en lui-même qui est particulièrement perturbant pour les personnes avec autisme mais plutôt son caractère inattendu et imprévisible. Cependant, très peu d'études se sont intéressées à l'intolérance à l'incertitude dans l'autisme.

L'incertitude est une situation où les probabilités de l'environnement sont inconnues. L'intolérance à l'incertitude réfère à la façon dont un individu perçoit l'information provenant des situations ambiguës et se manifeste par un ensemble de réactions cognitives, émotionnelles et comportementales (Freeston, Rhéaume, Letarte, Dugas, & Ladouceur, 1994). L'intolérance à l'incertitude mène à s'investir dans des stratégies inefficaces de résolution de problèmes et conduit à des comportements impulsifs qui diminuent l'incertitude sans toutefois résoudre le problème. À l'origine, l'intolérance à l'incertitude est décrite dans le trouble anxieux généralisé. Il est intéressant de remarquer que les personnes avec un trouble anxieux généralisé développent fréquemment des routines dans le but de réduire l'incertitude.

Récemment, Boulter et al. (2014) montrent que l'intolérance à l'incertitude partage des caractéristiques avec la recherche d'immuabilité observée dans l'autisme comme par exemple, de préférer les choses prévisibles ou de ne pas aimer le changement (Chamberlain et al., 2013). En effet, l'intolérance à l'incertitude est identifiée comme étant un mécanisme commun à l'autisme et à l'anxiété (Chamberlain et al., 2013).

Wigham et al. (2014) étudient les relations entre particularités sensorielles et recherche d'immuabilité ainsi que le rôle de l'anxiété et de l'intolérance à l'incertitude à partir de la cotation de différentes échelles comportementales par les parents de 53 enfants avec autisme âgés de 8 à 16 ans. Cette étude montre que les particularités sensorielles (hyper et hypo-réactivité) sont significativement associées aux C2R et à la recherche d'immuabilité, ces relations passant par l'intolérance à l'incertitude et l'anxiété. Ainsi, la recherche d'immuabilité et les C2R constitueraient des stratégies permettant d'appliquer une forme de contrôle sur l'environnement afin de le rendre aussi prévisible que possible en limitant les possibilités d'incertitude et en rendant ainsi l'environnement plus sécurisant (Boulter et al., 2014; Lidstone et al., 2014; Rodgers, Glod, Connolly, & McConachie, 2012). De manière intéressante, une caractéristique importante des Troubles Obsessionnels Compulsifs (TOC) est le doute pathologique (*folie du doute*) pouvant être lié à une difficulté pour tolérer des situations ambiguës ou incertaines (Rasmussen & Eisen, 1989; Reed, 1985). En effet, selon

certain auteurs, les personnes atteintes de TOC mettent en place des rituels compulsifs pour diminuer l'incertitude (Carr, 1974; Guidano & Liotti, 1983). De plus, les C2R observés dans l'autisme seraient similaires aux obsessions et compulsions caractéristiques des TOC (Cath, Ran, Smit, van Balkom, & Comijs, 2008; Hollander et al., 2005; McDougle et al., 1995).

Les domaines dans lesquels les personnes avec autisme présentent des performances préservées ou supérieures (par exemple, les mathématiques, le calcul de calendrier, la musique) sont fortement fondés sur des règles qui, par conséquent, minimisent l'incertitude (pour une revue, voir Wallace, 2008). Ainsi, la prédiction dans des contextes certains et déterministes semble préservée dans l'autisme.

L'ensemble de ces manifestations cliniques observées dans l'autisme reflète un défaut d'adaptation à un monde en perpétuel changement et suggère un dysfonctionnement des capacités de prédiction, en particulier dans les situations incertaines. Ainsi, les changements survenant de manière inattendue dans l'environnement entraîneraient chez les personnes avec autisme une très forte anxiété et une surcharge sensorielle. Des stratégies de contrôle de l'environnement seraient alors mises en place et en particulier des stratégies visant à réduire l'incertitude telles que des comportements répétitifs et des intérêts restreints.

## 2. Les modèles explicatifs de l'autisme basés sur le codage prédictif

Les difficultés d'adaptation décrites dans la partie précédente suggèrent l'existence de différences importantes dans la façon dont le cerveau des personnes avec autisme infère la structure statistique de l'environnement. Plusieurs auteurs tentent d'appliquer les modèles du cerveau prédictif au traitement de l'information dans l'autisme pour expliquer l'ensemble des particularités rencontrées dans ce trouble.

Ces auteurs supposent l'existence d'un déséquilibre entre le poids accordé aux entrées sensorielles et l'influence des *a priori* dans l'autisme (Brock, 2012; K. J. Friston, Lawson, & Frith, 2013; M. Gomot & Wicker, 2012; Lawson, Rees, & Friston, 2014; Pellicano & Burr, 2012; Van de Cruys et al., 2014). La perception dans l'autisme serait dominée par les entrées sensorielles, pouvant alors se traduire par une perception "plus précise" du monde, c'est-à-dire, moins modulée par l'expérience passée (M. Gomot & Wicker, 2012; Lawson et al., 2014; Pellicano & Burr, 2012; Van de Cruys et al., 2014).

Plusieurs prédictions découlent de cette proposition :

- Les personnes avec autisme devraient avoir de meilleures performances dans des tâches où les *a priori* entravent les performances. En effet, les personnes avec autisme présentent des performances supérieures à certaines tâches (Greenaway & Plaisted, 2005; Iarocci, Burack, Shore, Mottron, & Enns, 2006; Loth, Gómez, & Happé, 2010; Soulières, Mottron, Giguère, & Larochelle, 2011; Soulières, Mottron, Saumier, & Larochelle, 2007). Ils sont meilleurs pour reproduire des figures impossibles (Mottron, Belleville, & Ménard, 1999) et une ellipse en l'absence de perspectives (Ropar & Mitchell, 2002). Ils sont également moins sensibles aux illusions (Figure 17 ; Simon Baron-Cohen, Ashwin, Ashwin, Tavassoli, & Chakrabarti, 2009; F. Happé, 1996; Mitchell & Ropar, 2004; Mottron, Dawson, Soulières, Hubert, & Burack,

2006; K. C. Plaisted, 2001; A. Shah & Frith, 1983), suggérant une perception "plus précise" car moins influencée par les *a priori*.



Figure 17 : Exemples d'illusions visuelles démontrant l'importance des *a priori* dans l'interprétation de l'information sensorielle (Pellicano & Burr, 2012). (a) Le triangle de Kanizsa. (b) L'illusion du visage en creux. (c) L'illusion de la table de Shepard.

- A l'inverse, les personnes avec autisme devraient avoir de moins bonnes performances dans des tâches où les *a priori* permettent de résoudre l'ambiguïté ou l'incertitude. En effet, une étude montre que les ombres portées (qu'elles soient congruentes ou incongruentes ; Figure 18) gênent la reconnaissance des objets chez les enfants avec autisme (Becchio, Mari, & Castiello, 2010) alors que les enfants au développement typique utilisent l'information apportée par l'ombre pour améliorer la reconnaissance des objets (Mamassian, Knill, & Kersten, 1998). Les résultats de cette étude sont en accord avec l'idée selon laquelle les personnes avec autisme utilisent moins les informations *a priori* pour interpréter les ombres de manière appropriée. De plus, ces altérations devraient être encore plus marquées dans un contexte social où le niveau d'incertitude est particulièrement élevé. En effet, à l'aide d'une tâche de prise de décision chez 14 adultes avec autisme, une étude comportementale montre que les personnes avec autisme présentent des difficultés pour accéder aux règles statistiques sous-jacentes dans un contexte instable et que ces difficultés sont particulièrement renforcées dans un environnement social (S. Robic et al., 2015). Selon cette étude, les difficultés rencontrées par les personnes avec autisme dans leur vie sociale seraient la conséquence d'un traitement atypique des indices sociaux et de l'imprévisibilité associée au monde social.

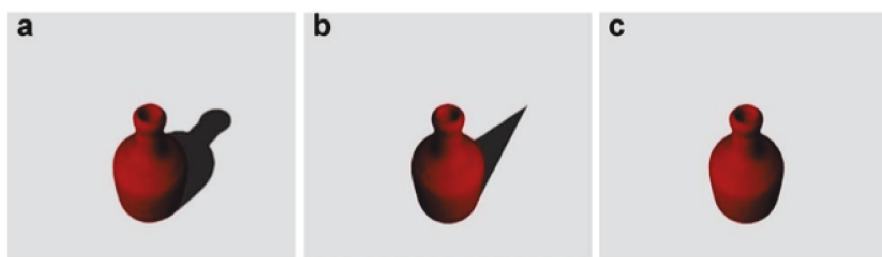


Figure 18 : Exemples d'images utilisées dans l'étude de Becchio et al. (2010). L'ombre peut être (a) congruente ou (b) incongruente avec la forme de l'objet. Les objets sont également présentés sans ombres (c).

- Les entrées sensorielles auraient plus de poids chez les personnes avec autisme. Cette prédiction est en accord avec l'hypersensibilité et le sentiment d'être submergé par les informations sensorielles, souvent rapporté par les personnes avec autisme (voir page 64). Cette réactivité sensorielle atypique peut être liée à une perception augmentée des changements même infimes de l'environnement (pour une revue, voir M. Gomot & Wicker, 2012). En effet, des études en électrophysiologie examinent la perception des changements dans l'environnement visuel des sujets et montrent des réponses atypiques (MMN) aux

changements visuels, même mineurs, dans l'autisme (Cléry, Bonnet-Brilhault, et al., 2013; Cléry et al., 2013). Ainsi, tous les changements, mineurs ou non, semblent attirer l'attention des personnes avec autisme, suggérant une difficulté pour sélectionner l'information pertinente dans un environnement bruité. La MMN est une réponse cérébrale particulière qui refléterait la détection automatique d'une erreur survenant au sein de la régularité sensorielle attendue de l'environnement. En d'autres termes, la MMN refléterait l'erreur de prédiction, c'est-à-dire, le résultat de la comparaison entre l'entrée sensorielle et la trace mnésique du stimulus précédant (Stefanics, Astikainen, & Czigler, 2015; Stefanics et al., 2014; Wacongne et al., 2012). Une MMN atypique pourrait être ainsi considérée comme le reflet d'un dysfonctionnement du codage prédictif dans l'autisme.

Cet éventuel déséquilibre entre le poids accordé aux entrées sensorielles et l'influence des *a priori* dans l'autisme peut s'expliquer de deux manières différentes :

- les *a priori* seraient moins forts chez les personnes avec autisme et influenceraient moins les entrées sensorielles (Pellicano & Burr, 2012). Il s'agirait d'une sorte de biais cognitif en faveur du sensoriel.
- les informations sensorielles seraient encodées de manière très précise ou seraient moins bruitées, elles auraient donc un poids très important par rapport aux *a priori* (Brock, 2012; K. J. Friston et al., 2013; Lawson et al., 2014; Van de Cruys et al., 2014).

La Figure 19 montre que ces deux possibilités mènent aux mêmes particularités perceptives. Sur cette figure, l'observation présente est représentée par une gaussienne rouge. Celle-ci est multipliée par les *a priori* représentés par la gaussienne jaune afin de produire une estimation représentée par la gaussienne orange. Dans la partie (a), l'estimation optimale représentée par le centre de la distribution orange est décalée vers les *a priori*. La première hypothèse est représentée en (b). La variabilité des *a priori* est augmentée, reflétant leur faiblesse. Dans ce cas, l'estimation est plus proche de l'observation sensorielle. La deuxième hypothèse est représentée en (c). La force des *a priori* n'est pas modifiée par rapport à l'exemple en (a) mais le bruit (ou la variance) de l'observation sensorielle est réduit. L'estimation optimale est identique à celle obtenue dans l'exemple (b).

Récemment, une étude comportementale a tenté de tester ces deux hypothèses (Skewes, Jegindø, & Gebauer, 2014). Cette étude préliminaire concerne 29 sujets au développement typique, répartis en deux sous-groupes en fonction de leur score à l'*autism quotient* (AQ ; S. Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001) : traits autistiques importants ou traits autistiques faibles. Afin de représenter les deux alternatives, les auteurs utilisent la théorie de la détection du signal qui permet de quantifier la capacité d'un système à discriminer le signal du bruit (Macmillan & Creelman, 2004). Ainsi, cette théorie permet de séparer expérimentalement l'influence de la précision au niveau sensoriel de l'influence des *a priori* dans les jugements perceptifs. Les résultats montrent que les personnes présentant d'importants traits autistiques ont des *a priori* plus faibles, suggérant que les particularités dans l'autisme seraient liées à la première hypothèse présentée précédemment.

De manière intéressante, le modèle de Van de Cruys et al. (2014) apporte une nuance supplémentaire. En effet, selon ces auteurs, l'autisme serait la conséquence d'un défaut de modulation du niveau de précision des erreurs de prédiction en fonction du niveau d'incertitude du contexte. Ainsi, chaque erreur de prédiction est considérée comme pertinente

dans l'autisme et nécessite donc un traitement important. Chaque nouvel événement est alors considéré comme une exception, même dans un contexte incertain. Plutôt qu'un défaut de prédiction uniforme, ces auteurs insistent sur le fait que dans des situations où les indices de l'environnement correspondent exactement aux prédictions, les individus avec autisme réussissent parfaitement. La modulation du niveau de précision des erreurs de prédiction correspond au niveau physiologique, à moduler le gain ou l'excitabilité des populations de neurones qui génèrent les erreurs de prédiction (Lawson et al., 2014). Nous supposons donc que les personnes avec autisme présentent des activations cérébrales atypiques, en particulier dans un contexte incertain. Il est également intéressant de préciser que la CNV a été proposée comme un possible marqueur du niveau de précision des erreurs de prédiction (Feldman & Friston, 2010). Ces auteurs se placent plutôt dans le cadre de la seconde hypothèse présentée précédemment mais apportent la notion de modulation en fonction du niveau d'incertitude du contexte.

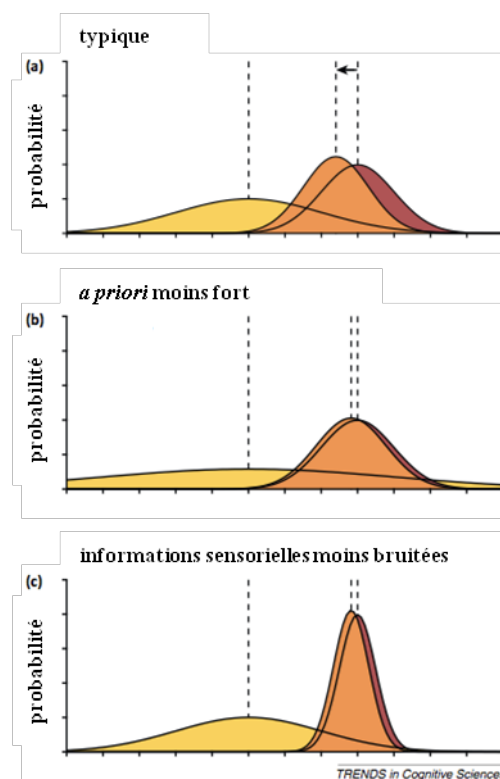


Figure 19 : Représentation schématique des deux hypothèses pouvant expliquer un déséquilibre entre le poids accordé aux entrées sensorielles et l'influence des *a priori* dans l'autisme (Brock, 2012).

Ces nouveaux modèles présentent l'avantage d'intégrer les modèles explicatifs précédents (déficit de théorie de l'esprit, faiblesse de la cohérence centrale, surfonctionnement perceptif et dysfonctionnement exécutif) mais aussi de fournir un modèle théorique commun aux deux dimensions cliniques. Les C2R pourraient constituer une forme de contrôle et de régulation de l'incertitude en imposant l'immuabilité. En effet, ces comportements sont symptomatiques de pathologies telles que les TOC et ont pour but de contrôler les situations incertaines par des comportements caractérisés par leur redondance, leur répétitivité et leur rigidité (Lang, Krátký, Shaver, Jerotijević, & Xygalatas, 2015). Les comportements répétitifs permettraient alors aux personnes avec autisme de prédire les entrées sensorielles et d'éviter ainsi les erreurs de prédiction (les attentes étant conformes au modèle prédictif). Les

difficultés observées dans l'autisme dans les domaines de la communication et des interactions sociales seraient la conséquence de difficultés à s'adapter rapidement à l'imprévisibilité importante du monde social, l'environnement social étant incertain et incontrôlable par nature.

Ces modèles explicatifs récents, basés sur les modèles du cerveau prédictif, restent encore qualitatifs et nécessitent encore des explorations, en particulier neurophysiologiques, afin de mieux comprendre les possibles altérations des mécanismes de prédiction dans l'autisme.

### 3. Traitement d'un contexte visuel prédictif dans l'autisme

Cette troisième partie du Chapitre 3 a pour but de présenter les différentes études comportementales, électrophysiologiques ou en neuroimagerie, suggérant une altération des différentes étapes de traitement d'un contexte visuel prédictif (extraction des informations prédictives, anticipation et impact de la prédiction) dans l'autisme.

#### 3.1. Extraction des informations prédictives

##### 3.1.1. Réponses sensorielles

Des études montrent que le traitement de stimuli visuels est altéré dans l'autisme, en particulier en raison d'une diminution de l'amplitude de la P1 (Boeschoten, Kenemans, van Engeland, & Kemner, 2007; Marco R. Hoeksma, Kemner, Kenemans, & van Engeland, 2006; M. R. Hoeksma, Kemner, Verbaten, & van Engeland, 2004; Itier & Taylor, 2002, 2004; Maekawa et al., 2011; O'Connor, Hamm, & Kirk, 2005; Taylor, Edmonds, McCarthy, & Allison, 2001; Webb et al., 2012). Plus précisément, une étude chez des enfants avec autisme à partir de stimuli complexes et sociaux (visages émotionnels) met en évidence une altération de la P1 (diminution de l'amplitude et augmentation de la latence) mais également de la N170 (augmentation de la latence). De manière intéressante, l'altération de la P1 est la seule à persister quand les enfants avec autisme sont appariés par âge de développement verbal, c'est-à-dire, en s'affranchissant de l'effet du retard (Batty, Meaux, Wittemeyer, Roge, & Taylor, 2011). Une autre étude sur la perception de visages émotionnels en PE montre que les composantes P1, N170 mais aussi P2 sont altérées (amplitudes réduites et/ou latences prolongées) chez des enfants avec autisme (T. K. W. Wong, Fung, Chua, & McAlonan, 2008). Une altération du traitement visuel précoce d'informations sociales ou non sociales pourrait interférer avec le traitement du contexte et générer des modifications des étapes de traitement plus tardives (Simmons et al., 2009).

##### 3.1.2. Amplitude de la P3b

Les études analysant l'amplitude de la P3b chez des personnes avec autisme présentent des résultats différents selon la modalité utilisée. En effet, de nombreuses études rapportent une amplitude réduite de la P3b obtenue en réponse à différents types de stimulations auditives chez les individus avec autisme (pour une revue, voir McFadden & Rojas, 2013). Dans le domaine visuel, alors que certaines études ne montrent pas de différence en ce qui concerne l'amplitude de la P3b entre des personnes avec autisme et des sujets contrôles (E. Courchesne,

Lincoln, Yeung-Courchesne, Elmasian, & Grillon, 1989; Eric Courchesne, Lincoln, Kilman, & Galambos, 1985; Pritchard, Raz, & August, 1987; E. Sokhadze et al., 2009), d'autres rapportent une amplitude diminuée de la P3b (Ciesielski, Courchesne, & Elmasian, 1990; C. Kemner, van der Gaag, Verbaten, & van Engeland, 1999; Verbaten, Roelofs, Engeland, Kenemans, & Slangen, 1991). Des hypothèses concernant l'environnement sont constamment générées en fonction de l'information entrante, la P3b constitue donc une mesure de l'évaluation des signaux provenant de l'environnement en fonction du contexte (voir page 45). La réduction de l'amplitude de la P3b dans l'autisme est donc interprétée comme reflétant un dysfonctionnement de la mise à jour des informations du contexte (M. Gomot & Wicker, 2012).

De manière intéressante, une étude récente (Tye et al., 2013) chez 19 enfants avec autisme âgés de 8 à 13 ans et sans déficience intellectuelle, analyse l'amplitude de la P3b en réponse à des indices qui signalent la survenue éventuelle d'une cible (probabilité de 50%). L'amplitude de la P3b en réponse à ces indices n'est pas significativement différente entre les enfants avec autisme et les enfants au développement typique. Cependant, il existe une légère tendance pour une diminution de l'amplitude chez les enfants avec autisme. Ces auteurs analysent également l'amplitude de la P3b aux cibles et ne trouvent pas de différences entre le groupe avec autisme et le groupe contrôle.

L'étude de Tsai et al. (2011) s'intéresse à l'amplitude de la P3b en réponse aux cibles précédées par des indices congruents ou incongruents de 15 enfants avec autisme sans déficience intellectuelle, âgés de 6 à 9 ans par rapport aux sujets contrôles. Les auteurs ne mettent pas en évidence de différence de groupe et trouvent une amplitude plus importante dans la condition incongruente dans les deux groupes.

L'ensemble de ces études ne permet pas de conclure sur l'existence ou non d'altérations de l'extraction des informations du contexte. Des études se focalisant sur l'amplitude de la P3b en réponse à des indices plutôt qu'aux cibles sont encore nécessaires.

### 3.1.3. Etudes en IRMf sur le traitement du contexte dans l'autisme

Quelques études en neuroimagerie étudient les bases cérébrales du traitement du contexte dans l'autisme.

Plusieurs études en IRMf utilisant l'épreuve des figures encadrées chez des enfants, adolescents et adultes avec autisme montrent une augmentation de l'activation des aires dédiées au traitement visuo-spatial (régions visuelles primaires et cortex extrastrié) et une diminution des activations au niveau préfrontal, par rapport aux sujets contrôles (Lee et al., 2007; Manjaly et al., 2007; Ring et al., 1999). La sur-activation des régions impliquées dans le traitement perceptif et au contraire, la sous-sollicitation des régions impliquées dans des processus de modulation des informations de haut-niveau, suggèrent une plus grande implication de la composante perceptive et sont généralement interprétées comme un traitement préférentiel des informations locales. Dans le cadre du codage prédictif, les réponses corticales refléteraient le poids accordé aux erreurs de prédiction (K. Friston, 2005). Ainsi, ces résultats sont en accord avec la théorie selon laquelle les personnes avec autisme produisent de manière importante des erreurs de prédiction au niveau sensoriel, dont la précision n'est pas atténuée de manière appropriée (Lawson et al., 2014).

Une étude en IRMf (Pelphrey, Morris, & McCarthy, 2005) utilise des stimuli présentant un personnage qui suit avec son regard l'apparition d'une cible, soit de manière congruente (dirigeant son regard en direction de la cible), soit de manière incongruente (dirigeant son regard dans une direction différente de la cible). Chez les sujets contrôles, la condition

incongruente viole leurs attentes par rapport au contexte et entraîne une activité cérébrale plus importante au niveau notamment du sillon temporal supérieur (Figure 20). Chez les adultes avec autisme, les zones cérébrales activées dans les deux conditions sont similaires et de même intensité. Ces résultats suggèrent que l'activité cérébrale dans ces régions n'est pas modulée par les informations du contexte dans l'autisme.

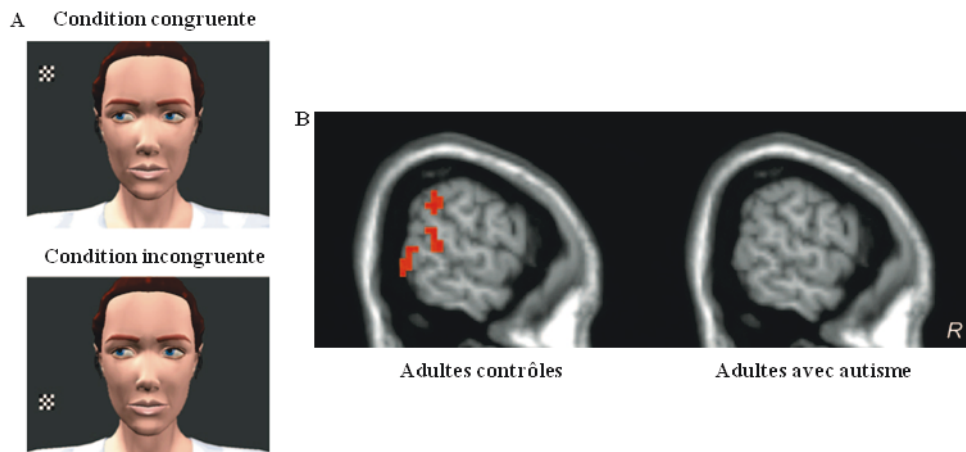


Figure 20 : Absence de modulation des activations cérébrales chez des adultes avec autisme entre la perception du mouvement du regard dans la condition incongruente par rapport à la condition congruente. (A) Dans la condition congruente, le personnage dirige son regard vers le damier alors que dans la situation incongruente, le personnage dirige son regard dans une direction différente. (B) Cartes d'activation indiquant les régions où les activations sont plus importantes dans la condition incongruente par rapport à la condition congruente chez les sujets contrôles à gauche et chez les adultes avec autisme à droite. Adapté de Pelphrey et al. (2005).

## 3.2. Anticipation

### 3.2.1. Variation contingente négative

Très peu d'études s'intéressent à la CNV dans l'autisme. Strandburg et al. (1993) réalisent une étude sur 13 adultes avec autisme de haut niveau à partir d'une *Continuous Performance Task* (CPT) où des chiffres de 0 à 9 sont présentés aux sujets. Ils doivent appuyer sur un bouton quand deux chiffres identiques apparaissent successivement. Par conséquent, cette tâche nécessite de maintenir son attention de manière importante et à chaque présentation d'un chiffre, de se préparer à l'éventuelle répétition du chiffre. L'amplitude de la CNV mesurée au niveau de l'électrode Cz des individus avec autisme n'est pas différente de celle des adultes contrôles, suggérant la mise en place de mécanismes de préparation similaires. L'étude de Tye et al. (2013) montre une amplitude de la CNV au niveau de Cz plus ample chez 19 enfants avec autisme âgés de 8 à 13 ans et sans déficience intellectuelle que chez les contrôles, durant une tâche de CPT indicée, donc avant la cible précédée par un indice. Même si la survenue de la cible n'est pas certaine après la présentation de l'indice (probabilité de 50%), cet indice permet aux sujets de mettre en place des mécanismes de préparation plus importants ponctuellement et non plus tout au long de la tâche, comme dans l'étude de Strandburg. Selon les auteurs, ce résultat refléterait l'allocation de ressources cognitives plus importante chez les enfants avec autisme pour se préparer à la survenue de la cible. Ces résultats peuvent également suggérer que les personnes avec autisme mettent en place des mécanismes de préparation atypiques lorsqu'ils peuvent anticiper la survenue d'un événement, et plus précisément, des mécanismes de préparation plus importants.

### 3.2.2. Oscillations alpha

Une étude récente chez des enfants et adolescents avec autisme âgés de 9 à 16 ans utilise une tâche d'attention sélective intersensorielle où les sujets doivent porter leur attention, soit sur une cible visuelle, soit sur une cible auditive en fonction d'un indice (Murphy, Foxe, Peters, & Molholm, 2014). Cette tâche nécessite la mise en place de mécanismes de préparation attentionnelle ainsi que la suppression du traitement sensoriel de l'information non pertinente. Les résultats montrent une augmentation de la puissance de l'alpha au niveau pariéto-occipital lorsque l'attention doit être portée sur la modalité auditive ainsi qu'une diminution de la puissance de l'alpha au niveau pariéto-occipital lorsque l'attention doit être portée sur la modalité visuelle chez les sujets contrôles. Les adolescents avec autisme ne présentent pas cette modulation préparatoire de l'alpha (Figure 21). Ces résultats indiquent que les personnes avec autisme ne réussissent pas à supprimer le traitement sensoriel de l'information non pertinente pour se préparer à la survenue de l'événement pertinent. De plus, ils ne montrent pas de pré-activation des aires visuelles avant l'arrivée de la cible visuelle, indiquant des mécanismes de préparation attentionnelle atypiques dans l'autisme.

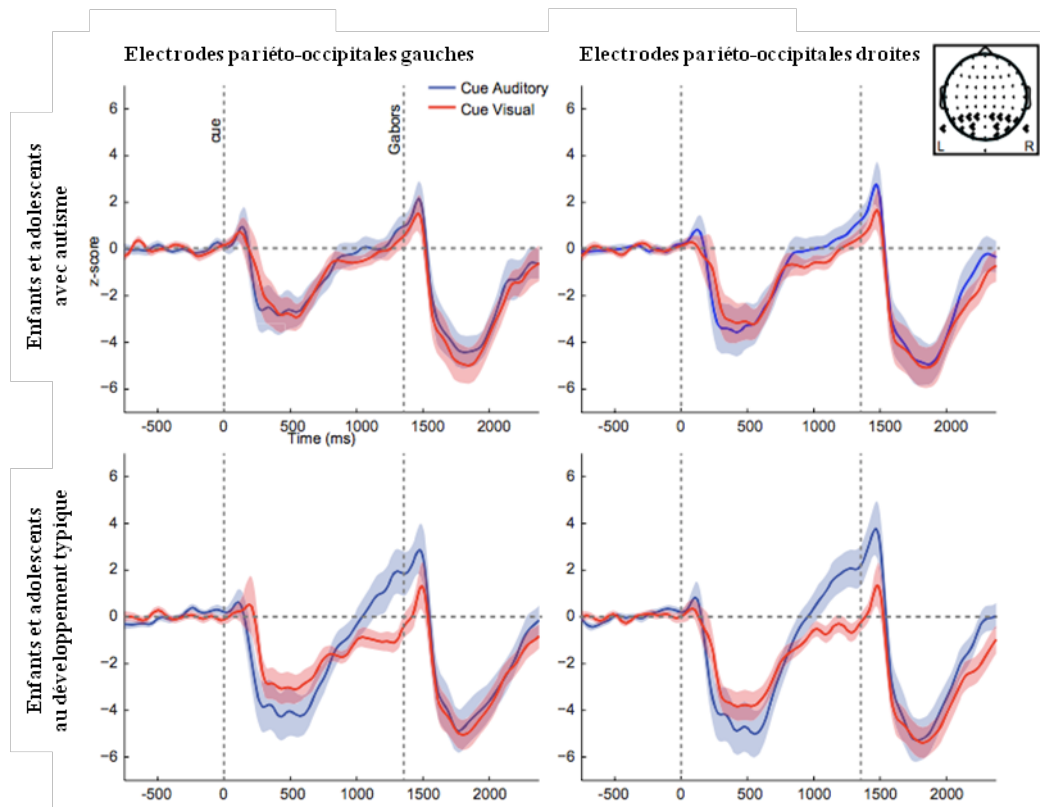


Figure 21 : Courbes des oscillations alpha au niveau des électrodes pariéto-occipitales gauches et droites moyennées pour les deux conditions : les sujets doivent porter leur attention, soit sur une cible visuelle, soit sur une cible auditive en fonction de l'indice (Murphy et al., 2014).

### 3.2.3. Oscillations mu

En raison de l'hypothèse d'un système des neurones miroirs défaillant, l'étude du rythme mu dans l'autisme se focalise particulièrement sur son lien avec l'activité des neurones miroirs du cortex sensori-moteur. Parmi ces études, certaines mettent en évidence une absence de suppression du mu pendant l'observation d'un mouvement chez des individus avec autisme

(R. Bernier, Dawson, Webb, & Murias, 2007; Oberman et al., 2005), alors que d'autres trouvent une suppression du mu similaire entre le groupe avec autisme et le groupe contrôle pendant l'exécution et l'observation d'une action (Raphael Bernier, Aaronson, & McPartland, 2013; Fan, Decety, Yang, Liu, & Cheng, 2010; Raymaekers, Wiersema, & Roeyers, 2009; Ruyschaert, Warreyn, Wiersema, Oostra, & Roeyers, 2014).

Afin d'analyser les mécanismes de préparation motrice dans l'autisme, des études utilisent le test du garçon de café (tâche bimanuelle de délestage). Plus précisément, cette tâche permet d'étudier les ajustements posturaux anticipés. Il est demandé aux sujets d'utiliser leur main droite pour soulever un objet posé sur leur avant-bras gauche. Des enregistrements cinématiques et électromyographiques chez des enfants avec autisme montrent un certain ralentissement du mouvement de soulèvement de l'objet et des anomalies du contrôle postural, interprétés comme un dysfonctionnement des processus d'anticipation motrice (Schmitz, Martineau, Barthélémy, & Assaïante, 2003). Les enfants avec autisme n'anticipent donc pas le soulèvement des objets en stabilisant leur posture. En partant du principe que le rythme mu enregistré classiquement chez l'adulte correspond à la bande de fréquence thêta chez les jeunes enfants (Cochin, Barthelemy, Roux, & Martineau, 2001), une étude en électrophysiologie utilisant le même protocole, mesure la puissance moyenne dans la bande de fréquence thêta avant et après le soulèvement d'objet volontaire ou imposé (Martineau, Schmitz, Assaïante, Blanc, & Barthélémy, 2004). Alors que les groupes ne diffèrent pas dans la condition imposée, une désynchronisation liée à l'événement est observée 500 ms avant le début du délestage volontaire au niveau de l'aire motrice primaire contralatérale, chez les enfants au développement typique uniquement. L'absence de cet effet chez les enfants avec autisme suggère que les déficits d'anticipation motrice observés seraient liés à des rythmes corticaux atypiques au niveau des aires motrices.

### 3.3. Impact de la prédiction

#### 3.3.1. Etudes comportementales

Lopez et Leekam (2003) étudient l'influence d'un contexte visuel sur l'identification d'objets chez 15 enfants avec autisme de haut niveau. Ainsi, l'analyse des temps de réaction montre que des informations contextuelles appropriées (une scène visuelle dans laquelle l'objet à identifier peut réellement se trouver, par exemple : une cruche dans une cuisine) facilitent l'identification des objets par rapport à un contexte neutre ou non approprié (par exemple : un bureau et un citron), chez des enfants avec autisme et des enfants au développement typique.

Aucune étude ne compare les temps de réaction entre des cibles indicées et des cibles non indicées dans l'autisme. Des études portant sur la détection de cibles visuelles indicées rapportent, soit des temps de réaction équivalents chez des enfants avec autisme sans déficience intellectuelle (Tsai et al., 2011; Tye et al., 2013), soit des temps de réaction plus longs chez des adultes avec autisme de haut niveau (Townsend et al., 2001) par rapport à des sujets contrôles. Il est intéressant de remarquer que dans cette dernière étude, l'indice prédit la survenue de la cible avec une probabilité de 20% alors que dans les deux autres études, la probabilité est respectivement de 60% et 50%. Par conséquent, les résultats divergents obtenus dans ces études peuvent être liés au degré d'incertitude induit par la probabilité d'apparition de la cible suite à la présentation de l'indice dans ces tâches. Ainsi, les personnes avec autisme présenteraient plus de difficulté à réaliser correctement ce type de tâche dans des contextes incertains.

### 3.3.2. N2 frontale

Une étude montre une moindre augmentation de l'amplitude de la N2 entre la condition *Go* et *NoGo* chez 19 enfants avec autisme sans déficience intellectuelle âgés de 8 à 13 ans par rapport à des enfants au développement typique (Tye et al., 2013). Ces auteurs interprètent ce résultat comme confirmant les problèmes de flexibilité rapportés dans l'autisme (Hill, 2004; Sanders, Johnson, Garavan, Gill, & Gallagher, 2008) et suggèrent un défaut de détection de conflit dans l'autisme.

Dans une étude récente (2014), Samyn et al. utilisent une *flanker task* chez 20 sujets avec autisme sans déficience intellectuelle âgés de 10 à 15 ans. Dans cette tâche, les sujets doivent décider si une flèche, présentée centralement parmi cinq flèches disposées horizontalement est dirigée vers la gauche ou vers la droite. Les distracteurs, c'est-à-dire les flèches, peuvent être congruents (cible et distracteurs dans la même direction) ou non congruents (distracteurs dans la direction opposée à la cible). Dans la condition non congruente, les distracteurs apportent des informations conflictuelles et une résolution du conflit généré est alors nécessaire afin de répondre correctement à la cible. De la même manière que les sujets contrôles, les sujets avec autisme présentent une augmentation de l'amplitude de la N2 dans les essais incongruents par rapport aux essais congruents. Cette augmentation de l'amplitude dans la condition incongruente reflète la détection du conflit et la mise en place de mécanismes *top-down* dans le but de le résoudre. Ces résultats sont donc en accord avec le traitement du conflit associé à la composante N2 des PE (Van Veen & Carter, 2002). L'absence de différence de groupe sur la N2 dans cette étude suggère que les personnes avec autisme sont capables de porter leur attention sur la cible et de détecter l'information conflictuelle apportée par les distracteurs.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de Tsai et al. (2011) dans laquelle les auteurs ne trouvent pas de différences de latence ni d'amplitude de la N2 en réponse à des cibles précédées par des indices congruents ou incongruents entre le groupe avec autisme et le groupe contrôle. L'effet de la condition se retrouve dans les deux groupes, avec une latence de la N2 plus précoce dans la condition congruente.

### 3.3.3. Latence de la P3b

Dans l'autisme, la latence de la P3b ne semble pas être altérée en réponse à différents types de stimulations (pour une revue, voir McFadden & Rojas, 2013).

Dans l'étude de Tsai et al. (2011) décrite précédemment, les auteurs mettent en évidence une latence retardée chez les enfants avec autisme par rapport aux sujets contrôles dans la condition incongruente uniquement. Lorsque la cible est précédée par un indice valide (indiquant correctement la position de la cible à venir), la latence de la P3b chez ces enfants avec autisme n'est pas significativement différente des sujets contrôles. Ces résultats suggèrent que les enfants avec autisme mettent en place des mécanismes de facilitation de la détection d'une cible lorsqu'ils peuvent l'anticiper, de la même manière que les contrôles.

Peu de travaux expérimentaux testent spécifiquement les mécanismes de prédiction dans l'autisme. La distinction des différentes étapes des mécanismes de prédiction met en évidence des anomalies de préparation à la fois attentionnelle et motrice apparaissant comme majeures dans l'autisme. Les études portant sur le traitement du contexte présentent des résultats discordants et nécessitent davantage d'explorations, en particulier pour des stimulations simples. Enfin, l'étape de la facilitation liée à la prédiction semble préservée dans des contextes ne présentant pas une forte incertitude.

### **En résumé...**

- Les observations cliniques d'individus avec autisme montrent qu'ils peuvent réagir de manière disproportionnée et inhabituelle aux changements inattendus survenant dans l'environnement.
- Ces manifestations seraient la conséquence d'un défaut d'adaptation à un monde en perpétuel changement et pourraient donc provenir de mécanismes de prédiction atypiques, en particulier dans les contextes incertains.
- La recherche d'immuabilité constituerait une tentative de rendre la vie aussi prévisible que possible en limitant les possibilités d'incertitude, rendant ainsi l'environnement plus sécurisant.
- Différents modèles explicatifs supposent l'existence d'un déséquilibre entre le poids accordé aux entrées sensorielles par rapport à l'influence des *a priori* dans l'autisme. La perception dans l'autisme serait dominée par les entrées sensorielles, pouvant alors se traduire par une perception "plus précise" du monde, c'est-à-dire, moins modulée par l'expérience passée.
- En particulier, le modèle de Van de Cruys et al. (2014) suppose des capacités de prédiction relativement préservées dans un contexte certain et des altérations des mécanismes de prédiction émergeant dans un contexte présentant un niveau élevé d'incertitude.
- Peu de travaux expérimentaux testent spécifiquement les capacités de prédiction dans l'autisme alors que les mécanismes de préparation attentionnelle et motrice semblent particulièrement altérés.



## Chapitre 4 : Hypothèses et objectifs

Comme nous l'avons vu précédemment, l'autisme est associé à une forte résistance au changement, s'exprimant par des réactions inhabituelles et disproportionnées face aux changements survenant de manière imprévisible dans leur environnement. Cette particularité s'avère très invalidante au quotidien pour l'ajustement à l'environnement social et physique, gênant l'intégration du sujet. Ces manifestations seraient la conséquence d'un défaut d'adaptation à un monde en perpétuel changement et pourraient donc provenir de mécanismes de prédiction atypiques, en particulier dans les contextes incertains.

L'objectif de ce travail est de mieux comprendre la nature des dysfonctionnements cérébraux responsables des difficultés d'adaptation du comportement à l'environnement chez les adolescents et jeunes adultes avec autisme. Plus précisément, nous souhaitons ici tester l'hypothèse de mécanismes de prédiction atypiques dans l'autisme. De plus, les processus neurophysiologiques impliqués dans le traitement d'un contexte visuel prédictif seront étudiés en fonction du degré d'incertitude du contexte. En effet, nous posons également l'hypothèse que les personnes avec autisme présentent des déficits de prédiction plus importants dans un contexte incertain. Pour cela, nous étudierons l'influence d'un contexte certain à 100% ou d'un contexte incertain sur les indices comportementaux et marqueurs électrophysiologiques du traitement prédictif dans une tâche de détection de cibles visuelles. Le protocole utilisé présente également l'avantage de nous permettre d'identifier la ou les étapes du traitement de l'information qui peuvent être perturbées : traitement visuel, extraction de l'information prédictive du contexte, mécanismes de préparation attentionnelle, préparation motrice.

L'objectif principal de ce travail de recherche est donc de caractériser chez des adolescents et des jeunes adultes avec autisme les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le traitement d'un contexte visuel prédictif à partir de l'analyse des potentiels évoqués et des oscillations cérébrales.

Deux hypothèses sont envisagées : (1) l'hypothèse d'une altération globale des mécanismes de prédiction quel que soit le niveau d'incertitude du contexte, (2) l'hypothèse d'un défaut de prédiction spécifique à un niveau d'incertitude élevé du contexte.

Pour répondre à cet objectif, il est indispensable d'étudier au préalable la maturation de ces mécanismes neurophysiologiques au cours de l'adolescence chez le sujet au développement typique. Le paradigme utilisé dans ce travail a fait l'objet de plusieurs publications chez l'adulte sain (A. Bidet-Caulet et al., 2012; N. Fogelson et al., 2009).

Notre travail expérimental s'articule donc en trois grandes parties :

- l'étude de la maturation typique au cours de l'adolescence des mécanismes neurophysiologiques de traitement d'un contexte visuel prédictif,
- l'étude de ces mécanismes chez l'adulte avec autisme,
- l'étude de ces mécanismes chez l'adolescent avec autisme.



## **Partie II : Partie expérimentale**



# Chapitre 1 : Aspects méthodologiques

Ce premier chapitre de la partie expérimentale a pour but de décrire les techniques d'exploration électrophysiologique (potentiels évoqués et activités oscillatoires), les outils diagnostiques, psychométriques et neuropsychologiques ainsi que le protocole, utilisés dans les travaux expérimentaux présentés dans les chapitres 2, 3 et 4.

## 1. Techniques d'exploration électrophysiologique

L'électrophysiologie, par la finesse de sa résolution temporelle, permet de suivre en temps réel la chronologie des processus cognitifs. Elle constitue donc une interface d'étude intéressante entre un comportement et ses bases cérébrales. Chez l'Homme, les signaux électrophysiologiques peuvent être enregistrés de manière non invasive à l'aide de l'EEG de scalp et présentent donc un grand intérêt pour les études développementales mais également pour les études physiopathologiques.

Cette partie est inspirée des livres : "Electro et magnéto encéphalographie : Biophysique, techniques et méthodes" (Pernier, 2007) et "Electrophysiologie de la cognition" (Hot & Delplanque, 2013).

### 1.1. L'électroencéphalographie (EEG)

#### 1.1.1. Généralités

Contrairement à d'autres méthodes d'imagerie cérébrale fonctionnelle, l'EEG est le reflet direct de l'activité électrique globale et spontanée des neurones activés dans les différentes aires cérébrales. Le signal EEG enregistré en continu à chaque site consiste en une sommation d'activités oscillatoires de différentes fréquences, lesquelles fluctuent au cours du temps et rendent compte de l'état cérébral de l'individu à chaque instant dans le contexte expérimental donné. Il comprend à la fois les variations d'activité oscillatoire évoquées et induites par des événements manipulés par l'expérimentateur ainsi que celles spontanées sans corrélation spécifique à un événement.

L'EEG est enregistré à l'aide d'électrodes conductrices placées sur le scalp. Le système international 10-20 est utilisé pour définir les positions des électrodes (Oostenveld & Praamstra, 2001). Plus précisément, cette technique permet d'enregistrer la différence de potentiel entre les électrodes réparties sur le scalp et une électrode de référence. L'EEG se présente donc sous la forme d'un ensemble de séries temporelles (autant que d'électrodes) de variations (différences) de potentiels, reflétant l'activité de multiples générateurs cérébraux au cours du temps.

La tension engendrée par les cellules cérébrales et enregistrée par l'EEG est extrêmement faible. En effet, les signaux électriques doivent traverser une grande épaisseur d'os et de tissus divers, ce qui rend difficile leur transmission vers le cuir chevelu. De plus, les signaux EEG sont contaminés par des artefacts de type musculaires et oculaires.

### 1.1.2. Bases neurophysiologiques

L'électrophysiologie est une méthode de mesure directe des signaux électriques générés par l'activité cérébrale. En effet, l'activité de populations de neurones corticaux génère des champs électriques suffisamment importants pour être mesurés grâce à des électrodes placées sur le scalp du sujet. Ces champs électriques sont dus aux courants engendrés par les modulations du potentiel de membrane d'un grand nombre de neurones corticaux en activité et organisés de manière parallèle, afin que les champs électriques induits ne s'annulent pas entre eux (Figure 22). Plus précisément, le signal enregistré en EEG représente l'activité post-synaptique des neurones pyramidaux des couches corticales 3 à 5, dont l'organisation anatomique permet une bonne sommation des champs électriques.

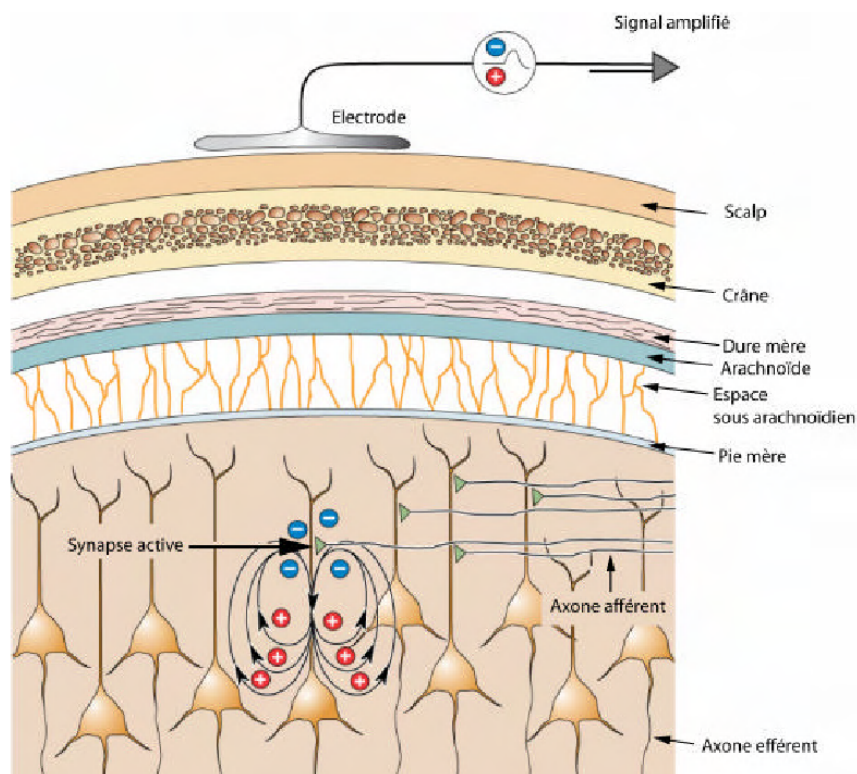


Figure 22 : Enregistrement EEG (Bear et al., 2005). L'activité électrique des neurones est enregistrée par une électrode placée sur le scalp. L'activité post-synaptique des neurones pyramidaux engendre des courants intra et extracellulaires. Lorsqu'un grand nombre de neurones est activé simultanément, l'organisation parallèle des dendrites des neurones pyramidaux permet une bonne sommation de ces courants qui peuvent alors être recueillis. Si les neurones sont orientés parallèlement, comme c'est le cas pour les cellules pyramidales du cortex représentées ici (en colonnes verticales parallèles), les courants de la population de neurones peuvent se sommer, sinon, les cellules annulent mutuellement leurs signaux.

### 1.2. Les potentiels évoqués

Alors que l'EEG reflète l'activité cérébrale de fond, globale et spontanée, les potentiels évoqués (PE) désignent les modifications du potentiel électrique produites par le système nerveux en réponse à une stimulation extérieure (par exemple, une stimulation visuelle) ou à un événement "interne" comme une activité cognitive. Les PE permettent d'étudier de manière précise le déroulement temporel de l'activité cérébrale spécifiquement liée à une

stimulation. Alors que plusieurs types de PE peuvent être enregistrés (PE de tronc cérébral, PE de latence moyenne), nous nous intéressons ici aux PE corticaux.

### 1.2.1. Technique d'obtention

Parmi les multiples sources de variations de l'EEG, nous cherchons à isoler la contribution des sources activées pendant le traitement d'un stimulus. Pour cela, nous isolons une fenêtre temporelle de quelques centaines de millisecondes autour de chaque répétition du stimulus d'intérêt et nous moyennons l'ensemble des courbes obtenues (Figure 23). Le fait de répéter un grand nombre de fois un même stimulus et de moyenner un plus grand nombre de courbes a pour effet d'annuler la contribution de l'activité dont la phase est aléatoire par rapport au stimulus. Cette technique permet d'améliorer le rapport signal sur bruit, l'activité aléatoire diminuant au fur et à mesure que le nombre de traces augmente, faisant émerger une activité spécifiquement liée au traitement du stimulus. Pour chaque électrode, le résultat de ce **moyennage** est une succession de déflexions positives et négatives de potentiels. Chaque PE est nommé en fonction de sa polarité et de sa latence, par exemple, le potentiel P100 (indiqué P1 sur la Figure 23) est un pic positif observé aux alentours de 100 ms après la présentation de la stimulation.

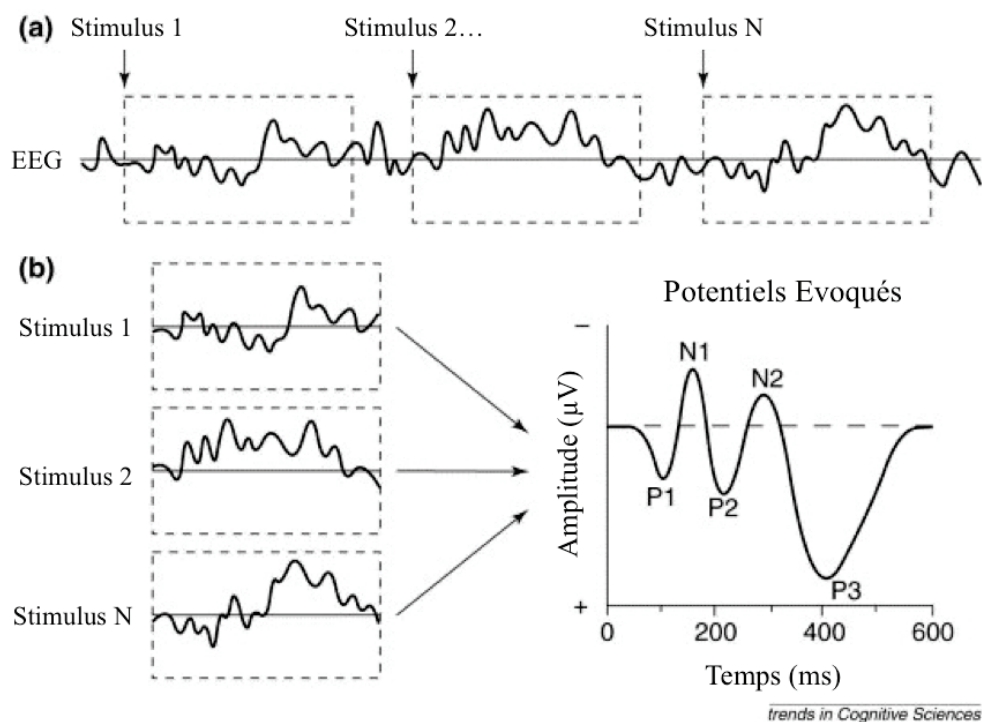


Figure 23 : Extraction des potentiels évoqués à partir de la technique du moyennage. (a) Les stimulations (de 1 à N) sont présentées pendant l'enregistrement EEG. Les réponses spécifiques à chaque stimulation sont trop faibles par rapport au bruit de fond. (b) Les segments d'EEG autour de chaque stimulation sont extraits et moyennés pour créer les courbes de PE. Adapté de (Luck, Woodman, & Vogel, 2000).

### 1.2.2. Cartographies

La distribution sur le scalp des potentiels recueillis dépend de l'orientation des régions corticales impliquées par rapport à la surface du scalp. Ainsi, dans le cas où les dipôles correspondant à l'activation des synapses du cortex cérébral sont situés dans un gyrus

perpendiculaire à la surface du scalp, le dipôle résultant est tangentiel et ses 2 pôles positif et négatif sont enregistrés en surface. Au contraire, si le gyrus est parallèle à la surface du scalp, le dipôle équivalent est radial et seul un de ses pôles est enregistré en surface (Figure 24).

#### 1.2.2.1. Les cartes de champs de potentiels

Les cartes de champs de potentiels sont calculées à partir de l'ensemble des signaux électriques obtenus au niveau de chaque électrode. Il est possible d'estimer l'activité entre les électrodes par des méthodes d'interpolation (Perrin, Pernier, Bertrand, & Echallier, 1989). Une valeur est ainsi déduite pour les points entre les électrodes et permet une représentation graphique estimée de l'activité globale du scalp (Figure 25). L'interprétation des informations spatiales apportées par les cartes de champs de potentiels demande cependant une certaine prudence. En effet, la distribution des potentiels engendrés par l'activité d'un générateur neuronal s'étend relativement largement sur le scalp, ce qui limite la précision de la localisation. De plus, le recouvrement de plusieurs sources est fréquent.

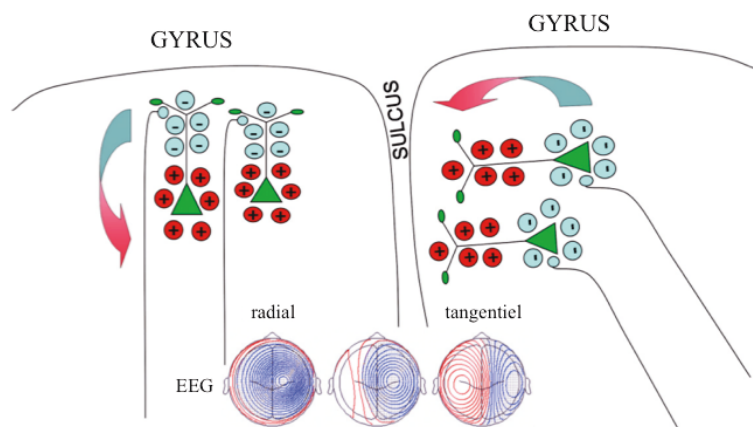


Figure 24 : Distribution des potentiels recueillis en fonction de l'orientation des régions corticales impliquées. A gauche, activité d'un dipôle radial. A droite, activité d'un dipôle tangentiel. Adapté de "Electrical neuroimaging" Michel, Koenig, Brandeis, Gianotti, & Wackermann, (2009).

#### 1.2.2.2. Les cartes de densité de courant

Les cartes de densités de courant du scalp sont obtenues par calcul des dérivées spatiales secondes des champs de potentiels (Perrin et al., 1989) et ne dépendent donc pas du choix de l'électrode de référence. Elles permettent de faciliter la localisation visuelle des générateurs intracérébraux en faisant apparaître les zones où le courant émerge du cerveau (sources, en jaune) et celles où le courant retourne vers le cerveau (puits en rouge). Ces courants de surface ont une topographie moins étalée que les pôles positifs et négatifs des potentiels et offrent ainsi l'avantage de pouvoir dissocier les différentes composantes éventuellement superposées dans les cartes de champ de potentiels (Figure 25). Ces cartes fonctionnelles de l'activité cérébrale permettent de suivre avec une précision de l'ordre de la milliseconde, l'évolution spatio-temporelle des réponses évoquées et d'évaluer qualitativement la localisation des générateurs intracérébraux simultanément ou successivement activés lors de ces activations. Elles permettent plus particulièrement de mettre en évidence les activités de générateurs peu profonds. Cependant, cette technique est plus sensible au bruit et donc au nombre d'électrodes.

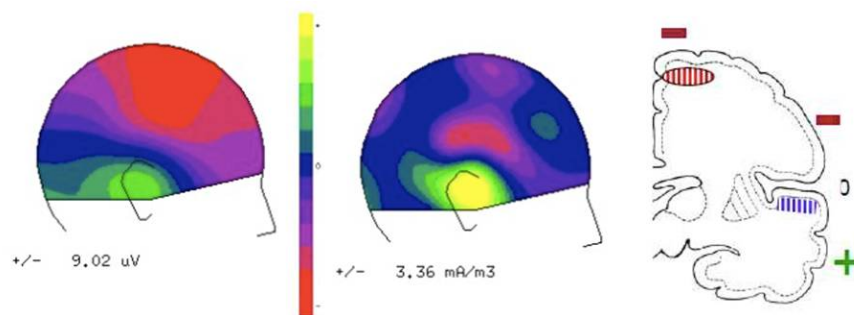


Figure 25 : Cartographie de champs de potentiels (à gauche) et carte de densités de courant correspondante (à droite). Ces topographies correspondent à l'activité d'un dipôle tangentiel temporal ainsi que d'un dipôle radial frontal.

### 1.2.3. Principes généraux d'interprétation

L'interprétation fonctionnelle des PE repose généralement sur une analyse des différences générées par des conditions expérimentales manipulant les processus sensoriels et cognitifs d'intérêt pour permettre de les isoler.

Pour chaque composante d'intérêt, la morphologie, la latence et l'amplitude sont analysées afin d'évaluer les différentes étapes du traitement de l'information. Alors que l'amplitude d'un PE peut être liée à la puissance d'activation ou bien au nombre de neurones impliqués, la latence correspond à la vitesse de conduction nerveuse et de traitement de l'information. La topographie des PE reflète les régions cérébrales impliquées et varie en fonction de la composante, de la tâche et de l'âge.

En effet, la maturation cérébrale se poursuit jusqu'à l'âge adulte. Les études comportementales montrent une augmentation de la vitesse de traitement de l'information ainsi qu'une diminution des temps de réaction avec l'âge. Chaque composante des PE présente son propre rythme de maturation en lien avec la maturation des générateurs corticaux mais aussi, à l'émergence de nouvelles stratégies de traitement.

Au cours du développement, des composantes comparables sont mesurées même si des changements s'observent dans la localisation des pics sur le scalp. Ces changements de distribution seraient en rapport avec des changements de stratégies ou de mode de traitement. De plus, la tendance générale est une diminution des latences, en lien avec les phénomènes de myélinisation ainsi qu'une diminution de l'amplitude des PE, en lien avec les phénomènes d'élagage synaptique. Lors de la mise en place d'un nouveau processus, les amplitudes augmentent puis les traitements s'automatisent et requièrent de moins en moins de neurones (Batty & Taylor, 2002).

### 1.3. Les activités oscillatoires

L'activité oscillatoire évoquée correspondant au contenu fréquentiel des PE, est une activité calée en phase avec l'apparition du stimulus et peut être mise en évidence par le procédé du moyennage. Il est maintenant communément accepté qu'en plus de l'activité évoquée, des événements induisent des augmentations ou diminutions transitoires des oscillations présentes dans l'EEG dont la phase peut varier d'une réponse élémentaire à l'autre. Par conséquent, ces oscillations induites sont éliminées lors du moyennage des signaux à travers les essais et ne peuvent être évaluées qu'à partir de l'étude de l'activité oscillatoire du signal EEG.

### 1.3.1. Origine neurophysiologique des rythmes cérébraux

Les rythmes cérébraux sont une caractéristique fondamentale de l'EEG. Ils sont découverts dès 1929 lors des premiers enregistrements de Hans Berger. Les principales bandes de fréquence identifiées chez l'homme sont les bandes des ondes delta (1 à 4 Hz), thêta (4 à 8 Hz), alpha (8 à 12 Hz), bêta (12 à 30 Hz) et gamma (30 à 120 Hz). Ces différents rythmes cérébraux ont pour origine des activités coordonnées de certaines populations de neurones (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999).

### 1.3.2. Technique d'obtention

Pour réaliser cette analyse temps-fréquence, Tallon-Baudry C. et Bertrand O. (1999) ont proposé de convoluer le signal avec une ondelette complexe de Morlet. En effectuant cette convolution dans chaque bande de fréquences à travers le temps, une représentation temps-fréquence (TF) de l'énergie du signal est obtenue, pouvant être effectuée pour chacune des réponses élémentaires. Pour chaque réponse, nous obtenons ainsi la puissance de l'énergie dans chaque bande de fréquence au cours du temps. En moyennant la représentation TF de chaque réponse élémentaire, nous obtenons une estimation des activités oscillatoires évoquées et induites à travers les essais (Figure 26).

Pour distinguer les activités oscillatoires induites des activités évoquées (*phase-locked*), nous utilisons le facteur de synchronisation ou indice de calage en phase ou *phase-locking factor* (Catherine Tallon-Baudry, Bertrand, Delpuech, & Pernier, 1996). Ce facteur supplémentaire permet de mesurer la variabilité de la phase du signal, indépendamment de son amplitude. Il est compris entre 0 (distribution uniforme de la phase correspondant à une forte variabilité en latence) et 1 (strict calage en phase au stimulus). Le test de Rayleigh permet de tester l'uniformité de la distribution des phases (Jervis, Nichols, Johnson, Allen, & Hudson, 1983) et d'évaluer une valeur seuil en dessous de laquelle les oscillations sont considérées comme non calées au stimulus et donc, comme induite (pour une centaine d'essais, il est d'usage de prendre 0.17 comme valeur seuil).

### 1.3.3. Principes généraux d'interprétation

L'évolution de l'énergie brute n'est généralement pas utilisée. Il est d'usage de corriger l'énergie du signal en tenant compte de l'énergie qui précède la stimulation, afin de mettre en évidence des augmentations ou des diminutions de cette énergie après l'apparition de la stimulation. Cette ligne de base est obtenue en effectuant pour chaque fréquence, la moyenne des énergies obtenues à chaque instant précédant la stimulation et à chaque essai.

Les augmentations ou diminutions de la puissance au cours du temps peuvent être la résultante d'une variation de la taille de la population neuronale générant l'oscillation, ou peut refléter un changement dans le degré de synchronisation de l'activité des neurones. En effet, selon certains auteurs, l'augmentation localisée de l'amplitude des oscillations correspond à une augmentation de la coordination de l'activité des neurones impliqués (Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999). Inversement, une diminution de l'amplitude correspondrait à une baisse de la coordination des neurones générant les oscillations. En d'autres termes, lorsque le cortex est le plus engagé dans une tâche cognitive, chaque neurone individuel ou chaque petit groupe de neurones est fortement impliqué dans un des aspects de cette tâche. Chaque neurone décharge rapidement mais pas tout à fait simultanément avec les neurones voisins. La synchronisation est donc faible, ainsi que l'amplitude de l'EEG. En revanche, lorsque les neurones corticaux ne sont pas engagés dans une tâche, beaucoup d'entre eux sont

périodiquement stimulés par le même influx lent et rythmique. Dans ce cas, la synchronisation est forte et l'amplitude de l'EEG également.

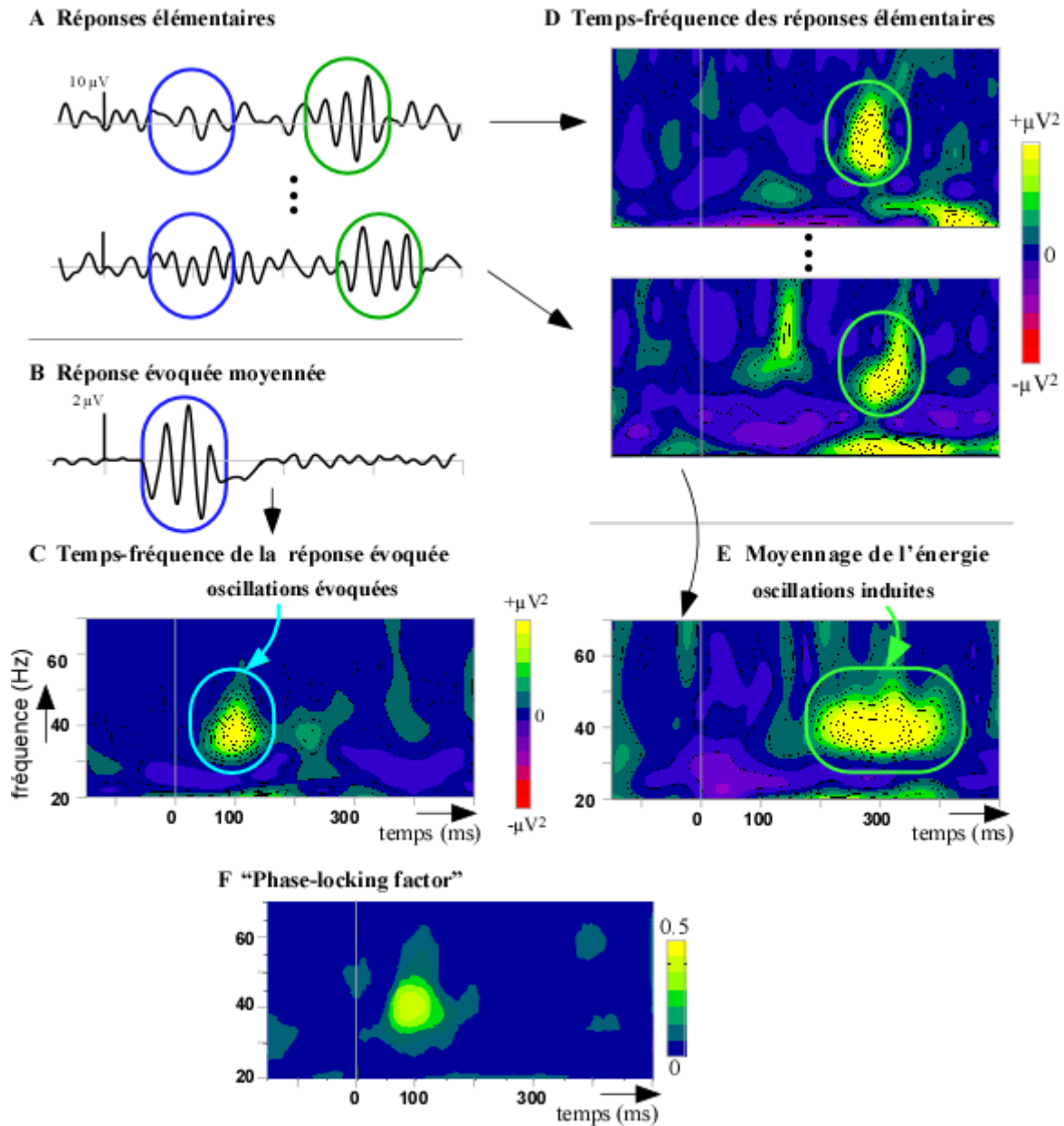


Figure 26 : Extraction des oscillations induites (Aurélié Bidet-Caulet, 2007). Inspiré de C. Tallon-Baudry & Bertrand, (1999). (A) Les réponses élémentaires présentent des oscillations calées (en bleu) ou non (en vert) en phase au stimulus. (B) Le moyennage classique des réponses élémentaires permet d'obtenir la réponse évoquée. (C) Représentation temps-fréquence de l'énergie de la réponse oscillatoire évoquée. (D) Représentation temps-fréquence de l'énergie de chaque réponse élémentaire. (E) Le moyennage des représentations temps-fréquence des réponses élémentaires permet de visualiser les oscillations induites et évoquées. (F) Pour dissocier les oscillations induites et évoquées, on calcule le *phase-locking factor*. Ce facteur varie de 0 (forte variabilité en latence) à 1 (strict calage en phase au stimulus).

## 2. Description des outils utilisés

Différents outils ont été utilisés au cours de ce travail de recherche : des outils d'aide au diagnostic de l'autisme, des outils psychométriques d'évaluation du niveau de développement et des tests neuropsychologiques.

### 2.1. Outils d'aide au diagnostic de l'autisme

Le diagnostic et l'évaluation des personnes avec autisme impliquent une démarche pluridisciplinaire réalisée par une équipe de professionnels (médecins, psychologues, orthophonistes, psychomotriciens, infirmiers, éducateurs) spécifiquement formés à l'examen de l'enfant et de l'adulte, en particulier dans les aspects psychopathologiques. Cette démarche est particulièrement recommandée par la Haute Autorité de Santé.

Actuellement, il n'existe pas de diagnostic biologique de l'autisme. Le diagnostic est donc entièrement clinique et se base sur un entretien structuré avec les parents et une observation clinique de l'enfant. Un certain nombre d'outils permettent de structurer le recueil des informations, que ce soit auprès des parents ou de l'enfant.

#### 2.1.1. ADI-R : entretien semi-structuré avec les parents

L'ADI-R (C. Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994) est un entretien global semi-structuré, d'une durée minimum d'une heure et demie, conçu pour recueillir des informations sur la symptomatologie actuelle et passée de l'individu avec autisme. Cet entretien, réalisé avec un parent ou une personne qui s'occupe de l'enfant, permet d'avoir des éléments précis sur le développement in-utero, sur les événements éventuels pendant l'accouchement, les problèmes de santé de l'enfant, l'âge des différentes acquisitions : marche, premiers mots. Cette anamnèse permet également de savoir s'il y a eu un arrêt ou une régression dans le développement de l'enfant. L'ADI est conçu pour tenir compte à la fois de la variation de la symptomatologie de l'autisme en fonction des étapes du développement mais également de sa continuité dans le temps. Les trois domaines principalement explorés sont les interactions sociales réciproques, la communication et le langage ainsi que les comportements stéréotypés.

Cet outil, classiquement utilisé en recherche pour confirmer un diagnostic d'autisme, peut s'utiliser chez des enfants ayant un âge de développement d'au moins 18 mois et jusqu'à l'âge adulte. Cependant, pour les adolescents et les adultes avec autisme, se pose le problème d'une distorsion mnésique due à l'évocation d'événements parfois très anciens, difficiles à dater ou à se remémorer. La passation et la cotation de ce test nécessitent un clinicien expérimenté et formé à ces outils.

#### 2.1.2. ADOS-G : observation semi-structurée interactive

L'ADOS-G (Catherine Lord et al., 2000) est une évaluation semi-structurée de la communication, de l'interaction sociale réciproque, des comportements répétitifs et des intérêts restreints, ainsi que de la créativité et de l'imagination. Il existe quatre modules d'une durée de 30 à 60 minutes. Chaque module possède son propre protocole avec des activités pour les enfants et les adultes. Le choix du module dépend de l'âge chronologique et du niveau de langage expressif. Le module 1 s'adresse aux enfants non verbaux, le module 2 aux enfants de tout âge possédant un langage par phrases mais pas encore un véritable langage courant, les modules 3 et 4 aux enfants, adolescents et adultes avec un langage fluide.

La passation et la cotation de ce test nécessitent un clinicien expérimenté et formé à ces outils. Avec l'ADI-R, l'ADOS-G constituent des outils diagnostiques de référence au niveau international dans le domaine de la recherche.

## 2.2. Outils psychométriques d'évaluation des fonctions cognitives

L'évaluation des fonctions cognitives se fait à l'aide d'outils adaptés à l'âge et aux capacités du sujet. Dans l'autisme sans retard mental associé, des tests non spécifiques peuvent être utilisés. Dans le cadre de cette thèse, nous avons uniquement utilisé le WISC-IV (Wechsler, 2005) et la WAIS-III (Wechsler, 1997) aussi bien chez les personnes avec autisme que chez les sujets au développement typique. Il s'agit des tests classiques permettant de déterminer un indice de niveau intellectuel à partir de normes établies sur le groupe d'âge de l'individu.

Ces deux échelles de Wechsler permettent d'évaluer le niveau intellectuel à partir de 6 ans. Le Quotient Intellectuel Total (QIT) est composé du Quotient Intellectuel de Compréhension Verbale (QIcV ou QIV) et du Quotient Intellectuel de Raisonnement Perceptif (QIRP ou QInV pour non verbal).

Plus spécifiquement, nous nous sommes focalisés sur deux subtests du QInV : les cubes et les matrices, afin d'apparier les personnes avec autisme avec les personnes au développement typique. En effet, nous avons fait le choix de ne pas réaliser d'évaluation complète des fonctions cognitives chez les sujets au développement typique, afin de limiter la durée du protocole.

### 2.2.1. Cubes

Ce subtest consiste à utiliser des cubes bicolores pour reproduire un modèle en un temps déterminé. Il est conçu dans le but d'évaluer la capacité à analyser et synthétiser des stimuli visuels abstraits. Il implique la formation de concepts non verbaux, la perception visuelle, l'organisation visuelle, la coordination visuomotrice, l'apprentissage et la capacité à distinguer la figure de fond dans les stimuli visuels (Groth-Marnat, 1997; Kaufman, n.d.; Sattler, 2001).

### 2.2.2. Matrices

Ce subtest consiste à sélectionner, parmi 5 possibilités de réponse, la partie manquante d'une matrice. Ce type de test est reconnu comme constituant une bonne mesure de l'intelligence fluide et une estimation fiable de l'intelligence générale (Brody, 1992; Raven, Matrices, Hill, & Scales, 1994). Des études montrent également un lien entre les matrices et les QInV et les QIT des échelles de Wechsler (Desai, 1955; Hall, 1957; Watson & Klett, 1974; Wechsler, 1997). Cette tâche est relativement indépendante de la culture et du langage et ne demande aucune manipulation.

## 2.3. Tests neuropsychologiques

### 2.3.1. Le Trail Making Test

Cette épreuve permet d'évaluer les capacités de flexibilité mentale. Elle est constituée de deux parties, A et B. Dans la partie A, le sujet doit relier au crayon des nombres par ordre croissant, les nombres étant disséminés aléatoirement sur une page. Dans la partie B, le sujet doit relier

alternativement un nombre à une lettre de manière croissante (1-A-2-B...). Le sujet doit aller le plus vite possible sans lever le crayon.

Les vitesses de réalisation de chacune des parties et la présence d'erreurs dans la procédure d'alternance requise par la partie B sont recueillies.

La partie A est plus simple que la partie B, elle nécessite moins de ressources cognitives (Spreen & Strauss, 1991) et une quantité limitée d'habiletés exécutives. La partie B (condition d'alternance) nécessite l'implication d'un plus grand nombre de processus exécutifs pour sa réalisation : flexibilité, organisation de la recherche visuelle, maintien et poursuite d'un plan et inhibition.

### 2.3.2. Le test d'anticipation spatiale de Brixton

Le test d'anticipation spatiale de Brixton est développé par Burgess & Shallice (1996). Il s'agit d'une épreuve mesurant l'efficacité de la flexibilité cognitive dite réactive (Eslinger & Grattan, 1993). En effet, elle renvoie à la capacité d'adaptation cognitive et comportementale en réponse à des changements de contraintes dans un environnement variable. Ce test comporte 56 planches présentant deux rangées de cinq ronds blancs et un rond noir dont la position varie d'une planche à l'autre, selon des règles implicites à découvrir par le sujet lui-même. Les stimuli sont créés afin qu'une bonne réponse nécessite l'acquisition d'une règle et non l'activation de schémas pré-existants. En d'autres termes, le sujet doit prédire en toute logique la localisation prochaine du rond noir.

Ce test permet d'évaluer, tout comme le Wisconsin Card Sorting Test, les capacités de déduction d'une règle opératoire, de maintien d'un critère et d'adaptation à une nouvelle règle mais présente l'avantage d'être plus facile. Cette tâche fait également appel aux processus d'inhibition, de planification et de prise en compte du contexte.

Dans une étude chez des sujets schizophrènes, Marczewski et al. (2001) prennent en compte trois types d'erreurs : les erreurs de type 1 correspondent à des persévérations à l'item ou à la règle, les erreurs de type 2 consistent en l'application d'une règle antérieurement pertinente (à l'exception de la précédente) ou d'une règle plausible mais inexistante et les erreurs de type 3 regroupent les réponses bizarres ou inventées ou alors ne rentrant dans aucune des catégories précédentes.

## 3. Description du protocole expérimental

Le paradigme utilisé dans ce travail est une variante du paradigme *oddball* (détection active d'une cible au sein d'une séquence de stimuli standards). Ce protocole a été développé par N. Fogelson dans le laboratoire du Pr. R. Knight à l'Université Berkeley (Californie) et a fait l'objet de plusieurs publications chez des adultes témoins (A. Bidet-Caulet et al., 2012; Noa Fogelson, 2015) et dans diverses pathologies neurologiques (pour une revue, voir Noa Fogelson, 2015).

Au cours de ce paradigme expérimental, il est demandé aux sujets de détecter une cible visuelle apparaissant sur un écran leur faisant face, parmi trois autres stimuli visuels. Ces quatre stimuli sont des triangles équilatéraux, centrés sur l'écran et dont la pointe est orientée vers la droite, la gauche, le haut ou le bas. La cible correspond au triangle dont la pointe est orientée vers le bas et les sujets doivent répondre en appuyant sur un bouton dès qu'ils le détectent. Les trois autres stimuli, dits standards, ne requièrent pas de réponse. Le paradigme

est composé de 15% de cibles et 85% d'une quantité égale des trois standards. Chaque stimulus est présenté pendant une durée de 150 ms et l'intervalle inter-stimulus est de 1000 ms. Quinze blocs de 127 stimuli sont présentés. Une pause est possible entre chaque bloc, les sujets peuvent donc se reposer et décider par eux-mêmes de poursuivre. Afin de contrôler l'angle de perception des stimulations visuelles (28°), tous les sujets sont installés à la même distance de l'écran. La durée totale de l'enregistrement est d'environ 40 minutes.

La cible peut apparaître (Figure 27) :

- soit après une séquence aléatoire de standards, constituant un contexte non-prédicatif (par exemple : randS2, randS1, randS3, cible non prédictible ou randT),
- soit après une séquence prédictive de standards, constituant un contexte à valence prédictive. Le sujet est informé que la succession d'un triangle avec pointe à gauche, en haut puis à droite entraine systématiquement l'apparition de la cible (predS1, predS2, predS3, cible prédictible ou predT).

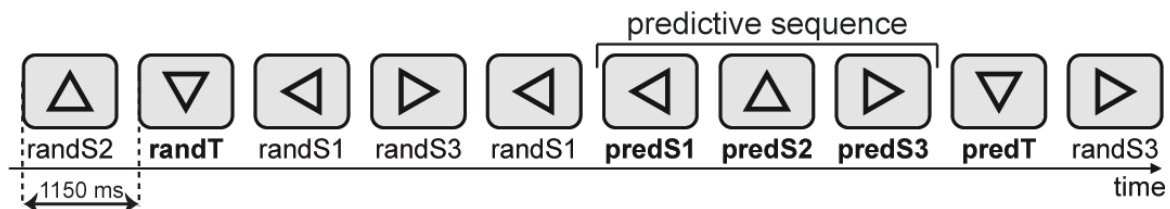


Figure 27 : Paradigme expérimental. Les différentes stimulations sont présentées au centre d'un écran. Une cible (triangle avec la pointe vers le bas) peut être non prédictible (randT pour *random target*) car précédée par un contexte non informatif, ou bien prédictible (predT pour *predictable target*) car précédée par un contexte prédictif, c'est-à-dire par une séquence prédictive. Les triangles de la séquence prédictive sont appelés predS1, predS2 et predS3 alors que les mêmes triangles mais en dehors de la séquence prédictive sont appelés randS1, randS2 et randS3.

Avant le début de l'enregistrement, les sujets sont entraînés grâce à deux brèves sessions à détecter la cible puis la séquence prédictive.

Les sujets peuvent donc prédire la survenue de la cible et ne doivent toutefois répondre qu'une fois qu'ils l'ont perçue. La séquence prédictive ainsi que la cible predT comportent les mêmes caractéristiques physiques que les séquences aléatoires et la cible randT mais diffère uniquement par sa valence prédictive.

## 4. Enregistrement électrophysiologique

### 4.1. Conditions générales

Le sujet est tout d'abord familiarisé avec les lieux et le matériel utilisé. Il est ensuite confortablement installé dans une pièce insonorisée faiblement éclairée, indépendante de celle où se trouvent l'expérimentateur et les appareils de mesure. Les plus jeunes et les patients sont accompagnés s'ils le souhaitent d'un parent ou d'un proche.

L'activité électrique cérébrale de surface est enregistrée par le système Biosemi ActiveTwo à partir de soixante-quatre électrodes actives placées sur un bonnet élastique et positionnées suivant les recommandations du système international 10-10 (Oostenveld & Praamstra, 2001).

Le casque est un bonnet en tissu souple, les électrodes sont en contact du cuir chevelu grâce à du gel conducteur, l'ensemble étant totalement non invasif. Des électrodes additionnelles sont utilisées comme électrodes de référence, d'autres pour enregistrer l'activité oculaire (mouvements oculaires horizontaux et verticaux). Le signal est échantillonné à 512 Hz avec une bande passante de 0 à 104 Hz. Cet enregistrement est couplé avec la délivrance des stimulations visuelles par le logiciel Présentation (NeuroBehavioral Systems), installé sur un autre ordinateur.

#### 4.2. Choix de l'électrode de référence

L'EEG permet d'enregistrer des différences de potentiels entre deux points du scalp. Ces différences sont obtenues entre chaque électrode active et une électrode de référence qui doit avoir comme principale caractéristique une neutralité électrique. Toutefois, l'électrode de référence ne peut être parfaite. Le site de référence choisi est pris en compte lors de l'interprétation des potentiels évoqués. La référence extra-céphalique préconisée par Kooi et al. (1971) présente l'avantage de ne pas capter l'activité provenant des sources cérébrales mais a pour inconvénient d'être contaminée par le rythme cardiaque et l'activité musculaire thoracique. Les références céphaliques les plus couramment utilisées sont les lobes des oreilles, les mastoïdes et le nez. Les mastoïdes ont également tendance à être artefactées par l'activité musculaire. Le nez a l'avantage d'être centré par rapport aux deux hémisphères, ce qui permet de respecter la latéralité éventuelle des réponses enregistrées. Cependant, nous avons remarqué que l'activité enregistrée au niveau du nez a tendance à être artefactée par les mouvements oculaires. Les études précédentes utilisant le même protocole ne montrent pas d'effet de latéralité sur les réponses. Nous avons donc choisi la moyenne des lobes d'oreilles comme référence, leurs localisations à proximité des régions temporales ne constituant pas non plus une difficulté dans le cadre de nos études.

#### 4.3. Traitement du signal

Le traitement du signal électroencéphalographique (EEG) est réalisé à l'aide du logiciel ELAN (<http://elan.lyon.inserm.fr/>, Aguera, Jerbi, Caclin, & Bertrand, 2011) : filtre passe-haut à 0.5 Hz, rejet automatique des mouvements oculaires par Analyse en Composantes Indépendantes (ACI), rejet manuel des artefacts musculaires et de mouvements.

Pour l'analyse des potentiels évoqués moyens (après l'application d'un filtre passe-bas de 30 Hz), le signal EEG est moyenné pour chaque type de stimulations. La topographie des réponses évoquées est analysée à partir de la cartographie des champs de potentiels et des densités de courant.

Plusieurs filtrages ont été utilisés pour l'analyse des PE. Le filtrage 0.5-30 Hz a été utilisé pour l'analyse des composantes lentes du signal telles que la P3. Cependant, l'existence de ces composantes lentes présente l'inconvénient de rendre l'analyse des composantes rapides et précoces plus difficiles (Figure 28). Pour cela, nous avons également effectué un filtrage à 4-30 Hz afin d'extraire les composantes précoces en filtrant les composantes lentes superposées (A. Bidet-Caulet et al., 2012).

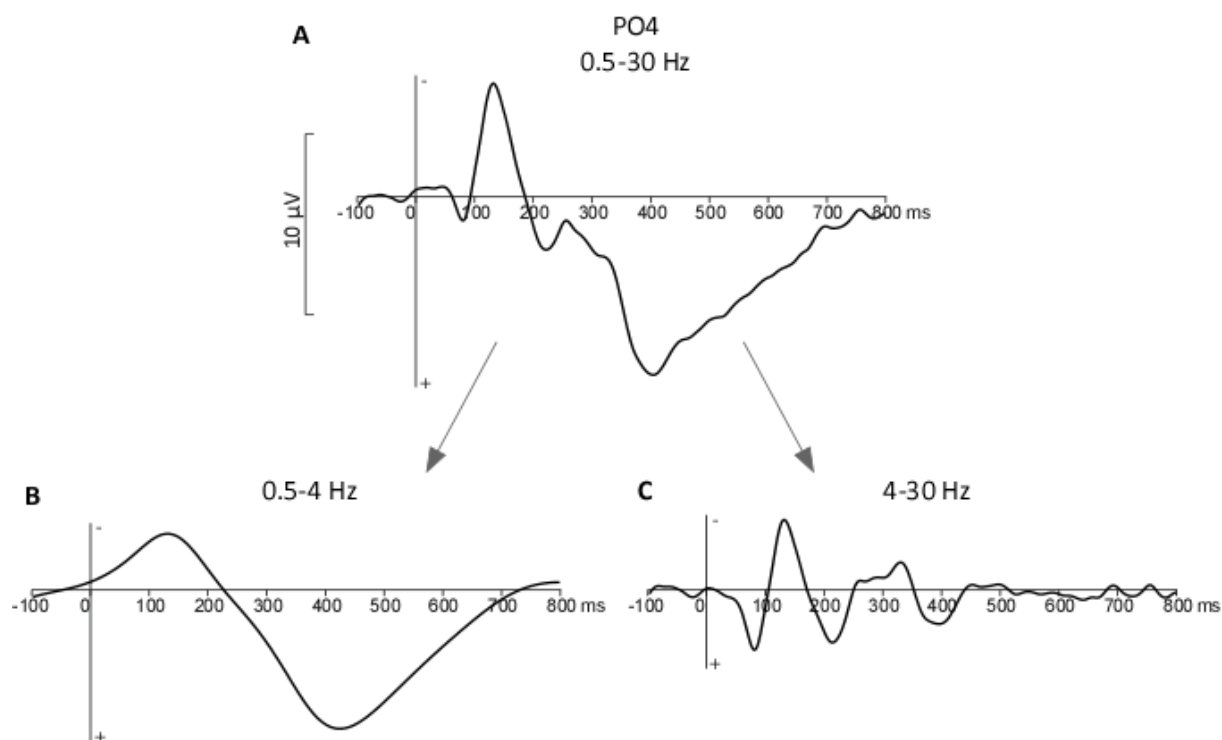


Figure 28 : Filtrage des PE. (A) Exemple de PE avec un filtrage à 0.5-30 Hz. Afin d'étudier les composantes précoces et rapides des PE (C), un filtrage 4-30 Hz est réalisé, permettant de retirer les composantes lentes (B).

Pour l'analyse post-stimulus, nous avons utilisé une correction de ligne de base de -100 à 0 ms. Pour l'analyse pré-stimulus (analyse de la CNV), les PE n'étaient pas corrigés en ligne de base.

Pour l'analyse temps-fréquence des activités oscillatoires évoquées et induites, le signal est décomposé en temps-fréquences par convolution avec des ondelettes complexes de Morlet (C. Tallon-Baudry & Bertrand, 1999) sur une durée de 1000 ms, allant de 500 ms avant le début de la stimulation à 500 ms après. La puissance du signal ainsi obtenue dans chaque bande de fréquences (de 4 à 30 Hz) est alors moyennée pour chaque type de stimulations.

Afin de corriger l'énergie du signal, nous avons appliqué une correction de ligne de base pour chaque type de stimulations en soustrayant la puissance moyenne entre 500 et 250 ms avant randS3/predS3. Nous avons vérifié qu'il n'y a pas de différences entre les sujets contrôles et les sujets avec autisme pour la puissance des oscillations dans les bandes de fréquence étudiées entre -500 et 500 autour de randS3/predS3.

## 5. Marqueurs des mécanismes de prédiction

### 5.1. Mesures comportementales

Un programme Matlab a été réalisé afin de recueillir les données comportementales de chaque sujet suite à la réalisation de la tâche.

Un bouton poussoir dans l'intervalle 100-1100 ms après l'apparition d'une cible randT ou predT est considéré comme une réponse correcte. La limite inférieure de 100 ms peut paraître

trop faible mais le protocole permettant d'anticiper la survenue de la cible, les sujets peuvent répondre plus rapidement que dans des tâches classiques de temps de réaction. La distribution des temps de réaction de chaque sujet est vérifiée afin de confirmer la pertinence de cette fenêtre d'analyse.

Un bouton poussoir après l'apparition d'un standard hors séquence (randS1, randS2 ou randS3) est considéré comme une fausse alarme (FA).

Nous avons recueilli :

- % de détection des cibles predT et randT,
- temps de réaction (TR) moyen aux cibles predT et randT détectées,
- % de fausses alarmes (FA).

A partir de ces mesures, nous avons calculé :

- indice  $d'$  de sensibilité à la cible randT (probabilité de détection de la cible versus probabilité de FA) = score z (% de détection des cibles randT) - score z (% de FA) permettant de prendre en compte le taux de FA pour corriger le taux de détection de la cible randT,
- différence TR randT - TR predT afin d'étudier le bénéfice sur le plan comportemental lié à la prédictibilité de la cible predT,
- indice de prédiction = (TR randT - TR predT)/TR randT afin d'étudier le bénéfice sur le plan comportemental lié à la prédictibilité de la cible predT indépendamment du TR randT.

Dans le cadre de l'étude de la maturation au cours de l'adolescence (voir Chapitre 2 page 99), nous avons étudié séparément les mécanismes attentionnels et les mécanismes de prédiction. La condition non prédictible a donc été analysée séparément et le taux de détection des cibles randT, le taux de FA ainsi que le  $d'$  ont donc été considérés comme des mesures de l'attention soutenue. Afin d'étudier les mécanismes de prédiction en s'affranchissant de l'effet de l'attention, nous avons analysé les différences entre les conditions prédictible et non prédictible.

## 5.2. Marqueurs électrophysiologiques

L'étude préalable chez l'adulte sain nous a permis de définir les marqueurs électrophysiologiques du traitement d'un contexte visuel prédictif (A. Bidet-Caulet et al., 2012) :

- l'amplitude de la P3b au cours de la séquence prédictive (predS2-predS3) : encodage et maintien en mémoire de travail de l'information prédictive de la séquence,
- l'amplitude de la CNV précédant la cible predT : déploiement de mécanismes anticipatoires (préparation attentionnelle et préparation motrice),
- la désynchronisation du rythme mu avant la cible predT : pré-activation du cortex moteur impliqué dans la réponse motrice ou préparation motrice,
- la latence de la N2 en réponse à la cible predT : vitesse d'évaluation de la cible,
- la latence de la P3 : implémentation des mécanismes de prédiction.

Aucune différence n'était attendue et aucune n'a été trouvée entre predS1 et randS1, le sujet ne sachant pas encore s'il s'agissait d'une séquence prédictive ou non.

## 6. Informations générales

Les études présentées dans ce travail ont reçu l'autorisation du Comité de Protection des Personnes de Tours Ouest-1.

Avant toute participation à l'étude, les sujets ont été informés des objectifs et contraintes de l'étude, des risques éventuels encourus, de leurs droits de refuser de participer à l'étude et de la possibilité de se rétracter à tout moment. Toutes ces informations figuraient sur une lettre d'information remise au sujet. Les participants inclus dans cette étude ont donné leur consentement libre et écrit.

Le recrutement des volontaires sains (adolescents et adultes) participant à cette étude a été réalisé en collaboration avec le CIC-P du CHRU de Tours. Le recrutement et l'inclusion de ces sujets ont été réalisés par Valérie Gissot, médecin délégué du CIC-P.

Le recrutement des patients avec autisme a été réalisé en collaboration avec les Pr. Frédérique Bonnet-Brilhault, le Dr. Catherine Barthélémy, le Dr. Houy-Durand, le Dr. Mathieu Lemaire, le Dr. Joëlle Malvy, pédopsychiatres du Centre Universitaire de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours.

Les volontaires sains inclus dans ce protocole devaient être âgés entre 12 et 30 ans, avoir une vision normale avec ou sans corrections, ne pas avoir d'antécédents familiaux ou personnels de maladies du système nerveux central, de pathologies neurologiques ou métaboliques sévères, de troubles psychiatriques, de troubles du déficit de l'attention avec hyperactivité et sans traitement psychotrope.

Les patients inclus dans ce protocole devaient être âgés entre 12 et 30 ans et présenter un Trouble Envahissant du Développement selon les critères du DSM-IV-TR. De plus, ils ne devaient pas présenter un trouble visuel non corrigé ou des antécédents de pathologies neurologiques ou métaboliques sévères.

Les données cliniques utilisées dans le cadre de cette étude proviennent de l'évaluation réalisée par l'équipe clinique (psychiatre, psychologue, orthophoniste, psychomotricien, infirmière...) du Centre Universitaire de Pédopsychiatrie.

J'ai réalisé l'ensemble des évaluations psychométriques et neuropsychologiques ainsi que les enregistrements électroencéphalographiques de l'ensemble des volontaires et patients inclus dans le protocole.



# Chapitre 2 : Développement des mécanismes neurophysiologiques de traitement d'un contexte visuel prédictif au cours de l'adolescence

Ce travail a été valorisé par un article scientifique "Sustained attention and Prediction: Distinct brain maturation trajectories during adolescence" publié dans la revue *Frontiers in Human Neuroscience*.

## 1. Introduction

L'adolescence est une période clé pour la maturation du cortex frontal, nécessaire au développement des capacités cognitives. L'attention et la prédiction sont deux fonctions cognitives essentielles et complémentaires pour optimiser le traitement des informations sensorielles ainsi que pour l'adaptation à un monde en perpétuel changement (Summerfield & Egner, 2009). Plus précisément, alors que l'attention privilégie le traitement des informations sensorielles en fonction de leur pertinence pour la tâche en cours, la prédiction facilite la perception en fonction des *a priori*.

Les mécanismes de prédiction ainsi que leur développement au cours de l'adolescence ont été décrits dans le cadre théorique. Nous présentons donc ici des données complémentaires de la littérature, concernant l'attention soutenue ainsi que la maturation cérébrale au cours de l'adolescence.

### 1.1. Attention soutenue

Parmi l'ensemble des mécanismes attentionnels, l'attention soutenue est une composante fondamentale caractérisée par l'aptitude du sujet à détecter des signaux se produisant rarement et de manière imprévisible sur des périodes de temps prolongées (Sarter, Givens, & Bruno, 2001). Elle dépend de la vigilance, de la capacité de détection du stimulus et de la résistance à la distraction. De plus, l'attention soutenue est une fonction essentielle dont dépendent d'autres mécanismes attentionnels, tels que l'attention sélective ou l'attention divisée ainsi que les capacités cognitives en général. De nombreuses études sont concordantes concernant l'implication des régions préfrontales et pariétales dans l'attention soutenue (pour une revue, voir Sarter et al., 2001).

Un test classique permettant d'explorer les capacités d'attention soutenue est le *Continuous Performance Test* (CPT ; Rosvold & Delgado, 1956). Dans ce test, il est demandé au sujet de répondre uniquement à un stimulus prédéterminé parmi une série de stimuli présentés de manière continue et aléatoire. Ce test permet d'analyser différentes mesures comportementales : le taux de détection de cibles, le taux de fausses alarmes (FA) ainsi que l'indice *d'* de sensibilité à la cible permettant de prendre en compte le taux de FA pour corriger le taux de détection de la cible. Un taux de détection de cibles faible indique un grand nombre d'erreurs par omission, c'est-à-dire, d'échecs de réponses aux cibles reflétant ainsi le niveau d'inattention du sujet. Les FA (réponses aux stimuli non-cibles) reflètent l'impulsivité

du sujet. L'indice  $d'$  de détection du signal reflète la sensibilité perceptive du sujet à la cible. Un  $d'$  élevé indique donc une meilleure discrimination de la cible parmi les autres stimuli.

La tâche de détection de cible utilisée dans ce travail nécessite de maintenir son attention pendant une période de temps relativement longue afin notamment, de détecter une cible visuelle apparaissant de manière imprévisible. De la même manière que le CPT, notre tâche permet d'analyser le taux de détection de cibles, le taux de fausses alarmes (FA) ainsi que l'indice  $d'$  de sensibilité à la cible et donc d'étudier les capacités d'attention soutenue.

## 1.2. Maturation cérébrale au cours de l'adolescence

### 1.2.1. Changements structuraux et anatomiques

Le développement du cerveau humain est un processus particulièrement long et complexe. Alors que les changements structuraux les plus importants ont lieu pendant la période périnatale, un nombre croissant de données, principalement en IRM, indique que l'adolescence est également une période importante du développement cérébral (Blakemore & Choudhury, 2006; Casey, Tottenham, Liston, & Durston, 2005; Beatriz Luna, Padmanabhan, & O'Hearn, 2010; T. Paus, 2005). L'étude de cerveaux post-mortem révèle que certaines aires cérébrales, en particulier le cortex préfrontal, continuent à se développer bien après l'enfance (Huttenlocher, 1979; Huttenlocher, De Courten, Garey, & Van der Loos, 1982; Yakovlev & Lecours, 1967). Cette maturation concerne l'ensemble du cerveau, en lien avec des modifications de la substance blanche (principalement composée d'axones et de myéline) et de la substance grise (composée des corps cellulaires des neurones et de leurs arborisations dendritiques). Plus précisément, les études en IRM sur le développement cérébral de la naissance à l'âge adulte montrent une augmentation linéaire du volume global et régional de la substance blanche avec l'âge (J. N. Giedd et al., 1996, 1999; T Paus et al., 2001; Reiss, Abrams, Singer, Ross, & Denckla, 1996). Concernant la substance grise, l'évolution est en forme de U inversé avec une augmentation de son volume durant l'enfance puis une diminution de l'adolescence jusqu'à l'âge adulte (Jay N. Giedd, 2004; Gogtay et al., 2004; Elizabeth R. Sowell et al., 2003). Cette diminution commence par les aires sensori-motrices primaires et s'achève par le cortex préfrontal (PFC). Par conséquent, le développement cortical commence par les fonctions primaires motrices et sensorielles et s'achève par les fonctions plus complexes, associatives, qui intègrent les précédentes (Gogtay et al., 2004). Cette diminution du volume de substance grise est généralement attribuée à l'élagage synaptique où les connexions les plus utilisées sont renforcées et les moins utilisées sont éliminées (J. N. Giedd et al., 1999; Gogtay et al., 2004; E. R. Sowell, Thompson, Tessner, & Toga, 2001).

### 1.2.2. Implications fonctionnelles pour le développement cognitif de l'adolescent

La séquence de développement de la substance grise correspond aux étapes de développement cognitif de l'enfant et de l'adolescent. Ainsi, les premières régions à devenir matures correspondent aux fonctions fondamentales permettant de traiter les informations sensorielles et le mouvement. Les dernières à devenir fonctionnelles à la fin de l'adolescence sont les régions dédiées aux fonctions les plus évoluées telles que l'attention et les fonctions exécutives (Gogtay et al., 2004). Les changements structuraux et anatomiques ont donc des implications importantes pour le développement cognitif de l'adolescent (pour une revue, voir Casey et al., 2005).

En effet, plusieurs études en IRMf établissent un lien entre maturation cérébrale et développement cognitif au cours de l'adolescence (Blakemore & Choudhury, 2006; Blakemore & Robbins, 2012; T. Paus, 2005). Ces études analysent les bases neuronales du développement cognitif en utilisant des tâches impliquant les fonctions exécutives et donc, visant spécifiquement le fonctionnement du PFC. Alors que plusieurs de ces études développementales mettent en évidence une diminution de l'activité cérébrale au niveau des aires frontales avec l'âge, d'autres trouvent à l'inverse une augmentation avec l'âge (pour une revue, voir Blakemore & Choudhury, 2006).

La technique des PE est également une méthode adaptée à l'étude du fonctionnement cérébral chez l'enfant et l'adolescent. Les changements physiologiques survenant au cours du développement et notamment à l'adolescence, impliquent des modifications de la localisation des fonctions (en lien avec l'élagage synaptique) et une accélération de la transmission (en lien avec la myélinisation), influençant de manière importante les PE (Picton & Taylor, 2007; Sidney J Segalowitz et al., 2010; Travis, 1998).

### 1.3. Développement de l'attention soutenue au cours de l'adolescence

Le développement des capacités d'attention soutenue est largement étudié à l'aide de tests neuropsychologiques. Cependant, les résultats des études utilisant le CPT ou d'autres tâches de détection de cibles, permettant d'étudier l'attention soutenue au cours de l'adolescence, ne sont pas concordants. Certaines études mettent en évidence une augmentation du nombre de cibles détectées, une diminution du nombre de FA et des TR ainsi qu'une amélioration de la sensibilité perceptive aux cibles entre 12 et 16 ans (Boelema et al., 2014; Conners, Epstein, Angold, & Klaric, 2003; Greenberg & Waldman, 1993; Li, Hämmerer, Müller, Hommel, & Lindenberger, 2009; McAvinue et al., 2012; Tamnes, Fjell, Westlye, Østby, & Walhovd, 2012). À l'inverse, d'autres études concluent à des performances matures dans cette même tranche d'âge (V. A. Anderson, Anderson, Northam, Jacobs, & Catroppa, 2001; Lin, Hsiao, & Chen, 1999). Cependant, la plupart des études s'accordent pour considérer que les changements les plus importants concernant les mesures comportementales de l'attention soutenue ont lieu avant l'âge de 12 ans (Greenberg & Waldman, 1993; Lin et al., 1999; Li et al., 2009; Beatriz Luna, Garver, Urban, Lazar, & Sweeney, 2004).

Des études en neuroimagerie explorent également la maturation de l'attention soutenue au cours de l'adolescence. Ces études montrent une augmentation progressive des activations cérébrales dans les régions fronto-temporo-pariétales impliquées dans l'attention au cours de l'adolescence (Rubia, Hyde, Halari, Giampietro, & Smith, 2010; Smith, Halari, Giampietro, Brammer, & Rubia, 2011).

L'adolescence est donc une période associée à une maturation prolongée des régions frontales et pourrait jouer un rôle important dans le développement de l'optimisation du traitement des informations sensorielles. Cependant, à notre connaissance, aucune étude ne tente de comparer les trajectoires développementales de l'attention soutenue et de la prédiction au cours de l'adolescence. Ce projet de recherche visait donc à étudier le développement des performances comportementales et des marqueurs électrophysiologiques de l'attention soutenue et de la prédiction au cours de l'adolescence. Plus précisément, nous avons tenté de répondre aux questions suivantes :

- à quel moment les mécanismes de préparation et d'allocation de ressources nécessaires à l'attention soutenue deviennent matures au cours de l'adolescence ?

- les différentes étapes impliquées dans la prédiction, telles que l'encodage des informations prédictives et le déploiement des mécanismes de préparation continuent-elles à se développer au cours de l'adolescence ?

## 2. Matériels et Méthodes

Cette partie a pour but de détailler certains points méthodologiques de l'article.

Trente-six participants volontaires, âgés de 12 à 24 ans, ont été inclus dans cette étude. Afin de caractériser le développement de l'attention soutenue et de la prédiction au cours de l'adolescence, les sujets ont été répartis en trois groupes d'âge :

- onze sujets de 12 à 14 ans (moyenne  $\pm$  erreur standard à la moyenne = 13 ans, 2 mois  $\pm$  2 mois),
- treize sujets de 14 à 17 ans (15 ans, 8 mois  $\pm$  2 mois),
- douze sujets de 18 à 24 ans (20 ans, 7 mois  $\pm$  7 mois).

Cette répartition en trois groupes d'âge se justifie par le fait que l'adolescence peut être divisée en deux périodes fonctionnelles : la première, dite précoce, pendant laquelle la puberté survient et la seconde, dite tardive, reflétant la transition entre l'adolescence et le début de l'âge adulte (Engelmann, Moore, Monica Capra, & Berns, 2012).

La tâche de détection d'une cible visuelle, décrite page 92, utilisée dans cette étude, nécessite de maintenir son attention durant une période de temps relativement longue afin de détecter les cibles apparaissant de manière aléatoire mais également d'anticiper la survenue de la cible prédictible. Les PE obtenus en réponse aux standards et aux cibles apparaissant de manière aléatoire constituent une mesure des mécanismes de préparation et d'allocation de ressources attentionnelles nécessaires à l'attention soutenue. Pendant la séquence prédictive, l'encodage des informations prédictives et le déploiement de mécanismes de préparation sont étudiés, ainsi que l'implémentation (c'est-à-dire la mise en œuvre de la prédiction) pendant le traitement de la cible prédictible.

Les mesures comportementales de l'attention soutenue considérée dans cette étude sont :

- le taux de détection des cibles randT,
- le taux de FA aux standards hors séquence (randS1, randS2 et randS3),
- l'indice de sensibilité  $d'$  à la cible randT (voir formule page 95).

Les mesures comportementales de la prédiction considérée dans cette étude sont :

- le taux de détection des cibles randT et predT,
- les TR aux cibles randT et predT.

En se basant sur une comparaison entre la condition prédictible (predT) et la condition non prédictible (randT), ces mesures permettent de rendre compte spécifiquement des mécanismes de prédiction en s'affranchissant des effets attentionnels communs aux deux conditions.

Toutes les données relatives à cette étude sont détaillées dans l'article ci-dessous.

## 3. Article 1



# Sustained attention and prediction: distinct brain maturation trajectories during adolescence

Alix Thillay<sup>1\*</sup>, Sylvie Roux<sup>1</sup>, Valérie Gissot<sup>2</sup>, Isabelle Carteau-Martin<sup>3</sup>, Robert T. Knight<sup>4</sup>, Frédérique Bonnet-Brilhault<sup>1,3</sup> and Aurélie Bidet-Caulet<sup>5</sup>

<sup>1</sup> UMR Inserm U930, Equipe 1, Centre Universitaire de Pédiopsychiatrie, Université François-Rabelais de Tours, CHRU de Tours, Tours, France, <sup>2</sup> Inserm CIC 1415, CHRU de Tours, Tours, France, <sup>3</sup> Centre Universitaire de Pédiopsychiatrie, CHRU de Tours, Tours, France, <sup>4</sup> Helen Wills Neuroscience Institute and the Department of Psychology, University of California, Berkeley, CA, USA, <sup>5</sup> Inserm, U1028, CNRS UMR5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, Bron, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Richard A. P. Roche,  
Maynooth University, Ireland

### Reviewed by:

Bonnie J. Nagel,  
Oregon Health & Science University,  
USA

Elizabeth W. Pang,  
Hospital for Sick Children, Canada

### \*Correspondence:

Alix Thillay,  
UMR Inserm U930, Equipe 1, Centre  
Universitaire de Pédiopsychiatrie,  
Université François-Rabelais de Tours,  
CHRU de Tours, 2 Bd Tonnellé,  
37044 Tours Cedex 9, France  
alix.thillay@gmail.com

**Received:** 10 July 2015

**Accepted:** 07 September 2015

**Published:** 24 September 2015

### Citation:

Thillay A, Roux S, Gissot V,  
Carteau-Martin I, Knight RT,  
Bonnet-Brilhault F and Bidet-Caulet A  
(2015) Sustained attention and  
prediction: distinct brain maturation  
trajectories during adolescence.  
*Front. Hum. Neurosci.* 9:519.  
doi: 10.3389/fnhum.2015.00519

Adolescence is a key period for frontal cortex maturation necessary for the development of cognitive ability. Sustained attention and prediction are cognitive functions critical for optimizing sensory processing, and essential to efficiently adapt behaviors in an ever-changing world. The aim of the current study was to investigate the brain developmental trajectories of attentive and predictive processing through adolescence. We recorded EEG in 36 participants from the age of 12–24 years (three age groups: 12–14, 14–17, 18–24 years) to target development during early and late adolescence, and early adulthood. We chose a visual target detection task which loaded upon sustained attention, and we manipulated target predictability. Continued maturation of sustained attention after age 12 was evidenced by improved performance (hits, false alarms (FAs) and sensitivity) in a detection task, associated with a frontal shift in the scalp topographies of the Contingent Negative Variation (CNV) and P3 responses, with increasing age. No effect of age was observed on predictive processing, with all ages showing similar benefits in reaction time, increases in P3 amplitude (indexing predictive value encoding and memorization), increases in CNV amplitude (corresponding to prediction implementation) and reduction in target-P3 latency (reflecting successful prediction building and use), with increased predictive content. This suggests that adolescents extracted and used predictive information to generate predictions as well as adults. The present results show that predictive and attentive processing follow distinct brain developmental trajectories: prediction abilities seem mature by the age of 12 and sustained attention continues to improve after 12-years of age and is associated with maturational changes in the frontal cortices.

**Keywords:** development, sustained attention, prediction, EEG, ERP

## Introduction

The optimization of sensory processing by the brain, a limited-capacity system, is a key function that alleviates the burden of sensory information to be processed. This optimization is enabled by two complementary processes: (1) attention which prioritizes sensory processing according to task-relevance (Sarter et al., 2001); (2) prediction which facilitates perception based on prior likelihood (Summerfield and Egner, 2009). Among attention mechanisms, sustained

attention is defined as the ability to maintain the focus of cognitive activity over time on a given task or stimulation, and is crucial to determine the efficacy of cognitive functions and behaviors (Sarter et al., 2001). Importantly, sustained attention, also referred as tonic alertness (Rueda and Posner, 2013), is thought to underpin other attentional mechanisms such as selective and divided attention as well as general cognitive abilities (Sarter et al., 2001). Predictive processing allows us to employ prior or current information to predict future behavior, and is a key feature of many cognitive functions (Bubic et al., 2010). Predictive processing is far from being a unitary function and comprises several mechanisms such as the generation of prediction based on encoding and memorization of predictive information, and the implementation of prediction via the deployment of preparatory mechanisms resulting in facilitated processing of upcoming events and optimized behaviors. Sustained attention and prediction are thus essential to efficiently adapt behaviors in an ever-changing world and support “proactive” control defined as sustained preparatory mechanisms for upcoming events according to the Dual Mechanisms of Control framework (Braver, 2012).

Interestingly, young children experience difficulties in utilizing predictive information and maintaining that information over a few seconds (Chatham et al., 2009), suggesting a gradual shift, with development, from a reactive posterior stimulus-driven strategy to a proactive anterior top-down strategy in cognitive control (Rubia et al., 2010; Andrews-Hanna et al., 2011; Smith et al., 2011; Munakata et al., 2012; Padilla et al., 2013; Chevalier et al., 2014; Lucenet and Blaye, 2014). Adolescence could be the key period in development for this cognitive shift. Indeed, adolescence is characterized by functional maturation of cognitive processes, in particular of attention and executive functions necessary to generate and use prediction, as observed with fMRI (Rubia et al., 2010) and EEG (Travis, 1998; Segalowitz et al., 2010). These advances in cognitive performance during adolescence are paralleled by neurobiological changes especially within the frontal cortex, which plays a crucial role in sustained attention and prediction processes (Corbetta et al., 2008; Bar, 2009; Summerfield and Egner, 2009). The protracted maturation of the frontal lobes is characterized by gray matter tissue loss and increases in white matter volume (e.g., Yakovlev and Lecours, 1967; Huttenlocher and Dabholkar, 1997; Tau and Peterson, 2009; Giorgio et al., 2010). Therefore, investigating the maturation of prediction and sustained attention capacities during typical development, and especially through adolescence, is crucial to understand the shift in cognitive control strategies and to provide insight in atypical developmental trajectories.

Sustained attention has been widely investigated using neuropsychological tests. However, evidence for the maturational timeline of sustained attention during adolescence is inconsistent, with findings of mature performance by 12-years of age (Lin et al., 1999; Anderson et al., 2001; Kanaka et al., 2008), or of large performance improvement after age 12 (Greenberg and Waldman, 1993; Conners et al., 2003; Li et al., 2009; McAvinue et al., 2012; Tamnes et al., 2012; Boelema et al.,

2014). fMRI studies showed a progressive activation increase, through adolescence, in fronto-temporo-parietal regions involved in attention (Rubia et al., 2010; Smith et al., 2011). Brain markers of different mechanisms involved in sustained attention have been identified in studies using electroencephalography (EEG). Sustained attentional preparation can be indexed by the deployment of a centrally distributed event-related potential (ERP), the Contingent Negative Variation (CNV; Segalowitz et al., 1997; Kropp et al., 2001). With growing age, the CNV amplitude over the vertex increases (Timsit-Berthier and Hausmann, 1972; Jonkman, 2006; Hämmerer et al., 2010), and its topographical distribution changes: Tecce (1971) reported an increase in frontal CNV contribution, while Padilla et al. (2013) observed a decrease in parietal CNV contribution beginning at age 12. Moreover, allocation of attentional resources to relevant stimuli can be reflected by the P3 amplitude (Becker and Shapiro, 1980; Johnson, 1986; Peltz et al., 2011). However, there is no consensus on the development of P3 amplitude during adolescence (Sangal et al., 1998; Segalowitz and Davies, 2004; Polich, 2007; Stige et al., 2007).

In adults, we previously defined EEG markers of predictive processing, in a detection task manipulating target predictability (Bidet-Caulet et al., 2012). The P3 amplitude to predictive stimuli was found to index predictive information encoding and maintenance, increase in CNV amplitude to reflect the deployment of anticipatory mechanisms, and the P3 latency to predicted target to serve as a measure of the prediction building and implementation (Bidet-Caulet et al., 2012). The development of the mechanisms supporting prediction during adolescence has been poorly investigated. The encoding of predictive cues has not been examined during adolescence and electrophysiological studies of preparatory mechanisms have found inconsistent findings, with evidence for mature preparation around age 12 (Bender et al., 2005; Jonkman, 2006) or for a still developing preparation during late adolescence (Tecce, 1971; Segalowitz and Davies, 2004; Padilla et al., 2013). Thus, the CNV and P3 appear as good candidates to investigate different mechanisms supporting sustained attention and prediction abilities.

Adolescence is a period associated with protracted maturation of the frontal lobes and could play a key role in the developmental shift from reactive to proactive strategies for cognitive control, and in the maturation of the optimization of sensory processing. However, to our knowledge, no study has attempted to compare the maturation trajectories of sustained attention and prediction through adolescence. We recorded EEG in 36 participants from the age of 12–24 years (three age groups: 12–14, 14–17, 18–24 years) to target development during early and late adolescence, and early adulthood. We chose a visual target detection task (Fogelson et al., 2009b; Bidet-Caulet et al., 2012) which loaded upon sustained attention along a relatively extended period of time, and we manipulated target predictability: subjects either detected random targets or targets preceded by a predictive sequence. ERPs to random standards and targets provided measures of preparatory and resource allocation mechanisms during sustained attention; while during the predictive sequence, encoding/memorization

of predictive information and deployment of preparatory mechanisms could be investigated, and the implementation of prediction measured during predictable target processing. Thus, based on this paradigm, the current study investigated the developmental trajectories of behavioral and brain markers of attentive and predictive processing through adolescence. Specifically, we wanted to answer the following questions: (1) when do the mechanisms of preparation and resource allocation supporting attention get mature during adolescence? (2) do the different steps involved in prediction, such as encoding and memorization of predictive information and deployment of preparatory mechanisms, continue to develop through adolescence?

## Materials and Methods

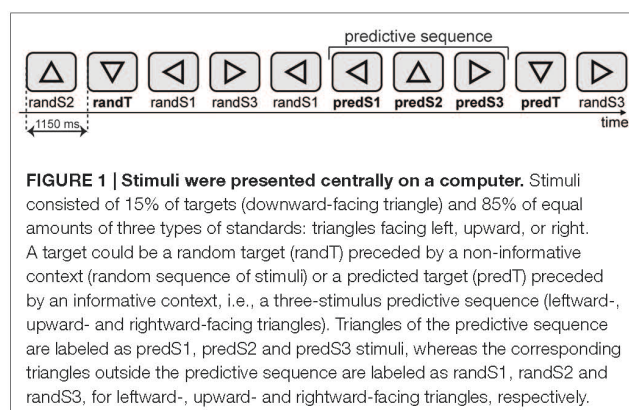
### Subjects

Thirty six healthy volunteers (29 men) aged from 12 to 24 years were recruited. All the subjects had normal or corrected-to-normal vision, no history of psychiatric or neurological problems and they were not taking any drug. The Ethics Committee of the University Hospital of Tours approved the protocol. Written informed consent was obtained from the parents and adults and assent from the adolescents.

Subjects were assigned to three subsamples: 12–14 ( $N = 11$ , 10 men, 12 years, 2 months to 13 years, 11 months, mean  $\pm$  Standard Error of the Mean = 13 years, 2 months  $\pm$  2 months), 14–17 ( $N = 13$ , 9 men, 14 years, 6 months to 16 years, 10 months, mean  $\pm$  SEM = 15 years, 8 months  $\pm$  2 months), and 18–24 ( $N = 12$ , 10 men, 18 years to 23 years, 10 months, mean  $\pm$  SEM = 20 years, 7 months  $\pm$  7 months).

### Stimuli and Tasks

Subjects sat in a chair in a sound-attenuated room, 94 cm in front of a 19-inch PC screen. The experimenters and computers delivering the visual stimuli and recording the EEG were located in a separate room. We used a paradigm designed to investigate predictive context processing adopted from Fogelson et al. (2009b). Visual stimuli were presented centrally on a computer screen and subtended  $3^\circ$  of visual angle (Figure 1). Each stimulus was presented for 150 ms followed by a 1000 ms blank-screen interstimulus interval.



Stimuli consisted of 15% of targets (downward-facing triangle) and 85% of equal amounts of three types of standards: triangles facing left, upward, or right. A target could be a random target (randT) preceded by a non-informative context (random sequence of stimuli) or a predicted target (predT) preceded by an informative context, i.e., a three-stimulus predictive sequence (leftward-, upward- and rightward-facing triangles). Triangles of the predictive sequence are labeled as predS1, predS2 and predS3 stimuli, whereas the corresponding triangles outside the predictive sequence are labeled as randS1, randS2 and randS3, for leftward-, upward- and rightward-facing triangles, respectively.

Participants were instructed to press a button with the dominant-hand index finger in response to target stimuli (downward-facing triangles) and to look for the predictive sequence. Subjects first performed a brief training session to ensure they were able to detect the target accurately. Subjects were then introduced to the predictive sequence before the recordings began and were aware that it would be 100% predictive of a target, but that targets would also appear randomly throughout the block.

In each block (approximately 2.3 min long), a total of 127 stimuli (11 randTs, 28 randS1, 28 randS2, 28 randS3, 8 predTs, 8 predS1, 8 predS2, and 8 predS3) were presented each for 150 ms with an interstimulus interval of 1 s. 33 subjects performed 15 blocks, leading to a total of 165 randTs, 420 randS1, 420 randS2, 420 randS3, 120 predTs, 120 predS1, 120 predS2, and 120 predS3, for each participant. The duration of the entire test session including practice was approximately of 45 min. Three subjects (2 subjects in the 12–14 year-old group and 1 subject in the 14–17 year-old group) did not wish to continue the task beyond 10 blocks due to fatigue, leading to a total of 110 randTs, 280 randS1, 280 randS2, 280 randS3, 80 predTs, 80 predS1, 80 predS2, and 80 predS3, for each participant. The stimulus presentation and response recordings were controlled using Presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA).

### Electroencephalography Recording

EEG was recorded from 64 electrodes using ActiveTwo system (Biosemi, The Netherlands). Vertical eye movements were monitored using electrodes placed above and below the left eye. The signal was recorded with a sampling frequency of 512 Hz and filtered at 0–104 Hz. Data were re-referenced offline to the average potential of the two earlobe electrodes.

### Electroencephalography Data Analysis

EEG analyses were performed on standard and target visual stimuli embedded or not embedded in the predictive sequence. We excluded from further analysis: trials corresponding to standards after a target, standards before or after a button press, a randS2 standard preceded by a randS1 standard but not followed by a randS3 standard (as it is a potential predS2 standard), missed targets, and targets preceded by less than three standards. Eye-movement artifacts were detected using independent component analysis (ICA) and were selectively removed via the inverse ICA transformation. Only 1 or 2 independent components were removed in each subject

to clean the data. In six subjects, flat or excessively noisy signals at one or two electrodes were replaced by their values interpolated from the remaining electrodes using spherical spline interpolation (Perrin et al., 1989). Trials contaminated with excessive muscular activity in the (−700; 700 ms) time-window relative to stimulus onset were also excluded.

As the number of trials for stimuli embedded in the predictive sequence was lower than for the other stimuli, we equalized the number of trials within each pair of to-be-compared stimuli by random selection, for each participant. On average across participants, we obtained mean  $\pm$  Standard Error of the Mean (SEM)  $75 \pm 2$ ,  $92 \pm 3$ ,  $91 \pm 3$ , and  $80 \pm 3$  clean trials for randS1/predS1, randS2/predS2, randS3/predS3 and randT/predT pairs, respectively, for each participant.

### Event-Related Potential Analysis

We averaged single trials, locked to stimulus onset, separately for each of the eight stimulus categories (randS1, randS3, randS2, randT, predS1, predS2, predS3, predT). The resulting ERPs were digitally band-pass filtered between 0.5 and 30 Hz. For post-stimulus analysis, ERPs were corrected with a −100 to 0 ms baseline before stimulus onset. For pre-stimulus analysis, ERPs were not baseline corrected.

### Statistical Analysis

Analyses of variance (ANOVAs) were used with age group (12–14, 15–17 and 18–24 years) as the between-subject factor to assess the effect of age on different processes. *F* values, probability levels, effect sizes (partial eta squared  $\eta_p^2$  and statistical power (at  $\alpha = 0.05$ ) were provided. When necessary, ANOVAs results were corrected with the Greenhouse-Geisser procedure (epsilon and corrected *p* are reported). Significant main effects obtained with ANOVAs were further examined using *post hoc* randomization tests (Edgington, 1995) for inter-groups comparisons. Randomization consisted of: (1) the random constitution of the two samples to compare; (2) the sum of squared sums of values in the two obtained samples; and (3) the computation of the difference between these two statistic values. We performed 10,000 such randomizations to obtain an estimate of the distribution of this difference under the null hypothesis. This distribution was then compared to the actual difference between the values in the two conditions. Relations between behavioural, neurophysiological measures, and age were assessed with Pearson correlation analyses.

### Statistical Analysis of Behavioral Data

A button press within the interval of 100–1100 ms after a target onset was considered as a correct response, and a press after a standard (randS1, randS2 or randS3) was counted as a false alarm (FA). Reaction times (RT) were computed for correct trials, only.

Behavioral measures of sustained attention to stimuli outside the predictive sequences were considered. The percentage of hits was computed as the percentage of correct responses to randTs, the percentage of FAs as the percentage of FAs outside the predictive sequence, and the sensitivity as

$d' = z\text{-score}(\% \text{ of correct responses to randTs}) - z\text{-score}(\% \text{ of FAs outside the predictive sequence})$ , which takes into account the FA rate to correct for response bias. The effect of age on these measures was assessed using ANOVAs with age group (12–14, 15–17 and 18–24 years) as the between-subject factor.

The effect of predictability on behavioral measures was investigated for the % of hits and RT to randTs and predTs using repeated-measure analyses of variance (rmANOVAs) with age group (12–14, 15–17 and 18–24 years) as the between-subject factor and with predictability (predT vs. randT) as the within-subject factor.

### Statistical Analysis of Event-Related Potentials

To examine sustained attention as a function of age groups, we analyzed the CNV and P3 responses to all random standard stimuli (averaged ERPs of randS1, randS2 and randS3; standards), and to the random targets (randTs), separately. CNV amplitudes were computed as the mean voltage in the −150–0 ms time-window on electrodes Fz, Cz and Pz separately. P3 amplitudes were computed as the mean voltage in the 350–600 ms time-window on electrodes Fz, Cz and Pz separately. These measures were submitted to rmANOVAs with age group as the between-subject factor and with electrode as the within-subject factor to investigate amplitude effects according to age groups. To explore difference in topographies according to age, the CNV and P3 measures were first normalized to avoid any bias from amplitude effect using a division of the value at each electrode by the norm of the vector in electrode space for each subject (McCarthy and Wood, 1985), and then submitted to rmANOVAs with age group as the between-subject factor and with electrode as the within-subject factor. Significant age group by electrode interaction effects were further explored by computing *post hoc* rmANOVAs for each electrode separately.

Predictive processing according to age was examined by comparing ERPs to the same physical stimuli embedded (predictive stimuli) or not embedded (non-predictive) in the predictive sequence, i.e., we compared predS2 with randS2, predS3 with randS3, and predT with randT. No difference was predicted and none was observed between predS1 and randS1 as participants did not know at that time if the stimulus was part of the predictive sequence or not. CNV amplitudes were computed as the mean voltage in the −150–0 ms time-window on Cz, and were submitted to rmANOVAs with age group as the between-subject factor and with predictability as the within-subject factor. The amplitudes of the P3 to standard stimuli were computed as the mean voltage in the 350–600 ms time-window on Cpz. In response to targets, the latency and the amplitude of the P3 maximum peak in the 250–750 ms time-window on Cpz were extracted. These P3 measures were submitted to rmANOVAs with age group as the between-subject factor and with predictability as the within-subject factor. The selection of electrodes and time-windows of interest was based on results in previous EEG studies (Fogelson et al., 2009b, 2010; Bidet-Caulet et al., 2012).

## Statistical Analysis of the Relations Between Behavioral Data and Event-Related Potentials

Percentage of hits to randTs, % of FAs, and  $d'$  were considered as behavioural measures of sustained attention, and the difference in RTs between randTs and predTs was computed as a behavioural measure of prediction abilities. Relations between these behavioural measures and ERP values were assessed with Pearson correlation analyses.

The ELAN software package was used for visualization and analysis of EEG and ERP (Aguera et al., 2011). STATISTICA v10 (StatSoft, Inc) software was used for ANOVAs and correlation analyses. Randomisation tests were performed using custom MATLAB R2010b (MathWorks, Inc) programs.

## Results

### Sustained Attention Processes

#### Behavioral Results

Behavioral results are displayed in Figure 2. A main effect of age group was significant for % of hits to randTs, % of FAs, and  $d'$  ( $F_{(2,33)} = 3.84$ ,  $p = 0.032$ ,  $\eta_p = 0.189$ , power = 0.656,  $F_{(2,33)} = 3.85$ ,  $p = 0.031$ ,  $\eta_p = 0.189$ , power = 0.657, or  $F_{(2,33)} = 6.66$ ,  $p = 0.004$ ,  $\eta_p = 0.288$ , power = 0.887; respectively). *Post hoc* analyses revealed that 12–14 year-olds detected less randTs and made more FAs than 18–24 year-olds ( $p = 0.018$  or  $p = 0.001$ , respectively), and presented a smaller  $d'$  compared to 14–17 year-olds and 18–24 year-olds ( $p = 0.011$  and  $p = 0.003$ , respectively). All the other effects were not significant ( $p > 0.081$ ). The % of hits to the randTs and  $d'$  were positively correlated with age ( $r = 0.393$ ,  $b = 0.869$ ,  $p = 0.018$ , or  $r = 0.502$ ,  $b = 0.119$ ,  $p = 0.002$ ; respectively). The % of FAs was negatively correlated with age ( $r = -0.401$ ,  $b = -0.072$ ,  $p = 0.015$ ). The effect of age group on RTs to randTs was not significant ( $F_{(2,33)} = 1.31$ ,  $p = 0.284$ ,  $\eta_p = 0.07$ ). In summary, increased age was associated with increased % of hits, reduced % of FAs and increased  $d'$ , with a more dramatic increase of the  $d'$  from early to late adolescence.

#### Event-Related Potential Results

To explore sustained attention according to age, we analyzed the CNV and P3 responses to all random standard stimuli, and

to random targets (randTs), separately, using rmANOVAs with electrode and age group as factors.

CNV amplitude preceding both standards and randTs displayed a significant effect of electrode ( $p < 0.001$ ) and a significant electrode  $\times$  age group interaction ( $p < 0.044$ ; Table 1). To further understand these differences in topographies, normalized CNV amplitudes were compared. Normalized CNV amplitudes preceding standards or randTs displayed a significant effect of electrode ( $p < 0.001$ ) and a significant electrode  $\times$  age group interaction ( $p < 0.046$ ; Table 1). This electrode  $\times$  age group interaction was explained by an effect of age group at Fz, only, significant for standards ( $F_{(2,33)} = 5.86$ ,  $p = 0.007$ ,  $\eta_p = 0.262$ , power = 0.842), and nearly reaching significance for randTs ( $F_{(2,33)} = 3.15$ ,  $p = 0.056$ ,  $\eta_p = 0.160$ , power = 0.565). *Post hoc* analyses revealed that CNV normalized amplitude at Fz preceding standards and randTs were larger in 18–24 year-olds compared to 14–17 year-olds ( $p = 0.002$ , or  $p = 0.023$ ; respectively) and compared to 12–14 year-olds ( $p = 0.003$ , or  $p = 0.047$ ; respectively). No significant differences were found between 12–14 year-olds and 14–17 year-olds on the CNV normalized amplitude at Fz preceding standards and randTs ( $p > 0.644$ ). Moreover, significant negative correlations were found between age and the CNV normalized amplitude at Fz preceding standards and randTs ( $r = -0.357$ ,  $b = -0.010$ ,  $p = 0.032$ , or  $r = -0.357$ ,  $b = -0.011$ ,  $p = 0.032$ , respectively; Figure 3).

In summary, older age was associated with a larger (more negative) frontal contribution to the CNV preceding standards and randTs, with a more dramatic increase from late adolescence to early adulthood.

P3 amplitude in response to standards or randTs displayed a significant effect of electrode ( $p < 0.001$ ) and a significant electrode  $\times$  age group interaction ( $p < 0.015$ ; Table 1). Normalized P3 amplitudes were compared to further understand these differences in topographies. Normalized P3 amplitude in response to standards or randTs displayed a significant effect of electrode ( $p < 0.001$ ) and a significant electrode  $\times$  age group interaction ( $p < 0.042$ ; Table 1). This electrode  $\times$  age group interaction was explained by a significant effect of age group to standards at Fz only ( $F_{(2,33)} = 5.59$ ,  $p = 0.008$ ,  $\eta_p = 0.253$ , power = 0.823), and by a significant effect of age group to randTs

TABLE 1 | Effect of electrode and age group on the ERP amplitudes.

|                                 | Age group |          |          | Electrode |            |          |          |       | Electrode $\times$ age group |            |          |          |       |
|---------------------------------|-----------|----------|----------|-----------|------------|----------|----------|-------|------------------------------|------------|----------|----------|-------|
|                                 | <i>F</i>  | <i>p</i> | $\eta_p$ | <i>F</i>  | $\epsilon$ | <i>p</i> | $\eta_p$ | Power | <i>F</i>                     | $\epsilon$ | <i>p</i> | $\eta_p$ | Power |
| CNV ERP to standards            | 0.54      | 0.588    | 0.032    | 32.67     | 0.586      | <0.001   | 0.497    | 1.000 | 3.21                         | 0.586      | 0.044    | 0.163    | 0.801 |
| CNV ERP to randTs               | 0.17      | 0.845    | 0.074    | 45.28     | 0.589      | <0.001   | 0.578    | 1.000 | 3.95                         | 0.589      | 0.022    | 0.193    | 0.884 |
| Normalized CNV ERP to standards | 2.12      | 0.136    | 0.114    | 56.17     | 0.653      | <0.001   | 0.630    | 1.000 | 3.28                         | 0.653      | 0.035    | 0.166    | 0.811 |
| Normalized CNV ERP to randTs    | 1.70      | 0.198    | 0.093    | 57.91     | 0.609      | <0.001   | 0.637    | 1.000 | 3.12                         | 0.609      | 0.046    | 0.159    | 0.788 |
| P3 ERP to standards             | 1.32      | 0.280    | 0.074    | 26.79     | 0.585      | <0.001   | 0.448    | 0.999 | 4.37                         | 0.585      | 0.015    | 0.209    | 0.916 |
| P3 ERP to randTs                | 0.18      | 0.834    | 0.076    | 89.85     | 0.765      | <0.001   | 0.731    | 1.000 | 4.54                         | 0.765      | 0.006    | 0.216    | 0.927 |
| Normalized P3 ERP to standards  | 2.98      | 0.065    | 0.153    | 49.22     | 0.626      | <0.001   | 0.599    | 1.000 | 3.45                         | 0.626      | 0.032    | 0.173    | 0.832 |
| Normalized P3 ERP to randTs     | 0.66      | 0.525    | 0.038    | 73.96     | 0.782      | <0.001   | 0.691    | 1.000 | 2.89                         | 0.782      | 0.042    | 0.149    | 0.752 |

Results of the rmANOVAs on ERP mean amplitudes with electrode as within-subject factor and age group as between-subject factor. Statistical values (*F*,  $\epsilon$ , *p*,  $\eta_p^2$  and power) of electrode and age group main effects, and of electrode by age group interaction effect. Significant effects are highlighted in gray.

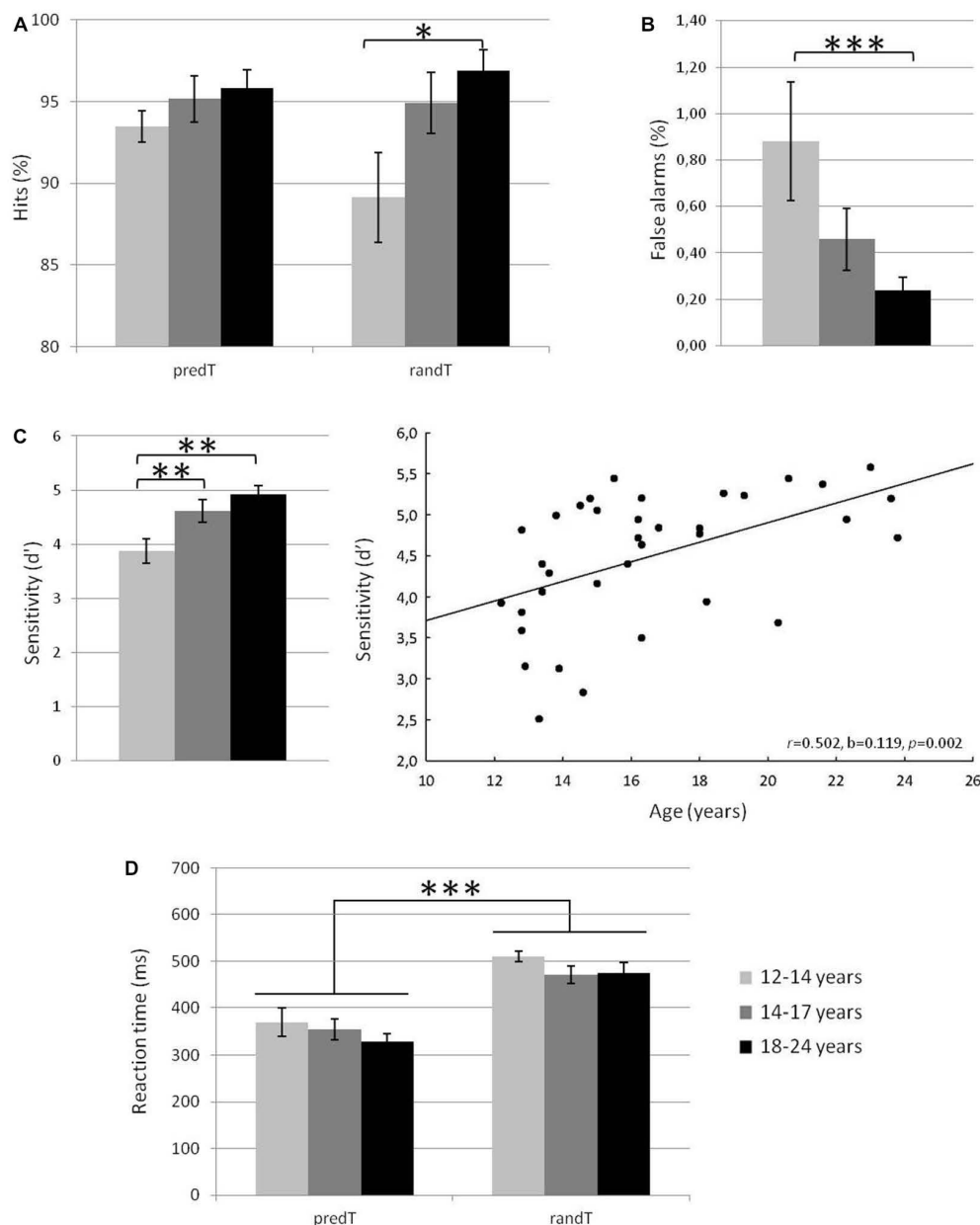


**FIGURE 2 |** Mean % of hits for predicted and random targets in the three age groups (A), % of false alarms (FAs) in the three age groups (B), sensitivity  $d'$  in the three age groups and plotted against age in years (C) and reaction times (RTs) in ms for predicted and random targets in the three age groups (D). Error bars: standard errors of mean. Significant differences are indicated by asterisks:  $*p \leq 0.05$ ,  $**p \leq 0.01$ ,  $***p \leq 0.001$ .

at Pz only ( $F_{(2,33)} = 3.81$ ,  $p = 0.032$ ,  $\eta_p = 0.187$ , power = 0.652). *Post hoc* analyses revealed that P3 normalized amplitude at Fz to standards were larger in 18–24 year-olds compared to 14–17 year-olds ( $p = 0.015$ ) and compared to 12–14 year-olds ( $p = 0.016$ ). No difference was found between 12–14 year-olds and 14–17 year-olds on the P3 normalized amplitude at Fz to standards ( $p = 0.400$ ). P3 normalized amplitude at Pz to randTs were smaller in 18–24 year-olds compared to 14–17 year-olds

( $p = 0.016$ ). No differences were found between 12–14 year-olds and 14–17 year-olds, and between 12–14 year-olds and 18–24 year-olds on the P3 normalized amplitude at Pz to randTs ( $p > 0.103$ ). Moreover, age was found to significantly correlate with the P3 normalized amplitude at Pz to randTs ( $r = -0.345$ ,  $b = -0.004$ ,  $p = 0.039$ ; **Figure 3**). The correlation between age and the P3 normalized amplitude at Fz to standards nearly reached significance ( $r = 0.302$ ,  $b = 0.008$ ,  $p = 0.073$ ).

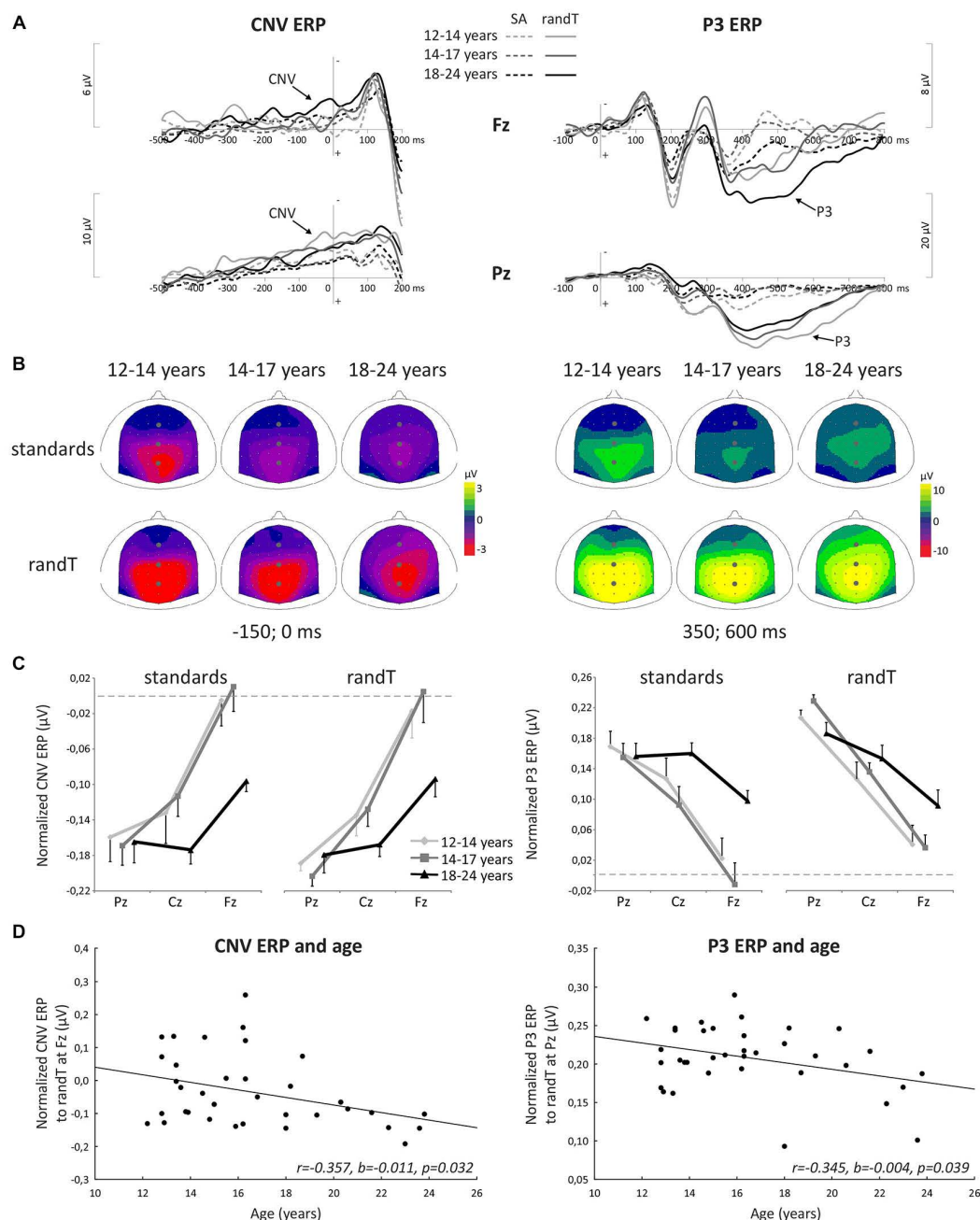


**FIGURE 3 | Attentional processes.** (A) Grand-average ERP waveforms band-pass filtered between 0.5 and 30 Hz, at the Fz and Pz electrodes. (B) Scalp topographies (top views) of the mean ERP (CNV and P3) values in the -150–0 ms and 350–600 ms time-windows. The gray dots indicate the position of Fz, Cz and Pz electrodes. (C) Normalized CNV and P3 amplitudes (microvolts) at Fz, Cz and Pz electrodes. Data for standards (left) and randTs (right) are shown for the three age groups. Error bars: standard errors of mean. (D) Normalized CNV amplitude (microvolts) preceding randTs at Fz plotted against age in years. Normalized P3 amplitude (microvolts) to randTs at Pz plotted against age in years. The solid lines represent the linear regressions.

In summary, older age was associated with a larger frontal contribution to the P3 response to standards, with a more dramatic increase from late adolescence to early adulthood.

### Correlations with Behavioral Measures of Sustained Attention

Larger (more negative) CNV normalized ERP amplitudes to randTs (but not to standards,  $p = 0.242$ ) at Fz correlated

with greater  $d'$  ( $p = 0.042$ ; **Figure 4**). Larger P3 normalized ERP amplitudes to standards at Fz also correlated with greater  $d'$  ( $p = 0.029$ ; **Figure 4**). The amplitude of P3 normalized ERPs to randTs at Pz was not correlated with  $d'$  ( $p = 0.421$ ; **Table 2**). In summary, increases in CNV and P3 frontal normalized ERP amplitudes were correlated with greater sensitivity.

## Predictive Processing

### Behavioral Results

Behavioral results are displayed in **Figure 2**. No effect of predictability ( $F_{(1,33)} = 1.43$ ,  $p = 0.240$ ,  $\eta_p = 0.041$ ) was found on the % of hits to predTs and randTs. The effect of age group ( $F_{(2,33)} = 3.27$ ,  $p = 0.051$ ,  $\eta_p = 0.165$ ), and the predictability  $\times$  age interaction ( $F_{(2,33)} = 2.56$ ,  $p = 0.092$ ,  $\eta_p = 0.134$ ) were close to significance. These effects were driven by a main effect of age group that was significant for the % of hits to randTs (see previous section) but not for the % of hits to predTs ( $F_{(2,33)} = 0.97$ ,  $p = 0.391$ ,  $\eta_p = 0.055$ ).

The RT to predTs were significantly shorter than those to randTs ( $F_{(1,33)} = 91.23$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p = 0.734$ , power = 1.000). No effect of age group ( $F_{(2,33)} = 1.24$ ,  $p = 0.302$ ,  $\eta_p = 0.070$ ), nor predictability  $\times$  age interaction ( $F_{(2,33)} = 0.44$ ,  $p = 0.645$ ,  $\eta_p = 0.026$ ) was found significant.

### Event-Related Potential Results

To investigate predictive processing according to age, we compared the CNV and P3 ERPs to the same physical stimuli embedded or not embedded in the predictive sequence, i.e., we compared predS2 with randS2, predS3 with randS3, and predTs with randTs using rmANOVAs with predictability and age group as factors.

A significant effect of predictability was found on CNV amplitude preceding targets ( $F_{(1,33)} = 23.57$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p = 0.417$ , power = 0.997), and preceding S3 ( $F_{(1,33)} = 9.24$ ,  $p = 0.005$ ,  $\eta_p = 0.219$ , power = 0.839), but not preceding S2 ( $F_{(1,33)} = 1.56$ ,  $p = 0.220$ ,  $\eta_p = 0.045$ ; **Figure 5**). All

**TABLE 2 | Correlations with behavior.**

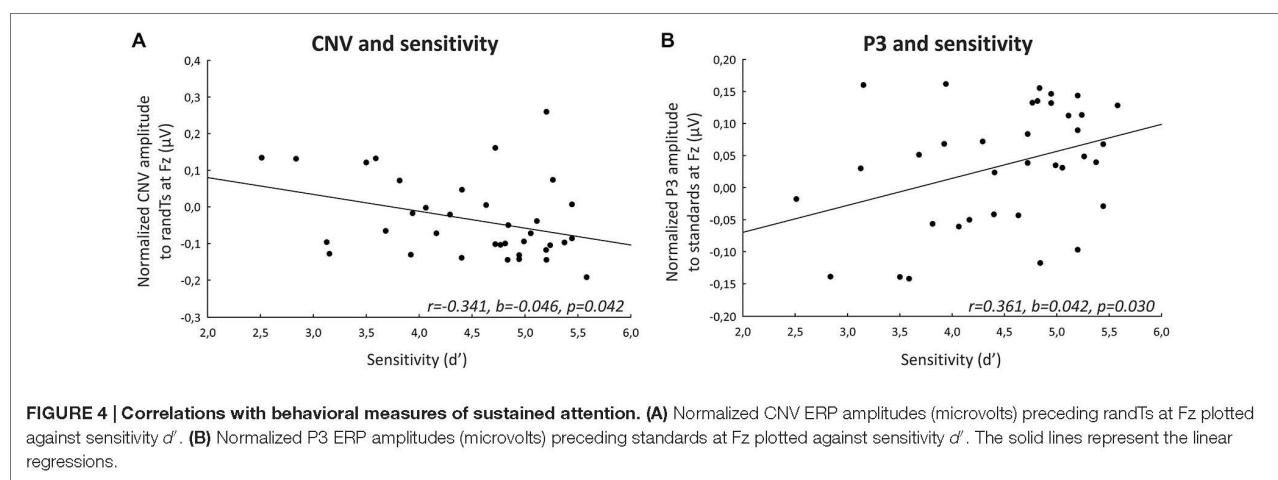
|                                 |    | $d'$   |        |       |
|---------------------------------|----|--------|--------|-------|
|                                 |    | $r$    | $b$    | $p$   |
| Normalized CNV ERP to standards | Fz | -0.200 | -0.024 | 0.242 |
| Normalized CNV ERP to randTs    | Fz | -0.341 | -0.046 | 0.042 |
| Normalized P3 ERP to standards  | Fz | 0.361  | 0.042  | 0.030 |
| Normalized P3 ERP to randTs     | Pz | -0.138 | -0.007 | 0.421 |

Statistical values ( $r$ ,  $b$  and  $p$ ) of Pearson correlations between sensitivity ( $d'$ ) and ERP mean amplitudes. Significant effects are highlighted in gray.

the other effects were not significant. These significant effects corresponded to an enhancement of the CNV amplitude before the S3 standard stimuli and targets with predictability increase.

P3 amplitude to S2 and S3 displayed a significant effect of predictability ( $F_{(1,33)} = 11.87$ ,  $p = 0.002$ ,  $\eta_p = 0.265$ , power = 0.917; or  $F_{(1,33)} = 22.56$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p = 0.406$ , power = 0.996, respectively), but no effect of age group ( $F_{(2,33)} = 1.63$ ,  $p = 0.212$ ,  $\eta_p = 0.090$ ; or  $F_{(2,33)} = 1.29$ ,  $p = 0.288$ ,  $\eta_p = 0.073$ , respectively), nor significant predictability  $\times$  age group interaction ( $F_{(2,33)} = 1.16$ ,  $p = 0.325$ ,  $\eta_p = 0.066$ ; or  $F_{(2,33)} = 0.64$ ,  $p = 0.536$ ,  $\eta_p = 0.037$ , respectively; **Figure 6**). These effects corresponded to an enhancement of the P3 amplitude to standard stimuli with predictive value for both S2 and S3 standard stimuli.

There was no effect of age group on the maximum P3 amplitude at CPz to targets ( $F_{(2,33)} = 1.28$ ,  $p = 0.292$ ,  $\eta_p = 0.072$ ), nor effect of predictability ( $F_{(1,33)} = 1.83$ ,  $p = 0.185$ ,  $\eta_p = 0.052$ ), nor predictability  $\times$  age group interaction ( $F_{(1,33)} = 0.44$ ,  $p = 0.650$ ,  $\eta_p = 0.026$ ). The P3 ERP to predTs was found earlier in latency than to randTs at CPz ( $F_{(1,33)} = 19.27$ ,  $p < 0.001$ ,  $\eta_p = 0.369$ , power = 0.989). No effect of age group ( $F_{(2,33)} = 0.62$ ,  $p = 0.542$ ,  $\eta_p = 0.036$ ), nor predictability  $\times$  age group interaction ( $F_{(2,33)} = 0.06$ ,  $p = 0.946$ ,  $\eta_p = 0.003$ ) was found significant on the P3 latency. Irrespective of age, P3 latency was shortened to predTs.



### Correlations with a Behavioral Measure of Prediction (Figure 7)

Predictability effect on the amplitude of the CNV preceding targets (difference in CNV amplitude between randTs and predTs) at Cz was correlated with the predictability benefit in reaction time (difference in reaction time between randTs and predTs;  $r = 0.547$ ,  $b = 0.009$ ,  $p = 0.001$ ). Amplitude enhancement benefitted RT.

Predictability effect on the latency of the P3 to targets (difference in P3 latency between randTs and predTs) at CPz was found correlated with the predictability benefit in reaction time (difference in reaction time between randTs and predTs;  $r = 0.519$ ,  $b = 0.632$ ,  $p = 0.001$ ). The larger the latency reduction, the larger the benefit in reaction time.

### Discussion

We provide novel evidence supporting distinct brain maturation trajectories of sustained attention and prediction during adolescence. Continued maturation of sustained attention after age 12 was evidenced by improved performance in a detection task and a frontal shift in P3 and CNV topographies with increasing age. In contrast, predictive processing appeared to be mature at age 12, with all ages showing similar benefits in reaction time, increases in P3 amplitude (indexing predictive value encoding and memorization), increases in CNV amplitude (corresponding to the deployment of preparatory mechanisms) and reduction in target-P3 latency (reflecting efficient prediction building and implementation).

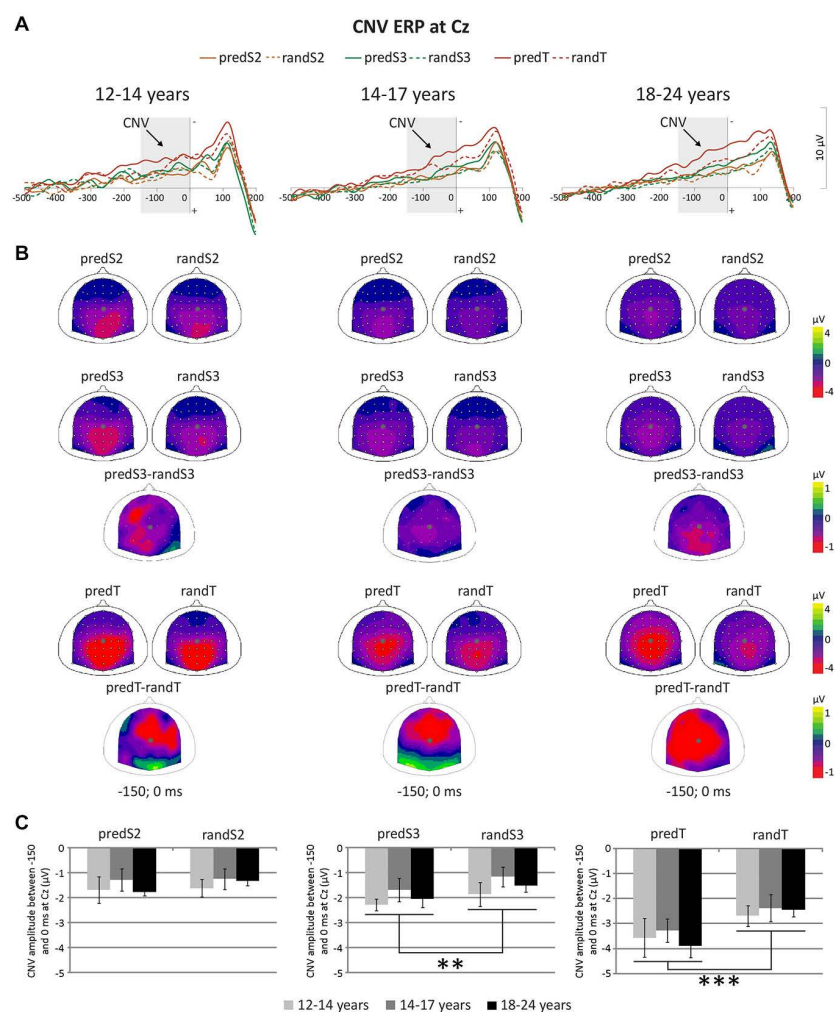


**FIGURE 5 | Predictive processing: CNV ERP. (A)** Grand-average non-baseline-corrected ERP waveforms band-pass filtered between 0.5 and 30 Hz, at the Cz electrode. **(B)** Scalp topographies (top views) of the mean CNV ERP for each pair of predictive stimulus and its non-predictive analog, and for the difference between predS3 and randS3 and between predTs and randTs in the -150–0 ms time-window. The gray dots indicate the position of Cz. **(C)** CNV amplitude between -150 and 0 ms in  $\mu\text{V}$  at Cz for predS2 and randS2, for predS3 and randS3, and for predicted and random targets. Error bars: standard errors of mean. Significant differences are indicated by asterisks:  $**p \leq 0.01$ ,  $***p \leq 0.001$ .

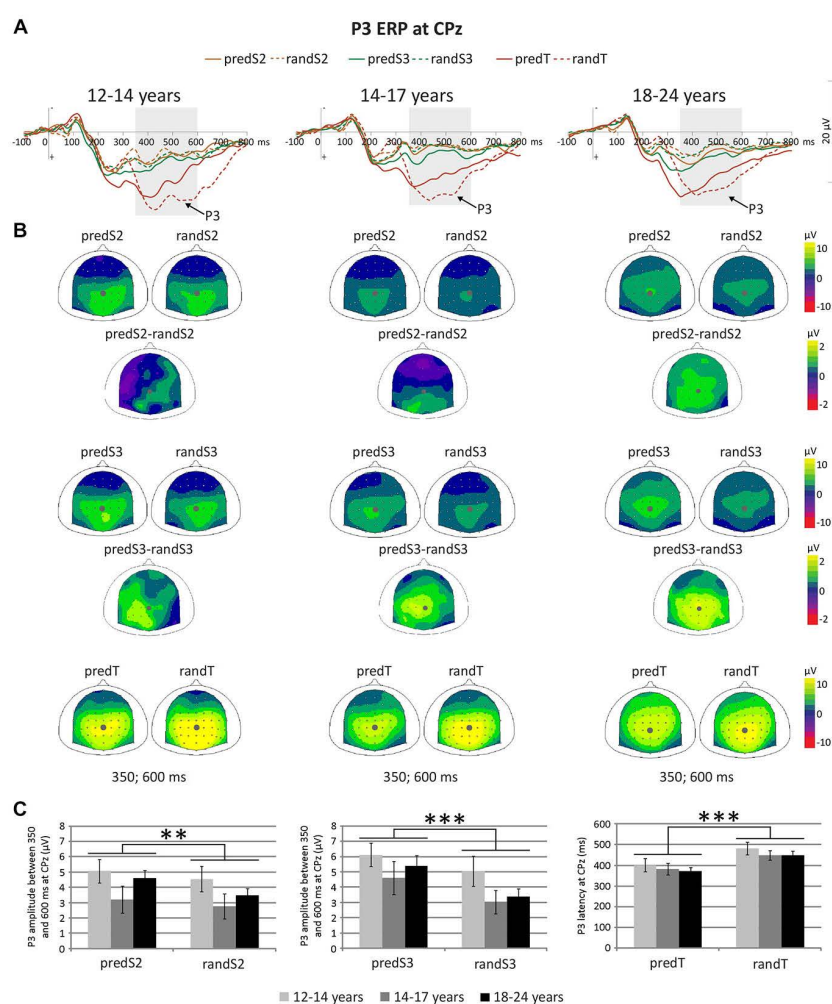


**FIGURE 6 | Predictive processing: P3 ERP.** (A) Grand-average ERP waveforms band-pass filtered between 0.5 and 30 Hz, at the CPz electrode. (B) Scalp topographies (top views) of the mean P3 ERP for each pair of predictive stimulus and its non-predictive analog, and for the difference between predS2 and randS2 and between predS3 and randS3 in the 350–600 ms time-window. The gray dots indicate the position of the CPz electrode. (C) P3 amplitude between 350 and 600 ms in  $\mu V$  at CPz for predS2 and randS2, and for predS3 and randS3. Maximum P3 latency in ms at CPz for predicted and random targets. Error bars: standard errors of mean. Significant differences are indicated by asterisks:  $**p \leq 0.01$ ,  $***p \leq 0.001$ .

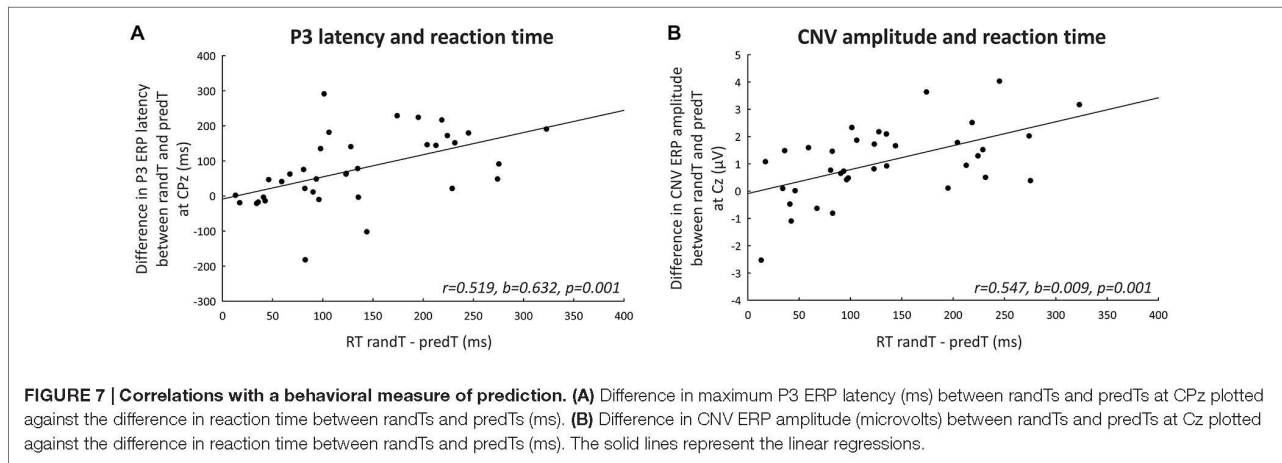
## Maturation of Sustained Attention

We observed improved performance from age 12, with more accurate target detection, better sensitivity and fewer FAs. This pattern of performance decrements in 12–14 year olds, in particular the larger number of omissions, argues for inattention (lapses of sustained attention) rather than for impulsivity.

Previous results on the late maturation of behavioral measures of sustained attention are inconsistent. Using different target detection tasks, reduction in the number of omission and commission (FAs) errors, reduced RT, or improved perceptual sensitivity to targets were found from age 12 to 16 (Greenberg and Waldman, 1993; Conners et al., 2003; Li et al., 2009; McAvinue et al., 2012; Tamnes et al., 2012; Boelema et al., 2014); whereas stable performances were observed in the same age

range by others (Lin et al., 1999; Anderson et al., 2001). Though changes in the behavioral measures of sustained attention are more drastic before age 12 (Greenberg and Waldman, 1993; Lin et al., 1999; Luna et al., 2004; Li et al., 2009); the present findings, in agreement with previous studies (Greenberg and Waldman, 1993; Conners et al., 2003; Li et al., 2009; McAvinue et al., 2012; Tamnes et al., 2012; Boelema et al., 2014), suggest that sustained attention is still immature at age 12.

The present electrophysiological results, showing immature CNV and P3 topographies in early and late adolescents, are consistent with a later maturation of sustained attention. More precisely, our results suggest that attentional preparation indexed by the CNV (Tecce, 1971; Segalowitz and Davies,



2004; Padilla et al., 2013) and allocation of attentional resources reflected by the P3 (Segalowitz and Davies, 2004; Stige et al., 2007) are both immature and involved in the continued development of sustained attention after age 12. ERP results show an increase of the frontal contribution to CNV topography with older age, consistent with Tecce (1971), and an increase of the frontal and a decrease of the parietal contributions to P3 with older age, in agreement with previous studies (Courchesne et al., 1978; Mueller et al., 2008). This frontal shift through adolescence is consistent with the proposal of a move in strategy from a posterior stimulus-driven orienting network to engagement of an anterior top-down attention network (Rubia et al., 2010; Smith et al., 2011; Padilla et al., 2013) and a shift from a reactive to a proactive cognitive control (Andrews-Hanna et al., 2011; Munakata et al., 2012; Chevalier et al., 2014; Lucenet and Blaye, 2014). Importantly, sensitivity to targets increases with frontal ERP contribution, suggesting a link between frontal maturation and sustained attention capacities. Several studies provided compelling evidence for a crucial role of the frontal cortex in attention control (e.g., Knight et al., 1995; Sarter et al., 2001; Corbetta and Shulman, 2002). Immature activation of frontal areas mediating attentional processes through adolescence suggests that improvements in these skills could correspond to anatomical maturation of frontal areas. In fact, concurrent with cognitive development are important brain maturational changes that continue into early adulthood, including myelination, synaptic pruning and dopaminergic innervation of the frontal cortex, enhanced communication between fronto-parietal and fronto-temporal networks, and pubertal hormone changes that can alter brain function or neurotransmitter activity (e.g., Giorgio et al., 2010; Stiles and Jernigan, 2010). These physiological processes can strongly impact on ERP measures and topographies (Travis, 1998; Segalowitz et al., 2010) and could result in the observed ERP maps. Moreover, immature frontal processing could preclude the use of automatic strategies to perform a detection task and make the task harder for the youngest.

Therefore, the present study provides evidence for immature preparatory and resource allocation mechanisms supporting sustained attention in adolescents associated with frontal cortical development.

### Maturation of Predictive Processing

The present findings of a similar benefit in RT with predictive context irrespective of age suggest mature prediction capacities at age 12. This is in agreement with a previous work showing comparable amounts of commission errors in children and teenagers than in adults, in a detection task requiring motor inhibition to predictable non-target stimuli (McAvinue et al., 2012).

Moreover, we found that, irrespective of age, P3 amplitude progressively increases throughout the predictive sequence, i.e., as a function of task relevance and confidence (Sawaki and Katayama, 2006). In agreement with a role of the P3 in context-updating (Donchin and Coles, 1988), the present results support the notion that adolescents are able to extract predictive information from the stimulus train and to update working memory accordingly (Sawaki and Katayama, 2006; Fogelson et al., 2009b; Bidet-Caulet et al., 2012). Moreover, target predictability similarly shortens P3 latency and enhances CNV amplitude to the predicted targets in both adolescents and adults. A shortened P3 latency is ascribed to the shortened duration of stimulus evaluation processing (Kutas et al., 1977; Duncan-Johnson and Kopell, 1981) and an increased CNV response reflects the enhanced recruitment of preparatory mechanisms (Brunia and van Boxtel, 2001), confirming that prediction has been implemented. These predictability effects on the P3 latency and the CNV amplitude to targets correlate with the predictability benefit in reaction time, further supporting the use of P3 and CNV responses as markers of prediction abilities.

The present behavioral and electrophysiological results indicate mature anticipatory mechanisms (such as motor preparation), predictive information encoding/memorization and prediction building/implementation in adolescents at 12 year-old.

## Distinct Maturation Trajectories for Sustained Attention and Prediction

Attention and prediction are tightly entangled processes involved in processing optimization, which both strongly depend on the frontal activity (Corbetta et al., 2008; Bar, 2009; Summerfield and Egner, 2009). However, the present results show distinct brain maturation trajectories for attentive and predictive processing.

On one hand, goal-directed attention has been found to be mediated by a network principally including the lateral frontal cortex and posterior parietal regions (e.g., Corbetta and Shulman, 2002; Kastner and Pinsk, 2004; for reviews). Importantly, sustained attention requires the activation of this network to be maintained during the entire task duration (Sakai and Passingham, 2006). On the other hand, context-based associative predictions would be enabled by a cortical network which includes the medial temporal lobe, the medial parietal cortex and the medial frontal cortex (Bar, 2007, 2009), and also the lateral prefrontal cortex (Barcelo and Knight, 2007; Fogelson et al., 2009a). According to Friston's predictive coding model (Friston, 2005), predictive processing is inherent to all processing levels of the hierarchically organized neural system, where top-down expectations and bottom-up stimulus information are integrated (Rao and Ballard, 1999; Friston, 2005). In the present study, target prediction could result from comparison between the visual input and a memory trace of the predictive sequence embodied in top-down predictions. If the generation of this memory trace most likely requires the activation of the frontal cortex, its maintenance could be achieved at another level of the hierarchy, (e.g., in visual areas).

Therefore, the differences in developmental trajectories for sustained attention and prediction during adolescence, characterized by protracted maturation of the frontal lobes, could be related to a larger and longer recruitment of the frontal cortex when attention is sustained than during simple predictive processing.

A limitation of this study is that the gender distribution is biased towards males in the three subsamples. This study would have also been stronger with larger samples, yet the present results seem quite clear given the rather strong power of the

effects and the large effect sizes obtained (as defined by Cohen, 1992 and Richardson, 2011).

We demonstrated that predictive and attentive processing have different brain developmental trajectories after age 12. The present findings provide evidence for major developmental changes, from late adolescence to early adulthood, in preparatory and resource allocation mechanisms necessary to sustained attention, associated with frontal cortical development. Conversely, young adolescents seem to extract predictive information and use them to generate and implement simple prediction, as well as adults, suggesting mature predictive processing at the age of 12.

These findings raise important issues in the diagnosis and treatment of impairments in adolescents who suffer from neurodevelopmental disorders. The protracted maturation of sustained attention processes during adolescence stresses the importance of continued monitoring of teenagers with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (Klein et al., 2012). The finding of mature prediction abilities in 12 year-olds highlights the importance of early diagnosis and intervention in Autism Spectrum Disorder, associated with difficulties in predictive processing (Gomot and Wicker, 2012).

## Funding

This work was supported by the Fondation Orange (AT), and NINDS grant R37NS21135 (RTK) and the Nielson Corporation. This work was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Université de Lyon, within the program "Investissements d'Avenir" (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR).

## Acknowledgments

We thank all the volunteers for their time and effort spent participating in this study, as well as M. Batty and N. Bruneau for their helpful discussions, and L. Corneau and O. Viaud for their help during EEG recordings.

## References

- Aguera, P. E., Jerbi, K., Caclin, A., and Bertrand, O. (2011). ELAN: a software package for analysis and visualization of MEG, EEG and LFP signals. *Comput. Intell. Neurosci.* 2011:158970. doi: 10.1155/2011/158970
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., and Catroppa, C. (2001). Development of executive functions through late childhood and adolescence in an Australian sample. *Dev. Neuropsychol.* 20, 385–406. doi: 10.1207/s15326942dn2001\_5
- Andrews-Hanna, J. R., Mackiewicz Seghete, K. L., Claus, E. D., Burgess, G. C., Ruzic, L., and Banich, M. T. (2011). Cognitive control in adolescence: neural underpinnings and relation to self-report behaviors. *PLoS One* 6:e21598. doi: 10.1371/journal.pone.0021598
- Bar, M. (2007). The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions. *Trends Cogn. Sci.* 11, 280–289. doi: 10.1016/j.tics.2007.05.005
- Bar, M. (2009). The proactive brain: memory for predictions. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 364, 1235–1243. doi: 10.1098/rstb.2008.0310
- Barcelo, F., and Knight, R. T. (2007). An information-theoretical approach to contextual processing in the human brain: evidence from prefrontal lesions. *Cereb. Cortex* 17, i51–i60. doi: 10.1093/cercor/bhm111
- Becker, D. E., and Shapiro, D. (1980). Directing attention toward stimuli affects the P300 but not the orienting response. *Psychophysiology* 17, 385–389. doi: 10.1111/j.1469-8986.1980.tb00168.x
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., and Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *NeuroImage* 27, 737–752. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.05.020
- Bidet-Caulet, A., Barbe, P. G., Roux, S., Viswanath, H., Barthélémy, C., Bruneau, N., et al. (2012). Dynamics of anticipatory mechanisms during predictive context processing. *Eur. J. Neurosci.* 36, 2996–3004. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08223.x
- Boelma, S. R., Harakeh, Z., Ormel, J., Hartman, C. A., Vollebergh, W. A. M., and van Zandvoort, M. J. E. (2014). Executive functioning shows differential maturation from early to late adolescence: longitudinal findings from a TRAILS study. *Neuropsychology* 28, 177–187. doi: 10.1037/neu0000049

- Braver, T. S. (2012). The variable nature of cognitive control: a dual mechanisms framework. *Trends Cogn. Sci.* 16, 106–113. doi: 10.1016/j.tics.2011.12.010
- Brunia, C. H., and van Boxtel, G. J. (2001). Wait and see. *Int. J. Psychophysiol.* 43, 59–75. doi: 10.1016/S0167-8760(01)00179-9
- Bubic, A., von Cramon, D. Y., and Schubotz, R. I. (2010). Prediction, cognition and the brain. *Front. Hum. Neurosci.* 4:25. doi: 10.3389/fnhum.2010.00025
- Chatham, C. H., Frank, M. J., and Munakata, Y. (2009). Pupillometric and behavioral markers of a developmental shift in the temporal dynamics of cognitive control. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 106, 5529–5533. doi: 10.1073/pnas.0810002106
- Chevalier, N., James, T. D., Wiebe, S. A., Nelson, J. M., and Espy, K. A. (2014). Contribution of reactive and proactive control to children's working memory performance: insight from item recall durations in response sequence planning. *Dev. Psychol.* 50, 1999–2008. doi: 10.1037/a0036644
- Cohen, J. (1992). Statistical power analysis. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 1, 98–101.
- Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., and Klaric, J. (2003). Continuous performance test performance in a normative epidemiological sample. *J. Abnorm. Child Psychol.* 31, 555–562. doi: 10.1023/A:1025457300409
- Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215. doi: 10.1038/nrn755
- Corbetta, M., Patel, G., and Shulman, G. L. (2008). The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 58, 306–324. doi: 10.1016/j.neuron.2008.04.017
- Courchesne, E., Courchesne, R. Y., and Hillyard, S. A. (1978). The effect of stimulus deviation on P3 waves to easily recognized stimuli. *Neuropsychologia* 16, 189–199. doi: 10.1016/0028-3932(78)90106-9
- Donchin, E., and Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav. Brain Sci.* 11, 357–374. doi: 10.1017/s0140525x00058027
- Duncan-Johnson, C. C., and Kopell, B. S. (1981). The stroop effect: brain potentials localize the source of interference. *Science* 214, 938–940. doi: 10.1126/science.7302571
- Edgington, E. S. (1995). *Randomization Tests*. New York: Marcel Dekker.
- Fogelson, N., Shah, M., Bonnet-Brilhault, F., and Knight, R. T. (2010). Electrophysiological evidence for aging effects on local contextual processing. *Cortex* 46, 498–506. doi: 10.1016/j.cortex.2009.05.007
- Fogelson, N., Shah, M., Scabini, D., and Knight, R. T. (2009a). Prefrontal cortex is critical for contextual processing: evidence from brain lesions. *Brain* 132, 3002–3010. doi: 10.1093/brain/awp230
- Fogelson, N., Wang, X., Lewis, J., Kishiyama, M., Ding, M., and Knight, R. (2009b). Multi-modal effects of local context on target detection: evidence from P3b. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 1680–1692. doi: 10.1162/jocn.2009.21071
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 360, 815–836. doi: 10.1098/rstb.2005.1622
- Giorgio, A., Watkins, K. E., Chadwick, M., James, S., Winmill, L., Douaud, G., et al. (2010). Longitudinal changes in grey and white matter during adolescence. *NeuroImage* 49, 94–103. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.08.003
- Gomot, M., and Wicker, B. (2012). A challenging, unpredictable world for people with autism spectrum disorder. *Int. J. Psychophysiol.* 83, 240–247. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.09.017
- Greenberg, L. M., and Waldman, I. D. (1993). Developmental normative data on the test of variables of attention (T.O.V.A. TM). *J. Child Psychol. Psychiatry* 34, 1019–1030. doi: 10.1111/j.1469-7610.1993.tb01105.x
- Hämmerer, D., Li, S.-C., Müller, V., and Lindenberger, U. (2010). An electrophysiological study of response conflict processing across the lifespan: assessing the roles of conflict monitoring, cue utilization, response anticipation and response suppression. *Neuropsychologia* 48, 3305–3316. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.014
- Huttenlocher, P. R., and Dabholkar, A. S. (1997). Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J. Comp. Neurol.* 387, 167–178. doi: 10.1002/(sici)1096-9861(19971020)387:2<167::aid-cne1>3.0.co;2-z
- Johnson, R. Jr. (1986). A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 23, 367–384. doi: 10.1111/j.1469-8986.1986.tb00649.x
- Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain Res.* 1097, 181–193. doi: 10.1016/j.brainres.2006.04.064
- Kanaka, N., Matsuda, T., Tomimoto, Y., Noda, Y., Matsushima, E., Matsuura, M., et al. (2008). Measurement of development of cognitive and attention functions in children using continuous performance test. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 62, 135–141. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01746.x
- Kastner, S., and Pinsk, M. A. (2004). Visual attention as a multilevel selection process. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 4, 483–500. doi: 10.3758/cabn.4.4.483
- Klein, R. G., Mannuzza, S., Olazagasti, M. A. R., Roizen, E., Hutchison, J. A., Lashua, E. C., et al. (2012). Clinical and functional outcome of childhood attention-deficit/hyperactivity disorder 33 years later. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 1295–1303. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2012.271
- Knight, R. T., Grabowecy, M. F., and Scabini, D. (1995). "Role of human prefrontal cortex in attention control," in *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe Advances in Neurology*, (Vol. 66), eds H. H., Jasper, S. Riggio, and P. S., Goldman-Rakic (New York, NY, US: Raven Press), 21–36.
- Kropp, P., Linstead, U., Niederberger, U., and Gerber, W. (2001). Contingent negative variation and attentional performance in humans. *Neurol. Res.* 23, 647–650. doi: 10.1179/016164101101198956
- Kutas, M., McCarthy, G., and Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science* 197, 792–795. doi: 10.1126/science.887923
- Li, S.-C., Hämmerer, D., Müller, V., Hommel, B., and Lindenberger, U. (2009). Lifespan development of stimulus-response conflict cost: similarities and differences between maturation and senescence. *Psychol. Res.* 73, 777–785. doi: 10.1007/s00426-008-0190-2
- Lin, C. C. H., Hsiao, C. K., and Chen, W. J. (1999). Development of sustained attention assessed using the continuous performance test among children 6–15 years of age. *J. Abnorm. Child Psychol.* 27, 403–412. doi: 10.1023/A:1021932119311
- Lucent, J., and Blaye, A. (2014). Age-related changes in the temporal dynamics of executive control: a study in 5- and 6-year-old children. *Front. Psychol.* 5:831. doi: 10.3389/fpsyg.2014.00831
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., and Sweeney, J. A. (2004). Maturation of cognitive processes from late childhood to adulthood. *Child Dev.* 75, 1357–1372. doi: 10.1111/j.1467-8624.2004.00745.x
- McAvinue, L. P., Habekost, T., Johnson, K. A., Kyllingsbæk, S., Vangkilde, S., Bundesen, C., et al. (2012). Sustained attention, attentional selectivity and attentional capacity across the lifespan. *Atten. Percept. Psychophys.* 74, 1570–1582. doi: 10.3758/s13414-012-0352-6
- McCarthy, G., and Wood, C. C. (1985). Scalp distributions of event-related potentials: an ambiguity associated with analysis of variance models. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 62, 203–208. doi: 10.1016/0168-5597(85)90015-2
- Mueller, V., Brehmer, Y., von Oertzen, T., Li, S.-C., and Lindenberger, U. (2008). Electrophysiological correlates of selective attention: a lifespan comparison. *BMC Neurosci.* 9:18. doi: 10.1186/1471-2202-9-18
- Munakata, Y., Snyder, H. R., and Chatham, C. H. (2012). Developing cognitive control: three key transitions. *Curr. Dir. Psychol. Sci.* 21, 71–77. doi: 10.1177/0963721412436807
- Padilla, M. L., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Baker, F. C., and Colrain, I. M. (2013). Dissociation of preparatory attention and response monitoring maturation during adolescence. *Clin. Neurophysiol.* 125, 962–970. doi: 10.1016/j.clinph.2013.10.012
- Peltz, C. B., Gratton, G., and Fabiani, M. (2011). Age-related changes in electrophysiological and neuropsychological indices of working memory, attention control and cognitive flexibility. *Front. Psychol.* 2:190. doi: 10.3389/fpsyg.2011.00190
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., and Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 72, 184–187. doi: 10.1016/0013-4694(89)90180-6
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin. Neurophysiol.* 118, 2128–2148. doi: 10.1016/j.clinph.2007.04.019
- Rao, R. P. N., and Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nat. Neurosci.* 2, 79–87. doi: 10.1038/4580
- Richardson, J. T. E. (2011). Eta squared and partial eta squared as measures of effect size in educational research. *Educ. Res. Rev.* 6, 135–147. doi: 10.1016/j.edurev.2010.12.001

- Rubia, K., Hyde, Z., Halari, R., Giampietro, V., and Smith, A. (2010). Effects of age and sex on developmental neural networks of visual-spatial attention allocation. *NeuroImage* 51, 817–827. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.02.058
- Rueda, M. R., and Posner, M. I. (2013). "Development of attention networks," in *The Oxford Handbook of Developmental Psychology*, (Vol. 1), ed. Philip David Zelazo, (New York: Oxford University Press), 683–705.
- Sakai, K., and Passingham, R. E. (2006). Prefrontal set activity predicts rule-specific neural processing during subsequent cognitive performance. *J. Neurosci.* 26, 1211–1218. doi: 10.1523/jneurosci.3887-05.2006
- Sangal, R. B., Sangal, J. M., and Belisle, C. (1998). P300 latency and age: a quadratic regression explains their relationship from age 5 to 85. *Clin. Electroencephalogr.* 29, 1–6. doi: 10.1177/155005949802900105
- Sarter, M., Givens, B., and Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 35, 146–160. doi: 10.1016/s0165-0173(01)00044-3
- Sawaki, R., and Katayama, J. (2006). Stimulus context determines whether non-target stimuli are processed as task-relevant or distractor information. *Clin. Neurophysiol.* 117, 2532–2539. doi: 10.1016/j.clinph.2006.06.755
- Segalowitz, S. J., and Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. *Brain Cogn.* 55, 116–133. doi: 10.1016/s0278-2626(03)00283-5
- Segalowitz, S. J., Dywan, J., and Unsal, A. (1997). Attentional factors in response time variability after traumatic brain injury: an ERP study. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 3, 95–107.
- Segalowitz, S. J., Santesso, D. L., and Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain Cogn.* 72, 86–100. doi: 10.1016/j.bandc.2009.10.003
- Smith, A. B., Halari, R., Giampietro, V., Brammer, M., and Rubia, K. (2011). Developmental effects of reward on sustained attention networks. *NeuroImage* 56, 1693–1704. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.01.072
- Stige, S., Fjell, A. M., Smith, L., Lindgren, M., and Walhovd, K. B. (2007). The development of visual P3a and P3b. *Dev. Neuropsychol.* 32, 563–584. doi: 10.1080/87565640701361096
- Stiles, J., and Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychol. Rev.* 20, 327–348. doi: 10.1007/s11065-010-9148-4
- Summerfield, C., and Egner, T. (2009). Expectation (and attention) in visual cognition. *Trends Cogn. Sci.* 13, 403–409. doi: 10.1016/j.tics.2009.06.003
- Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Østby, Y., and Walhovd, K. B. (2012). Becoming consistent: developmental reductions in intraindividual variability in reaction time are related to white matter integrity. *J. Neurosci.* 32, 972–982. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4779-11.2012
- Tau, G. Z., and Peterson, B. S. (2009). Normal development of brain circuits. *Neuropsychopharmacology* 35, 147–168. doi: 10.1038/npp.2009.115
- Tecce, J. J. (1971). Contingent negative variation and individual differences. A new approach in brain research. *Arch. Gen. Psychiatry* 24, 1–16. doi: 10.1001/archpsyc.1971.01750070003001
- Timsit-Berthier, M., and Hausmann, J. (1972). [Study of the CNV and of the phenomenon of motor preparation in 5–15-year-old children]. *Rev. Electroencephalogr. Neurophysiol. Clin.* 2, 124–136.
- Travis, F. (1998). Cortical and cognitive development in 4th, 8th and 12th grade students: the contribution of speed of processing and executive functioning to cognitive development. *Biol. Psychol.* 48, 37–56. doi: 10.1016/s0301-0511(98)00005-2
- Yakovlev, P. A., and Lecours, I. R. (1967). "The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain," in *Regional Development of the Brain in Early Life*, ed. A. Minkowski (Oxford: Blackwell), 3–70.

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

Copyright © 2015 Thillay, Roux, Gissot, Carteau-Martin, Knight, Bonnet-Brilhault and Bidet-Caulet. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution and reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## 4. Résultats complémentaires

### 4.1. Aspects méthodologiques

Les analyses topographiques des réponses évoquées n'ont pas seulement été réalisées en cartes de potentiels mais également en cartes de densité de courant ou *scalp current density* (SCD, voir page 86). Ces cartes permettent de faciliter la localisation visuelle des générateurs intracérébraux. L'analyse des SCD a été réalisée afin de mieux comprendre les effets de topographie des composantes CNV et P3 observées en réponse aux standards avec l'âge, décrit dans l'article précédent. Cette analyse n'a pas été réalisée sur les composantes observées en réponse aux randT en raison de la plus grande sensibilité des SCD au bruit et au moins grand nombre d'essais en randT par rapport aux standards (randS1, randS2 et randS3 moyennés). Plus précisément, les valeurs SCD de la CNV et de la P3 aux standards ont été extraites dans les fenêtres -150-0 et 350-600 ms respectivement, au niveau de deux groupes d'électrodes (un groupe frontal gauche : F1-F3-FC1-FC3 et un groupe frontal droit : F2-F4-FC2-FC4). Des ANOVAs ont été réalisées sur ces valeurs en prenant le groupe d'âge comme facteur inter-sujet. De la même manière que pour les mesures de PE, les relations entre les mesures comportementales et les valeurs SCD ont été évaluées à l'aide d'analyses de corrélation de Pearson.

### 4.2. Résultats

Les cartes de SCD de la CNV avant les standards montrent une configuration complexe des générateurs impliqués avec notamment des sources bilatérales au niveau des électrodes frontales (Figure 29). Un effet principal du groupe d'âge est mis en évidence au niveau de la source frontale droite ( $F(2,33)=8.87, p=0.001$ ) et une tendance est retrouvée au niveau frontal gauche ( $F(2,33)=3.01, p=0.063$ ). L'amplitude de la source frontale droite diminue avec l'âge ( $r=-0.475, b=-0.033, p=0.003$  ; Figure 30). De plus, la diminution de l'amplitude de la source frontale droite est corrélée avec une augmentation de l'amplitude des PE au niveau frontal ( $r=0.709, b=0.288, p<0.001$ ).

L'amplitude de la CNV au niveau frontal augmente (devient plus négative) avec l'âge alors que les valeurs SCD de la CNV aux standards diminuent (deviennent moins positive) au niveau frontal droit.

Les cartes de SCD de la P3 en réponse aux standards montrent également une configuration complexe des générateurs, similaire à celle observée pour la CNV mais de polarité opposée (Figure 29). Un effet principal du groupe d'âge est mis en évidence au niveau de la source frontale droite ( $F(2,33)=11.03, p<0.001$ ) et une tendance est retrouvée au niveau frontal gauche ( $F(2,33)=2.79, p=0.076$ ). L'amplitude de la source frontale droite diminue avec l'âge ( $r=0.519, b=0.083, p=0.001$  ; Figure 30). De plus, la diminution de l'amplitude de la source frontale droite est corrélée avec une augmentation de l'amplitude des PE au niveau frontal ( $r=0.584, b=0.101, p<0.001$ ).

La composante P3 des PE au niveau frontal augmente avec l'âge alors que les valeurs SCD de la P3 aux standards diminuent (deviennent moins négatives) au niveau frontal droit.

La corrélation entre l'indice  $d'$  et les valeurs SCD de la CNV au niveau du groupe d'électrodes frontales droites n'est pas significative ( $p=0.098$ ). La corrélation entre les valeurs SCD de la P3 au niveau du groupe d'électrodes frontales droites et l'indice  $d'$  atteint la

significativité ( $p=0.017$ ) mais ne se maintient pas après la suppression d'une valeur aberrante ( $p=0.117$ ).

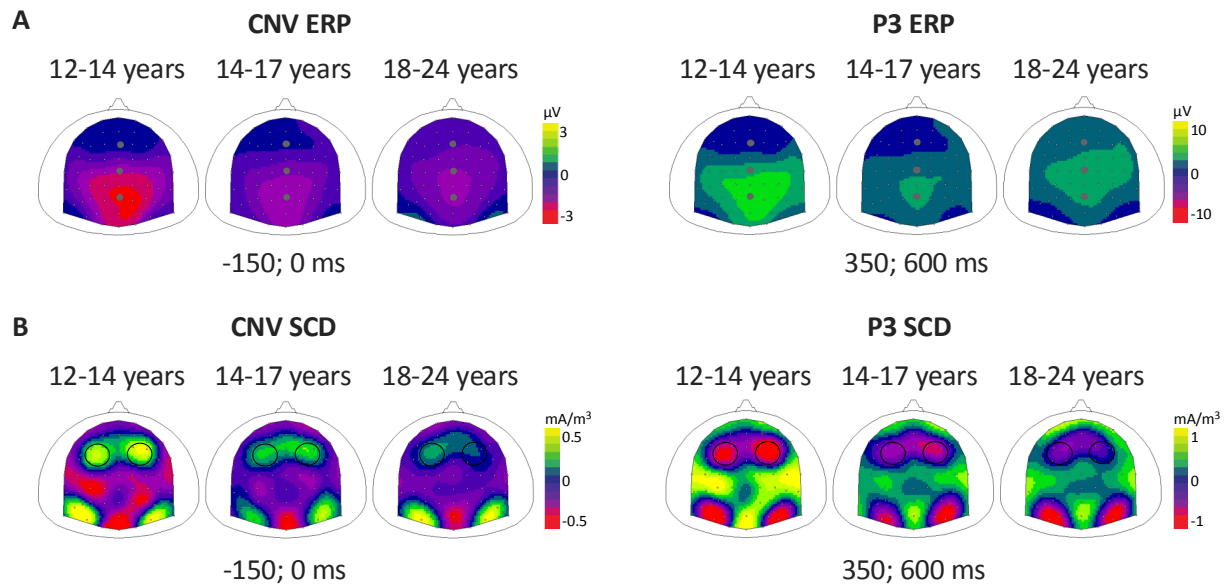


Figure 29 : Maturation des processus attentionnels au cours de l'adolescence. (A) Cartes des potentiels moyens (CNV et P3) obtenus en réponse aux standards dans les fenêtres -150-0 et 350-600 ms respectivement. Les points gris indiquent la position des électrodes Fz, Cz et Pz. (B) Cartes de densité de courant (SCD) des valeurs moyennes aux standards dans les fenêtres -150-0 et 350-600 ms respectivement. Les cercles noirs indiquent les groupes d'électrodes frontales droites et gauches pris en compte pour les analyses.

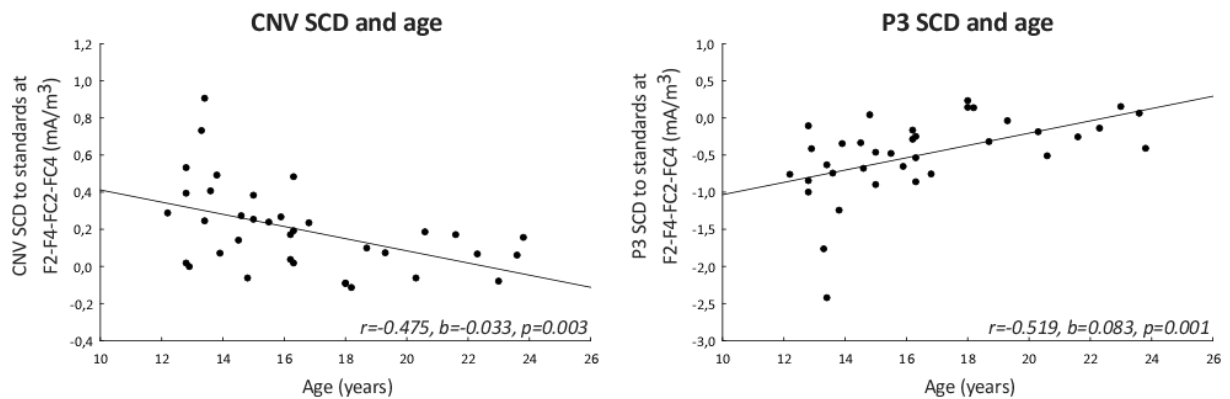


Figure 30 : Maturation des processus attentionnels à l'adolescence. Valeur SCD de la CNV et de la P3 aux standards au niveau frontal droit en fonction de l'âge.

### 4.3. Discussion

Comme cela est décrit dans l'article page 103, les résultats électrophysiologiques en PE montrent une topographie immature de la CNV et de la P3 chez les adolescents, suggérant la poursuite de la maturation de l'attention soutenue jusqu'à l'âge adulte. Plus précisément, les résultats en PE montrent une bascule frontale de la topographie de la CNV et de la P3 avec l'âge, en accord avec de précédentes études (E. Courchesne, Courchesne, & Hillyard, 1978; Mueller, Brehmer, Oertzen, Li, & Lindenberger, 2008; Padilla et al., 2013; Tecce, 1971).

Cependant, les cartes de SCD révèlent des activations frontales bilatérales plus importantes chez les adolescents que chez les adultes, en accord avec l'étude de Bender et al. (2005).

Les études développementales en IRMf présentent des résultats discordants avec une diminution de l'activité cérébrale au niveau du gyrus frontal inférieur chez des adolescents pendant des tâches attentionnelles (Rubia et al., 2010; Smith et al., 2011) ou une augmentation des activations au niveau du PFC dorso-latéral chez des enfants (Katya Rubia, Hyde, Halari, Giampietro, & Smith, 2010; Smith, Halari, Giampietro, Brammer, & Rubia, 2011) et adolescents (B. Luna et al., 2001) réalisant des tâches d'inhibition ou d'attention sélective, par rapport à des adultes.

La diminution en frontal des PE chez les adolescents est liée à une activation frontale plus importante (visible en SCD et de polarité opposée). En effet, les cartes de potentiels laissent deviner des activités frontales de polarité opposée, suggérant des activités frontales superposées. Ces résultats suggèrent un traitement différent au niveau frontal chez les adolescents disparaissant avec l'âge et permettant ainsi la mise en place de la configuration frontale adulte. Par conséquent, l'amplitude des PE au niveau frontal résulterait de l'équilibre entre la composante frontale des adolescents (qui diminue avec l'âge) et la réponse adulte (qui augmente avec l'âge). Cette interprétation est cohérente avec la corrélation entre la composante frontale en SCD et l'amplitude des PE au niveau frontal. Cependant, la sensibilité aux cibles (reflétée par l'indice  $d'$ ) n'est pas corrélée avec la composante frontale en SCD et augmente uniquement avec l'amplitude des PE au niveau frontal.

Selon certains auteurs, les connexions synaptiques dans le cortex frontal généreraient un faible rapport signal/bruit en raison d'un excès de synapses avant la puberté, ce qui rendrait les performances cognitives moins efficaces (McGivern, Andersen, Byrd, Mutter, & Reilly, 2002). Par conséquent, la soudaine prolifération des synapses au moment de la puberté entraînerait une perturbation des performances cognitives. L'excès de synapse ne se transformerait alors qu'après la puberté en un réseau spécialisé et efficace qui expliquerait l'amélioration des performances. Nos résultats indiquant une activation frontale plus importante chez les adolescents pourrait donc s'expliquer par un excès synaptique, en lien avec la prolifération synaptique survenant à la puberté. Par la suite, les processus d'élagage synaptique et de myélinisation auraient pour effet de diminuer les activations au niveau frontal chez l'adulte. Les activations frontales plus importantes chez les adolescents pourraient également refléter la mise en place de stratégies compensatoires dans le but de contrebalancer le manque d'efficacité du cerveau pour intégrer les fonctions exécutives.

De manière complémentaire, les résultats issus des analyses SCD confirment l'immaturation des capacités d'attention soutenue à l'adolescence, en lien avec la maturation frontale. Plus précisément, ces résultats montrent que les mécanismes de préparation et d'allocation de ressources attentionnelles nécessaires à l'attention soutenue sont qualitativement différents chez les adolescents.

## 5. Synthèse

### **Sustained attention and Prediction: distinct brain maturation trajectories during adolescence.**

*Publié dans Frontiers in Human Neuroscience.*

#### **Objectifs :**

Etude des trajectoires développementales, au cours de l'adolescence, de l'attention soutenue et de la prédiction, à l'aide d'indices comportementaux et de marqueurs électrophysiologiques.

#### **Matériel et méthodes :**

Enregistrements EEG chez 36 participants âgés de 12 à 24 ans répartis en trois classe d'âge (12-14, 14-17 et 18-24) au cours d'une tâche de détection d'une cible visuelle de prédictibilité variable, nécessitant le maintien de l'attention pendant plusieurs minutes.

#### **Principaux résultats :**

Amélioration des performances d'attention soutenue (taux de détection, fausses alarmes et sensibilité à la cible) et bascule frontale des topographies en potentiels de la CNV et de la P3 au cours de l'adolescence.

Aucun effet du groupe d'âge observé sur le traitement prédictif : extraction des informations prédictives (augmentation de l'amplitude de la P3), activation des mécanismes de préparation (augmentation de l'amplitude de la CNV) au cours de la séquence prédictive et implémentation de la prédiction de manière efficace (réduction de la latence de la P3 et du temps de réaction à la cible prédictible) chez l'ensemble des sujets.

#### **Discussion :**

Trajectoires développementales différentes de l'attention soutenue et de la prédiction. Extraction et utilisation de l'information prédictive pour générer et implémenter des prédictions de manière aussi efficiente dès 12 ans.

Poursuite de la maturation de l'attention soutenue après 12 ans, en lien avec la maturation du cortex frontal.

# Chapitre 3 : Mécanismes neurophysiologiques de traitement d'un contexte visuel prédictif chez le jeune adulte avec autisme

Ce travail a été valorisé par un article scientifique "Atypical brain mechanisms of prediction according to uncertainty in autism" actuellement en revue dans *Cerebral Cortex*.

## 1. Introduction

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des difficultés de communication et d'interaction sociales associés à des comportements et intérêts restreints et répétitifs. Les observations cliniques de personnes avec autisme montrent qu'elles peuvent se sentir stressées ou anxieuses si des changements imprévus se produisent dans leur environnement. Ces manifestations cliniques dans l'autisme seraient la conséquence d'un dysfonctionnement dans la capacité à prévoir les événements dans des contextes incertains.

Ce projet de recherche vise à étudier le traitement prédictif et son interaction avec le niveau d'incertitude du contexte chez des adultes avec autisme. A l'aide d'enregistrements EEG effectués chez 12 adultes avec autisme sans déficience intellectuelle et chez 12 sujets contrôles, nous avons caractérisé l'influence d'un contexte certain à 100% ainsi que d'un contexte incertain sur des indices comportementaux et des marqueurs électrophysiologiques du traitement prédictif dans une tâche de détection d'une cible visuelle.

## 2. Matériels et Méthodes

Cette partie a pour but de détailler certains points méthodologiques de l'article.

Douze adultes avec autisme sans déficience intellectuelle (10 hommes et 2 femmes, un gaucher) âgés de 18 à 27 ans (moyenne  $\pm$  erreur standard à la moyenne = 21 ans, 4 mois  $\pm$  10 mois) ont été recrutés au sein du Centre Universitaire de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours. Ces adultes avec autisme ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) à l'aide des entretiens standardisés ADI-R (C. Lord et al., 1994) et/ou ADOS-G (Catherine Lord et al., 2000). Les niveaux de développement ont été évalués au moyen du WISC-IV ou de la WAIS-III en fonction de l'âge et du niveau de développement des sujets (Wechsler, 1997, 2005). Le QIT est en moyenne de  $101 \pm 5$ , le QInV est de  $100 \pm 3$  et le QInV de  $104 \pm 7$ .

Six des douze adultes avec autisme prenaient un traitement médicamenteux à visée de régulation émotionnelle et anxieuse.

Douze adultes (10 hommes, 2 femmes, un gaucher) âgés de 18 à 27 ans (21 ans, 7 mois  $\pm$  11 mois) ont été recrutés de manière à constituer un groupe contrôle, appariés en âge, sexe et latéralité avec le groupe d'adultes avec autisme.

Cette étude s'intéresse aux marqueurs électrophysiologiques du traitement prédictif à partir de l'analyse des PE mais également des activités oscillatoires. Plus précisément, nous nous sommes focalisés sur l'étude de la bande de fréquence alpha, les oscillations dans la bande bêta étant trop bruitées.

Toutes les données relatives à cette étude sont détaillées dans l'article ci-dessous.

### 3. Article 2

## **Atypical brain mechanisms of prediction according to uncertainty in autism.**

Alix Thillay<sup>1</sup>, Mathieu Lemaire<sup>1 2</sup>, Sylvie Roux<sup>1</sup>, Emmanuelle Houy-Durand<sup>1 2</sup>, Catherine Barthélémy<sup>1 2</sup>, Robert T. Knight<sup>3</sup>, Aurélie Bidet-Caulet<sup>4</sup>, Frédérique Bonnet-Brilhault<sup>1 2</sup>.

1 UMR Inserm U930, Université François-Rabelais de Tours, France.

2 Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, CHRU de Tours, France.

3 Helen Wills Neuroscience Institute and the Department of Psychology, University of California, Berkeley, CA, USA.

4 Inserm, U1028, CNRS UMRS5292, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon, France.

Corresponding author: Alix Thillay, UMR Inserm U930, Equipe 1, Centre Universitaire de Pédopsychiatrie, CHRU de Tours, 2, bd Tonnellé, 37044 TOURS Cedex 9, France.

Phone: +33234389435

Running title: Prediction processes in autism.

### **Abstract**

Resistance to change is often reported in autism and may arise from an inability to predict events in uncertain contexts.

Using EEG recorded in 12 adults with autism and age-matched controls, we characterized the influence of a certain context or an uncertain context on behavior and electrophysiological markers of predictive processing in a visual target detection task.

During an uncertain context, adults with autism had faster reaction time, enhanced CNV to all random stimuli, and earlier N2 to targets, indexing enhanced preparation and faster information processing compared to controls.

During a certain context, both controls and adults with autism presented an increased P3 amplitude to predictive stimuli, an enhanced CNV amplitude preceding predictable targets, and a reduced target-P3 latency, suggesting efficient extraction of predictive information to generate predictions. However, adults with autism displayed a failure to decrease mu power during motor preparation accompanied by a reduced benefit in reaction times to predictable targets.

The data reveal that patients with autism over-anticipate stimuli occurring in an uncertain context, in accord with their sense of being overwhelmed by incoming information. These results suggest that adults with autism cannot flexibly modulate cortical activity according to changing levels of uncertainty.

Keywords: autism, prediction, uncertainty, ERP, alpha oscillations.

## Introduction

Autism Spectrum Disorder (ASD) is a pervasive neurodevelopmental disorder characterized by difficulties in social communication and interaction, associated with restricted, repetitive patterns of behavior, interests, or activities (American Psychiatric Association 2013). Clinical reports of individual with ASD show that they react in an unusual way to change occurring in their environment. More precisely, individuals with ASD may feel stressed and anxious if unpredictable changes occur in their surroundings. This insistence on sameness is a fundamental feature of ASD and is incorporated into diagnostic criteria. This failure to adapt to contextual changes in the environment is a treatment-resistant symptom and prevents the individual from adapting (Gabriels et al. 2005). This trait may include extreme distress to small environmental changes, difficulties with transitions, rigid thinking patterns, and over-reliance on routines and rituals (Leekam et al. 2011). Interestingly, insistence on sameness shares features with the intolerance of uncertainty observed in non-ASD individuals (i.e. generalised anxiety disorder), with its associated avoidance of unexpected changes and the wish to make life as predictable as possible (Boulter et al. 2014). Such a crucial need for predictability in individuals with ASD might arise from a dysfunction in the ability to predict events especially in an ever-changing world.

Several predictive impairment hypotheses in ASD have been proposed (Gomot and Wicker 2012; Pellicano and Burr 2012; Palmer et al. 2013; Lawson et al. 2014; Van de Cruys et al. 2014), in an attempt to provide a unifying explanation of the reported clinical features. Pathological restricted and repetitive behaviours and interests, rituals and routines could represent attempts to regulate uncertainty by imposing sameness and order (Gomot and Wicker 2012; Pellicano and Burr 2012; Lawson et al. 2014). In addition, social-communication impairments in ASD could be the consequence of difficulties in adapting quickly to the unpredictable social world (“Decision-Making in a Changing World” n.d.; Gomot and Wicker 2012; Lawson et al. 2014; Van de Cruys et al. 2014). However, to our knowledge, no study has investigated the brain mechanisms of predictive processing in adults with ASD.

Predictive coding formulations of perception propose that expectations in higher brain areas generate top-down predictions that meet bottom-up stimulus signals in lower hierarchical areas (e. g. (Friston 2005). Continuous predictive activity (Bar 2009) facilitates perception based on (top-down) prior knowledge or beliefs to predict future behaviour. This capacity is essential to efficiently adapt behaviors in an ever-changing world (Bubic 2010). Predictive processing comprises several processes such as the generation of prediction based on encoding of predictive information, and the implementation of prediction via the deployment of both attentional and motor preparatory mechanisms resulting in facilitated processing of upcoming events and optimized behaviors. In a previous study (Bidet-Caulet et al., 2012), we defined electrophysiological (EEG) markers of these different stages in typically developing adults in an oddball paradigm manipulating target predictability (Fogelson et al. 2009).

While the encoding of explicit predictive non-social cues has not been examined in ASD, some electrophysiological studies have addressed both attentional and motor preparatory mechanisms (Strandburg et al. 1993; Tye et al. 2013). These studies have found inconsistent findings, with evidence for atypical preparation in 8-13 year old children (Tye et al. 2013) or for a preserved preparation in adults with ASD without intellectual disability (Strandburg et al. 1993). However, these studies do not dissociate attentional from motor preparation. Notably, reduced motor anticipation has been clinically reported in ASD since the Kanner initial case reports (Kanner 1943) and recently from a retrospective study (Brisson et al. 2012). Electromyographic and electrophysiological studies found substantial anticipation

difficulties, reinforcing these clinical observations (Schmitz et al. 2003; Martineau et al. 2004; Cattaneo et al. 2007).

The aim of the present study was to investigate brain mechanisms involved in predictive processing and its interaction with context uncertainty in adults with ASD. Using EEG recorded in 12 adults with ASD, we characterized the influence of a certain or an uncertain context on behavior and electrophysiological markers of predictive processing in a target detection task. We identified and quantified the processing stages that may be affected: extraction of predictive information required to generate prediction, attentional preparation mechanisms and motor function corresponding to the behavioral implementation of prediction.

## **Materials and methods**

### ***Subjects***

Twelve adults with ASD without intellectual disability (10 males and 2 females, 1 left-handed), aged from 18 to 27 years (mean  $\pm$  Standard Error of the Mean = 21 years, 4 months  $\pm$  10 months) were recruited from the Child Psychiatry Department specialised in autism, University Hospital of Tours, France. They were diagnosed by expert clinicians according to DSM-IV-TR criteria (American Psychiatric Association 2000) and using the Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic (ADOS-G; Lord et al. 2000) and/or the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R; Lord et al. 1994). Intelligence quotients (IQ) were assessed by the Wechsler intelligence scales according to the subjects' ages and developmental levels (Wechsler 1997, 2005). Intelligence scales provided overall intellectual (mean  $\pm$  SEM = 101  $\pm$  5), verbal (mean  $\pm$  SEM = 100  $\pm$  3) and performance quotients (mean  $\pm$  SEM = 104  $\pm$  7).

Twelve healthy volunteers (mean  $\pm$  SEM = 21 years, 7 months  $\pm$  11 months; 10 males and 2 females, 1 left-handed) also participated in the study as control (CTRL) subjects. None of these healthy adults had a previous history of psychiatric or neurological problems and they were not taking any drug. The two groups were matched in age, gender and handedness. Two subtests (block design and matrix reasoning) of Wechsler intelligence scales were used in both CTRL and adults with ASD. Block design standard scores ranged from 1 to 16 (ASD: 10.8  $\pm$  1.2; CTRL: 11.8  $\pm$  0.8), and matrix reasoning standard scores ranged from 6 to 14 (ASD: 10.1  $\pm$  0.8; CTRL: 10.7  $\pm$  0.4). No significant differences between groups was found on the standard scores obtained from these 2 subtests using randomization tests ( $p > 0.45$ ).

All participants had normal or corrected-to-normal vision. The local ethical committee board (Comité de Protection des Personnes de Tours Ouest-1, France) approved the protocol. Written informed consent was obtained from all participants.

### ***Stimuli and tasks***

Subjects sat in a chair in a sound-attenuated room, 94 cm in front of a 19-inch PC screen. The experimenters and computers delivering the visual stimuli and recording the EEG were located in a separate room. We used a paradigm designed to investigate predictive context processing adopted from Fogelson (2009). Stimuli were presented centrally on a computer screen and subtended 3° of visual angle (Fig. 1).

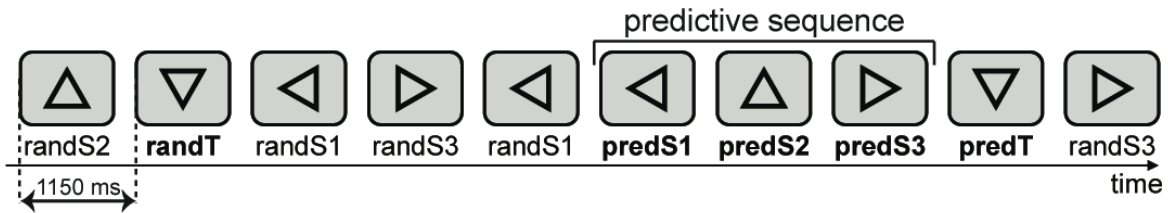


Fig. 1. Stimuli. A sequence of triangles was centrally presented on a screen. A target could be a random target (randT) preceded by a non-informative context (random sequence of stimuli) or a predictable target (predT) preceded by an informative context, i.e. a three-stimulus predictive sequence (leftward-, upward- and rightward-facing triangles). Triangles of the predictive sequence are labeled as predS1, predS2 and predS3 stimuli, whereas the corresponding triangles outside the predictive sequence are labeled as randS1, randS2 and randS3, for leftward-, upward- and rightward-facing triangles, respectively.

Stimuli consisted of 15% of targets (downward-facing triangle) and 85% of equal amounts of three types of standards: triangles facing left, upward, or right. A target could be a random target (randT) preceded by a non-informative context (random sequence of stimuli) or a predictable target (predT) preceded by an informative context, i.e. a three-stimulus predictive sequence (leftward-, upward- and rightward-facing triangles). Triangles of the predictive sequence are labelled as predS1, predS2 and predS3 stimuli, whereas the corresponding triangles outside the predictive sequence are labelled as randS1, randS2 and randS3, for leftward-, upward- and rightward-facing triangles, respectively. Participants were instructed to press a button with the dominant-hand index finger in response to target stimuli (downward-facing triangles) and to look for the predictive sequence. Before the recording began, subjects performed a first training session to ensure they were able to detect the target accurately. In a second training session, subjects were introduced to the predictive sequence and were aware that it would be 100% predictive of a target, but that targets would also appear randomly throughout the block. Especially for the adults with ASD, training sessions were repeated as many times as necessary to ensure full understanding of the instructions.

In each block (approximately 2.3 min long), a total of 127 stimuli (11 randTs, 28 randS1, 28 randS2, 28 randS3, 8 predTs, 8 predS1, 8 predS2, and 8 predS3) were presented each for 150 ms with an inter-stimulus interval of 1 s. 17 subjects performed 15 blocks, one subject performed 12 blocks, 2 subjects performed 10 blocks, and 4 subjects performed 4 to 8 blocks due to fatigue. The stimulus presentation and response recordings were controlled using Presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA).

### ***Electroencephalography recording***

EEG was recorded from 64 electrodes using ActiveTwo system (Biosemi, The Netherlands). Vertical eye movements were monitored using electrodes placed above and below the left eye. The signal was recorded with a sampling frequency of 512 Hz and filtered at 0–104 Hz. Data were re-referenced offline to the average potential of the two earlobe electrodes.

### ***Electroencephalography data analysis***

EEG analyses were based on results from a previous study (Bidet-Caulet et al. 2012). They were performed on standard and target visual stimuli embedded or not embedded in the predictive sequence. We excluded from further analysis: trials corresponding to standards

after a target, standards before or after a button press, a randS2 standard preceded by a randS1 standard but not followed by a randS3 standard (as it is a potential predS2 standard), missed targets, and targets preceded by less than three standards. Eye-movement artifacts were detected using independent component analysis (ICA) and were selectively removed via the inverse ICA transformation. Only 1 or 2 independent components were removed in each subject to clean the data. In five subjects, the flat or excessively noisy signals at one or two electrodes were replaced by their values interpolated from the remaining electrodes using spherical spline interpolation (Perrin et al. 1989). Trials contaminated with excessive muscular activity in the (-700; 700 ms) time-window relative to stimulus onset were also excluded.

As the number of trials for stimuli embedded in the predictive sequence was lower than for the other stimuli, we equalised the number of trials within each pair of to-be-compared stimuli by random selection, for each participant. On average across participants, we obtained mean  $\pm$  SEM:  $68 \pm 4$ ,  $83 \pm 5$ ,  $83 \pm 5$ , and  $72 \pm 5$  clean trials for randS1 / predS1, randS2 / predS2, randS3 / predS3 and randT / predT pairs, respectively, for each participant.

### ***Event-related potential analysis***

We averaged single trials, locked to stimulus onset, separately for each of the eight stimulus categories (randS1, randS2, randS3, randT, predS1, predS2, predS3, predT). The resulting event-related potentials (ERPs) were digitally band-pass filtered between 0.5 and 30 Hz to analyze slower components, or between 4 and 30 Hz to extract early and transient responses by filtering out slow and large components (such as the Contingent Negative Variation or CNV and P3) that can overlap fast and small responses (Bidet-Caulet et al. 2012). For post-stimulus analysis, ERPs were corrected with a -100 to 0 ms baseline before stimulus onset. For pre-stimulus analysis, ERPs were not baseline corrected. ERP scalp topographies were computed using spherical spline interpolation (Perrin et al. 1989).

### ***Time-frequency analysis***

We analyzed oscillatory activities by means of a wavelet decomposition that provides a good compromise between time and frequency resolutions. Each single trial signal was transformed in the time–frequency (TF) domain by convolution with complex Gaussian Morlet’s wavelets with a ratio  $f:\sigma f$  of 7 with  $f$  being the central frequency of the wavelet and  $\sigma f$  its SD (for details, see Tallon-Baudry & Bertrand, 1999). This leads to a wavelet duration of 202 ms, and to a spectral bandwidth of 3.1 Hz at 11. The resulting TF powers were then averaged across trials. This method led to a power estimate of both evoked (phase-locked to stimulus onset) and induced (jittering in latency) activities in the TF domain. To assess the deployment of oscillatory activities around the targets, we analyzed the oscillation power on a large time-window (-500; 500 ms) around each type of target. In each group, we applied the same baseline correction to all stimuli by subtracting the mean power between -500 and -250 ms before S1 (embedded or not embedded in the predictive sequence) onset (i.e. potential onset of a predictive sequence), in each frequency band. We focused our analysis on the alpha frequency band (8–14 Hz). We disregarded the beta band because the signal-to-noise ratio was too low to allow for reliable analysis. Importantly, no difference was observed between controls and adults with ASD on the mean power in the 8-14 Hz band in the -500 to 500 ms time-window around S1. To distinguish induced oscillatory activities from phase-locked evoked activities (reflecting the frequency content of ERPs), we computed, at each point of the TF domain, the stimulus phase-locking factor from the single-trial TF analysis (Tallon-Baudry et al. 1996). This factor ranges from 0 (uniform phase distribution, i.e. high-latency

jitter) to 1 (strict phase-locking to the stimulus). The Rayleigh statistic was used to test for the non-uniformity of phase distribution (Jervis et al. 1983). According to the Rayleigh tables, the threshold to test non-uniformity with  $\alpha=0.05$  is 0.244 for 50 trials and 0.17 for 100 trials. Since the number of trials in this experiment is between 50 and 100 trials, when the phase-locking factor was more than 0.25, the phase distribution was significantly non-uniform and the underlying oscillations were considered to be phase-locked to the stimulus.

### ***Statistical analysis***

To assess statistical differences between groups and conditions, we used a repeated-measure analysis of variance (rmANOVA) with group (ASD vs CTRL) as the between-subject factor and predictability (predictable vs. random targets) as the within-subject factor.

Post-hoc analyses were performed with statistical tests based on permutation or randomization for intra- or inter-group comparisons, respectively (Edgington, 1995). Permutation tests consisted of (1) the random permutation of the 12 pairs (corresponding to the 12 subjects) of values, (2) the sum of squared sums of values in the two obtained samples, and (3) the computation of the difference between these two statistic values. We performed all possible permutations (4096) to obtain an estimate of the distribution of this difference under the null hypothesis. This distribution was then compared to the actual difference between the values in the two conditions. Randomization tests consisted of (1) the random constitution of the two samples to compare, (2) the sum of squared sums of values in the two obtained samples, and (3) the computation of the difference between these two statistic values. We performed 10000 such randomizations to obtain an estimate of the distribution of this difference under the null hypothesis. This distribution was then compared to the actual difference between the values in the two conditions.

### ***Statistical analysis of behavioral data***

A button press within the interval of 100–1100 ms after a target onset was considered as a correct response, and a press after a standard (S1, S2 or S3) was counted as a false alarm (FA). Reaction times (RTs) were computed for correct trials, only. We investigated the benefit to RTs with the predictive context independently of difference in RTs to randTs by calculating a RT prediction index  $((RT_{randT} - RT_{predT}) / RT_{randT})$ .

The effect of predictability on the % of hits and RTs was assessed using rmANOVAs. The differences between groups on the % of FAs and the RT prediction index were assessed using randomization tests.

### ***Statistical analysis of event-related potentials and oscillatory activities***

To investigate predictive processing in adults with ASD, we compared ERPs and oscillatory activities to the same physical stimuli embedded (predictive stimuli) or not embedded (non-predictive stimuli) in the predictive sequence, i.e., we compared predS2 with randS2, predS3 with randS3, and predTs with randTs. No difference was predicted and none was observed between predS1 and randS1 as participants did not know at that time if the stimulus was part of the predictive sequence or not.

For statistical analysis, rmANOVAs were performed for each of the 64 electrodes on specific time-windows based on results in previous EEG studies (Fogelson et al. 2009; Bidet-Caulet et al. 2012). To correct for multiple tests in the spatial dimension, we considered as significant an effect visible at four or more adjacent electrodes.

To analyze early and transient ERPs of interest according to Bidet-Caulet et al. study (2012) (at occipital electrodes: N1 and P2 components; at frontal electrodes: P2 and N2 components),

we computed the rmANOVA on the 4-30 Hz band-pass-filtered ERP (pre-stimulus baseline-corrected) amplitude within successive 10 ms time-windows of the (0; 400 ms) time-window relative to stimulus onset. To correct for multiple tests in the time dimension, the p-value threshold for significance was set to 0.00125 (0.05 divided by the number of tested time-windows). We also computed the rmANOVA on the latencies of N1 (105; 230 ms) and P2 (205; 310 ms) peaks at PO4 and on the latencies of P2 (155; 255 ms) and N2 (215; 350 ms) peaks at FCz.

To analyze the CNV amplitude (pre-stimulus slow ERP), we computed the rmANOVA on the 0.5-30 Hz band-pass-filtered ERP (not baseline-corrected) mean amplitude in the (-150; 0 ms) time-window. We also computed a randomization test on the CNV mean amplitude before standards (randS; randS1, randS2 and randS3 averaged) in the (-50; 0 ms) time-window to analyze predictive processing within the uncertain context.

To analyze the P3 amplitude (post-stimulus baseline-corrected), we computed the rmANOVA on the 0.5-30 Hz band-pass-filtered ERP (pre-stimulus baseline-corrected) mean amplitude in the (200; 600 ms) analysis window. For the P3 to targets, we extracted the latency and amplitude of the P3 maximum peak at Pz in the (250; 750 ms) time-window, and computed the rmANOVA on these values.

For oscillatory activities, the rmANOVA was applied to the mean TF energy values within successive 200 ms time-windows regularly shifted by 100 ms to cover the entire analysis time-window (-500; 500 ms). To correct for multiple tests in the time dimension, the p-value threshold for significance was set to 0.005 (0.05 divided by the number of tested time-windows). To avoid a possible confound due to inclusion of left-handed participants, time-frequency analysis was run with a sample of right-handed participants only (n=11 for controls and adults with ASD).

Results of the rmANOVAs are illustrated on topographical views at a typical latency (usually at the maximum of the difference between conditions). As examples, corresponding ERP or TF time-courses are depicted for a typical electrode showing a significant effect.

Permutation or randomization post-hoc tests were performed at electrodes and time points showing a significant effect with the rmANOVAs.

The ELAN software package was used for visualization and analysis of EEG, ERP and TF (Aguera et al. 2011). Custom MATLAB R2010b (MathWorks, Inc) programs were used for rmANOVAs on ERP and TF measures and for the randomisation tests. STATISTICA v10 (StatSoft, Inc) software was used for rmANOVAs.

## Results

### *Behavioral results*

#### *Hits*

Mean hits ( $\pm$  Standard Error of the Mean) of the controls were  $97.0 \pm 1.3$  % and  $95.6 \pm 1.1$  % to randTs and predTs, respectively. Mean hits in the ASD group were  $93.3 \pm 3.1$  % and  $95.3 \pm 1.8$  % to randTs and predTs, respectively. No effect of group ( $F(1,22)=0.76$ ,  $p=0.391$ ), nor effect of predictability ( $F(1,22)=0.04$ ,  $p=0.848$ ), nor predictability x group interaction ( $F(1,22)=1.13$ ,  $p=0.300$ ) were found significant for the % of hits, indicating that all subjects correctly performed the task.

### *False alarms*

Controls made less FAs ( $0.24 \pm 0.05$  %) than adults with ASD ( $0.70 \pm 0.19$  %;  $p=0.003$ ).

### *Reaction time*

Reaction times (RTs) to targets displayed a significant main effect of predictability ( $F(1,22)=42.15$ ,  $p<0.001$ ), a significant predictability  $\times$  group interaction ( $F(1,22)=7.58$ ,  $p=0.012$ ), but no effect of group ( $F(1,22)=2.15$ ,  $p=0.156$ ; Fig. 2).

Post-hoc tests showed that, in both groups, RTs to predTs were shorter than those to randTs ( $p\leq 0.001$ ). Importantly, RTs to randTs were longer in controls than in adults with ASD ( $p=0.012$ ) while no difference was found between groups for RTs to predTs ( $p=0.748$ ). In addition, the RT prediction index was larger in controls compared to adults with ASD ( $p=0.020$ ; Fig. 2). In summary, controls present a larger benefit in RTs with the predictive context but are slower to detect randTs than adults with ASD.

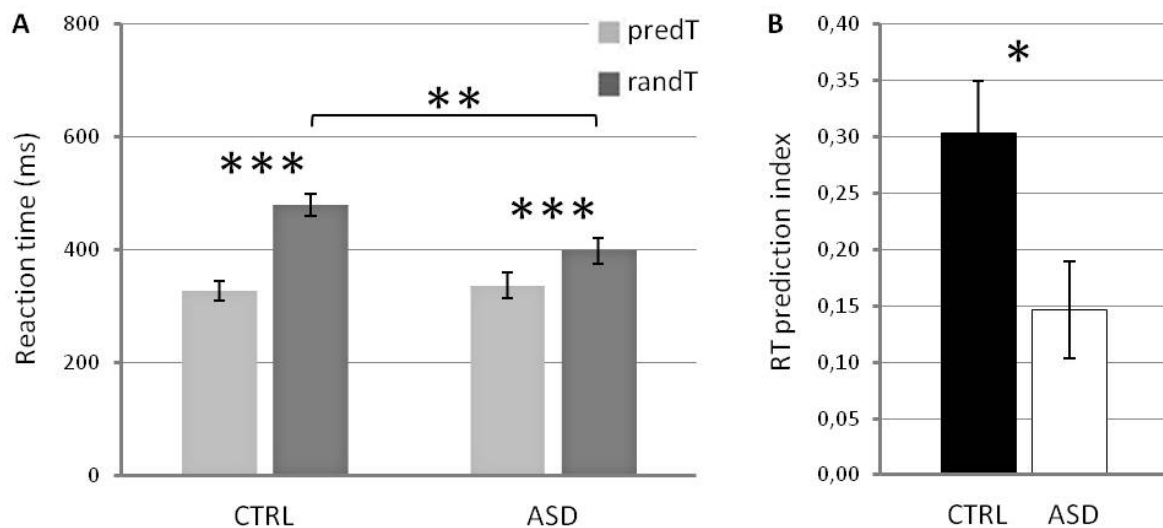


Fig. 2. Reaction times in ms (A) for predictable and random targets, and RT prediction index (B) in controls (CTRL) and adults with ASD. Error bars: standard errors of the mean. Significant differences are indicated by asterisks: \* $p\leq 0.05$  \*\* $p\leq 0.01$  \*\*\* $p\leq 0.001$

### *Event-related potential results*

#### *Early and transient ERPs*

No effect of group, nor effect of predictability, nor predictability  $\times$  group interaction were significant on the amplitude of early and transient ERPs (at occipital electrodes: P1, N1 and P2 components; at frontal electrodes: P2 and N2 components) in response to targets, S3 or S2. No effect of group, nor effect of predictability, nor predictability  $\times$  group interaction were significant on the N1 and P2 latencies at PO4, and on the P2 and N2 latencies at FCz to S3 or S2 ( $p>0.061$ ).

No effect of group, nor effect of predictability, nor predictability  $\times$  group interaction were significant on the target-N1 latency at PO4 ( $p>0.050$ ).

A main effect of predictability was found on the target-P2 latency at PO4 ( $F(1,22)=6.91$ ,  $p=0.015$ ), but no predictability x group interaction ( $F(1,22)=0.07$ ,  $p=0.789$ ), nor group effect ( $F(1,22)=3.44$ ,  $p=0.077$ ), with earlier target-P2 latency to randTs than to predTs.

No effect of group, nor effect of predictability, nor predictability x group interaction were significant on the target-P2 latency at FCz ( $p>0.068$ ).

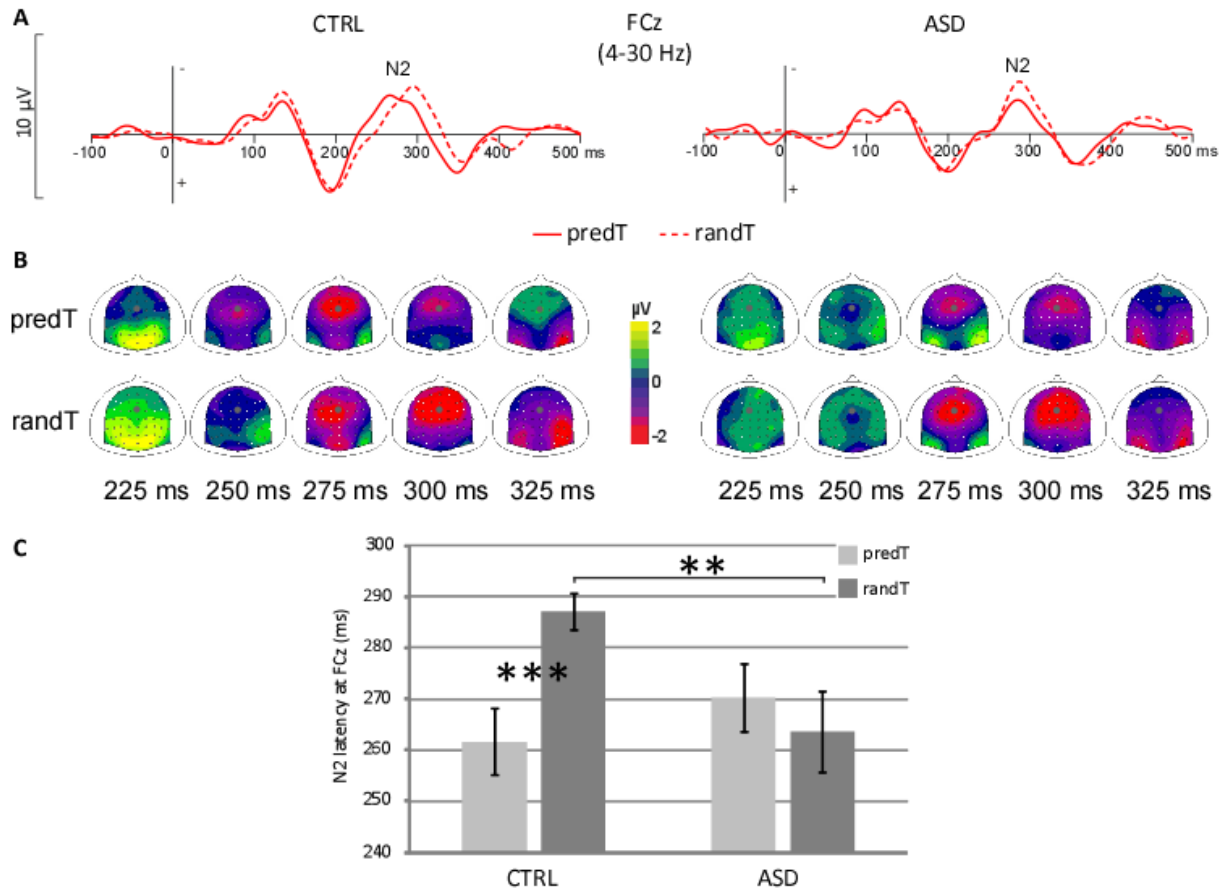


Fig. 3. Effect of predictive context on N2 in controls (CTRL) and adults with ASD. (A) Grand-average ERP waveforms band-pass filtered between 4 and 30 Hz to predTs and randTs (solid and dashed red lines, respectively), at the FCz electrode. (B) Scalp topographies (top views) of the N2 to predTs and randTs for controls (CTRL) and adults with ASD. The dots indicate the position of FCz electrode. (C) Target-N2 latency at FCz in ms for predTs and randTs in controls (CTRL) and adults with ASD. Error bars = standard errors of the mean. Significant differences are indicated by asterisks: \*\* $p \leq 0.01$  \*\*\* $p \leq 0.001$

A predictability x group interaction was found on the target-N2 latency at FCz ( $F(1,22)=7.40$ ,  $p=0.012$ ), but no predictability effect ( $F(1,22)=2.52$ ,  $p=0.127$ ), nor group effect ( $F(1,22)=1.21$ ,  $p=0.283$ ; Fig. 3). The N2 to predTs was earlier in latency than to randTs only in controls (CTRL:  $p<0.001$ ; ASD:  $p=0.440$ ). A reduced target-N2 latency to randTs ( $p=0.010$ ) but not to predTs ( $p=0.333$ ; Fig. 3C) was found in ASD compared to CTRL.

Only controls displayed a reduction of the target-N2 latency to predTs; whereas adults with ASD showed a reduced target-N2 latency to randTs compared to controls.

#### *CNV (Fig. 4)*

No effect of group, nor predictability, nor predictability x group interaction was significant on CNV amplitude preceding S2. A significant effect of predictability, but no predictability x group interaction, nor effect of group was found on CNV amplitude preceding S3, with larger amplitude at parietal electrodes to predS3 (e.g. Pz:  $F(1,22)=8.34$ ,  $p=0.008$ ). CNV amplitude preceding targets (-150 and 0 ms) displayed a significant predictability x group interaction at left centro-parietal electrodes (e.g. PO3:  $F(1,22)=6.98$ ,  $p=0.015$ ), a significant effect of predictability on a large fronto-centro-parietal group of electrodes (e.g. Fz:  $F(1,22)=30.05$ ,  $p<0.001$ ), but no effect of group (Fig. 4).

At left centro-parietal electrodes, post-hoc tests showed an increased CNV before predTs in comparison to randTs in controls only (e.g. at PO3, CTRL:  $p=0.022$ ; ASD:  $p=0.639$ ; Fig 4C). Moreover, CNV amplitude to randTs was found larger in adults with ASD than in controls (e.g. at PO3, randTs:  $p=0.014$ ; predTs:  $p=0.482$ ; Fig. 4C). Furthermore, randomization test showed an increased CNV before randS at parietal electrodes in adults with ASD compared to controls (e.g. at PO3, randS:  $p=0.018$ ; Fig. 4C).

In summary, at frontal electrodes, both groups displayed an enhancement of the CNV amplitude before targets with increased predictability. At left centro-parietal electrodes, only controls displayed an enhancement of the CNV amplitude before predTs; whereas adults with ASD showed an increased CNV preceding randTs and randS compared to controls.

#### *P3 (Fig. 5)*

P3 amplitude to S2 and S3 displayed a significant effect of predictability at centro-parietal electrodes (e.g. Pz:  $F(1,22)=10.28$ ,  $p=0.004$ ; and  $F(1,22)=25.73$ ,  $p<0.001$ , respectively; Fig. 5), but no significant effect of group, nor significant predictability x group interaction.

These effects corresponded to an enhancement of the P3 amplitude to standard stimuli with predictive value for S2 and S3 standard stimuli in both groups.

No effect of group ( $F(1,22)=0.93$ ,  $p=0.346$ ), nor effect of predictability ( $F(1,22)=0.55$ ,  $p=0.464$ ), nor predictability x group interaction ( $F(1,22)=0.40$ ,  $p=0.534$ ) was found significant on the maximum P3 amplitude at Pz to targets.

A predictability effect was found on the target-P3 latency ( $F(1,22)=13.37$ ,  $p=0.001$ ). The P3 to predTs was found earlier in latency than to randTs at Pz (Fig. 5C). No predictability x group interaction ( $F(1,22)=0.11$ ,  $p=0.108$ ), nor effect of group ( $F(1,22)=0.99$ ,  $p=0.329$ ) were found significant.

In both groups, P3 amplitude increased throughout the predictive sequence and P3 latency was shortened to predTs.

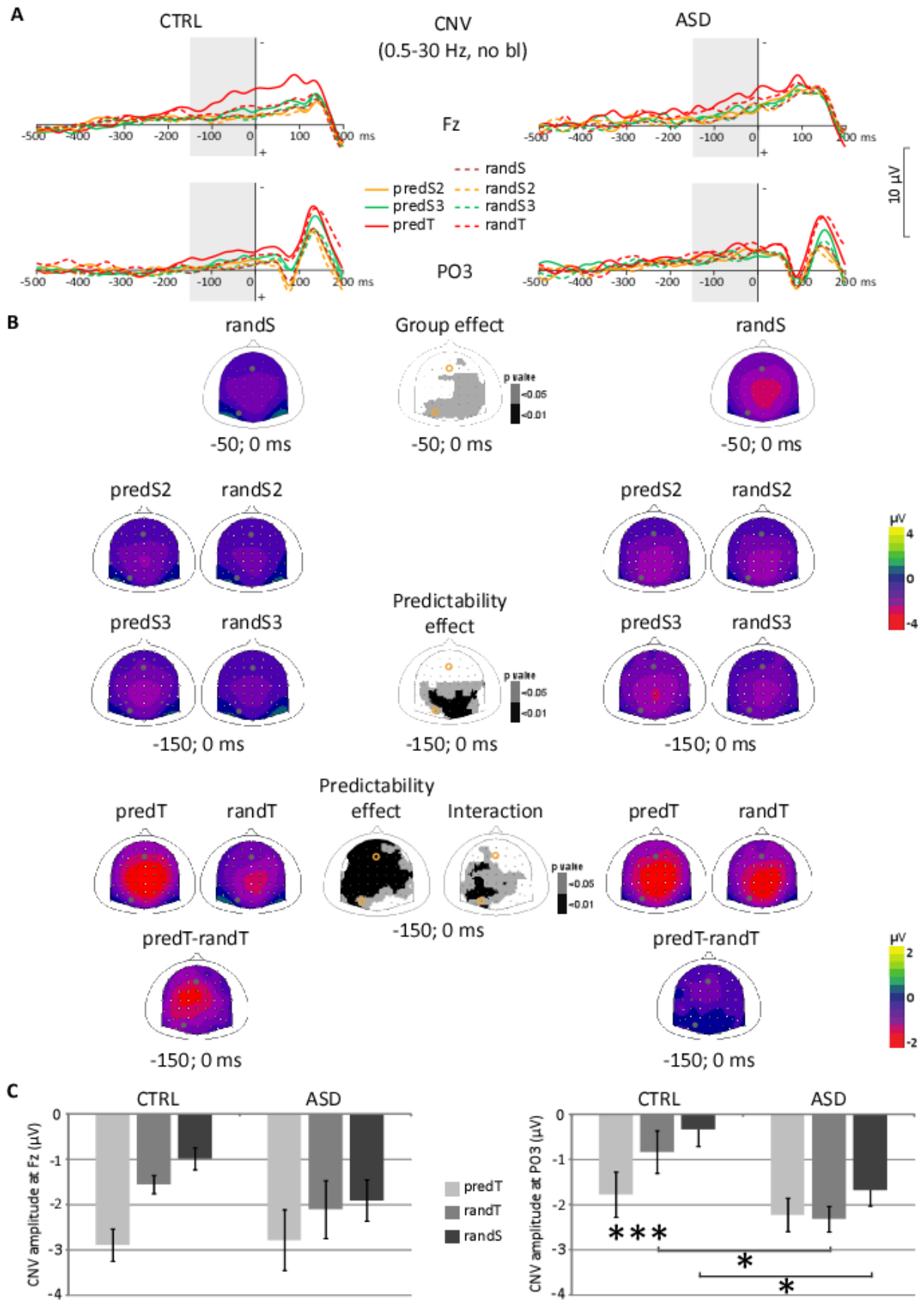


Fig. 4. Effect of predictive context on CNV amplitudes in controls (CTRL) and adults with ASD. (A) Grand-average non-baseline-corrected ERP waveforms band-pass filtered between 0.5 and 30 Hz, at the Fz and PO3 electrodes. (B) Scalp topographies (top views) of the mean CNV amplitude for each pair of predictive stimulus

and its non-predictive analog, and for the difference between predTs and randTs in the -150-0 ms time-window, and for randS in the -50-0 ms time-window for controls (CTRL) and adults with ASD, and scalp topographies of the p-value resulting from the ANOVA. The dots and circles indicate the position of Fz and PO3 electrodes. (C) CNV mean amplitude between -150 and 0 ms at Fz and PO3 in  $\mu\text{V}$  for predTs, randTs and between -50 and 0 ms for randS in controls (CTRL) and adults with ASD. Error bars = standard errors of the mean. Significant differences are indicated by asterisks: \* $p \leq 0.05$  \*\*\* $p \leq 0.001$

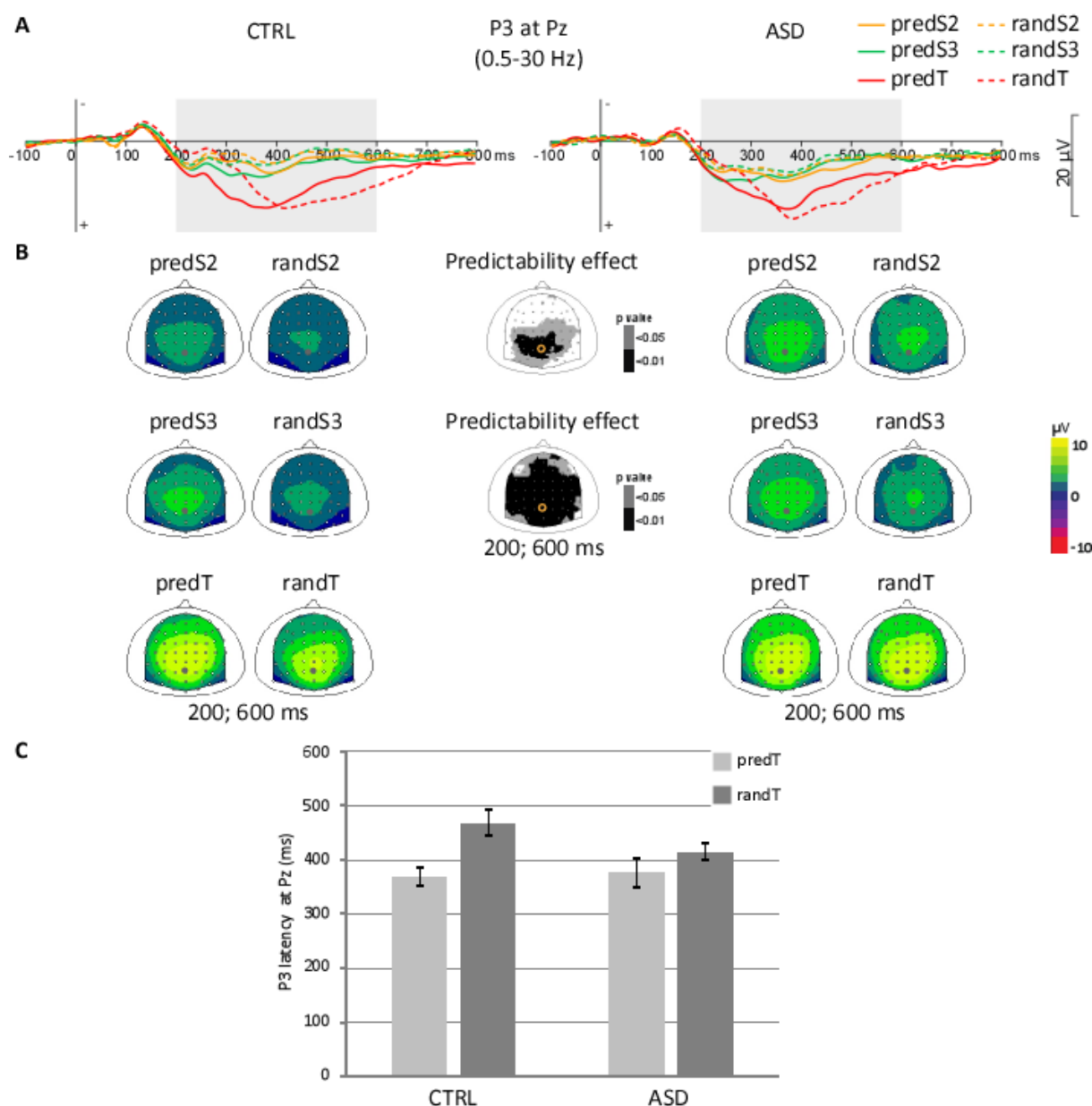


Fig. 5. Effect of predictive context on P3 in controls (CTRL) and adults with ASD. (A) Grand-average ERP waveforms band-pass filtered between 0.5 and 30 Hz, at the Pz electrode. (B) Scalp topographies (top views) of the mean P3 ERP for each pair of predictive stimulus and its non-predictive analog in the 200-600 ms time-window for controls (CTRL) and adults with ASD, and scalp topographies of the p-value resulting from the ANOVA. The dots and circles indicate the position of the Pz electrode. (C) Latency of the P3 maximum in ms at Pz for predicted and random targets in controls (CTRL) and adults with ASD. Error bars = standard errors of the mean.

### ***Time-frequency results (Fig. 6)***

No effect of group, nor effect of predictability, nor predictability x group interaction were significant on the 8-14 Hz power before S3 or S2.

#### ***Left central electrodes***

A significant predictability x group interaction was found on the mu power preceding targets between -400 and -200 ms at left central electrodes (e.g. C5:  $F(1,20)=10.68$ ,  $p=0.004$ ; Fig. 6). Post-hoc tests showed that only controls displayed a decrease in mu power between -400 and -200 ms before predTs compared to randTs (e. g. C5, CTRL:  $p=0.015$ ; ASD:  $p=0.256$ ). Moreover, the decrease in mu power was found larger in controls than in adults with ASD between -400 and -200 ms before predTs (e. g. C5:  $p=0.002$ ), but not before randTs (e. g. C5:  $p=0.247$ ; Fig. 6C).

#### ***Fronto-central electrodes***

A significant predictability x group interaction was found on the alpha power preceding targets between -400 and -100 ms at fronto-central electrodes (e.g. FCz:  $F(1,20)=11.90$ ,  $p=0.002$ ; Fig. 6). Controls displayed a decrease in alpha power between -400 and -100 ms before predTs compared to randTs (e.g. FCz:  $p=0.002$ ); whereas adults with ASD showed a trend for a pre-stimulus alpha increase before predTs compared to randTs (e. g. FCz:  $p=0.054$ ). The decrease in alpha power was larger in controls than in adults with ASD between -400 and -200 ms before predTs (e. g. FCz: ASD>CTRL,  $p=0.047$ ), but not before randTs (e. g. FCz:  $p=0.394$ ; Fig. 6C).

Moreover, a significant main effect of group was found on the alpha power between 0 and 300 ms (e.g. FCz:  $F(1,20)=14.39$ ,  $p=0.001$ ). Controls presented a decrease in alpha power after target onset; whereas adults with ASD showed an increase in alpha power. Analysis of the phase-locking factor indicated an increase in phase-locking to target onset in the alpha band in the same latency range at frontal electrodes in both groups (SuppFig 1). This increase in phase-locking factor corresponds to the alpha content of the P2 and N2 frontal ERP components.

In summary, adults with ASD did not display a decrease in alpha power at left central electrodes before predTs, and at frontal electrodes after all targets.

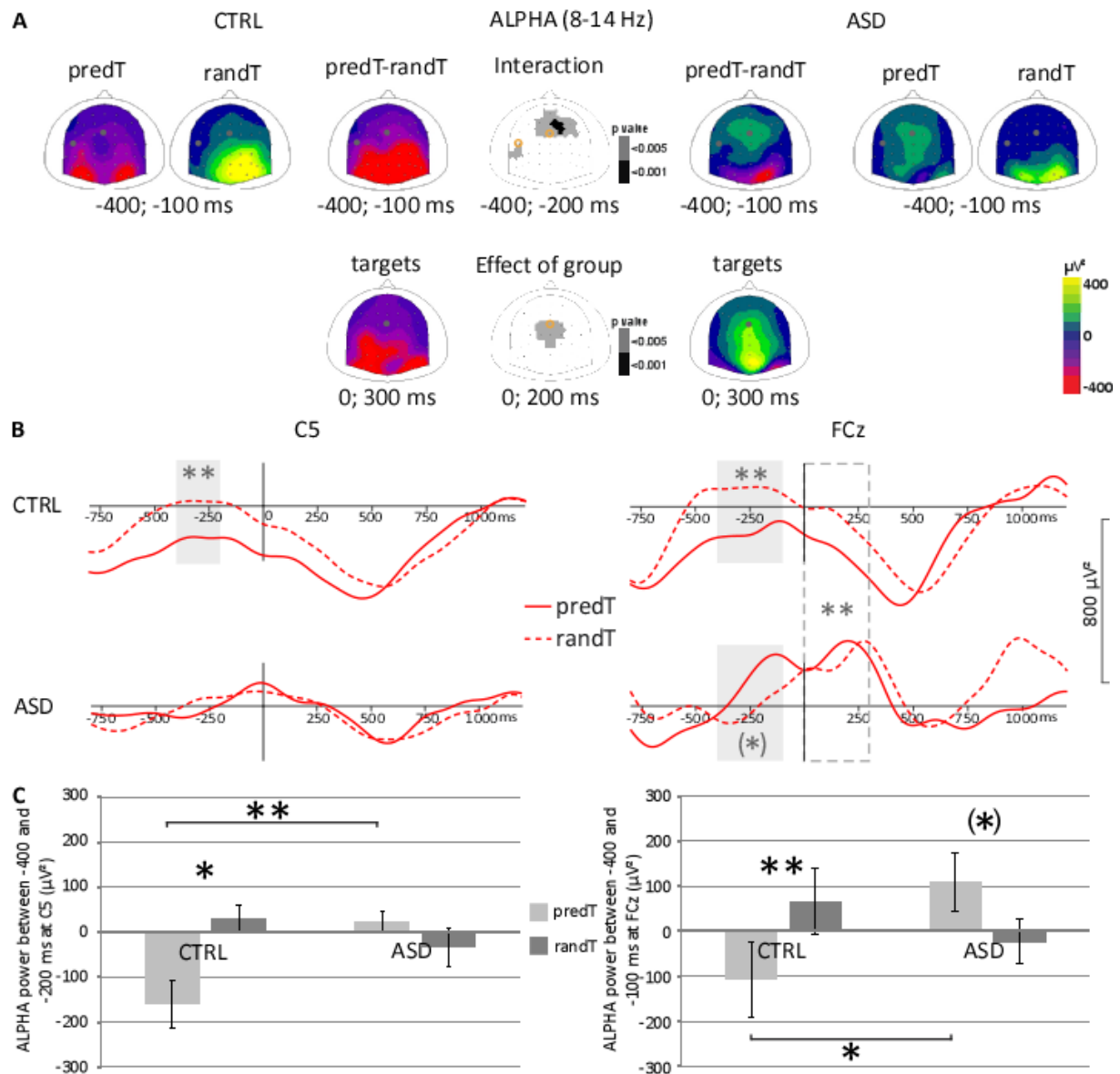
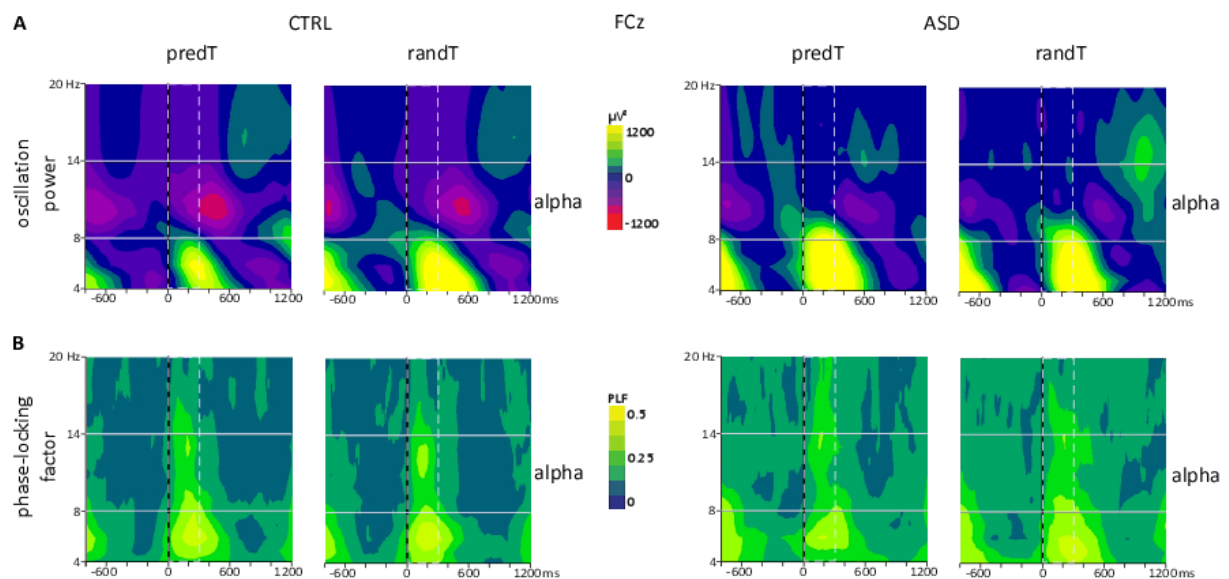


Fig. 6. Effect of predictive context on motor and frontal oscillatory activities in the 8-14 Hz frequency band in controls (CTRL) and adults with ASD. (A) Scalp topographies (top views) of the mean TF power value between -400 and -100 ms and 0 and 300 ms, and of the p-value resulting from the ANOVA. The dots and circles indicate the position of the C5 and FCz electrodes. (B) Alpha frequency band profiles of TF power at the Fz and C5 electrodes to predTs and randTs (solid and dashed red lines, respectively) in controls (CTRL) and adults with ASD. Time-windows showing a significant difference between the two conditions are indicated by gray bars. Time-window showing a significant difference between the two groups is indicated by dashed gray bar. (C) Mean alpha power ( $\mu V^2$ ) between -400 and -200 ms at C5 electrode for predTs and randTs in controls (CTRL) and adults with ASD. Mean alpha power ( $\mu V^2$ ) between -400 and -100 ms at FCz electrode for predTs and randTs in controls (CTRL) and adults with ASD. Error bars=standard errors of the mean. Significant differences are indicated by asterisks: (\*)  $p=0.054$ , \* $p<0.05$ , \*\* $p\leq 0.01$



SuppFig 1. Effect of predictive context on frontal oscillatory activities in controls (CTRL) and adults with ASD. (A) Grand-average TF plots of the oscillation power and (B) phase-locking factor (PLF) at the FCz electrode for predTs and randTs. Alpha (8-14 Hz) frequency band is depicted. Time-window showing a significant difference between the two groups is indicated by dashed bar.

## Discussion

Adults with ASD were faster to detect the target within an uncertain context. This behavioral effect was accompanied by an increased CNV amplitude indexing enhanced preparatory mechanisms, and a shortened N2 latency reflecting faster information processing during an uncertain context.

During a certain context, both controls and adults with ASD presented an increase in P3 amplitude indexing information encoding of the predictive sequence, an enhancement in CNV amplitude corresponding to the deployment of preparatory mechanisms and a reduction in target-P3 latency reflecting efficient prediction building and implementation. However, adults with ASD displayed a failure to decrease mu power during motor preparation. This physiological deficit was accompanied by a reduced benefit in reaction times to predictable targets in patients with ASD.

Taken together, the present results provide novel evidence indicating an atypical detection and processing of targets in an uncertain context, coupled with an atypical motor preparation to predictable targets despite a preserved extraction of predictive information.

### ***CNV and N2: Over-anticipation of the target within an uncertain context***

Studies of visual target detection in ASD have reported inconsistent findings, with evidence for equivalent (Tsai et al. 2011) or shorter (Dichter et al. 2009; Maekawa et al. 2011) RTs in response to non-cued target compared to controls. In the present study, adults with ASD were faster than controls to detect the target preceded by a non-informative context (uncertain context) with similar overall accuracy. No group differences were found on the visual ERP components, suggesting that targets receive similar degrees of sensory processing in adults with ASD and in controls, in agreement with previous studies (Webb et al. 2010). Critically, adults with ASD displayed an enhanced CNV before the random standards and targets compared to controls, providing evidence of deployment of atypical increased preparatory

mechanisms. In addition, adults with ASD displayed a shortened N2 latency to the random target. N2 latency is thought to reflect stimulus evaluation (Donchin et al. 1986; Hillyard and Picton 2011) and response activation time (Smid et al. 1990), supporting faster visual information processing in adults with ASD; in agreement with their shorter RTs. The enhanced CNV, the earlier N2 and the shorter reaction times suggest an over-anticipation of stimuli in an uncertain context in adults with ASD. At first glance these effects may seem to constitute an advantage. However, there is a cost to this excessive processing that may be counterproductive in daily life, where environmental events are more complex, and include both salient and distracting events. This atypical processing may lead to the sense of being overwhelmed by incoming information or to feelings of sensory overload often reported by individuals with ASD.

### ***CNV and P3: Preserved extraction and use of predictive contextual information***

P3 amplitude progressively increased throughout the predictive sequence, i.e., as a function of task relevance and confidence (Sawaki and Katayama 2006) comparably in controls and ASD subjects. In agreement with a role of the P3 in context-updating (Donchin and Coles 1988), the present results support the notion that adults with ASD are able, as well as controls, to extract predictive information from the stimulus train in an explicit task where a specific train of events always signals a target.

Adults with ASD displayed a benefit in reaction time with predictive context suggesting that following the detection of the predictive information, they generate prediction and use it in order to anticipate the predictable target. Moreover, target predictability shortens P3 latency and enhances CNV amplitude to the predictable targets in both groups. A shortened P3 latency is ascribed to the shortened duration of stimulus evaluation processing (Kutas et al., 1977; Duncan-Johnson and Kopell, 1981) and an increased CNV response reflects the enhanced recruitment of preparatory mechanisms (Brunia and van Boxtel, 2001), confirming that prediction has been implemented.

### ***Mu oscillations: Motor anticipation failure***

In accordance with a previous study (Bidet-Caulet et al. 2012), we observed in controls a decrease in mu power before the predictable target onset at left central electrodes, reflecting motor cortex activation prior to execution of the button press (Pfurtscheller and Lopes da Silva 1999). The mu decrease reflects enhanced excitability of motor areas involved in executing the upcoming movement. However, adults with ASD failed to display the decrease in mu power before the predictable target, suggesting reduced motor preparation. This motor anticipation failure could explain why adults with ASD took less advantage from the predictive information compared to controls (indexed by smaller RT prediction index). Motor areas are involved in the fast and automatic transformation of visual information into appropriate goal-directed actions or motor commands (Rizzolatti and Luppino 2001; Grèzes and Decety 2002; Jeannerod 2006). Thus, the present result could be interpreted as a lack of automatic transfer of the previously extracted predictive information into a motor scheme activation in adults with ASD.

This result is in accordance with Kanner's first description about a delay or a lack of motor anticipatory behaviour in very young children with autism (e. g. poor anticipation to being picked-up by their parents; (Kanner 1943). More recently, (2012) have reported, in a retrospective study, motor anticipatory failure during feeding situations in infants between 4 and 6 months old who were later diagnosed as having autism. Several studies on motor anticipatory functions (Schmitz et al. 2003; Martineau et al. 2004) have shown, in a bimanual load-lifting task, that infant's with autism had major anticipation difficulties. Unlike typical

children, they do not anticipate the unloading by stabilizing their posture. Although the reasons behind motor anticipation difficulties remain unknown, anticipation and adaptation impairments are strongly evident in autism.

The dysfunction of motor anticipation may also be related to cerebellar dysfunction. This structure plays a significant role in the temporal organization of muscular activities (Doyon 1997; Hallett and Grafman 1997) and may interfere with the execution of an anticipated motor program. Several anatomical studies report cerebellar abnormalities in ASD (Courchesne et al. 1988; Haas et al. 1996; Kemper and Bauman 1998; Schmitz et al. 2003; Fatemi et al. 2012).

### ***Frontal alpha oscillations: Atypical frontal mechanisms***

Electrophysiological results revealed an increased alpha activity in adults with ASD before the predictable targets over fronto-central regions. This alpha increase may reflect frontal compensation strategies to counteract the lack of automatic motor cortex pre-activation for execution of the motor response, or an impairment in integrating prediction with behaviour, i.e. an executive dysfunction (Luna et al. 2002).

Moreover, after target onset, adults with ASD presented a phase-locked increase in alpha power at fronto-central electrodes (corresponding to the alpha content of the P2 and N2 frontal ERP components); whereas controls showed a large decrease in alpha power overlapping the phase-locked alpha response. Greater alpha power after both random and predictable targets over the fronto-central regions in adults with ASD may reflect an abnormal inhibition of potential frontal processes needed for executive control during predictive processing, which is consistent with previous findings of atypical executive functions associated with frontal hypo-activation in adults with ASD (Luna et al. 2002).

### ***Link with predictive coding model***

Predictive models of ASD agree about an imbalance of the weight ascribed to bottom-up sensory signals relative to top-down influence of prior information (Brock 2012; Pellicano and Burr 2012; Friston et al. 2013; Lawson et al. 2014; Skewes et al. 2014; Van de Cruys et al. 2014) with ASD perception dominated by sensory input. This would result in a tendency to perceive the world in a more veridical way rather than modulated by prior experience (Gomot and Wicker 2012; Pellicano and Burr 2012; Lawson et al. 2014; Skewes et al. 2014; Van de Cruys et al. 2014).

According to predictive models, in typically developing individuals, the changing levels of environmental uncertainty determine the assigned weight to prediction errors (Feldman and Friston 2010; Van de Cruys et al. 2014). In an optimal system, precision in prediction errors (i. e. brain's degree of confidence in the sensory signal) decreases in contexts with higher uncertainty (i. e. when there are no learnable regularities in the environment). The CNV component has been proposed as a proxy for the precision of prediction errors (Feldman and Friston 2010; Hesselmann et al. 2010) and its amplitude is enhanced with increasing certainty in normal populations. In agreement with this model, the CNV amplitude increased with enhanced predictability of the upcoming stimulus in typically developing participants in the present and previous studies (Bidet-Caulet et al., 2012). Interestingly, we found that adults with ASD generate a larger CNV, compared to controls, in an uncertain context before all random standards and targets. This result suggests that, in the random context, patients with ASD give a high precision to prediction errors (large CNV) as if they were still looking for learnable regularities; whereas typically developing individuals reduce their precision in prediction errors (small CNV) – they sense that there are no learnable regularities. Adults with ASD resist uncertainty and tend to generate higher levels of sensory precision (Van de Cruys

et al. 2014). This finding is in line with an inability to flexibly process prediction errors (Palmer et al. 2013; Van de Cruys et al. 2014), and with a failure to attenuate sensory precision.

We demonstrate that adults with ASD have reduced motor preparation to targets and atypical frontal mechanisms, in a certain context. This suggests that in predictable situations, ASD subjects cannot utilize predictive information as efficiently as healthy subjects. This deficit is coupled with an over-anticipation of stimuli occurring in an uncertain context. This atypical processing would be counterproductive in unpredictable and fluctuating situations, such as the social world, leading to stressful reactions and a sense of overwhelming. Taken together, these results provide evidence that adults with ASD cannot flexibly modulate cortical activity according to changing levels of uncertainty.

## **Acknowledgements**

We thank all the volunteers for their time and effort spent participating in this study, as well as C. Schmitz for her helpful discussions, and L. Corneau for her help during EEG recordings.

## **Funding**

This work was supported by the Fondation Orange (AT), NINDS grant R37NS21135 and the Nielson Corporation (RTK). This work was performed within the framework of the LABEX CORTEX (ANR-11-LABX-0042) of Université de Lyon, within the program “Investissements d’Avenir” (ANR-11-IDEX-0007) operated by the French National Research Agency (ANR).

## **References**

- Aguera PE, Jerbi K, Caclin A, Bertrand O. 2011. ELAN: a software package for analysis and visualization of MEG, EEG, and LFP signals. *Comput Intell Neurosci*. 2011:158970.
- American Psychiatric Association. 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, Text revision (DSM-IV-TR). Washington DC.
- American Psychiatric Association. 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5). Washington, DC.
- Bar M. 2009. The proactive brain: memory for predictions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 364:1235–1243.
- Bidet-Caulet A, Barbe PG, Roux S, Viswanath H, Barthelemy C, Bruneau N, Knight RT, Bonnet-Brilhault F. 2012. Dynamics of anticipatory mechanisms during predictive context processing. *Eur J Neurosci*. 36:2996–3004.
- Boulter C, Freeston M, South M, Rodgers J. 2014. Intolerance of uncertainty as a framework for understanding anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*. 44:1391–1402.

- Brisson J, Warreyn P, Serres J, Foussier S, Adrien-Louis J. 2012. Motor anticipation failure in infants with autism: a retrospective analysis of feeding situations. *Autism*. 16:420–429.
- Brock J. 2012. Alternative Bayesian accounts of autistic perception: comment on Pellicano and Burr. *Trends Cogn Sci*. 16:573–574.
- Bubic. 2010. Prediction, cognition and the brain. *Front Hum Neurosci*.
- Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Boria S, Pieraccini C, Monti A, Cossu G, Rizzolatti G. 2007. Impairment of actions chains in autism and its possible role in intention understanding. *Proc Natl Acad Sci*. 104:17825–17830.
- Courchesne E, Yeung-Courchesne R, Hesselink JR, Jernigan TL. 1988. Hypoplasia of Cerebellar Vermal Lobules VI and VII in Autism. *N Engl J Med*. 318:1349–1354.
- Decision-Making in a Changing World: A Study in Autism Spectrum Disorders - Springer. n.d. .
- Dichter GS, Felder JN, Bodfish JW. 2009. Autism is characterized by dorsal anterior cingulate hyperactivation during social target detection. *Soc Cogn Affect Neurosci*. nsp017.
- Donchin E, Coles MGH. 1988. Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behav Brain Sci*. 11:357–374.
- Donchin E, Karis D, Bashore T, Coles M. 1986. Cognitive psychophysiology and human information processing. *Psychophysiol Syst Process Appl* N Y Guilford Press.
- Doyon J. 1997. Skill Learning. In: Ronald J. Bradley RAH Peter Jenner and Jeremy D. Schmahmann, editor. *International Review of Neurobiology. The Cerebellum and Cognition*. Academic Press. p. 273–294.
- Edgington ES. 1995. Randomization Tests. New York: Marcel Dekker.
- Fatemi SH, Aldinger KA, Ashwood P, Bauman ML, Blaha CD, Blatt GJ, Chauhan A, Chauhan V, Dager SR, Dickson PE, Estes AM, Goldowitz D, Heck DH, Kemper TL, King BH, Martin LA, Millen KJ, Mittleman G, Mosconi MW, Persico AM, Sweeney JA, Webb SJ, Welsh JP. 2012. Consensus Paper: Pathological Role of the Cerebellum in Autism. *Cerebellum Lond Engl*. 11:777–807.
- Feldman H, Friston KJ. 2010. Attention, Uncertainty, and Free-Energy. *Front Hum Neurosci*. 4.
- Fogelson N, Wang X, Lewis J, Kishiyama M, Ding M, Knight R. 2009. Multi-modal effects of local context on target detection: Evidence from P3b. *J Cogn Neurosci*. 21:1680–1692.
- Friston K. 2005. A theory of cortical responses. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 360:815–836.
- Friston KJ, Lawson R, Frith CD. 2013. On hyperpriors and hypopriors: comment on Pellicano and Burr. *Trends Cogn Sci*. 17:1.
- Gabriels RL, Cuccaro ML, Hill DE, Ivers BJ, Goldson E. 2005. Repetitive behaviors in autism: relationships with associated clinical features. *Res Dev Disabil*. 26:169–181.
- Gomot M, Wicker B. 2012. A challenging, unpredictable world for people with autism spectrum disorder. *Int J Psychophysiol*. 83:240–247.
- Grèzes J, Decety J. 2002. Does visual perception of object afford action? Evidence from a neuroimaging study. *Neuropsychologia*. 40:212–222.
- Haas RH, Townsend J, Courchesne E, Lincoln AJ, Schreibman L, Yeung-Courchesne R. 1996. Neurologic Abnormalities in Infantile Autism. *J Child Neurol*. 11:84–92.
- Hallett M, Grafman J. 1997. Executive Function and Motor Skill Learning. In: Ronald J. Bradley RAH Peter Jenner and Jeremy D. Schmahmann, editor. *International Review of Neurobiology. The Cerebellum and Cognition*. Academic Press. p. 297–323.

- Hesselmann G, Sadaghiani S, Friston KJ, Kleinschmidt A. 2010. Predictive Coding or Evidence Accumulation? False Inference and Neuronal Fluctuations. *PLoS ONE*. 5:e9926.
- Hillyard SA, Picton TW. 2011. Electrophysiology of Cognition. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Inc.
- Jeannerod M. 2006. Motor cognition: What actions tell the self, Oxford psychology series. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Jervis BW, Nichols MJ, Johnson TE, Allen E, Hudson NR. 1983. A fundamental investigation of the composition of auditory evoked potentials. *IEEE Trans Biomed Eng*. 30:43–50.
- Kanner L. 1943. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 2:217–250.
- Kemper TL, Bauman M. 1998. Neuropathology of infantile autism. *J Neuropathol Exp Neurol*. 57:645–652.
- Lawson RP, Rees G, Friston KJ. 2014. An aberrant precision account of autism. *Front Hum Neurosci*. 8.
- Leekam SR, Prior MR, Uljarevic M. 2011. Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: A review of research in the last decade. *Psychol Bull*. 137:562–593.
- Lord C, Risi S, Lambrecht L, Cook EH, Leventhal BL, DiLavore PC, Pickles A, Rutter M. 2000. The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*. 30:205–223.
- Lord C, Rutter M, Le Couteur A. 1994. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 24:659–685.
- Luna B, Minshew NJ, Garver KE, Lazar NA, Thulborn KR, Eddy WF, Sweeney JA. 2002. Neocortical system abnormalities in autism: an fMRI study of spatial working memory. *Neurology*. 59:834–840.
- Maekawa T, Tobimatsu S, Inada N, Oribe N, Onitsuka T, Kanba S, Kamio Y. 2011. Top-down and bottom-up visual information processing of non-social stimuli in high-functioning autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 5:201–209.
- Martineau J, Schmitz C, Assaiante C, Blanc R, Barthélémy C. 2004. Impairment of a cortical event-related desynchronisation during a bimanual load-lifting task in children with autistic disorder. *Neurosci Lett*. 367:298–303.
- Palmer CJ, Paton B, Hohwy J, Enticott PG. 2013. Movement under uncertainty: the effects of the rubber-hand illusion vary along the nonclinical autism spectrum. *Neuropsychologia*. 51:1942–1951.
- Pellicano E, Burr D. 2012. When the world becomes “too real”: a Bayesian explanation of autistic perception. *Trends Cogn Sci*. 16:504–510.
- Perrin F, Pernier J, Bertrand O, Echallier JF. 1989. Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 72:184–187.
- Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. 1999. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 110:1842–1857.
- Rizzolatti G, Luppino G. 2001. The cortical motor system. *Neuron*. 31:889–901.
- Sawaki R, Katayama J. 2006. Stimulus context determines whether non-target stimuli are processed as task-relevant or distractor information. *Clin Neurophysiol*. 117:2532–2539.
- Schmitz C, Martineau J, Barthélémy C, Assaiante C. 2003. Motor control and children with autism: deficit of anticipatory function? *Neurosci Lett*. 348:17–20.

- Skewes JC, Jegindø E-M, Gebauer L. 2014. Perceptual inference and autistic traits. *Autism*. 1362361313519872.
- Smid HGOM, Mulder G, Mulder LJM. 1990. Selective response activation can begin before stimulus recognition is complete: A psychophysiological and error analysis of continuous flow. *Acta Psychol (Amst)*. 74:169–210.
- Strandburg RJ, Marsh JT, Brown WS, Asarnow RF, Guthrie D, Higa J. 1993. Event-related potentials in high-functioning adult autistics: linguistic and nonlinguistic visual information processing tasks. *Neuropsychologia*. 31:413–434.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Delpuech C, Pernier J. 1996. Stimulus Specificity of Phase-Locked and Non-Phase-Locked 40 Hz Visual Responses in Human. *J Neurosci*. 16:4240–4249.
- Tsai C-L, Pan C-Y, Wang C-H, Tseng Y-T, Hsieh K-W. 2011. An event-related potential and behavioral study of impaired inhibitory control in children with autism spectrum disorder. *Res Autism Spectr Disord*. 5:1092–1102.
- Tye C, Asherson P, Ashwood KL, Azadi B, Bolton P, McLoughlin G. 2013. Attention and inhibition in children with ASD, ADHD and co-morbid ASD + ADHD: an event-related potential study. *Psychol Med*. 1–16.
- Van de Cruys S, Evers K, Van der Hallen R, Van Eylen L, Boets B, de-Wit L, Wagemans J. 2014. Precise minds in uncertain worlds: predictive coding in autism. *Psychol Rev*. 121:649–675.
- Webb SJ, Jones EJ, Merkle K, Murias M, Greenson J, Richards T, Aylward E, Dawson G. 2010. Response to familiar faces, newly familiar faces, and novel faces as assessed by ERPs is intact in adults with autism spectrum disorders. *Int J Psychophysiol*. 77:106–117.
- Wechsler D. 1997. Wechsler Adult Intelligence Scale (Third edition). The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Wechsler D. 2005. Wechsler intelligence scale for children (WISC IV) - translated. ECPA: Paris.

## 4. Synthèse

### **Atypical brain mechanisms of prediction according to uncertainty in autism.**

*En revue dans Cerebral Cortex.*

#### **Objectifs :**

Etude des mécanismes cérébraux impliqués dans le traitement prédictif en fonction du niveau d'incertitude du contexte chez des adultes avec autisme.

#### **Matériel et méthodes :**

Enregistrements EEG effectués chez 12 adultes avec autisme sans déficience intellectuelle et chez 12 sujets contrôles au cours d'une tâche de détection d'une cible visuelle prédictible (contexte certain) ou non (contexte incertain).

#### **Principaux résultats :**

Dans un contexte incertain chez les adultes avec autisme :

- détection plus rapide de la cible,
- mécanismes de préparation plus importants (augmentation de l'amplitude de la CNV précédant tous les stimuli),
- traitement de l'information plus rapide (réduction de la latence de la N2 aux cibles).

Dans un contexte certain à 100% dans les deux groupes :

- Encodage de l'information prédictive (augmentation de l'amplitude de la P3 tout au long de la séquence prédictive),
- déploiement des mécanismes de préparation (augmentation de l'amplitude de la CNV au cours de la séquence prédictive),
- mise en œuvre efficace de la prédiction (réduction de la latence de la P3 à la cible prédictible).

Dans un contexte certain à 100% chez les adultes avec autisme :

- moins de bénéfice de la séquence prédictive sur le plan comportemental,
- altération de la préparation motrice (pas de diminution de l'amplitude du mu).

#### **Discussion :**

Préparation motrice réduite aux cibles prédictibles malgré une extraction préservée de l'information prédictive.

Sur-anticipation des stimuli apparaissant dans un contexte incertain, en accord avec leur impression d'être submergé par les informations sensorielles.

Défaut de modulation des activités corticales en fonction du niveau d'incertitude du contexte.

# Chapitre 4 : Mécanismes neurophysiologiques de traitement d'un contexte visuel prédictif chez l'adolescent avec autisme

Ce travail expérimental n'a pas encore donné lieu à l'écriture d'un article scientifique. Les résultats issus de cette étude sont donc présentés ici en français. Dans le but de faciliter la comparaison de ces résultats avec les deux parties expérimentales précédentes, les figures utilisent les mêmes légendes.

## 1. Introduction

L'étude préalable de la maturation des mécanismes de traitement d'un contexte visuel prédictif au cours de l'adolescence chez le sujet au développement typique nous a permis de montrer que ces mécanismes étaient matures à l'âge de 12 ans (voir page 99).

Une seconde étude portant sur ces mécanismes chez l'adulte avec autisme nous a aussi permis de montrer des particularités à la fois sur le plan comportemental et neurophysiologique (voir page 121).

Au cours de l'adolescence, les exigences environnementales augmentent, nécessitant d'excellentes compétences d'adaptation et une grande flexibilité. De plus, le bouleversement hormonal et l'importance des relations sociales à cette période intensifient certaines difficultés inhérentes à l'autisme.

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental précoce, il est donc particulièrement étudié dans la petite enfance. Cependant, une réorganisation majeure de la symptomatologie autistique est fréquemment observée pendant l'adolescence. Cette période peut être marquée par une aggravation des symptômes autistiques (M. M. Seltzer et al., 2004) et par l'apparition de troubles associés, tels que l'épilepsie. En effet, l'incidence des crises d'épilepsie dans l'autisme présente une distribution bimodale avec un premier pic d'apparition dans l'enfance et un second pic à l'adolescence (Giovanardi Rossi, Posar, & Parmeggiani, 2000; Tuchman & Rapin, 2002; F. Volkmar, Cook, Pomeroy, Realmuto, & Tanguay, 1999). A l'inverse, des études montrent que 1 à 20% des personnes avec autisme présentent une amélioration suffisante de leur symptomatologie à l'adolescence pour ne plus correspondre aux critères diagnostiques de l'autisme (D. K. Anderson et al., 2014; Billstedt et al., 2005; Farley et al., 2009; Fein et al., 2013; McGovern & Sigman, 2005).

L'adolescence est la deuxième période clé de la maturation cérébrale et en particulier des régions frontales nécessaires au développement des capacités cognitives (voir page 100). Les jeunes enfants éprouvent des difficultés pour maintenir et utiliser les informations prédictives (Chatham, Frank, & Munakata, 2009), suggérant un changement graduel au cours du développement avec le passage d'une stratégie réactive, *bottom-up* à une stratégie proactive, *top-down* (Andrews-Hanna et al., 2011; Chevalier, James, Wiebe, Nelson, & Espy, 2014; Lucenet & Blaye, 2014; Munakata, Snyder, & Chatham, 2012; Padilla et al., 2013; Rubia et al., 2010; Smith et al., 2011). Des modèles explicatifs supposent l'existence d'un déséquilibre

entre le poids accordé aux entrées sensorielles et l'influence des *a priori* dans l'autisme, c'est-à-dire, l'existence de perturbations dans la contribution des informations *top-down* et *bottom-up* (Brock, 2012; K. J. Friston et al., 2013; M. Gomot & Wicker, 2012; Lawson et al., 2014; Pellicano & Burr, 2012; Van de Cruys et al., 2014). Alors que les capacités de prédiction se développent de manière importante pendant les cinq premières années de la vie, les prédictions deviennent de plus en plus flexibles avec l'âge en prenant en compte la notion d'incertitude (pour une revue, voir Atance & Hanson, 2011). Les observations cliniques des personnes avec autisme semblent indiquer une altération des mécanismes de prédiction dans l'autisme, en particulier dans des contextes incertains (voir Chapitre 3 du cadre théorique page 63). Par conséquent, l'étude de ces mécanismes chez des adolescents avec autisme paraît pertinente.

Ce projet de recherche vise à étudier le traitement prédictif en fonction du niveau d'incertitude du contexte chez des adolescents avec autisme. À l'aide d'enregistrements EEG effectués chez 13 adolescents avec autisme sans déficience intellectuelle et chez 13 sujets au développement typique, nous avons caractérisé l'influence d'un contexte certain à 100% et d'un contexte incertain, sur des indices comportementaux ainsi que des marqueurs électrophysiologiques du traitement prédictif dans une tâche de détection d'une cible visuelle.

## 2. Matériels et Méthodes

### 2.1. Description des populations

Treize adolescents avec autisme (12 garçons, 1 fille, un gaucher) âgés de 13 ans, 1 mois à 17 ans, 11 mois (moyenne  $\pm$  erreur standard à la moyenne = 15 ans  $\pm$  5 mois) ont été recrutés au sein du Centre Universitaire de Pédopsychiatrie du CHRU de Tours. Ces adolescents avec autisme ont été diagnostiqués selon les critères du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) à l'aide des entretiens standardisés ADI-R (C. Lord et al., 1994) et/ou ADOS-G (Catherine Lord et al., 2000). Les niveaux de développement ont été évalués au moyen du WISC-III, du WISC-IV ou de la WAIS-III en fonction de l'âge et du niveau de développement des sujets (Wechsler, 1996, 1997, 2005). Le quotient de développement global est en moyenne de  $97 \pm 5$ , le quotient de développement verbal est de  $96 \pm 5$  et le quotient de développement non verbal de  $102 \pm 6$ .

Un des treize adolescents avec autisme prenait un traitement médicamenteux à visée de régulation émotionnelle et anxieuse.

Treize adolescents au développement typique (11 garçons, 2 filles, un gaucher) âgés de 12 ans, 10 mois à 18 ans (15 ans  $\pm$  6 mois) ont été recrutés de manière à constituer des groupes appariés en âge, sexe et latéralité. Les notes standards sont en moyenne de  $12,4 \pm 0,5$  au subtest cubes et de  $12,4 \pm 0,6$  au subtest matrices.

### 2.2. Paradigme expérimental

L'ensemble des sujets a réalisé la tâche décrite page 92 dans les mêmes conditions que les sujets adultes.

Parmi les adolescents avec autisme, 6 ont réalisé l'intégralité des 15 blocs, 6 ont réalisé 10 blocs et 1 a réalisé 8 blocs. Les sujets au développement typique ont tous réalisé les 15 blocs. La délivrance des stimulations visuelles et l'enregistrement des réponses du sujet sont contrôlés par le logiciel Présentation (NeuroBehavioral Systems).

### 2.3. Enregistrement électroencéphalographique

L'activité électrique cérébrale de surface est enregistrée par le système Biosemi ActiveTwo à partir de 64 électrodes actives placées sur un bonnet élastique et positionnées suivant les recommandations du système international 10-10 (Oostenveld & Praamstra, 2001). Des électrodes additionnelles sont utilisées comme électrodes de référence, d'autres pour enregistrer l'activité oculaire (mouvements oculaires horizontaux et verticaux). Le signal est échantillonné à 512 Hz avec une bande passante de 0 à 104 Hz. Le signal EEG est référencé *offline* au potentiel moyen des deux électrodes placées sur les lobes d'oreilles.

### 2.4. Analyses des données électroencéphalographiques

Les analyses EEG sont basées sur les résultats obtenus lors d'une précédente étude (A. Bidet-Caulet et al., 2012). Les analyses ont été réalisées sur l'ensemble des stimuli dans la condition prédictible et dans la condition non prédictible. Nous avons exclu des analyses les essais correspondant aux standards succédant une cible, les standards précédant ou succédant un bouton poussoir, un randS2 précédé par un randS1 mais non suivi par un randS3 (correspondant à un début de séquence prédictive, le randS2 a plutôt la valeur d'un predS2), les cibles non détectées ainsi que les cibles précédées par moins de trois standards. Les artefacts oculaires sont détectés à partir d'une Analyse en Composante Indépendante et sont retirés par une transformation inverse. Une ou deux composantes indépendantes ont été retirées pour chaque sujet afin de nettoyer le signal. Chez six sujets (3 ASD, 3 CTRL), le signal bruité d'une ou deux électrodes a été remplacé par des valeurs interpolées à partir des autres électrodes (Perrin et al., 1989). Les essais contaminés par des artefacts musculaires dans la fenêtre (-700 ; 700 ms) ont été exclus. En moyenne, pour l'ensemble des participants, nous avons obtenu  $70 \pm 3$ ,  $86 \pm 4$ ,  $83 \pm 4$  et  $72 \pm 4$  essais exploitables pour chaque sujet pour respectivement S1, S2, S3 et les cibles.

### 2.5. Analyses des potentiels évoqués

Pour l'analyse des potentiels évoqués moyens (après l'application d'un filtre passe-bande de 0,5-30 Hz), le signal EEG est moyenné pour chaque type de stimulations. La topographie des réponses évoquées est analysée à partir de la cartographie des champs de potentiels. Un filtre passe-bande 4-30 Hz a également été appliqué afin d'extraire les réponses précoces et rapides (pour plus de détails, voir page 94). Pour l'étude des réponses post-stimulus, une correction de ligne de base de -100 à 0 ms a été appliquée. Pour l'analyse des réponses pre-stimulus (CNV), les PE n'étaient pas corrigés en ligne de base.

### 2.6. Analyses des activités oscillatoires

Pour l'analyse temps-fréquence (TF) des activités oscillatoires évoquées et induites, le signal est décomposé en temps-fréquence par convolution avec des ondelettes complexes de Morlet (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999) sur une durée de 1000 ms, allant de 500 ms avant le début de la stimulation à 500 ms après. La puissance du signal ainsi obtenue dans chaque bande de

fréquences (de 4 à 30 Hz) est alors moyennée pour chaque type de stimulations. Dans chaque groupe, nous avons appliqué la même correction de ligne de base pour chaque stimulus en soustrayant la puissance moyenne entre -500 et -250 avant randS1 et predS1 moyennés (S1) dans chaque bande de fréquence. Nous avons concentré nos analyses sur la bande de fréquence alpha (8-14 Hz). Nous avons ignoré la bande de fréquence beta en raison d'un ratio signal/bruit trop faible.

Afin de distinguer les activités oscillatoires induites des activités évoquées (reflétant le contenu fréquentiel des PE), nous avons calculé l'indice de calage en phase ou *phase-locking factor* à partir de l'analyse TF de chaque essai (Catherine Tallon-Baudry et al., 1996). Ce facteur supplémentaire permet d'étudier statistiquement le degré de synchronisation des composantes, indépendamment de leur amplitude. Il est compris entre 0 (distribution uniforme de la phase correspondant à une forte variabilité en latence) et 1 (strict calage en phase au stimulus). Le test de Rayleigh permet de tester l'uniformité de la distribution des phases (Jervis et al., 1983) et d'évaluer une valeur seuil en dessous de laquelle les oscillations sont considérées comme non calées au stimulus et donc comme induite. Selon les tables de Rayleigh, le seuil pour tester la non-uniformité avec  $\alpha=0.05$  est de 0,244 pour 50 essais et 0,17 pour 100 essais. Etant donné le nombre d'essais moyen dans cette étude (compris entre 50 et 100 essais), nous avons considéré qu'un *phase-locking factor* supérieur à 0,25 indiquait une distribution significativement non-uniforme de la phase et donc que les oscillations étaient calées en phase, c'est-à-dire, évoquées.

De plus, afin d'analyser plus précisément le niveau basal de l'activité oscillatoire alpha au sein de chaque groupe, une analyse spectrale (après transformée de Fourier rapide ou FFT) a été effectuée sur le signal EEG obtenu en réponse aux standards hors séquence (randS1, randS2 et randS3) sur une fenêtre de - 600 à 600 ms.

## 2.7. Analyses statistiques

Pour évaluer les différences statistiques entre les groupes et les conditions, nous avons utilisé une analyse de variance à mesures répétées (rmANOVA) en prenant la prédictibilité (condition prédictible : predS2, predS3, predT vs. condition non prédictible : randS2, randS3, randT) comme facteur intra-sujet et le groupe (autisme ASD vs. contrôle CTRL) comme facteur inter-sujet.

Les analyses post-hoc ont été réalisées à partir de tests statistiques basés sur des permutations pour les comparaisons intra-groupe ou des randomisations pour les comparaisons inter-groupe (Edgington, 1995).

Les permutations consistaient en (1) la permutation aléatoire des 13 paires (correspondant aux 13 sujets) de valeurs, (2) la somme des carrés des valeurs des deux échantillons obtenus et (3) le calcul de la différence entre ces deux valeurs statistiques. Nous avons effectué toutes les permutations possibles, soit 8192 ( $2^{13}$ ) pour obtenir une estimation de la distribution de cette différence sous l'hypothèse nulle. Cette distribution était alors comparée à la différence réelle entre les valeurs dans les deux conditions.

Les randomisations consistaient en (1) la constitution aléatoire des deux échantillons à comparer, (2) la somme des carrés des valeurs des deux échantillons obtenus et (3) le calcul de la différence entre ces deux valeurs statistiques. Nous avons effectué 10000 randomisations pour obtenir une estimation de la distribution de cette différence sous l'hypothèse nulle. Cette distribution était alors comparée à la différence réelle entre les valeurs dans les deux conditions.

### 2.7.1. Analyses statistiques sur les données comportementales

Un bouton poussoir dans l'intervalle 100 - 1000 ms après l'apparition d'une cible est considéré comme une bonne réponse et un bouton poussoir après un standard (S1, S2 ou S3) est considéré comme une fausse alarme (FA). Les temps de réaction sont calculés pour les cibles détectées uniquement. L'effet de la prédictibilité sur les taux de détection des cibles ainsi que sur les temps de réaction a été évalué à partir de rmANOVAs. Les différences entre les groupes sur les taux de FA ont été évaluées à partir de tests de randomisation.

### 2.7.2. Analyses statistiques des potentiels évoqués et activités oscillatoires

Afin d'étudier le traitement prédictif chez l'adolescent avec autisme, nous avons comparé les PE ainsi que les activités oscillatoires d'un stimulus aux mêmes caractéristiques physiques, intégré ou non au sein d'une séquence prédictive. Nous avons donc comparé predS2 avec randS2, predS3 avec randS3 et predT avec randT. Aucune différence n'était attendue et aucune n'a été trouvée entre predS1 et randS1, le sujet ne sachant pas encore s'il s'agissait d'une séquence prédictive ou non.

Pour les analyses statistiques, des rmANOVAs ont été réalisées pour chacune des 64 électrodes sur des fenêtres temporelles spécifiques basées sur les résultats d'une précédente étude EEG (A. Bidet-Caulet et al., 2012; N. Fogelson et al., 2009). Concernant la correction pour tests multiples dans la dimension spatiale, nous avons considéré comme significatif un effet visible au niveau d'au moins quatre électrodes adjacentes.

Pour analyser les PE précoces et rapides, nous avons réalisé des rmANOVAs sur l'amplitude moyenne des PE filtrés entre 4 et 30 Hz et corrigés en ligne de base dans des fenêtres successives de 10 ms entre 0 et 400 ms après l'apparition du stimulus. Concernant la correction pour tests multiples dans la dimension temporelle, la valeur seuil pour la significativité a été établie à 0,00125 (0.05 divisé par le nombre de fenêtres testées).

Pour analyser l'amplitude de la CNV (onde lente précédant le stimulus), nous avons réalisé des rmANOVAs sur l'amplitude moyenne entre -150 et 0 ms des PE filtrés entre 0,5 et 30 Hz et non corrigés en ligne de base.

Pour analyser l'amplitude de la P3, nous avons réalisé les rmANOVAs sur l'amplitude moyenne entre 250 et 500 ms des PE filtrés entre 0,5 et 30 Hz et corrigés en ligne de base. Pour la P3 en réponse aux cibles, nous avons mesuré la latence et l'amplitude au niveau du pic maximum obtenu au niveau de l'électrode CPz dans la fenêtre 230-620 ms et réalisé les rmANOVAs sur ces valeurs.

Concernant les activités oscillatoires, les rmANOVAs étaient réalisées sur les valeurs de puissance moyenne dans des fenêtres successives de 200 ms décalées régulièrement de 100 ms pour couvrir la fenêtre d'analyse -500 - 500 ms autour de chaque stimulus. Concernant la correction pour tests multiples dans la dimension temporelle, la valeur seuil pour la significativité a été établie à 0,005 (0.05 divisé par le nombre de fenêtres testées). Les participants gauchers ont été exclus des analyses temps-fréquence, ainsi ces analyses ont été exécutées sur un échantillon de droitiers uniquement (n=12 pour CTRL et ASD).

Les résultats des rmANOVAs sont illustrés à l'aide de vues topographiques à une latence typique (généralement au maximum de la différence entre les conditions). A titre d'exemples, les PE et profils TF correspondants sont représentés pour une électrode montrant un effet significatif.

Des tests post-hoc de permutation ou de randomisation ont été effectués au niveau des électrodes et des fenêtres de temps montrant un effet significatif avec les rmANOVAs.

Le logiciel ELAN (<http://elan.lyon.inserm.fr/>, (Aguera et al., 2011)) a été utilisé pour visualiser et analyser l'EEG, les PE ainsi que les TF. Des programmes personnalisés MATLAB R2010b (MathWorks, Inc) ont été utilisés pour réaliser les rmANOVAs sur les PE et TF ainsi que pour les tests de randomisation et de permutation. Le logiciel STATISTICA v10 (StatSoft, Inc) software a été utilisé pour réaliser les rmANOVAs sur mesures.

### 3. Résultats

#### 3.1. Résultats comportementaux

Le taux de détection des cibles chez les CTRL est en moyenne ( $\pm$  erreur standard à la moyenne) de  $91,3 \pm 3,3$  % pour les predT et de  $92,6 \pm 2,4$  % pour les randT. Chez les adolescents avec ASD, le taux de détection des cibles predT est de  $86,2 \pm 4$  % et de  $93,7 \pm 2,5$  % pour les randT. Les résultats de la rmANOVA sur les taux de détection des cibles predT et randT ne montrent ni effet de groupe ( $F(1,24)=0.43$ ,  $p=0.520$ ), ni effet de la prédictibilité ( $F(1,24)=2.84$ ,  $p=0.105$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe ( $F(1,24)=1.46$ ,  $p=0.238$ ). Ce résultat indique que l'ensemble des sujets a correctement réalisé la tâche.

Il n'y a pas de différence entre les groupes concernant le taux de FA (CTRL= $0,6 \pm 0,2$  %, ASD= $1,2 \pm 0,5$  %,  $p=0,361$ ).

La rmANOVA réalisée sur les temps de réaction (Figure 31) aux cibles predT et randT met en évidence un effet principal de la prédictibilité ( $F(1,24)=50.87$ ,  $p<0.001$ ) indiquant que les sujets CTRL et les adolescents avec ASD détectent plus rapidement les cibles predT que les cibles randT et bénéficient donc de l'information prédictive de la séquence. Un effet principal du groupe est également mis en évidence ( $F(1,24)=6.16$ ,  $p=0.020$ ), indiquant que les adolescents avec ASD détectent significativement plus rapidement les cibles (quel que soit leur valence prédictive) que les sujets CTRL. Il n'y a pas d'interaction prédictibilité x groupe sur les temps de réaction ( $F(1,24)=0.03$ ,  $p=0.862$ ).

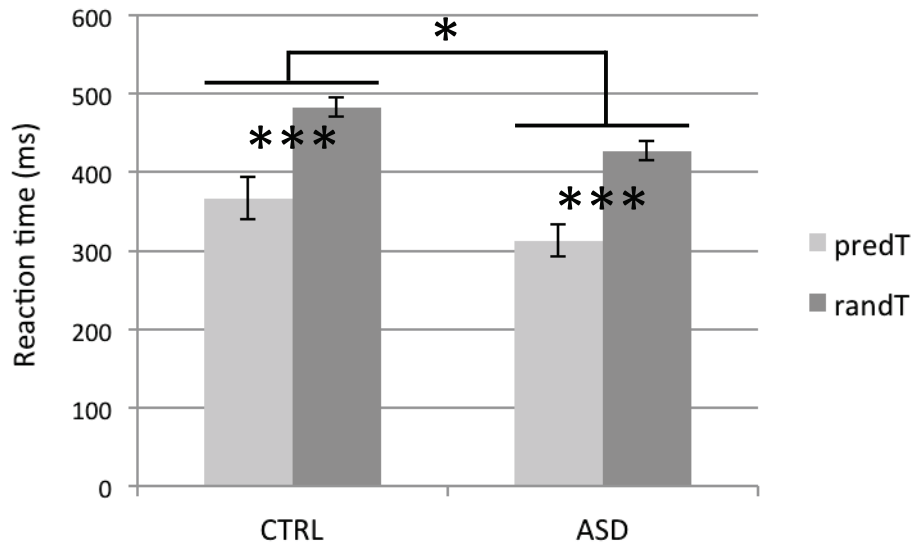


Figure 31 : Temps de réaction en ms aux deux types de cibles (predT = cible prédictible, randT = cible non prédictible) chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD). Les différences significatives sont indiquées par des astérisques : \* $p \leq 0.05$  \*\*\* $p \leq 0.001$

## 3.2. Résultats électrophysiologiques

### 3.2.1. Potentiels évoqués

La rmANOVA réalisée sur l'amplitude de la CNV précédant S2 (randS2 et predS2) montre un effet de groupe au niveau des électrodes centro-pariétales (e.g. CPz :  $F(1,24)=4.79$ ,  $p=0.038$ ) mais pas d'effet de la prédictibilité (e.g. CPz :  $F(1,24)=3.12$ ,  $p=0.090$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe (e.g. CPz :  $F(1,24)=0.06$ ,  $p=0.806$ ). Cet effet indique une amplitude de la CNV précédant S2 plus importante chez les adolescents avec ASD que chez les CTRL.

La rmANOVA réalisée sur l'amplitude de la CNV précédant S3 montre un effet de groupe au niveau des électrodes centrales (e.g. CPz :  $F(1,24)=7.04$ ,  $p=0.014$ ), un effet de la prédictibilité au niveau des électrodes centrales gauches (e.g. CPz :  $F(1,24)=5.77$ ,  $p=0.024$ ) mais pas d'interaction prédictibilité x groupe (e.g. CPz :  $F(1,24)=1.55$ ,  $p=0.225$ ). Ce résultat indique une amplitude de la CNV précédant S3 plus importante chez les adolescents avec ASD que chez les CTRL, ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de la CNV avant predS3 comparée à randS3 dans les deux groupes.

Concernant l'amplitude de la CNV avant les cibles, un effet de la prédictibilité est mis en évidence au niveau des électrodes fronto-centrales ( $F(1,24)=5.22$ ,  $p=0.031$ ) mais pas d'effet du groupe ( $F(1,24)=1.29$ ,  $p=0.267$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe ( $F(1,24)=0.44$ ,  $p=0.512$ ). Ce résultat indique que l'amplitude de la CNV avant la cible predT est plus importante que l'amplitude de la CNV avant la cible randT dans les deux groupes (Figure 32).

Les analyses sur l'onde CNV montrent une augmentation de l'amplitude de la CNV avant les stimuli prédictifs dans les deux groupes, ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de la CNV aux standards chez les adolescents avec ASD.

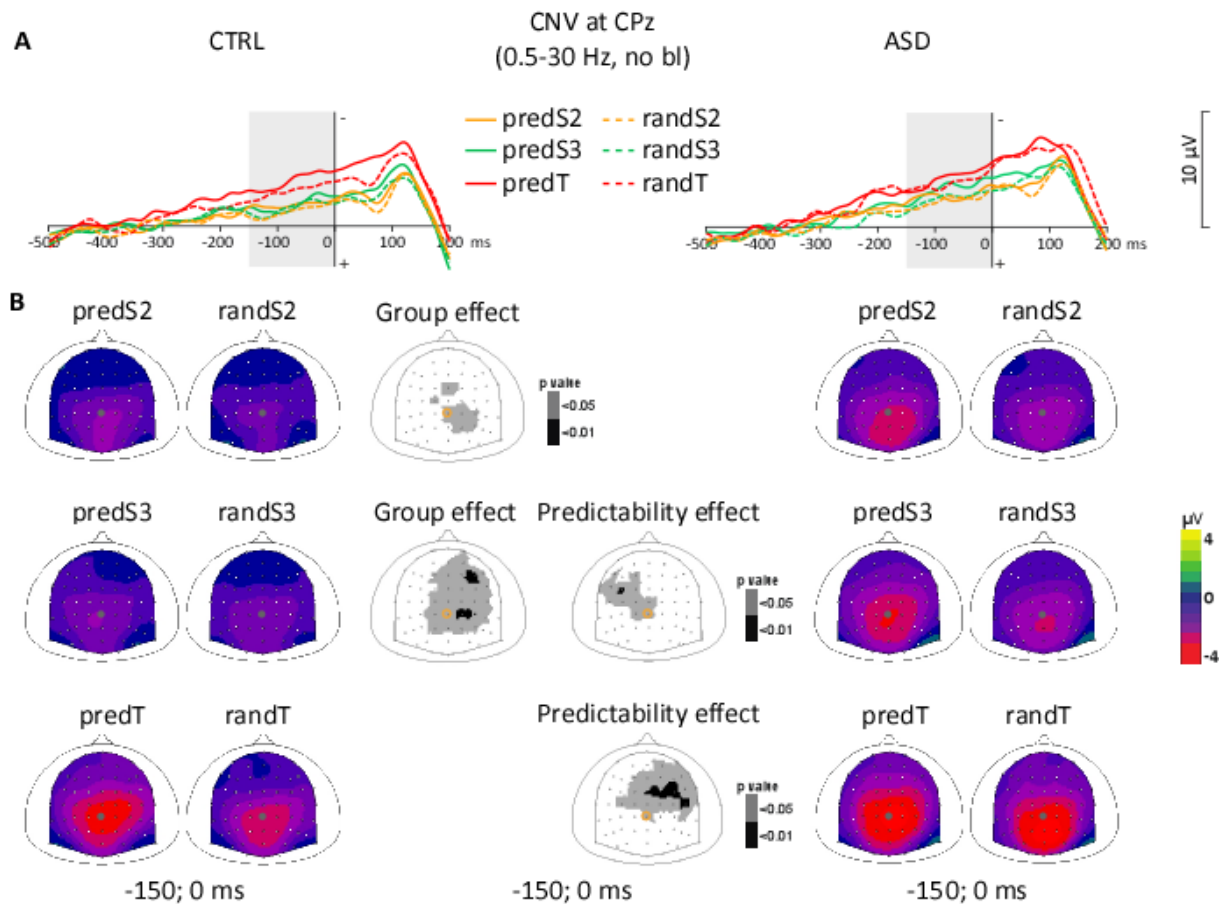


Figure 32 : Effet du contexte sur l'onde CNV des potentiels évoqués chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD). (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués sans correction de ligne de base et filtrés entre 0.5 et 30 Hz au niveau de l'électrode CPz. Le rectangle gris indique la fenêtre utilisée pour les rmANOVAs. (B) Topographies des valeurs moyennes de l'onde CNV entre -150 et 0 ms pour chaque stimulus de la séquence prédictive et son analogue non prédictif ainsi que pour les cibles (predT = cible prédictible, randT = cible non prédictible). Topographie des effets groupe et des effets de la prédictibilité issus des rmANOVAs réalisées entre -150 et 0 ms. Les points gris et les cercles orange indiquent la position de l'électrode CPz.

Il n'y a ni d'effet de groupe, ni d'effet de la prédictibilité, ni d'interaction prédictibilité x groupe sur les amplitudes des PE précoces obtenus en réponse à S3 ou S2.

Concernant les amplitudes des PE obtenus en réponse aux cibles, seul un effet de la prédictibilité est mis en évidence aux latences de l'onde N2 (e.g. FCz :  $F(1,24)=12.41$ ,  $p=0.002$  ; Figure 33) : la N2 en réponse aux cibles randT est plus ample qu'en réponse aux cibles predT chez les sujets CTRL et les adolescents avec ASD. Il n'y a ni d'effet de groupe, ni d'interaction prédictibilité x groupe sur l'amplitude de la N2 aux cibles (e.g. FCz : respectivement,  $F(1,24)=0.37$ ,  $p=0.550$ ,  $F(1,24)=0.38$ ,  $p=0.543$ ).

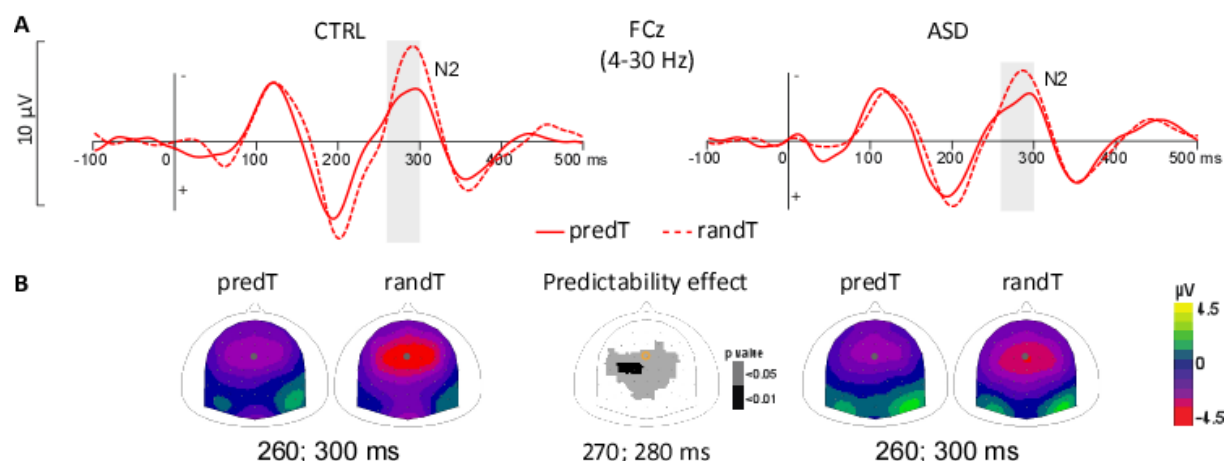


Figure 33 : Effet du contexte sur l'onde N2 frontale des potentiels évoqués chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD). (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués filtrés entre 4 et 30 Hz au niveau de l'électrode FCz. Le rectangle grisé indique la fenêtre au sein de laquelle un effet de la prédictibilité a été mis en évidence avec la rmANOVA. (B) Topographies des valeurs moyennes de l'onde N2 entre 260 et 300 ms pour chaque cible (predT = cible prédictible, randT = cible non prédictible). Topographie de l'effet de la prédictibilité issu de la rmANOVA entre 270 et 280 ms. Les points gris et le cercle orange indiquent la position de l'électrode FCz.

Les rmANOVAs sur l'amplitude de la P3 en réponse aux S2 et S3 mettent en évidence un effet de la prédictibilité au niveau des électrodes centro-pariétales (e.g. CPz : respectivement,  $F(1,24)=4.43$ ,  $p=0.046$ ,  $F(1,24)=14.22$ ,  $p<0.001$ ), ainsi qu'un effet du groupe au niveau des électrodes centrales (e.g. CPz : respectivement,  $F(1,24)=6.05$ ,  $p=0.021$ ,  $F(1,24)=7.64$ ,  $p=0.011$ ) mais pas d'interaction prédictibilité x groupe (e.g. CPz : respectivement,  $F(1,24)=0.55$ ,  $p=0.467$ ,  $F(1,24)=1.70$ ,  $p=0.205$ ). Ces effets correspondent à l'augmentation d'amplitude de la P3 en réponse aux stimuli standards prédictifs dans les deux groupes mais également à une amplitude de la P3 plus grande chez les adolescents avec ASD que chez les CTRL (Figure 34).

Il n'y a ni d'effet de groupe ( $F(1,24)=0.81$ ,  $p=0.376$ ), ni d'effet de la prédictibilité ( $F(1,24)=0.10$ ,  $p=0.758$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe ( $F(1,24)=0.45$ ,  $p=0.510$ ) sur l'amplitude du maximum de la P3 en réponse aux cibles au niveau de l'électrode CPz.

Concernant la latence de la P3 en réponse aux cibles au niveau de l'électrode CPz, un effet de la prédictibilité est mis en évidence ( $F(1,24)=15.86$ ,  $p<0.001$ ) mais ni d'effet du groupe ( $F(1,24)=0.04$ ,  $p=0.839$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe ( $F(1,24)=0.86$ ,  $p=0.364$ ). Ce résultat indique que la P3 obtenue en réponse aux predT est plus précoce que la P3 obtenue en réponse aux randT dans les deux groupes.

Les analyses sur l'onde P3 montrent une augmentation de l'amplitude de la P3 tout au long de la séquence prédictive et un raccourcissement de la latence de la P3 aux predT dans les deux groupes, ainsi qu'une augmentation de l'amplitude de la P3 chez les adolescents avec ASD.

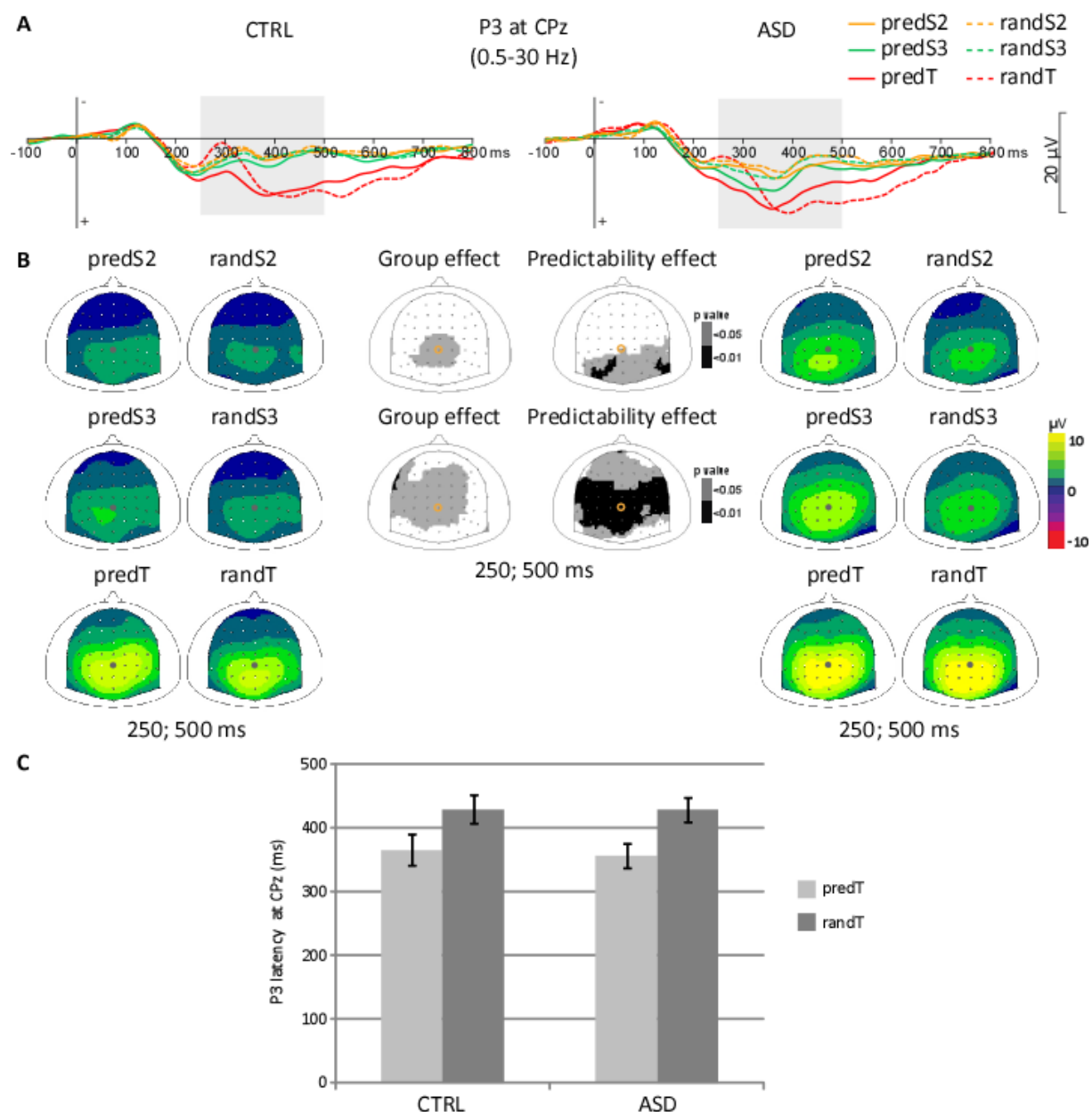


Figure 34 : Effet du contexte sur l'onde P3 des potentiels évoqués chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD). (A) Grandes moyennes des potentiels évoqués filtrés entre 0.5 et 30 Hz au niveau de l'électrode CPz. Le rectangle grisé indique la fenêtre utilisée pour les rmANOVAs. (B) Topographies des valeurs moyennes de l'onde P3 entre 250 et 500 ms pour chaque stimulus de la séquence prédictive et son analogue non prédictif ainsi que pour les cibles (predT = cible prédictible, randT = cible non prédictible). Topographie des effets groupes et des effets de la prédictibilité issus des rmANOVAs entre 250 et 500 ms. Les points gris et les cercles orange indiquent la position de l'électrode CPz. (C) Latence du pic maximum de la P3 en ms au niveau de l'électrode CPz pour les cibles predT et randT. Barres d'erreur = erreur standard à la moyenne.

### 3.2.2. Activités oscillatoires

Il n'y a ni d'effet de groupe, ni d'effet de la prédictibilité ni d'interaction prédictibilité x groupe sur l'amplitude de l'alpha autour de S3 ou S2.

Au niveau des électrodes centro-pariétales, la rmANOVA indique un effet de la prédictibilité sur l'amplitude de l'alpha avant les cibles entre -500 et 0 ms (e.g. Pz :  $F(1,22)=17.64$ ,

$p < 0.001$  ; Figure 35) mais ni d'effet de groupe (e.g. Pz :  $F(1,22)=1.45$ ,  $p=0.242$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe (e.g. Pz :  $F(1,22)=0.79$ ,  $p=0.383$ ). Cet effet correspond à une diminution de l'amplitude de l'alpha entre - 500 et 0 ms avant les cibles predT comparées aux randT dans les deux groupes.

Au niveau des électrodes centrales gauches, la rmANOVA indique également un effet de la prédictibilité sur l'amplitude de l'alpha avant et après les cibles entre -300 et 300 ms (e.g. C3 :  $F(1,22)=18.23$ ,  $p < 0.001$ ) mais ni d'effet de groupe (e.g. C3 :  $F(1,22)=3.50$ ,  $p=0.075$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe (e.g. C3 :  $F(1,22)=1.91$ ,  $p=0.181$ ). Cet effet correspond à une diminution de l'amplitude du mu entre - 300 et 300 ms avant les cibles predT comparées aux randT dans les deux groupes.

Au niveau des électrodes frontales, la rmANOVA montre un effet de groupe sur l'amplitude de l'alpha après les cibles entre 100 et 500 ms (e.g. Fz :  $F(1,22)=11.31$ ,  $p=0.003$ ) mais ni d'effet de la prédictibilité (e.g. Fz :  $F(1,22)=6.18$ ,  $p=0.021$  avec seuil  $p=0.005$ ), ni d'interaction prédictibilité x groupe (e.g. Fz :  $F(1,22)=1.14$ ,  $p=0.296$ ). Les sujets CTRL présentent une diminution de la puissance de l'alpha après l'apparition des cibles alors que les adolescents avec ASD montrent une augmentation de la puissance de l'alpha. A ces mêmes latences et électrodes, l'analyse du *phase-locking factor* montre une augmentation du calage en phase dans la bande de fréquence alpha dans les deux groupes. Cette augmentation du calage en phase correspond au contenu fréquentiel des composantes frontales des PE, N2 et P2.



cible non prédictible). La bande de fréquence alpha (8-14 Hz) est délimitée par des lignes blanches. (C) Courbes de puissance des oscillations dans la bande de fréquence alpha (8-14 Hz) au niveau des électrodes Pz et Fz pour les cibles predT et randT. Les fenêtres temporelles présentant un effet de la prédictibilité sont représentées par des rectangles gris alors que les effets de groupe sont représentés par des cadres gris pointillés. (D) Topographie de la puissance moyenne de la puissance de l'alpha entre -500 et 0 ms et entre 100 et 500 ms. Topographie des effets de la prédictibilité et du groupe issu de la rmANOVA. Les points gris et les cercles orange indiquent la position des électrodes Pz et Fz.

Le test de randomisation indique que la puissance moyenne des activités oscillatoires dans la bande de fréquence alpha autour des standards (randS1, randS2 et randS3 ; -600 à 600 ms) est plus importante chez les CTRL que chez les adolescents avec ASD ( $p=0.006$ ) sur un large nombre d'électrodes frontales, pariétales et temporales. Ce résultat indique une puissance de l'alpha plus faible au cours de la tâche chez les adolescents avec ASD (Figure 36).

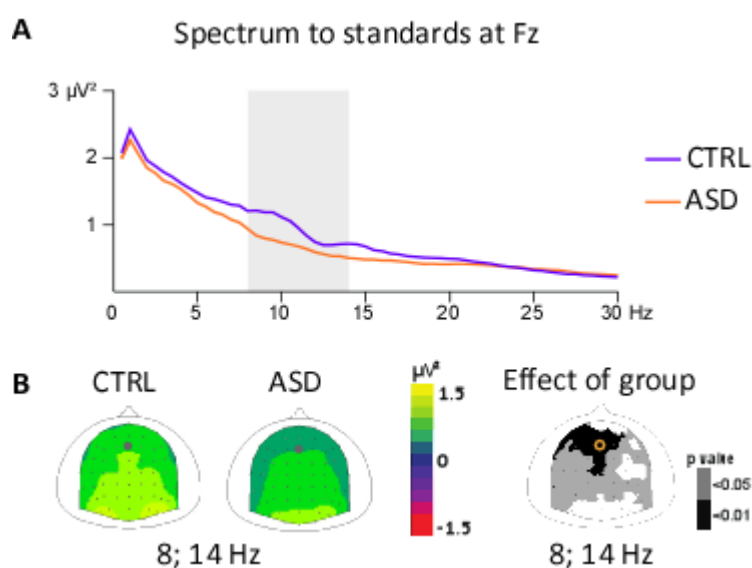


Figure 36 : Analyse spectrale des activités oscillatoires aux standards chez des adolescents au développement typique (CTRL) et des adolescents avec autisme (ASD). (A) Spectre moyen du signal EEG autour des standards (entre -600 et 600 ms) au niveau de l'électrode Fz. (B) Topographie de la puissance (en  $\mu V^2$ ) dans la bande de fréquence alpha (8-14 Hz). Topographie de la différence statistique entre les groupes issue du test de randomisation. Les points gris et le cercle orange indiquent la position de l'électrode Fz.

## 4. Discussion

Nos résultats montrent que les adolescents avec autisme ont des temps de réaction aux cibles plus courts que les sujets au développement typique. De plus, les adolescents avec autisme présentent, pour tous les standards, une augmentation de l'amplitude de la CNV, une augmentation de l'amplitude de la P3 ainsi qu'une diminution de la puissance de l'alpha dans les régions frontales. Ces résultats électrophysiologiques suggèrent que chez les adolescents avec autisme, les mécanismes de préparation sont suractivés, l'allocation des ressources attentionnelles est plus importante et l'excitabilité corticale est accrue, quel que soit le niveau d'incertitude du contexte.

De la même manière que les sujets contrôles, les adolescents avec autisme détectent plus rapidement les cibles prédictibles que les cibles non prédictibles, indiquant qu'ils bénéficient de la séquence prédictive sur le plan comportemental. Les résultats électrophysiologiques montrent que les adolescents avec autisme présentent une augmentation de l'amplitude de la P3 tout au long de la séquence prédictive (indiquant l'extraction et l'encodage de l'information prédictive), une augmentation de l'amplitude de la CNV accompagnée d'une diminution de l'amplitude de l'alpha et du  $\mu$  observées avant la cible prédictible (correspondant au déploiement de mécanismes de préparation) et une réduction de la latence de la P3 à la cible prédictible (reflétant la mise en œuvre efficace de la prédiction).

### 4.1. Excitabilité corticale accrue

Nos résultats montrent une augmentation de l'activité oscillatoire dans la bande de fréquence alpha au niveau des régions frontales après les cibles prédictibles et non prédictibles chez les adolescents avec autisme (correspondant au contenu fréquentiel des PE frontaux P2 et N2), alors que les adolescents au développement typique présentent une diminution importante de la puissance de l'alpha qui se superpose et masque les réponses évoquées. Ces résultats indiquent que les adolescents avec autisme ne montrent pas de diminution de l'amplitude de l'alpha après les cibles au niveau des électrodes frontales. Cette absence de diminution de l'alpha peut être la conséquence, soit d'une absence d'augmentation de l'excitabilité corticale en réponse aux cibles, soit d'une excitabilité corticale accrue tout au long de la tâche et donc d'un défaut de modulation du niveau d'excitabilité. Les résultats de l'analyse spectrale des activités oscillatoires aux standards suggèrent une excitabilité corticale accrue au niveau des régions frontales au cours de la tâche.

Plusieurs études s'intéressent à l'intégrité des activités oscillatoires alpha dans l'autisme à partir d'enregistrements EEG au repos (Chan & Leung, 2006; Coben, Clarke, Hudspeth, & Barry, 2008; Mathewson et al., 2012; Murias, Webb, Greenson, & Dawson, 2007) ou bien lors de la présentation passive de stimuli visuels (Isler, Martien, Grieve, Stark, & Herbert, 2010). Cependant, les résultats obtenus se concentrent surtout sur les aires postérieures occipitales et sont ambiguës, voire contradictoires. En effet, la puissance de l'alpha au repos est décrite plus forte chez des enfants avec autisme âgés de 7 ans en moyenne (Chan & Leung, 2006), réduite chez des adultes avec autisme (Murias et al., 2007) ou bien équivalente chez des enfants avec autisme âgés de 9 ans en moyenne (Coben et al., 2008) par rapport à des sujets contrôles. L'étude de Mathewson et al. (2012), avec des enregistrements yeux ouverts et yeux fermés, montre que la puissance de l'alpha est similaire entre des adultes avec autisme et des sujets contrôles dans la condition yeux fermés alors que les individus avec autisme présentent une puissance de l'alpha plus importante dans un état de repos avec les yeux ouverts. Ce résultat est interprété par les auteurs comme une plus grande modulation de

l'alpha en fonction de l'état de repos dans le groupe contrôle par rapport au groupe avec autisme. Pendant la présentation passive de flashes, l'étude d'Isler et al. (2010) montre une augmentation de la puissance de l'activité oscillatoire alpha au niveau des régions postérieures (entre -100 et 900 ms) chez six enfants avec autisme par rapport à des sujets au développement typique. A notre connaissance, aucune étude ne s'intéresse au niveau de base de l'alpha au niveau des régions frontales au cours d'une tâche active.

Dans notre étude, le défaut de modulation de l'excitabilité corticale en lien avec un niveau d'excitabilité accrue tout au long de la tâche au niveau des régions frontales chez les adolescents avec autisme suggère une distribution atypique des ressources attentionnelles. En effet, les aires frontales supérieures sont impliquées dans le réseau d'orientation attentionnelle (Maurizio Corbetta & Shulman, 2002; Petersen & Posner, 2012) et un fonctionnement atypique de ce réseau est rapporté dans l'autisme pendant une tâche d'attention visuelle (Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003). Les adolescents avec autisme présenteraient des difficultés dans l'attribution flexible des ressources attentionnelles au cours du temps.

#### 4.2. Sur-anticipation et sur-traitement des standards

Dans cette étude, les adolescents avec autisme détectent plus rapidement les cibles prédictibles et non prédictibles que les adolescents contrôles. Les études sur la détection d'une cible visuelle dans l'autisme ne sont pas concordantes. Alors que certaines études montrent des temps de réaction équivalents chez des enfants avec autisme âgés de 6 à 9 ans (Tsai et al., 2011), d'autres indiquent des temps de réaction plus courts chez des adultes avec autisme (Dichter, Felder, & Bodfish, 2009; Maekawa et al., 2011) par rapport aux sujets contrôles lorsque la cible ne peut pas être anticipée. Des études portant sur la détection de cibles visuelles indicées rapportent, soit des temps de réaction équivalents chez des enfants avec autisme âgés respectivement de 6 à 9 ans et de 8 à 13 ans (Tsai et al., 2011; Tye et al., 2013), soit des temps de réaction plus longs chez des adultes avec autisme (Townsend et al., 2001).

Les PE visuels ne montrent pas de différences de groupes suggérant que les cibles reçoivent un traitement sensoriel similaire chez les adolescents avec autisme et chez les contrôles.

Les adolescents avec autisme présentent une augmentation de l'amplitude de la CNV avant S2 et S3, indiquant le déploiement de mécanismes de préparation atypiques, en accord avec l'étude de Tye et al. (2013). Cependant, il est intéressant de noter que contrairement à l'étude de Tye et al. (2013), l'amplitude de la CNV est augmentée dans la population avec autisme avant les standards et non avant les cibles. Ainsi, ce résultat suggère une sur-anticipation attentionnelle des stimulations standards chez les adolescents avec autisme.

L'amplitude de la P3 est également plus grande après les standards (et non après les cibles) chez les adolescents avec autisme que chez les sujets contrôles. Concernant les cibles, l'amplitude inchangée de la P3 est en accord avec la littérature (E. Courchesne et al., 1989; Eric Courchesne et al., 1985; Pritchard et al., 1987; E. Sokhadze et al., 2009). La P3 est associée avec la mise à jour du contexte et de la mémoire de travail mais également l'évaluation du stimulus et la sélection de la réponse. L'augmentation de l'amplitude de la P3 après les standards peut donc être interprétée comme un sur-traitement de ces stimuli chez les adolescents avec autisme.

L'augmentation de l'amplitude de la P3 et de la CNV aux standards observée chez les adolescents avec autisme serait liée à une allocation de ressources atypiques. Plus de ressources attentionnelles semblent être attribuées à l'anticipation et au traitement des stimulations standards au cours de la tâche, ce qui est cohérent avec la détection plus rapide des cibles. En accord avec le défaut de modulation de l'excitabilité corticale observé au niveau

frontal, l'augmentation de l'amplitude de la P3 et de la CNV aux standards suggère que les adolescents avec autisme présentent une modulation atypique des ressources attentionnelles au cours de la tâche.

Etant donné qu'il s'agit ici de stimulations simples dans un environnement contrôlé de laboratoire, c'est-à-dire sans distracteurs, nous pouvons supposer que ces patients risquent de se retrouver submergés dans un contexte plus écologique. Ce phénomène pourrait expliquer les surcharges sensorielles fréquemment rapportées par les personnes avec autisme.

L'ensemble de ces particularités (TR, oscillations alpha, CNV et P3) semble confirmer la mise en place d'une stratégie différente chez les adolescents avec autisme pour réaliser la tâche. Plus précisément, ils semblent avoir des difficultés dans l'attribution flexible et appropriée des ressources attentionnelles quel que soit le niveau d'incertitude du contexte. De plus, il est possible qu'un aspect motivationnel soit impliqué. En effet, une étude récente montre que dans une condition avec forte motivation, l'amplitude de la CNV et de la P3 augmentent et les TR diminuent en lien avec la mise en place d'une stratégie proactive plutôt que réactive (Vuillier, Whitebread, & Szucs, 2015).

#### 4.3. Traitement d'un contexte visuel prédictif préservé

Les adolescents avec autisme bénéficient de l'information prédictive pour détecter plus rapidement la cible prédictible que la cible non prédictible. Ce bénéfice est le même chez les deux groupes. Ce résultat suggère que les adolescents avec autisme encodent et extraient l'information prédictive de la séquence et génèrent et utilisent une prédiction pour anticiper la survenue de la cible prédictible.

De la même manière que chez les sujets contrôles, les adolescents avec autisme présentent une augmentation progressive de l'amplitude de la P3 au cours de la séquence prédictive, c'est-à-dire, en fonction de la pertinence du stimulus pour la tâche (Sawaki & Katayama, 2006). En accord avec le modèle de mise à jour du contexte (Donchin & Coles, 1988), ces résultats montrent que les adolescents avec autisme sont capables d'extraire les informations prédictives et de mettre à jour leur mémoire de travail comme les sujets contrôles. Cependant, il est important de nuancer ce résultat en raison de la nature explicite de la tâche. En effet, plusieurs auteurs montrent des difficultés pour encoder et intégrer des informations contextuelles implicites comparées à des informations explicites chez des adultes avec autisme (Baez et al., 2012; Westerfield, Zinni, Vo, & Townsend, 2014).

Au niveau centro-pariétal, l'amplitude de l'alpha diminue avant la survenue de la cible prédictible dans les deux groupes, indiquant une augmentation de l'excitabilité corticale avant la cible prédictible. En réponse à des stimulations visuelles standards, l'amplitude de l'alpha diminue au niveau des régions occipitales après l'apparition du stimulus puis augmente (Mazaheri & Picton, 2005; Woertz et al., 2004). Ces phénomènes correspondent à la synchronisation et à la désynchronisation liée à l'évènement décrits dans la bande de fréquence alpha (Klimesch et al., 2007; Palva & Palva, 2007) et reflètent une augmentation de l'excitabilité corticale (induite par une levée de l'inhibition) en réponse à la stimulation, suivi par une augmentation de l'inhibition corticale suite au traitement du stimulus (Klimesch et al., 2007). Lorsqu'une cible visuelle peut être anticipée, plusieurs études montrent que la puissance de l'alpha au niveau occipital commence à diminuer avant même l'apparition du stimulus (Rihs et al., 2007; Thut et al., 2006; Worden et al., 2000), indiquant la mise en place de mécanismes de préparation attentionnelle et plus précisément, une pré-activation du cortex visuel. Cependant, dans notre étude, cet effet est observé au niveau centro-pariétal et non au niveau occipital, suggérant la mise en place d'un mécanisme général de préparation non

spécifique à la modalité sensorielle utilisée. L'étude chez les adultes sains avait d'ailleurs montré que les aires visuelles n'étaient pas pré-activées avant la cible prédictible puisque sa probabilité d'apparition après la séquence prédictive était de 100% (A. Bidet-Caulet et al., 2012).

Au niveau central gauche, l'amplitude du mu diminue avant et après la survenue de la cible prédictible dans les deux groupes, indiquant une augmentation de l'excitabilité corticale au niveau du cortex moteur gauche avant et après la cible prédictible. En accord avec la littérature (A. Bidet-Caulet et al., 2012; Pfurtscheller & Lopes da Silva, 1999), une diminution du mu au niveau contra-latéral avant l'exécution d'un mouvement correspond à une pré-activation des neurones au niveau des aires motrices et reflète la mise en place de mécanismes de préparation motrice.

De plus, l'amplitude de la CNV augmente avant la cible prédictible par rapport à la cible non prédictible dans les deux groupes, reflétant la mise en place de mécanismes de préparation, probablement motrice, de manière plus importante avant la cible prédictible (Brunia & van Boxtel, 2001).

Une diminution de l'amplitude de la N2 frontale en réponse à la cible prédictible est observée dans les deux groupes. Ces résultats sont en accord avec le traitement du conflit associé à la composante N2 des PE (Van Veen & Carter, 2002). En effet, lorsque la cible et la réponse associée sont plus probables, l'amplitude de la N2 diminue (A. Bidet-Caulet et al., 2012; N. Fogelson et al., 2011; Gehring et al., 1992; Nieuwenhuis et al., 2003). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Samyn et al. (2014) qui montre que les adolescents avec autisme sont capables de détecter le conflit et de mettre en place des mécanismes *top-down* dans le but de le résoudre.

La latence de la P3 diminue en réponse à la cible prédictible par rapport à la cible non prédictible dans les deux groupes. La diminution de la latence de la P3 reflète la diminution du temps nécessaire au traitement de la cible dans la condition prédictible (Duncan-Johnson & Kopell, 1981; Kutas et al., 1977). Ce résultat est en accord avec la littérature montrant que la latence de la P3b ne semble pas être altérée dans l'autisme (Ciesielski et al., 1990; E. Courchesne et al., 1989; Eric Courchesne, Kilman, Galambos, & Lincoln, 1984; G. Dawson, Finley, Phillips, Galpert, & Lewy, 1988; Erwin et al., 1991; Lincoln, Courchesne, Harms, & Allen, 1993).

L'augmentation de l'amplitude de la CNV, la diminution de l'amplitude de l'alpha et du mu, la diminution de l'amplitude de la N2 ainsi que la diminution de la latence de la P3 montrent que la prédiction est correctement générée et mise en œuvre dans les deux groupes, en accord avec la diminution du TR aux cibles prédictibles. Par conséquent, ces différents résultats montrent que l'information prédictive de la séquence est correctement extraite et que la prédiction qui en résulte est correctement mise en œuvre chez les adolescents avec autisme.

#### 4.4. Lien avec le modèle du codage prédictif

Dans le cadre du modèle du codage prédictif, la précision attribuée aux erreurs de prédiction peut être considérée comme une forme d'attention. Des mécanismes attentionnels atypiques sont décrits parmi les signes précoces de l'autisme, plus précisément des difficultés dans l'attribution flexible et appropriée des ressources attentionnelles en fonction de la saillance des stimulations (Elison et al., 2013; Zwaigenbaum et al., 2005). Une difficulté à diriger l'attention de façon sélective (Keehn, Müller, & Townsend, 2013; Landry & Burack, 2009; Landry & Parker, 2013) ainsi que des anomalies concernant le désengagement de l'attention

(Belmonte & Yurgelun-Todd, 2003; G. Dawson, Meltzoff, Osterling, Rinaldi, & Brown, 1998; Landry & Burack, 2009) sont également décrites dans l'autisme, quel que soit l'âge. Nos résultats montrent que les adolescents avec autisme attribuent plus de ressources attentionnelles à la réalisation de cette tâche. De plus, la CNV est proposée comme un possible marqueur du niveau de précision des erreurs de prédiction (Feldman & Friston, 2010). L'ensemble de ces éléments est en accord avec la théorie selon laquelle les individus avec autisme n'ajusteraient pas de manière flexible le poids attribué aux erreurs de prédiction en fonction du contexte avec pour conséquence, un manque de modulation des ressources attentionnelles (Van de Cruys et al., 2014). Alors que certains auteurs placent les difficultés de désengagement de l'attention à l'origine même des troubles autistiques (Elsabbagh et al., 2009; Keehn et al., 2013), d'autres considèrent que les troubles de l'attention seraient plutôt la conséquence du manque de flexibilité du niveau de précision des erreurs de prédiction (Van de Cruys et al., 2014). Ainsi, l'impression de surcharge sensorielle fréquemment rapportée par les personnes avec autisme serait la conséquence logique d'une activité cérébrale signalant de manière continue l'importance des erreurs de prédiction, entraînant le recrutement de plus de ressources attentionnelles pour l'ajustement du modèle prédictif.

Nos résultats montrent que dans un contexte certain à 100%, les adolescents avec autisme peuvent apprendre des contingences claires et explicites. Plus précisément, les adolescents avec autisme réussissent à extraire l'information prédictive et à l'utiliser pour générer et utiliser une prédiction de manière aussi efficace que les adolescents au développement typique. Cependant, nous avons également montré que les adolescents avec autisme mettent en place une stratégie différente pour réaliser la tâche puisqu'ils lui attribuent plus de ressources attentionnelles et présentent un manque de modulation des ressources attentionnelles. Les particularités électrophysiologiques mises en évidence dans cette étude peuvent sembler un avantage alors que cela peut s'avérer contre-productif dans la vie quotidienne, où les situations et les stimulations sont plus complexes, plus changeantes et s'accompagnent souvent de distracteurs. Par conséquent, ce traitement plus coûteux peut conduire au sentiment d'être submergé par les informations de l'environnement ou à l'impression de surcharge sensorielle souvent rapportés par les individus atteints d'autisme et entraîner des comportements inadaptés, tels que des réactions inhabituelles aux changements.

## 5. Synthèse

### **Etude des mécanismes électrophysiologiques de traitement d'un contexte visuel prédictif chez l'adolescent avec autisme.**

#### **Objectifs :**

Etude des mécanismes cérébraux impliqués dans le traitement prédictif en fonction du niveau d'incertitude du contexte chez des adolescents avec autisme.

#### **Matériel et méthodes :**

Enregistrements EEG chez 13 adolescents avec autisme sans déficience intellectuelle et chez 13 adolescents au développement typique âgés en moyenne de 15 ans au cours d'une tâche de détection d'une cible visuelle prédictible (contexte certain) ou non (contexte incertain).

#### **Principaux résultats :**

Quel que soit le niveau d'incertitude du contexte chez les adolescents avec autisme :

- détection plus rapide des cibles (diminution des temps de réaction),
- difficultés dans l'attribution flexible et appropriée des ressources attentionnelles (augmentation de l'amplitude de la CNV, de la P3 aux standards et diminution de la puissance de l'alpha dans les régions frontales).

Dans un contexte certain à 100% dans les deux groupes :

- bénéfice de la séquence prédictive sur le plan comportemental,
- extraction et encodage de l'information prédictive (augmentation de l'amplitude de la P3 tout au long de la séquence prédictive),
- déploiement des mécanismes de préparation (augmentation de l'amplitude de la CNV accompagnée d'une diminution de l'alpha et du mu),
- mise en œuvre efficace de la prédiction (réduction de la latence de la P3 à la cible prédictible).

#### **Discussion :**

Défaut d'ajustement flexible du poids attribué aux erreurs de prédiction en fonction du contexte entraînant un manque de modulation des ressources attentionnelles.



## **Partie III : Discussion générale**



La discussion générale de cette thèse s'articule en cinq parties. Dans la première et la deuxième partie, après un bilan rapide des résultats, je discute des capacités de prédiction des adolescents et des adultes au développement typique et avec autisme, dans un contexte certain et incertain. Dans la troisième partie, je propose un modèle de développement des capacités de prédiction de l'adolescence à l'âge adulte dans l'autisme. J'expose ensuite quelques perspectives de recherche qui pourraient permettre de compléter ce travail de thèse. Enfin, je m'intéresse à l'intérêt de ce travail pour les personnes avec autisme en proposant des applications thérapeutiques.

## 1. Prédiction dans un contexte certain

Dans le cadre de la condition prédictible, les sujets prédisent à 100% la survenue de la cible à partir de la séquence prédictive. L'analyse des réponses comportementales et électrophysiologiques au cours de la séquence et à la cible permet de dissocier les différentes étapes du traitement d'un contexte visuel prédictif. Ces analyses se basent sur la comparaison entre les conditions prédictibles et non prédictibles afin de s'affranchir des effets de l'attention. Pour chaque étape, les résultats sont d'abord présentés au cours du développement typique puis chez les adultes et les adolescents avec autisme. Le Tableau 2 présente un récapitulatif des résultats obtenus dans les trois études de ce travail de thèse.

### 1.1. Pour chaque étape de traitement d'un contexte visuel prédictif

#### - *Extraction des informations prédictives :*

Chez l'adulte ainsi que chez l'adolescent au développement typique, l'augmentation progressive de l'amplitude de la P3b au cours du traitement d'une séquence visuelle prédictive reflète l'extraction des informations prédictives du contexte, ainsi que la mise à jour de la mémoire de travail. Cette étape de traitement d'un contexte visuel prédictif est mature dès l'âge de 12 ans et semble préservée chez les adultes et les adolescents avec autisme.

#### - *Anticipation/préparation :*

Chez l'adulte ainsi que chez l'adolescent au développement typique, l'amplitude de la CNV augmente avant la cible prédictible et reflète la mise en place de mécanismes de préparation attentionnelle mais également de préparation motrice liée à l'exécution du mouvement à venir. Cette étape de traitement d'un contexte visuel prédictif semble également préservée chez les adultes et adolescents avec autisme.

De manière intéressante, une augmentation de l'amplitude de la CNV s'observe également avant le dernier stimulus de la séquence prédictive (predS3) quel que soit l'âge des sujets au développement typique ainsi que chez les adolescents et adultes avec autisme. Cet effet n'est pas observé dans l'étude de l'adulte sain de Bidet-Caulet et al. (2012), peut-être en raison de temps de réaction légèrement plus lents aux cibles prédictibles. En effet, l'augmentation de la CNV avant predS3 peut refléter une préparation attentionnelle accrue après les deux premiers stimuli de la séquence, c'est-à-dire, avant le stimulus décisif (dernier stimulus de la séquence) apportant au sujet la confirmation de la présence d'une séquence prédictive.

**Prédiction dans un contexte certain à 100%**  
*condition prédictible vs. condition non prédictible*

| Principaux marqueurs comportementaux et électrophysiologiques |                                                                             | Développement typique |             | Autisme |             |
|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-------------|---------|-------------|
|                                                               |                                                                             | Adultes               | Adolescents | Adultes | Adolescents |
| <b>Extraction</b>                                             | ↗ de l'amplitude de la N1 en réponse à predS3 (stimulus décisif)            | ✓ +                   | ✗ ***       | ✗ **    | ✗ ***       |
|                                                               | ↗ de l'amplitude de la P2 occipitale en réponse à predS3 (stimulus décisif) | ✓ +                   | ✗ ***       | ✗ **    | ✗ ***       |
|                                                               | ↗ de l'amplitude de la P3b au cours de la séquence prédictive               | ✓ + *                 | ✓ *         | ✓ **    | ✓ ***       |
| <b>Préparation</b>                                            | ↗ de l'amplitude de la CNV avant predS3 (stimulus décisif)                  | ✓ *, **               | ✓ ***       | ✓ **    | ✓ ***       |
|                                                               | ↘ de l'amplitude de l'alpha visuel autour de predS3 (stimulus décisif)      | ✓ +                   | ✗ ***       | ✗ **    | ✗ ***       |
|                                                               | ↗ de l'amplitude de la CNV avant la cible prédictible                       | ✓ + *                 | ✓ *         | ✓ **    | ✓ ***       |
|                                                               | ↘ de l'amplitude du mu avant la cible prédictible                           | ✓ + **                | ✓ ***       | ✗ **    | ✓ ***       |
| <b>Facilitation</b>                                           | ↘ de l'amplitude de la P2 frontale en réponse à la cible prédictible        | ✓ +                   | ✗ ***       | ✗ **    | ✗ ***       |
|                                                               | ↘ de l'amplitude de la N2 frontale en réponse à la cible prédictible        | ✓ +                   | ✓ ***       | ✗ **    | ✓ ***       |
|                                                               | ↘ de la latence de la P3b en réponse à la cible prédictible                 | ✓ + *                 | ✓ *         | ✓ **    | ✓ ***       |
|                                                               | ↘ du temps de réaction en réponse à la cible prédictible                    | ✓ + *                 | ✓ + *       | ≈ **    | ✓ ***       |

Tableau 2 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus sur la prédiction dans un contexte certain dans les trois études réalisées dans le cadre de cette thèse. ✓ signifie que le même effet de la prédictibilité est retrouvé, ✗ signifie que l'effet de la prédictibilité n'est pas retrouvé, ≈ signifie que l'effet de la prédictibilité est retrouvé, mais de manière moins importante. + indique que le résultat est issu de l'article de Bidet-Caulet et al. (2012) portant sur l'adulte sain. \* indique que le résultat est issu de l'article 1 portant sur la maturation au cours de l'adolescence typique. \*\* indique que le résultat est issu de l'article 2 portant sur les adultes avec autisme. \*\*\* indique que le résultat est issu de l'étude 3 portant sur les adolescents avec autisme.

Selon le modèle du codage prédictif, l'amplitude de la CNV reflète le niveau de précision des erreurs de prédiction (Feldman & Friston, 2010; Hesselmann, Sadaghiani, Friston, & Kleinschmidt, 2010) et son amplitude augmente avec la diminution de l'incertitude. En accord avec ce modèle, l'amplitude de la CNV augmente dans un contexte certain par rapport à un contexte incertain, c'est-à-dire qu'elle augmente avec l'augmentation de la prédictibilité de la stimulation à venir.

Chez les adultes sains, la diminution de l'amplitude du mu au niveau contra-latéral avant l'exécution d'un mouvement reflète une pré-activation des neurones au niveau des aires motrices et donc, la mise en place de mécanismes de préparation motrice. De manière surprenante, les adultes avec autisme ne présentent pas de diminution de l'amplitude du mu lors de la préparation motrice alors que les adolescents avec autisme semblent avoir une préparation motrice préservée. L'anticipation motrice est décrite comme réduite dès la plus jeune enfance dans l'autisme. Il est donc surprenant que cette particularité se retrouve uniquement chez les adultes avec autisme. De plus, nous observons une diminution des TR entre la condition prédictible et non prédictible chez les adultes avec autisme, suggérant qu'ils anticipent toutefois l'exécution de la réponse motrice. Même si le bénéfice en TR n'est pas aussi important que chez les contrôles, il paraît difficile de conclure à une absence de préparation motrice chez les adultes avec autisme. Ce résultat peut être la conséquence d'une excitabilité corticale accrue tout au long de la tâche au niveau des régions motrices, ce qui entraînerait une préparation motrice permanente et donc, un défaut de modulation des oscillations mu. Cette hypothèse peut également expliquer le taux de FA plus important chez les adultes avec autisme alors que les adolescents avec autisme ne font pas plus de FA que les contrôles.

#### *- Impact de la prédiction :*

Chez l'adulte ainsi que chez l'adolescent au développement typique, la latence de la P3b est plus précoce lorsque la stimulation est prédictible, indiquant la diminution de la vitesse de traitement et du temps nécessaire à l'évaluation de la cible. Les adultes et les adolescents avec autisme semblent également mettre en place la prédiction de manière efficace.

Une réduction du temps de réaction à la cible prédictible est observée chez l'adulte sain ainsi que chez l'adolescent à partir de l'âge de 12 ans, indiquant qu'ils implémentent la prédiction de manière efficace. Alors que les adolescents avec autisme bénéficient autant de la séquence prédictive sur le plan comportemental que les sujets contrôles, cet effet chez les adultes avec autisme est moins important, sans doute en lien avec l'altération de la préparation motrice.

### 1.2. Implications de ces résultats

Globalement, il semble que les mécanismes de traitement d'un contexte visuel prédictif dans un contexte certain, où une séquence prédictive est explicitement présentée au préalable au sujet, soient matures à partir de l'âge de 12 ans dans le développement typique et préservés chez les adolescents et adultes avec autisme. Toutefois, les adultes avec autisme présentent une préparation motrice atypique ainsi qu'un bénéfice comportemental moins important.

Ce résultat est très encourageant pour les personnes avec autisme. Cela met en avant leur capacité à extraire l'information pertinente dans un contexte simple, certain et explicite, et à l'utiliser pour se préparer à la survenue d'un événement afin d'y avoir une réponse adaptée. Cependant, même si les réponses des individus avec autisme semblent se "normaliser" dans cette condition, il est important de préciser qu'elle n'est pas très écologique. En effet, peu de situations de la vie quotidienne sont prédictibles à 100%. Cette situation correspond en

quelque sorte à une condition expérimentale extrêmement contrôlée dans laquelle nous imposons au sujet des *a priori* particulièrement rigides, correspondant au style cognitif privilégié par les personnes avec autisme. De plus, nous fournissons au sujet le savoir *a priori* pertinent pour cette tâche, affranchissant le sujet de la nécessité d'avoir vécu les expériences ou effectué les apprentissages nécessaires à la constitution de cette connaissance. Ainsi, même si les résultats dans cette condition ne sont pas surprenants, ils permettent toutefois de confirmer que les personnes avec autisme peuvent appliquer un modèle prédictif fourni au préalable par l'expérimentateur.

Ce traitement prédictif préservé dans un contexte certain permet également de faire le lien avec les C2R observés chez les personnes avec autisme, qui peuvent en effet constituer un contexte prédictif à 100% et donc sécurisant.

## 2. Influence de l'incertitude sur les mécanismes de prédiction

En dehors de la condition prédictible, certaine à 100%, les sujets doivent détecter la même cible survenant de manière aléatoire. L'analyse des réponses comportementales et électrophysiologiques dans la condition "non prédictible", c'est-à-dire, les réponses aux standards ainsi qu'aux cibles non prédictibles, nous permettent d'étudier l'influence de l'incertitude (changement de probabilité) sur le traitement de ces stimuli. Même si ces cibles apparaissent de manière aléatoire, des mécanismes de préparation se mettent en place étant donné l'activité prédictive continue du cerveau. Le Tableau 3 présente un récapitulatif des résultats obtenus dans les trois études de ce travail de thèse.

### 2.1. Pour chaque population étudiée

#### - *Au cours de l'adolescence typique :*

Dans cette condition, les adolescents au développement typique détectent moins de cibles, font plus de FA et présentent donc une sensibilité à la cible moins importante que les adultes. Ce pattern de réponses comportementales des adolescents au développement typique est caractéristique d'une altération des capacités d'attention soutenue (Sarter et al., 2001). Au cours de l'adolescence, les performances s'améliorent, en parallèle d'une bascule frontale des topographies en potentiels de la CNV et de la P3. Il semble donc que les adolescents typiques privilégient le traitement de la cible dans un contexte certain en réduisant le niveau de précision des erreurs de prédiction dans un contexte incertain. Ils présentent toutefois des difficultés pour maintenir leur attention dans le contexte incertain, en lien avec la maturation du cortex frontal. En effet, le maintien de l'attention au cours du temps nécessiterait une activation plus importante et plus prolongée du cortex frontal que les mécanismes de prédiction.

#### - *Chez l'adulte avec autisme :*

L'étude chez les adultes avec autisme montre qu'ils détectent plus rapidement la cible que les sujets contrôles dans un contexte incertain. De plus, les résultats électrophysiologiques (augmentation de l'amplitude de la CNV et diminution de la latence de la N2) indiquent des mécanismes de préparation plus importants ainsi qu'un traitement plus rapide de l'information. Nous interprétons ces résultats comme une sur-anticipation des stimuli

apparaissant dans un contexte incertain et une difficulté à moduler les activités corticales en fonction du niveau d'incertitude du contexte.

| Prédiction dans un contexte incertain                                        |                                               |                                                  |                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| Principaux marqueurs comportementaux et électrophysiologiques                | Etude 1 : adolescents sains vs. adultes sains | Etude 2 : adultes avec autisme vs. adultes sains | Etude 3 : adolescents avec autisme vs. adolescents sains |
| <b>Amp. de la CNV</b><br>aux standards et aux cibles RandT                   | -                                             | +                                                | +                                                        |
| <b>Amp. et lat. de la P1</b><br>aux standards et aux cibles RandT            |                                               | NS                                               | NS                                                       |
| <b>Amp. et lat. de la N1</b><br>aux standards et aux cibles RandT            |                                               | NS                                               | NS                                                       |
| <b>Amp. et lat. de la P2 occipitale</b><br>aux standards et aux cibles RandT |                                               | NS                                               | NS                                                       |
| <b>Amp. et lat. de la P2 frontale</b><br>aux cibles RandT                    |                                               | NS                                               | NS                                                       |
| <b>Amp. de la N2</b><br>aux cibles RandT                                     |                                               | NS                                               | NS                                                       |
| <b>Lat. de la N2</b><br>aux cibles RandT                                     |                                               | -                                                |                                                          |
| <b>Amp. de la P3b</b><br>aux standards                                       | -                                             | NS                                               | +                                                        |
| <b>Lat. de la P3b</b><br>aux cibles RandT                                    | NS                                            | NS                                               | NS                                                       |
| <b>Puissance de l'alpha frontal</b><br>aux standards                         |                                               |                                                  | -                                                        |
| <b>Amp. du mu</b><br>avant les cibles RandT                                  |                                               |                                                  | NS                                                       |
| <b>Alpha frontal</b><br>après les cibles RandT et PredT                      |                                               |                                                  | +                                                        |
| <b>Taux de détection</b><br>des cibles RandT                                 | -                                             | NS                                               | NS                                                       |
| <b>Taux de fausses alarmes</b><br>aux standards                              | +                                             | +                                                | NS                                                       |
| <b>Indice <i>d'</i> de sensibilité</b><br>aux cibles RandT                   | -                                             |                                                  |                                                          |
| <b>Temps de réaction</b><br>aux cibles RandT                                 | NS                                            | -                                                | -                                                        |

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des résultats obtenus dans les trois études réalisées dans le cadre de cette thèse. + signifie qu'une augmentation est retrouvée par rapport à la population contrôle, - signifie qu'une diminution est retrouvée par rapport à la population contrôle, NS signifie qu'il n'existe aucune différence significative entre la population d'intérêt et la population contrôle. Les cases grises correspondent aux analyses qui n'ont pas été réalisées.

Selon le modèle du codage prédictif, les résultats obtenus chez les adultes avec autisme, en particulier concernant la CNV, indiquent qu'ils attribuent un poids plus important aux erreurs de prédiction. Il semble que les adultes avec autisme cherchent à réduire l'incertitude du contexte alors que les sujets contrôles réduisent ce niveau de précision, considérant qu'il n'y a plus de régularité à apprendre. Il apparaît donc que les adultes avec autisme résistent à l'incertitude et tendent à encoder les informations sensorielles de manière plus précise que les sujets contrôles.

*- Chez l'adolescent avec autisme :*

Quel que soit le niveau d'incertitude du contexte, les adolescents avec autisme détectent plus rapidement les cibles, présentent une plus grande amplitude de la CNV indiquant des mécanismes de préparation plus importants et une P3 plus ample indiquant l'allocation plus importante de ressources attentionnelles à la réalisation de cette tâche, en comparaison aux sujets contrôles. De plus, ils présentent une puissance de l'alpha plus faible par rapport aux contrôles dans les régions frontales au cours de la tâche, suggérant une excitabilité frontale accrue. L'ensemble de ces résultats suggère que les adolescents avec autisme mettent en place une stratégie différente pour réaliser cette tâche par rapport aux sujets au développement typique.

Selon le modèle du codage prédictif, les résultats obtenus chez les adolescents avec autisme peuvent être interprétés comme un défaut d'ajustement flexible du poids accordé aux erreurs de prédiction en fonction du contexte, avec pour conséquence un défaut de modulation des ressources attentionnelles.

## 2.2. Implications de ces résultats

Que ce soit à l'adolescence ou à l'âge adulte, les individus avec autisme présentent, dans un contexte incertain, des particularités concernant la CNV et les TR. La CNV étant proposée comme un possible marqueur du niveau de précision des erreurs de prédiction (Feldman & Friston, 2010), il semble que les personnes avec autisme attribuent un poids plus important aux erreurs de prédiction dans ce contexte par rapport aux sujets contrôles. Par conséquent, les TR plus rapides constituent la manifestation comportementale de ce traitement atypique. En effet, des attentes plus importantes envers les entrées sensorielles peuvent avoir pour conséquence un traitement et une détection de l'information entrante plus efficace dans un contexte simple. Par conséquent, l'impression de surcharge sensorielle fréquemment rapportée par les personnes avec autisme serait la conséquence logique d'une activité cérébrale signalant de manière continue l'importance des erreurs de prédiction.

## 2.3. Lien avec les différents modèles théoriques de l'autisme

Le cortex cingulaire antérieur (CA) est décrit comme un des générateurs de la CNV (Nagai et al., 2004), impliqué dans la détection de situations inhabituelles afin d'engager des ressources attentionnelles par le biais du PFC latéral (Carter, 2000). Plus précisément, de nombreuses études montrent que le cortex CA est impliqué dans la détection de conflit (pour une revue, voir Matthew M. Botvinick, Cohen, & Carter, 2004), comme par exemple dans la tâche de Stroop (conflit lorsque la couleur du nom et la couleur qu'il désigne sont différents). L'étude de Kerns et al. (2004) montre en IRMf que le cortex CA est en jeu dans l'ajustement attentionnel qui suit le conflit et qui permet au sujet d'adapter son comportement. Les notions

d'incertitude et de conflit sont liées, il y a incertitude quand il y a conflit entre les *a priori* du sujet et les entrées sensorielles. Le cortex CA est donc activé dans des situations d'incertitude, c'est-à-dire, quand il y a violation des attentes du sujet.

De nombreuses études dans l'autisme montrent des anomalies structurelles et fonctionnelles du cortex CA (Bogte, Flamma, van der Meere, & van Engeland, 2007; Marie Gomot et al., 2006; Haznedar et al., 1997; Henderson et al., 2006; Russell & Jarrold, 1998; E. M. Sokhadze et al., 2012; Estate Sokhadze et al., 2010; Thakkar et al., 2008; Vlamings, Jonkman, Hoeksma, van Engeland, & Kemner, 2008). Plus précisément, des études en IRMf montrent une augmentation de l'activation du cortex CA chez des adultes avec autisme par rapport à des sujets contrôles en réponse à des cibles dans une tâche de détection visuelle (Dichter et al., 2009), mais aussi pendant la perception passive de changement dans la modalité visuelle (Clery, Andersson, et al., 2013). Ces résultats suggèrent une attention atypique portée aux stimulations changeantes dans l'autisme. Certains auteurs proposent que l'activité du cortex CA chez des sujets sains reflète les erreurs de prédiction mais également la régulation du niveau de précision (Bach, Hulme, Penny, & Dolan, 2011; Behrens, Woolrich, Walton, & Rushworth, 2007; Ide, Shenoy, Yu, & Li, 2013; Metereau & Dreher, 2013). Par conséquent, nos résultats ainsi que les études montrant des anomalies de l'activité du CA semblent confirmer l'existence d'un défaut de la régulation du niveau de précision des erreurs de prédiction dans l'autisme, ce qui aurait pour conséquence des anomalies d'ajustement attentionnel ainsi qu'une impression de surcharge sensorielle.

L'objectif de nos études chez les personnes avec autisme n'est pas spécifiquement de tester les deux hypothèses soutenant l'idée d'un déséquilibre entre le poids accordé aux entrées sensorielles et l'influence des *a priori* dans l'autisme. Selon la première hypothèse, les *a priori* seraient moins forts chez les personnes avec autisme et influenceraient moins les entrées sensorielles (Pellicano & Burr, 2012). Selon la seconde hypothèse, les informations sensorielles seraient encodées de manière très précise ou seraient moins bruitées, et auraient donc un poids très important par rapport aux *a priori* (Brock, 2012; K. J. Friston et al., 2013; Lawson et al., 2014; Van de Cruys et al., 2014). Cependant, nos résultats et en particulier ceux portant sur la CNV, suggèrent que les adolescents et les adultes avec autisme attribuent un poids plus important aux erreurs de prédiction dans le contexte incertain par rapport aux sujets contrôles et seraient donc en faveur de la deuxième hypothèse. Ainsi, les difficultés rencontrées au quotidien par les personnes avec autisme seraient liées à des mécanismes de prédiction atypiques et en particulier à un défaut de modulation du niveau de précision des erreurs de prédiction, en fonction de l'incertitude du contexte. Cette hypothèse est compatible avec de nombreux modèles explicatifs de l'autisme qui mentionnent des particularités de la prédiction sans les développer et dont voici quelques exemples :

- *Théories de la faible cohérence centrale (F. Happé & Frith, 2006) et du surfonctionnement perceptif (Motttron et al., 2006) :*

Ces deux théories s'intéressent aux particularités perceptives dans l'autisme en proposant deux styles de traitement préférentiel apparemment opposés. En effet, ces deux modèles proposent l'existence de perturbations dans l'autisme dans la contribution des informations *top-down*, pour la théorie de la faible cohérence centrale et *bottom-up*, pour la théorie du surfonctionnement perceptif. Le codage prédictif appliqué à l'autisme présente justement l'avantage d'apporter une nouvelle approche regroupant à la fois les processus *top-down* et *bottom-up* et donc de rassembler ces deux modèles dans un cadre théorique commun. Un niveau de précision des informations *bottom-up* plus important dans l'autisme est en accord avec la théorie du surfonctionnement perceptif et avec nos résultats, ceux-ci montrant une sur-

anticipation et une détection plus rapide des cibles apparaissant de manière incertaine. L'augmentation de la précision des erreurs de prédiction a également des conséquences importantes sur les modèles prédictifs générés, en accord avec le modèle de la faible cohérence centrale. En effet, un encodage très précis des informations sensorielles se fait obligatoirement aux dépens des prédictions générées aux niveaux hiérarchiques plus élevés, favorisant le traitement local aux dépens d'un traitement plus global permettant l'intégration des différents éléments en un tout cohérent. Ainsi, dans notre tâche, les adolescents et les adultes avec autisme se focalisent sur les informations locales, c'est-à-dire, sur l'encodage précis de chaque événement, mais ne prennent pas en compte l'aspect "global" de la tâche. En effet, les sujets contrôles privilégient le traitement des stimulations apparaissant dans un contexte certain. Les adolescents et les adultes avec autisme ne prennent pas en compte l'aspect global de la tâche pour adapter leur stratégie.

- *Théorie du cerveau masculin extrême (Simon Baron-Cohen, 2002) :*

Selon la théorie du cerveau masculin extrême de Baron-Cohen, les personnes avec autisme développent préférentiellement un style cognitif de type "systématisation", c'est-à-dire, une exagération du profil masculin typique au détriment des capacités d'empathie. En effet, le cerveau masculin serait défini comme étant plus efficace pour systématiser plutôt que pour être empathique. Le cerveau féminin est supposé présenter un profil cognitif opposé. Selon cette hypothèse, les personnes présentant une préférence pour la systématisation sont généralement meilleures pour comprendre des systèmes prédictibles, basés sur des règles simples mais présentent des difficultés pour prédire les changements de comportement chez une personne. En effet, prédire un comportement humain nécessite la capacité d'entrer en empathie, c'est-à-dire, d'identifier les émotions et les pensées d'autrui et y répondre de manière appropriée. Les personnes avec autisme présentent un intérêt très fort pour les systèmes prédictibles (par exemple les mathématiques, la physique) mais éprouvent des difficultés pour comprendre les comportements des autres, c'est-à-dire, à traiter des informations imprévisibles et moins contrôlables. En accord avec cette théorie, nos résultats montrent que les adolescents et les adultes avec autisme ne présentent pas de difficultés pour traiter la cible apparaissant dans un système fortement prédictible, alors que les difficultés émergent lorsque la cible est imprévisible.

- *Théorie d'un style d'apprentissage différent (Qian & Lipkin, 2011) :*

Ce modèle récent propose que les personnes avec autisme ne présentent pas le même style d'apprentissage que les personnes au développement typique. L'apprentissage peut être défini comme la capacité à ajuster son modèle prédictif en fonction des entrées sensorielles. Selon le type d'apprentissage, cet ajustement se fait de manière différente. L'apprentissage de style "table de correspondance" renvoie à un emmagasinement d'expériences avec précision alors que l'apprentissage par interpolation extrait des règles sous-jacentes à partir des expériences.

Pour illustrer ces deux types d'apprentissages, Qian et Lipkin (2011) proposent l'exemple d'une tâche dans laquelle il s'agit de relier une donnée d'entrée  $x$  avec une donnée de sortie  $y$  (Figure 37). Le but du sujet est d'apprendre le lien entre l'entrée  $x$  et la sortie  $y$  à partir de quelques essais (représentés par les points sur la figure). L'apprentissage par interpolation utilise une fonction d'ajustement large, permettant d'extrapoler une tendance générale entre les points (Figure 37A), tandis que l'apprentissage de style "table de correspondance" utilise une fonction d'ajustement précise, emmagasinant chaque exemple avec précision mais ignorant la tendance générale (Figure 37B). L'apprentissage par interpolation est dépendant du contexte, plus adapté aux tâches globales, complexes et permet de s'adapter à des données

bruitées. Il permet aussi d'extraire les régularités statistiques sous-jacentes dans l'environnement à partir des données disponibles. L'apprentissage de style "table de correspondance" est indépendant du contexte, plus adapté aux tâches locales, simples mais ne permet pas de généraliser. La mémorisation d'un numéro de téléphone est un exemple de tâche correspondant à ce type d'apprentissage. Cette association est indépendante du contexte et ne permet pas d'extrapolation. Dans le cas de données bruitées, une stratégie par "table de correspondance" est peu adaptée et constitue un gaspillage des ressources.

Selon ces auteurs, le style d'apprentissage "table de correspondance" renverrait plus à la manière d'appréhender le monde des personnes avec autisme, tandis que le style par interpolation correspondrait plus à celui des sujets au développement typique. Dans notre tâche, il semble en effet que les adolescents et les adultes avec autisme encodent chaque événement apparaissant de manière incertaine avec précision, mettant en avant une difficulté à prendre en compte les informations du contexte, c'est-à-dire, la tendance générale entre les événements. Leurs performances se normalisent dans le contexte certain, dans lequel il n'y a pas de régularité à détecter puisqu'elle est déjà fournie au préalable.

Cette approche présente l'avantage d'expliquer de nombreuses difficultés rencontrées par les individus avec autisme :

- Les troubles de la communication sociale : les relations sociales correspondent à des informations particulièrement bruitées, dépendantes du contexte et qui contiennent des règles sous-jacentes généralisables.
- Les troubles sensoriels : l'apprentissage par "table de correspondance" ne permet pas de "compresser" l'information lorsqu'elle est redondante, ce qui pourrait expliquer la surcharge sensorielle ressentie par les personnes avec autisme lorsque les informations sensorielles sont trop nombreuses.
- Les C2R : l'apprentissage par "table de correspondance" ne permet l'apprentissage que d'un répertoire limité de comportements. La résistance au changement observée chez les personnes avec autisme pourrait être la conséquence d'une stratégie visant à éviter d'être saturé par les informations de l'environnement.

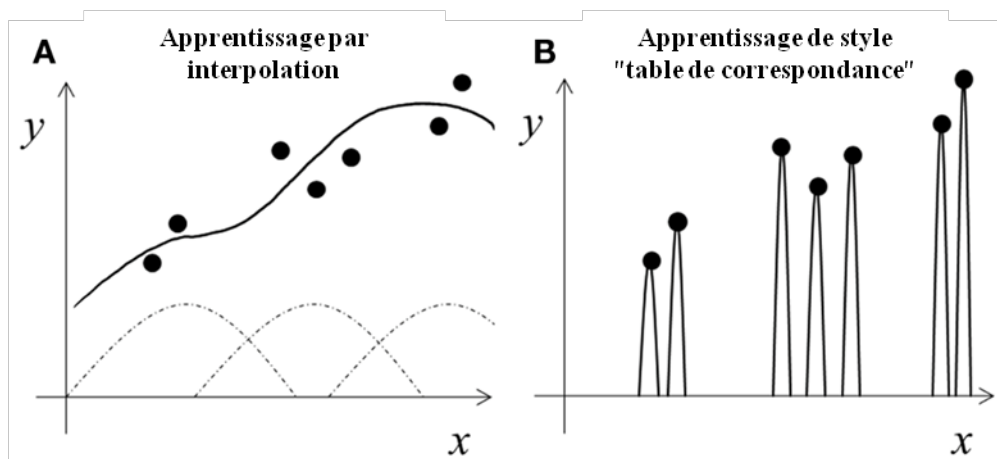


Figure 37 : Illustration schématique des deux styles d'apprentissage présentés dans le modèle de Qian et Lipkin (2011). (A) Apprentissage par interpolation : utilisation d'une fonction d'ajustement large, permettant d'extrapoler une tendance générale entre les points. (B) Apprentissage de style "table de correspondance" : utilisation d'une fonction d'ajustement précise.

Le modèle de Qian et Lipkin (2011) peut se rapprocher de celui de Van de Cruys et al. (2014). En effet, le style d'apprentissage par "table de correspondance" peut donner lieu à de réelles

difficultés lorsque le contexte est incertain et donc bruyé. Cette théorie d'un style d'apprentissage particulier dans l'autisme semble être cohérente avec l'idée selon laquelle les informations sensorielles seraient encodées de manière très précise dans l'autisme (Brock, 2012; K. J. Friston et al., 2013; Lawson et al., 2014; Van de Cruys et al., 2014).

## 2.4. Du laboratoire au monde social

Malgré la présence d'un handicap fonctionnel important entraînant des difficultés majeures au quotidien, les individus avec autisme inclus dans nos études réalisent correctement la tâche proposée avec même parfois des performances supérieures aux sujets contrôles. En effet, le laboratoire fournit un environnement particulièrement contrôlé, dans lequel ce qui est attendu de la part du sujet est clair et où les répétitions d'une même activité sont fréquentes. Nos résultats soulignent également l'influence de la nature du contexte à traiter dans la mise en évidence des mécanismes physiopathologiques, qui pourrait en partie expliquer la variabilité des résultats issus de la recherche sur l'autisme. L'exemple de notre protocole, constitué de stimulations visuelles répétées et plus largement des protocoles en PE, constituent un bon exemple. Les situations de vie quotidienne sont souvent beaucoup plus imprévisibles et révèlent les déficits liés à l'autisme (Kenworthy, Yerys, Anthony, & Wallace, 2008). Par conséquent, les personnes avec autisme apprécient un environnement contrôlé par l'expérimentateur et sont particulièrement motivés pour réaliser correctement ces tâches répétitives et informatisées. À l'inverse, de nombreux sujets contrôles et en particulier les adolescents, peuvent rapidement s'ennuyer dans ce type de contexte.

Pour se rapprocher des situations du quotidien, il serait possible de réaliser cette tâche de manière implicite. En effet, ce protocole est déjà testé en implicite chez des adultes sains (Noa Fogelson & Fernandez-Del-Olmo, 2013). Dans cette étude, les sujets réalisent deux sessions, une première session où la séquence prédictive est implicite et une seconde session où la séquence prédictive est présentée aux sujets. Cette étude montre que le traitement implicite du contexte prédictif entraîne une réduction de la latence de la P3b (reflétant la mise en œuvre efficace de la prédiction), ainsi qu'une diminution des TR à la cible prédictible. L'augmentation de l'amplitude de la P3b aux standards prédictifs indique également que l'information prédictive de la séquence est extraite. La comparaison des réponses comportementales et électrophysiologiques entre une condition implicite et une condition explicite dans l'autisme permettrait de savoir si les stratégies utilisées sont les mêmes dans les deux conditions et si les capacités de traitement d'un contexte prédictif dans un contexte certain sont toujours préservées dans une condition implicite. En effet, une étude sur le traitement d'émotions faciales, implicite et explicite, montre que les réponses cérébrales mises en jeu sont sensiblement différentes chez des personnes avec autisme par rapport à des contrôles (Critchley et al., 2000).

Des études portant sur les aspects sociaux de l'environnement sont également intéressantes pour se rapprocher des situations de la vie quotidienne. Une étude comportementale chez 15 adultes avec autisme s'intéresse à l'influence d'un contexte instable (changement de probabilités) sur la prise de décision des personnes avec autisme et son interaction avec la nature sociale ou non-sociale de l'environnement (S. Robic et al., 2015). Cette étude a pour but de déterminer si c'est l'aspect social ou bien l'aspect imprévisible qui pose problème aux personnes avec autisme dans les interactions sociales. Les résultats mettent en évidence une difficulté générale dans le traitement de l'incertitude chez les adultes avec autisme, amplifiée par l'environnement social. Par conséquent, ces résultats suggèrent que les difficultés expérimentées par les personnes avec autisme dans un environnement social viennent non

seulement de la nature sociale de cet environnement mais aussi, et surtout, de son caractère imprévisible (Suzanne Robic, 2013).

Alors que les C2R peuvent constituer une forme de contrôle et de régulation de l'incertitude en imposant l'immutabilité, les difficultés dans les domaines de la communication et des interactions sociales peuvent ainsi être la conséquence de difficultés à s'adapter rapidement à l'imprévisibilité importante du monde social.

### 3. Développement des mécanismes de traitement d'un contexte visuel prédictif de l'adolescence à l'âge adulte dans l'autisme

Même s'il est difficile de comparer directement les données issues des adolescents et des adultes avec autisme, ces résultats nous amènent à supposer que des particularités persistent au cours du développement des individus avec autisme, en accord avec les données de la littérature montrant que l'intolérance au changement est présente chez les individus avec autisme de tout âge. L'objectif de cette partie est donc de tenter de faire le lien entre les deux études réalisées dans l'autisme, même s'il ne s'agit pas des mêmes populations, afin d'émettre des hypothèses sur le développement des mécanismes de traitement d'un contexte prédictif dans l'autisme, de l'adolescence à l'âge adulte.

Nos résultats montrent que les adolescents et les adultes avec autisme semblent mettre en place des stratégies différentes par rapport aux sujets contrôles pour réaliser la tâche. De plus, ces stratégies paraissent se modifier entre les adolescents et les adultes avec autisme. En effet, alors que les adolescents avec autisme présentent une activité cérébrale signalant de manière continue l'importance des erreurs de prédiction avec pour conséquence un manque de modulation des ressources attentionnelles, les adultes avec autisme attribuent un poids plus important aux erreurs de prédiction dans un contexte incertain uniquement. Nous savons que la capacité à générer des attentes orientées vers un but se développe précocement. Au cours du développement typique, ces prédictions deviennent de plus en plus flexibles et prennent progressivement en compte la notion d'incertitude (pour une revue, voir Atance & Hanson, 2011). Il est alors possible d'émettre l'hypothèse que de l'adolescence à l'âge adulte, les individus avec autisme commencent à prendre en compte la notion d'incertitude. Cette prise en compte apparaîtrait tardivement dans l'autisme et provoquerait une modification des stratégies mises en jeu pour réaliser la tâche. Les adolescents avec autisme utilisent une stratégie globale et particulièrement coûteuse puisqu'elle implique l'utilisation de plus de ressources attentionnelles pour traiter l'ensemble des stimulations de la tâche. Il est possible qu'avec le développement et la prise en compte des changements du niveau d'incertitude du contexte, les adultes avec autisme modifient cette stratégie afin d'utiliser moins de ressources. Cependant, cette stratégie n'est toujours pas adaptée puisqu'elle se focalise particulièrement sur le traitement de l'incertitude. Ainsi, même si les adultes avec autisme semblent prendre en compte le niveau d'incertitude du contexte contrairement aux adolescents avec autisme, ils ne réussissent pas à y répondre de manière adaptée.

Afin de mieux aborder cette question, il serait intéressant de mieux comprendre comment les mécanismes de prédiction se développent avant l'âge de 12 ans chez l'enfant au développement typique. En effet, les facteurs qui permettent aux prédictions de devenir de plus en plus flexibles en fonction du niveau d'incertitude du contexte au cours du développement, restent encore à être identifiés et constituent une question importante pour la recherche future.

## 4. Perspectives de recherche

Ces différents travaux expérimentaux présentent évidemment des limites et posent de nouvelles questions auxquelles il serait possible de répondre à l'aide de nouvelles études.

Nos études dans l'autisme ne comportent pas de corrélations biocliniques. Il serait en effet intéressant de tester le lien entre les mesures électrophysiologiques suggérant une sur-anticipation et un défaut de modulation de l'activité corticale avec certaines mesures cliniques. Dans le cadre de nos études, les mesures recueillies concernant la sévérité des troubles autistiques et plus spécifiquement des C2R, ne permettent pas de mettre en évidence de corrélations significatives, peut-être en raison de la taille de nos groupes. Des mesures du niveau d'intolérance à l'incertitude, du niveau d'anxiété mais également de la sévérité des troubles sensoriels seraient pertinentes.

Nous n'avons pas mis en évidence de lien entre les mesures électrophysiologiques et les performances aux tests neuropsychologiques utilisés dans ce travail (Trail Making Test et le test d'anticipation spatiale de Brixton). Il s'agit de deux tests classiques visant à évaluer les capacités de flexibilité cognitive. L'utilisation de tests plus écologiques (par exemple, "Modified Six Elements" de la BADS, *Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome*), donc au plus proche des situations de vie quotidienne, pourrait mettre en évidence le dysfonctionnement exécutif (Hill & Bird, 2006) et éventuellement une corrélation avec le défaut de modulation des activités corticales en fonction des changements du contexte.

Afin de savoir si les particularités que nous observons dans l'autisme dans la condition aléatoire sont dues aux changements de probabilité au cours de la tâche (condition non prédictible et prédictible mélangée) ou bien au traitement de l'incertitude (l'imprévisibilité de la cible), il serait intéressant de rajouter une session constituée uniquement de la condition aléatoire. Si les contrôles atteignaient le niveau des patients, par exemple pour les TR et l'amplitude de la CNV, nous pourrions conclure à une stratégie favorisant le traitement des stimuli apparaissant dans un contexte certain chez les contrôles. Si les patients "normalisaient" leurs performances, cela indiquerait une altération de la capacité à s'adapter de manière flexible aux changements de probabilité dans l'autisme. Enfin, si les patients conservaient des performances différentes des sujets contrôles, nous pourrions conclure à un problème lié spécifiquement à l'imprévisibilité de la cible. Enfin, il serait également pertinent de créer des situations de non conformité à la règle avec l'apparition d'un distracteur après la séquence prédictive, ce qui permettrait d'étudier spécifiquement l'erreur de prédiction dans l'autisme.

Le protocole que nous utilisons ici présente l'avantage d'être constitué de stimulations visuelles simples. Afin de savoir si les difficultés observées dans l'autisme dans les domaines de la communication et des interactions sociales sont la conséquence de difficultés à s'adapter rapidement à l'imprévisibilité importante de l'environnement social, il serait possible d'adapter le protocole en utilisant des visages et des stimulations visuelles complexes comparable à des visages (par exemple des papillons). La comparaison des performances et des indices électrophysiologiques entre une situation simple et non sociale, une situation complexe et non sociale, et une situation complexe et sociale permettrait de confirmer cette hypothèse ou bien de montrer que le traitement atypique des visages se cumule aux difficultés de prédiction.

De plus, la diminution générale de la puissance de l'alpha mise en évidence chez les adolescents avec autisme constitue un résultat intéressant, qui mériterait de plus amples analyses. En effet, aucune étude à notre connaissance ne s'intéresse au niveau de l'alpha au

cours de la réalisation d'une tâche dans l'autisme. Il serait par exemple informatif de réaliser des analyses plus poussées, en isolant la bande de fréquence alpha propre à chaque sujet.

## 5. Applications thérapeutiques

Une meilleure compréhension des mécanismes de prédiction nous permet de réfléchir aux moyens d'adapter l'environnement des patients ainsi que les techniques de prise en charge.

Au vu de nos résultats, les aménagements réalisés au quotidien par l'entourage de personnes avec autisme semble tout à fait adapté afin d'éviter au maximum d'augmenter le niveau d'anxiété des personnes avec autisme et donc, les comportements inadaptés. En effet, il est souvent préférable de minimiser les changements en favorisant les routines, de créer un environnement rassurant, de maintenir un emploi du temps stable, d'éviter les environnements bruyants ou trop éclairés, etc. Nos résultats montrent également que prévenir un patient avec autisme d'un changement à venir de manière explicite lui permettrait d'anticiper ce changement et donc de s'y adapter.

Les experts de la Haute Autorité de Santé, dans leur recommandation de bonne pratique (Haute Autorité de Santé, 2011), soulignent l'absence de prise en charge concertée, spécifique et reconnue pour les adultes avec autisme, quel que soit leur niveau de développement cognitif. Les programmes éducatifs développés pour les enfants ne sont pas adaptés à la prise en charge des adultes avec autisme. L'application de programmes de remédiation cognitive dans l'autisme, comme dans une autre pathologie du neurodéveloppement qu'est la schizophrénie permettrait de cibler la rééducation de certaines dimensions cognitives, dans le but de permettre une meilleure adaptation des personnes avec autisme à leur environnement.

La technique du *neurofeedback* permet la visualisation en temps réel par le sujet de son activité cérébrale, lui donnant ainsi la possibilité de contrôler ces propres signaux neurophysiologiques. En effet, le signal EEG est converti en image ou en son pour permettre sa visualisation sur un écran d'ordinateur et peut également prendre la forme d'un jeu vidéo. Cette technique présente donc l'avantage de pouvoir être adaptée en fonction des préférences des sujets et des cibles thérapeutiques. Classiquement, la puissance des oscillations cérébrales des sujets dans une bande de fréquence donnée est affichée visuellement devant eux, fréquemment sous la forme d'un histogramme dont la hauteur est proportionnelle à l'amplitude de l'EEG et qui fluctue en conséquence. La plupart des auteurs décrivent le *neurofeedback* comme étant un conditionnement opérant de l'activité corticale par lequel on apprendrait à reproduire des comportements renforcés et à inhiber les comportements "punis" (Hammond, 2007; Nash, 2000; Swingle, 2008; Vernon, Frick, & Gruzelier, 2004). De cette manière, les sujets essaient d'apprendre à manipuler ce retour visuel en augmentant et diminuant l'amplitude de l'activité oscillatoire à un niveau seuil prédéfini. Par exemple, lorsque les ondes cérébrales d'un enfant entraîné correspondent à ce qui est attendu, une animation présentée sur l'ordinateur est activée afin de renforcer le comportement d'attention de l'enfant. En revanche, lorsque l'EEG de l'enfant ne correspond plus à ce qui est attendu, l'animation s'arrête. Ainsi, l'enfant voulant faire continuer l'animation, tente de reproduire le comportement préalablement renforcé et ainsi refaire jouer l'animation plaisante à regarder (Figure 38). Petit à petit, un apprentissage se met en place, le but étant d'apprendre au cerveau à mieux fonctionner dans certaines situations. Aucune consigne explicite n'est nécessaire et aucune stratégie mentale n'est fournie au sujet afin de réussir à contrôler son activité cérébrale.

A l'heure actuelle, cette méthode semble effective dans certaines pathologies comme les TDA/H (Arns, de Ridder, Strehl, Breteler, & Coenen, 2009). Le but n'est pas de normaliser les réponses cérébrales mais de les réorganiser dans le but de mieux fonctionner pour limiter les symptômes. Des recherches sont en cours en ce qui concerne par exemple la dépression, la schizophrénie mais aussi l'autisme. Les études chez des enfants avec autisme montrent qu'ils peuvent apprendre à réguler leur activité cérébrale pour produire des patterns similaires à ceux des enfants au développement typique. Cet apprentissage serait à l'origine d'améliorations comportementales (Coben, Linden, & Myers, 2010; Friedrich et al., 2015; J. A. Pineda et al., 2008; Thompson, Thompson, & Reid, 2010). De manière intéressante, les résultats obtenus suite à un entraînement *neurofeedback* chez des sujets avec TDA/H (amélioration de l'attention, réduction de l'impulsivité et de l'hyperactivité) se maintiennent après l'arrêt des entraînements (M. Linden, Habib, & Radojevic, 1996; Lubar, 1995; Monastra et al., 2005; Tansey, 1993). De plus, il existe plusieurs types de *neurofeedback*, certains se focalisent sur la puissance des oscillations dans des bandes de fréquences particulières alors que d'autres ciblent l'entraînement des potentiels corticaux lents, tels que la CNV. Ce dernier type d'entraînement peut permettre de modifier l'amplitude de la CNV chez des adultes sains (Studer et al., 2014).

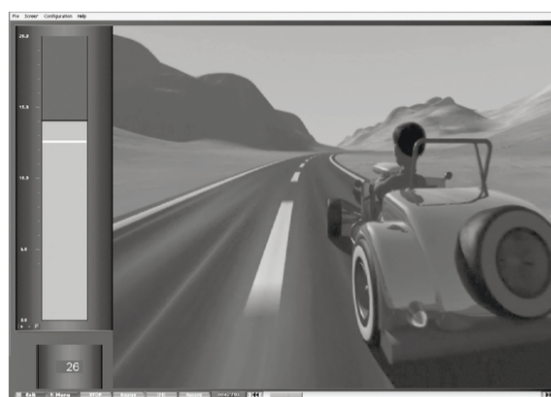


Figure 38 : Exemple d'écran d'ordinateur où l'amplitude des oscillations dans la bande de fréquence considérée est renvoyée au sujet à travers l'histogramme présenté à gauche de l'écran avec l'objectif à atteindre représenté par la barre blanche. Un film est présenté pour récompenser le sujet (Kouijzer, 2011).

Graduellement, la personne peut donc reconnaître et contrôler ces changements d'état pendant la séance d'entraînement et idéalement, dans ses activités de la vie quotidienne. Plus spécifiquement, il serait intéressant de savoir si le *neurofeedback* pourrait permettre à l'individu avec autisme de moduler le poids accordé aux entrées sensorielles en fonction du contexte. La généralisation de cet apprentissage pourrait ensuite avoir un impact sur le fonctionnement du patient au quotidien. Cette technique pourrait ainsi constituer une méthode appropriée permettant le transfert des résultats de la recherche vers une intervention clinique adaptée.

## **Conclusion**



L'objectif principal de ce travail était de mieux comprendre la nature des dysfonctionnements cérébraux responsables des difficultés d'adaptation du comportement à l'environnement chez les adolescents et jeunes adultes avec autisme. Des modèles explicatifs récents font l'hypothèse d'une altération des mécanismes de prédiction dans l'autisme mais restent encore qualitatifs et nécessitent des explorations, en particulier neurophysiologiques. Pour cela, nous avons étudié le traitement d'un contexte visuel prédictif à partir d'indices comportementaux et de marqueurs neurophysiologiques (potentiels évoqués et activités oscillatoires) chez des adolescents et adultes avec autisme.

La synthèse de ces études montre que les mécanismes de traitement d'un contexte visuel prédictif dans un contexte certain sont en grande partie préservés dans l'autisme. Les personnes avec autisme réussissent à extraire l'information pertinente de l'environnement et à l'utiliser pour se préparer à la survenue d'un événement afin d'y avoir une réponse adaptée dans la mesure où l'information prédictive pertinente est préalablement explicitée au sujet.

Quel que soit le niveau d'incertitude du contexte, les adolescents avec autisme mettent en place une stratégie particulière pour réaliser la tâche, entraînant un comportement atypique. En effet, les adolescents avec autisme ont des difficultés dans l'attribution flexible et appropriée des ressources attentionnelles. A l'âge adulte, les personnes avec autisme semblent prendre en compte le niveau d'incertitude du contexte et adapter leur stratégie en conséquence. Toutefois, des réponses électrophysiologiques et comportementales atypiques persistent dans un contexte incertain.

Globalement, nous avons montré que les personnes avec autisme sur-anticipent les stimulations imprévisibles, en accord avec leur impression de surcharge sensorielle. Elles présentent également des difficultés pour moduler les activités corticales en fonction du niveau d'incertitude du contexte, en accord avec le défaut d'adaptation à un monde en perpétuel changement.

Ce travail suggère l'existence de mécanismes de prédiction atypique chez les adolescents et les adultes avec autisme et invite à réfléchir aux moyens d'adapter l'environnement ainsi que les techniques de prise en charge.



# **Bibliographie**



- Abrahams, B. S., & Geschwind, D. H. (2008). Advances in autism genetics: on the threshold of a new neurobiology. *Nature Reviews Genetics*, 9(5), 341–355. <http://doi.org/10.1038/nrg2346>
- Adams, R. A., Huys, Q. J. M., & Roiser, J. P. (2015). Computational Psychiatry: towards a mathematically informed understanding of mental illness. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, jnnp-2015-310737. <http://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310737>
- Adrien, J. L. (1996). *L'autisme du jeune enfant. Développement psychologique et régulation de l'activité*. Paris: Expansion Scientifique Française.
- Aguera, P. E., Jerbi, K., Caclin, A., & Bertrand, O. (2011). ELAN: a software package for analysis and visualization of MEG, EEG, and LFP signals. *Comput Intell Neurosci*, 2011, 158970. <http://doi.org/10.1155/2011/158970>
- Allison, T., Wood, C. C., & Goff, W. R. (1983). Brain stem auditory, pattern-reversal visual, and short-latency somatosensory evoked potentials: latencies in relation to age, sex, and brain and body size. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 55(6), 619–636.
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition (DSM-III)*. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 3rd edition, Revised (DSM-III-R)*. American Psychiatric Association. Retrieved from <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890420188.dsm-iii-r>
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, Text revision (DSM-IV-TR)*. Washington DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition (DSM-5)*. Washington, DC.
- Anderson, D. K., Liang, J. W., & Lord, C. (2014). Predicting young adult outcome among more and less cognitively able individuals with autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 55(5), 485–494. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12178>
- Anderson, V. A., Anderson, P., Northam, E., Jacobs, R., & Catroppa, C. (2001). Development of Executive Functions Through Late Childhood and Adolescence in an Australian Sample. *Developmental Neuropsychology*, 20(1), 385–406. [http://doi.org/10.1207/S15326942DN2001\\_5](http://doi.org/10.1207/S15326942DN2001_5)
- Andrews-Hanna, J. R., Mackiewicz Seghete, K. L., Claus, E. D., Burgess, G. C., Ruzic, L., & Banich, M. T. (2011). Cognitive Control in Adolescence: Neural Underpinnings and Relation to Self-Report Behaviors. *PLoS ONE*, 6(6), e21598. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0021598>
- Arns, M., de Ridder, S., Strehl, U., Breteler, M., & Coenen, A. (2009). Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clinical EEG and Neuroscience*, 40(3), 180–189.
- Ashe, J., Lungu, O. V., Basford, A. T., & Lu, X. (2006). Cortical control of motor sequences. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(2), 213–221. <http://doi.org/10.1016/j.conb.2006.03.008>
- Atance, C. M., & Hanson, L. K. (2011). Making Predictions: A Developmental Perspective. In *Predictions in the Brain: Using Our Past to Generate a Future*. Oxford University Press, USA.
- Babiloni, C., Babiloni, F., Carducci, F., Cincotti, F., Ciozza, G., Del Percio, C., ... Rossini, P. M. (2002). Human cortical electroencephalography (EEG) rhythms during the observation of simple aimless movements: a high-resolution EEG study. *NeuroImage*, 17(2), 559–572.
- Bach, D. R., Hulme, O., Penny, W. D., & Dolan, R. J. (2011). The known unknowns: neural representation of second-order uncertainty, and ambiguity. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(13), 4811–4820. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1452-10.2011>
- Baez, S., Rattazzi, A., Gonzalez-Gadea, M. L., Torralva, T., Vigliecca, N. S., Decety, J., ... Ibanez, A. (2012). Integrating intention and context: assessing social cognition in adults with Asperger syndrome. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00302>
- Baghdadli, A. (2005). *Recommandations pour la pratique professionnelle du diagnostic de l'autisme*. Paris : Fédération française de psychiatrie.
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E., & Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychological Medicine*, 25(01), 63–77. <http://doi.org/10.1017/S0033291700028099>
- Baird, G., Simonoff, E., Pickles, A., Chandler, S., Loucas, T., Meldrum, D., & Charman, T. (2006). Prevalence of disorders of the autism spectrum in a population cohort of children in South Thames: the Special Needs and Autism Project (SNAP). *The Lancet*, 368(9531), 210–215. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69041-7](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69041-7)
- Bares, M., & Rektor, I. (2001). Basal ganglia involvement in sensory and cognitive processing. A depth electrode CNV study in human subjects. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 112(11), 2022–2030.

- Barlow, D. H. (2000). Unraveling the mysteries of anxiety and its disorders from the perspective of emotion theory. *American Psychologist*, 55(11), 1247–1263. <http://doi.org/10.1037/0003-066X.55.11.1247>
- Bar, M. (2004). Visual objects in context. *Nature Reviews. Neuroscience*, 5(8), 617–29. <http://doi.org/10.1038/nrn1476>
- Bar, M. (2007). The proactive brain: using analogies and associations to generate predictions. *Trends Cogn Sci*, 11(7), 280–9. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2007.05.005>
- Bar, M. (2009). The proactive brain: memory for predictions. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 364(1521), 1235–43. <http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0310>
- Bar, M. (2011). *Predictions in the Brain: Using Our Past to Generate a Future*. Oxford University Press, USA.
- Bar, M., Aminoff, E., Mason, M., & Fenske, M. (2007). The units of thought. *Hippocampus*, 17(6), 420–8. <http://doi.org/10.1002/hipo.20287>
- Bar, M., Kassam, K. S., Ghuman, A. S., Boshyan, J., Schmid, A. M., Dale, A. M., ... Halgren, E. (2006). Top-down facilitation of visual recognition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(2), 449–54. <http://doi.org/10.1073/pnas.0507062103>
- Barnard, L., Muldoon, K., Hasan, R., O'Brien, G., & Stewart, M. (2008). Profiling executive dysfunction in adults with autism and comorbid learning disability. *Autism*, 12(2), 125–141. <http://doi.org/10.1177/1362361307088486>
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 6(6), 248–254.
- Baron-Cohen, S., Ashwin, E., Ashwin, C., Tavassoli, T., & Chakrabarti, B. (2009). Talent in autism: hyper-systemizing, hyper-attention to detail and sensory hypersensitivity. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 364(1522), 1377–1383. <http://doi.org/10.1098/rstb.2008.0337>
- Baron-Cohen, S., Leslie, A. M., & Frith, U. (1985). Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition*, 21(1), 37–46. [http://doi.org/10.1016/0010-0277\(85\)90022-8](http://doi.org/10.1016/0010-0277(85)90022-8)
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(1), 5–17.
- Barriga-Paulino, C. I., Flores, A. B., & Gómez, C. M. (2011). Developmental Changes in the EEG Rhythms of Children and Young Adults. *Journal of Psychophysiology*, 25(3), 143–158. <http://doi.org/10.1027/0269-8803/a000052>
- Barthélémy, C., & Bonnet-Brilhault, F. (2012). *L'autisme de l'enfance à l'âge adulte*. Paris: Médecine Sciences Publications.
- Basile, L. F. H., Ballester, G., de Castro, C. C., & Gattaz, W. F. (2002). Multifocal slow potential generation revealed by high-resolution EEG and current density reconstruction. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 45(3), 227–240.
- Batty, M., Meaux, E., Wittemeyer, K., Roge, B., & Taylor, M. J. (2011). Early processing of emotional faces in children with autism: An event-related potential study. *Journal of Experimental Child Psychology*, 109(4), 430–44. <http://doi.org/10.1016/j.jecp.2011.02.001>
- Batty, M., & Taylor, M. J. (2002). Visual categorization during childhood: an ERP study. *Psychophysiology*, 39(4), 482–490.
- Bear et al., M. F. (2005). *Neuroscience: Exploring the Brain 2nd edition* (Third edition). Lippincott Williams & Wilkins.
- Becchio, C., Mari, M., & Castiello, U. (2010). Perception of shadows in children with autism spectrum disorders. *PloS One*, 5(5), e10582. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0010582>
- Behrens, T. E. J., Woolrich, M. W., Walton, M. E., & Rushworth, M. F. S. (2007). Learning the value of information in an uncertain world. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1214–1221. <http://doi.org/10.1038/nn1954>
- Bekker, E. M., Kenemans, J. L., & Verbaten, M. N. (2004). Electrophysiological correlates of attention, inhibition, sensitivity and bias in a continuous performance task. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 115(9), 2001–2013. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.04.008>
- Belmonte, M. K., & Yurgelun-Todd, D. A. (2003). Functional anatomy of impaired selective attention and compensatory processing in autism. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 17(3), 651–664.
- Bender, S., Weisbrod, M., Bornfleth, H., Resch, F., & Oelkers-Ax, R. (2005). How do children prepare to react? Imaging maturation of motor preparation and stimulus anticipation by late contingent negative variation. *Neuroimage*, 27(4), 737–52. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.020>
- Benninger, C., Matthys, P., & Scheffner, D. (1984). EEG development of healthy boys and girls. Results of a longitudinal study. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 57(1), 1–12.

- Ben-Sasson, A., Hen, L., Fluss, R., Cermak, S. A., Engel-Yeger, B., & Gal, E. (2008). A Meta-Analysis of Sensory Modulation Symptoms in Individuals with Autism Spectrum Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 39(1), 1–11. <http://doi.org/10.1007/s10803-008-0593-3>
- Bernier, R., Aaronson, B., & McPartland, J. (2013). The role of imitation in the observed heterogeneity in EEG mu rhythm in autism and typical development. *Brain and Cognition*, 82(1), 69–75. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2013.02.008>
- Bernier, R., Dawson, G., Webb, S., & Murias, M. (2007). EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain and Cognition*, 64(3), 228–237. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.03.004>
- Berthoz, A., Debru, C., & Collectif. (2015). *ANTICIPATION ET PREDICTION*. Paris: Odile Jacob.
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P., & Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain: A Journal of Neurology*, 128(Pt 10), 2430–2441. <http://doi.org/10.1093/brain/awh561>
- Betancur, C. (2011). Etiological heterogeneity in autism spectrum disorders: more than 100 genetic and genomic disorders and still counting. *Brain Research*, 1380, 42–77. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.11.078>
- Bidet-Caulet, A. (2007, September 5). *Mécanismes neurophysiologiques de la perception de flux sonores chez l'Homme : effets des contextes acoustiques et attentionnels*. (phdthesis). Université Claude Bernard - Lyon I. Retrieved from <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-00189055/document>
- Bidet-Caulet, A., Barbe, P. G., Roux, S., Viswanath, H., Barthelemy, C., Bruneau, N., ... Bonnet-Brilhault, F. (2012). Dynamics of anticipatory mechanisms during predictive context processing. *European Journal of Neuroscience*, 36(7), 2996–3004. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08223.x>
- Billstedt, E., Gillberg, I. C., & Gillberg, C. (2005). Autism after adolescence: population-based 13- to 22-year follow-up study of 120 individuals with autism diagnosed in childhood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(3), 351–60.
- Billstedt, E., Gillberg, I. C., & Gillberg, C. (2007). Autism in adults: symptom patterns and early childhood predictors. Use of the DISCO in a community sample followed from childhood. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 48(11), 1102–10. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2007.01774.x>
- Blakemore, S.-J., & Choudhury, S. (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(3-4), 296–312. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2006.01611.x>
- Blakemore, S.-J., & Robbins, T. W. (2012). Decision-making in the adolescent brain. *Nature Neuroscience*, 15(9), 1184–1191. <http://doi.org/10.1038/nn.3177>
- Blumberg, S. J., Bramlett, M. D., Kogan, M. D., Schieve, L. A., Jones, J. R., & Lu, M. C. (2013). Changes in prevalence of parent-reported autism spectrum disorder in school-aged U.S. children: 2007 to 2011-2012. *National Health Statistics Reports*, (65), 1–11, 1 p following 11.
- Boddaert, N., Zilbovicius, M., Philipe, A., Robel, L., Bourgeois, M., Barthélemy, C., ... Chabane, N. (2009). MRI findings in 77 children with non-syndromic autistic disorder. *PloS One*, 4(2), e4415. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0004415>
- Boelema, S. R., Harakeh, Z., Ormel, J., Hartman, C. A., Vollebergh, W. A. M., & van Zandvoort, M. J. E. (2014). Executive functioning shows differential maturation from early to late adolescence: longitudinal findings from a TRAILS study. *Neuropsychology*, 28(2), 177–187. <http://doi.org/10.1037/neu0000049>
- Boeschoten, M. A., Kenemans, J. L., van Engeland, H., & Kemner, C. (2007). Abnormal spatial frequency processing in high-functioning children with pervasive developmental disorder (PDD). *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(9), 2076–2088. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.004>
- Bogte, H., Flamma, B., van der Meere, J., & van Engeland, H. (2007). Post-error adaptation in adults with high functioning autism. *Neuropsychologia*, 45(8), 1707–1714. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.12.020>
- Bokura, H., Yamaguchi, S., & Kobayashi, S. (2001). Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. *Clinical Neurophysiology*, 112(12), 2224–2232. [http://doi.org/10.1016/S1388-2457\(01\)00691-5](http://doi.org/10.1016/S1388-2457(01)00691-5)
- Bondi, C. O., Rodriguez, G., Gould, G. G., Frazer, A., & Morilak, D. A. (2008). Chronic unpredictable stress induces a cognitive deficit and anxiety-like behavior in rats that is prevented by chronic antidepressant drug treatment. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 33(2), 320–331. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1301410>
- Bonnet-Brilhault, F., Alirol, S., Blanc, R., Bazaud, S., Marouillat, S., Thépault, R.-A., ... Laumonier, F. (2015). GABA/Glutamate synaptic pathways targeted by integrative genomic and electrophysiological explorations distinguish autism from intellectual disability. *Molecular Psychiatry*. <http://doi.org/10.1038/mp.2015.75>

- Botvinick, M. M., Braver, T. S., Barch, D. M., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (2001). Conflict monitoring and cognitive control. *Psychological Review*, 108(3), 624–652.
- Botvinick, M. M., Cohen, J. D., & Carter, C. S. (2004). Conflict monitoring and anterior cingulate cortex: an update. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(12), 539–546. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2004.10.003>
- Boulter, C., Freeston, M., South, M., & Rodgers, J. (2014). Intolerance of uncertainty as a framework for understanding anxiety in children and adolescents with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 44(6), 1391–1402. <http://doi.org/10.1007/s10803-013-2001-x>
- Brecelj, J., Struel, M., Zidar, I., & Tekavcic-Pompe, M. (2002). Pattern ERG and VEP maturation in schoolchildren. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 113(11), 1764–1770.
- Brock, J. (2012). Alternative Bayesian accounts of autistic perception: comment on Pellicano and Burr. *Trends in Cognitive Sciences*, 16(12), 573–574. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2012.10.005>
- Brody, N. (1992). *Intelligence*. Gulf Professional Publishing.
- Brugha, T. S., McManus, S., Bankart, J., Scott, F., Purdon, S., Smith, J., ... Meltzer, H. (2011). Epidemiology of autism spectrum disorders in adults in the community in England. *Archives of General Psychiatry*, 68(5), 459–465. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.38>
- Bruin, E. I. de, Ferdinand, R. F., Meester, S., Nijs, P. F. A. de, & Verheij, F. (2006). High Rates of Psychiatric Co-Morbidity in PDD-NOS. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 877–886. <http://doi.org/10.1007/s10803-006-0215-x>
- Brunia, C. H., & van Boxtel, G. J. (2001). Wait and see. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 59–75.
- Bubic, A., von Cramon, D. Y., & Schubotz, R. I. (2010). Prediction, cognition and the brain. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4, 25. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00025>
- Burgess, P. W., & Shallice, T. (1996). Response suppression, initiation and strategy use following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia*, 34(4), 263–72.
- Butz, M. V., Sigaud, O., & Gérard, P. (2003). Internal Models and Anticipations in Adaptive Learning Systems. In M. V. Butz, O. Sigaud, & P. Gérard (Eds.), *Anticipatory Behavior in Adaptive Learning Systems* (pp. 86–109). Springer Berlin Heidelberg. Retrieved from [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-45002-3\\_6](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-45002-3_6)
- Buxhoeveden, D. P., Semendeferi, K., Buckwalter, J., Schenker, N., Switzer, R., & Courchesne, E. (2006). Reduced minicolumns in the frontal cortex of patients with autism. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 32(5), 483–491. <http://doi.org/10.1111/j.1365-2990.2006.00745.x>
- Caron, M.-J., Motttron, L., Berthiaume, C., & Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain*, 129(7), 1789–1802. <http://doi.org/10.1093/brain/awl072>
- Carper, R. A., Moses, P., Tighe, Z. D., & Courchesne, E. (2002). Cerebral Lobes in Autism: Early Hyperplasia and Abnormal Age Effects. *NeuroImage*, 16(4), 1038–1051. <http://doi.org/10.1006/nimg.2002.1099>
- Carr, A. T. (1974). Compulsive neurosis: a review of the literature. *Psychological Bulletin*, 81(5), 311–318.
- Carter, C. (2000). Images in neuroscience. Cognition: executive function. *The American Journal of Psychiatry*, 157(1), 3.
- Casanova, M. F. (2007). The neuropathology of autism. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 17(4), 422–433. <http://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00100.x>
- Casanova, M. F., Buxhoeveden, D. P., Switala, A. E., & Roy, E. (2002). Neuronal density and architecture (Gray Level Index) in the brains of autistic patients. *Journal of Child Neurology*, 17(7), 515–521.
- Casey, B. J., Tottenham, N., Liston, C., & Durston, S. (2005). Imaging the developing brain: what have we learned about cognitive development? *Trends in Cognitive Sciences*, 9(3), 104–110. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2005.01.011>
- Casey, B. J., Trainor, R. J., Orendi, J. L., Schubert, A. B., Nystrom, L. E., Giedd, J. N., ... Rapoport, J. L. (1997). A Developmental Functional MRI Study of Prefrontal Activation during Performance of a Go-No-Go Task. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 9(6), 835–847. <http://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.6.835>
- Cath, D. C., Ran, N., Smit, J. H., van Balkom, A. J. L. M., & Comijs, H. C. (2008). Symptom overlap between autism spectrum disorder, generalized social anxiety disorder and obsessive-compulsive disorder in adults: a preliminary case-controlled study. *Psychopathology*, 41(2), 101–110. <http://doi.org/10.1159/000111555>
- Chamberlain, P. D., Rodgers, J., Crowley, M. J., White, S. E., Freeston, M. H., & South, M. (2013). A potentiated startle study of uncertainty and contextual anxiety in adolescents diagnosed with autism spectrum disorder. *Molecular Autism*, 4(1), 31. <http://doi.org/10.1186/2040-2392-4-31>
- Chan, A. S., & Leung, W. W. M. (2006). Differentiating Autistic Children With Quantitative Encephalography: A 3-Month Longitudinal Study. *Journal of Child Neurology*, 21(5), 392–399.

- Chatham, C. H., Frank, M. J., & Munakata, Y. (2009). Pupillometric and behavioral markers of a developmental shift in the temporal dynamics of cognitive control. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 106(14), 5529–5533. <http://doi.org/10.1073/pnas.0810002106>
- Chen, R., Jiao, Y., & Herskovits, E. H. (2011). Structural MRI in autism spectrum disorder. *Pediatric Research*, 69(5 Pt 2), 63R–8R. <http://doi.org/10.1203/PDR.0b013e318212c2b3>
- Chevalier, N., James, T. D., Wiebe, S. A., Nelson, J. M., & Espy, K. A. (2014). Contribution of reactive and proactive control to children's working memory performance: Insight from item recall durations in response sequence planning. *Developmental Psychology*, 50(7), 1999–2008. <http://doi.org/10.1037/a0036644>
- Ciesielski, K. T., Courchesne, E., & Elmasian, R. (1990). Effects of focused selective attention tasks on event-related potentials in autistic and normal individuals. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 75(3), 207–20.
- Clark, A. (2013). Whatever next? Predictive brains, situated agents, and the future of cognitive science. *Behavioral and Brain Sciences*, 36(03), 181–204. <http://doi.org/10.1017/S0140525X12000477>
- Clegg, B. A., Digiralamo, G. J., & Keele, S. W. (1998). Sequence learning. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(8), 275–281.
- Cléry, H., Andersson, F., Bonnet-Brilhault, F., Philippe, A., Wicker, B., & Gomot, M. (2013). fMRI investigation of visual change detection in adults with autism. *NeuroImage: Clinical*, 2, 303–312. <http://doi.org/10.1016/j.nicl.2013.01.010>
- Cléry, H., Bonnet-Brilhault, F., Lenoir, P., Barthelemy, C., Bruneau, N., & Gomot, M. (2013). Atypical visual change processing in children with autism: An electrophysiological Study. *Psychophysiology*, 50(3), 240–52. <http://doi.org/10.1111/psyp.12006>
- Cléry, H., Roux, S., Houy-Durand, E., Bonnet-Brilhault, F., Bruneau, N., & Gomot, M. (2013). Electrophysiological evidence of atypical visual change detection in adults with autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 62. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00062>
- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., & Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(5), 1002–1009. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.01.013>
- Coben, R., Linden, M., & Myers, T. E. (2010). Neurofeedback for autistic spectrum disorder: a review of the literature. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(1), 83–105. <http://doi.org/10.1007/s10484-009-9117-y>
- Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S., & Martineau, J. (1999). Observation and execution of movement: similarities demonstrated by quantified electroencephalography. *The European Journal of Neuroscience*, 11(5), 1839–1842.
- Cochin, S., Barthelemy, C., Roux, S., & Martineau, J. (2001). Electroencephalographic activity during perception of motion in childhood. *The European Journal of Neuroscience*, 13(9), 1791–1796.
- Cohen, A., Ivry, R. I., & Keele, S. W. (1990). Attention and structure in sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 16(1), 17–30. <http://doi.org/10.1037/0278-7393.16.1.17>
- Conners, C. K., Epstein, J. N., Angold, A., & Klaric, J. (2003). Continuous Performance Test Performance in a Normative Epidemiological Sample. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 31(5), 555–562. <http://doi.org/10.1023/A:1025457300409>
- Corbetta, M., Kincade, J., & Shulman, G. (2002). Neural Systems for Visual Orienting and Their Relationships to Spatial Working Memory. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(3), 508–523. <http://doi.org/10.1162/089892902317362029>
- Corbetta, M., & Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(3), 201–215. <http://doi.org/10.1038/nrn755>
- Courchesne, E., Campbell, K., & Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Research*, 1380, 138–45. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.09.101>
- Courchesne, E., Courchesne, R. Y., & Hillyard, S. A. (1978). The effect of stimulus deviation on P3 waves to easily recognized stimuli. *Neuropsychologia*, 16(2), 189–99.
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., ... Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder An MRI study. *Neurology*, 57(2), 245–254. <http://doi.org/10.1212/WNL.57.2.245>
- Courchesne, E., Kilman, B. A., Galambos, R., & Lincoln, A. J. (1984). Autism: processing of novel auditory information assessed by event-related brain potentials. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 59(3), 238–248.

- Courchesne, E., Lincoln, A. J., Kilman, B. A., & Galambos, R. (1985). Event-related brain potential correlates of the processing of novel visual and auditory information in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 15(1), 55–76.
- Courchesne, E., Lincoln, A. J., Yeung-Courchesne, R., Elmasian, R., & Grillon, C. (1989). Pathophysiologic findings in nonretarded autism and receptive developmental language disorder. *J Autism Dev Disord*, 19(1), 1–17.
- Courchesne, E., Mouton, P. R., Calhoun, M. E., Semendeferi, K., Ahrens-Barbeau, C., Hallet, M. J., ... Pierce, K. (2011). Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA*, 306(18), 2001–2010. <http://doi.org/10.1001/jama.2011.1638>
- Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Brain overgrowth in autism during a critical time in development: implications for frontal pyramidal neuron and interneuron development and connectivity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 153–70. <http://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2005.01.003>
- Courchesne, E., Redcay, E., & Kennedy, D. P. (2004). The autistic brain: birth through adulthood: *Current Opinion in Neurology*, 17(4), 489–496. <http://doi.org/10.1097/01.wco.0000137542.14610.b4>
- Courchesne, E., Yeung-Courchesne, R., Hesselink, J. R., & Jernigan, T. L. (1988). Hypoplasia of Cerebellar Vermal Lobules VI and VII in Autism. *New England Journal of Medicine*, 318(21), 1349–1354. <http://doi.org/10.1056/NEJM198805263182102>
- Cragg, L., Kovacevic, N., McIntosh, A. R., Poulsen, C., Martinu, K., Leonard, G., & Paus, T. (2011). Maturation of EEG power spectra in early adolescence: a longitudinal study. *Developmental Science*, 14(5), 935–943. <http://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2010.01031.x>
- Crane, L., Goddard, L., & Pring, L. (2009). Sensory processing in adults with autism spectrum disorders. *Autism*, 13(3), 215–228. <http://doi.org/10.1177/1362361309103794>
- Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., Williams, S. C., Van Amelsvoort, T., Robertson, D. M., ... Murphy, D. G. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (Pt 11), 2203–2212.
- Dawson, G., Finley, C., Phillips, S., Galpert, L., & Lewy, A. (1988). Reduced P3 amplitude of the event-related brain potential: its relationship to language ability in autism. *J Autism Dev Disord*, 18(4), 493–504.
- Dawson, G., Meltzoff, A. N., Osterling, J., Rinaldi, J., & Brown, E. (1998). Children with autism fail to orient to naturally occurring social stimuli. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28(6), 479–485.
- Dawson, M., Soulières, I., Gernsbacher, M. A., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychological Science*, 18(8), 657–662.
- Derambure, P., Defebvre, L., Bourriez, J. L., Cassim, F., & Guieu, J. D. (1999). Désynchronisation et synchronisation liées à l'événement Étude de la réactivité des rythmes électrocorticaux en relation avec la planification et l'exécution du mouvement volontaire. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 29(1), 53–70. [http://doi.org/10.1016/S0987-7053\(99\)80041-0](http://doi.org/10.1016/S0987-7053(99)80041-0)
- Desai, M. M. (1955). The relationship of the Wechsler-Bellevue Verbal Scale and the Progressive Matrices tests. *Journal of Consulting Psychology*, 19(1), 60.
- Dichter, G. S., Felder, J. N., & Bodfish, J. W. (2009). Autism is characterized by dorsal anterior cingulate hyperactivation during social target detection. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, nsp017. <http://doi.org/10.1093/scan/nsp017>
- DiCicco-Bloom, E., Lord, C., Zwaigenbaum, L., Courchesne, E., Dager, S. R., Schmitz, C., ... Young, L. J. (2006). The developmental neurobiology of autism spectrum disorder. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(26), 6897–6906. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1712-06.2006>
- Donchin, E., & Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 357–74.
- Doucet, M. E., Gosselin, F., Lassonde, M., Guillemot, J. P., & Lepore, F. (2005). Development of visual-evoked potentials to radially modulated concentric patterns. *Neuroreport*, 16(16), 1753–6.
- Duncan-Johnson, C. C., & Kopell, B. S. (1981). The Stroop effect: Brain potentials localize the source of interference. *Science*, 214(4523), 938–940. <http://doi.org/10.1126/science.7302571>
- Durand, C. M., Betancur, C., Boeckers, T. M., Bockmann, J., Chaste, P., Fauchereau, F., ... Bourgeron, T. (2007). Mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 are associated with autism spectrum disorders. *Nature Genetics*, 39(1), 25–27. <http://doi.org/10.1038/ng1933>
- Edelson, M. G. (2006). Are the Majority of Children With Autism Mentally Retarded? A Systematic Evaluation of the Data. *Focus on Autism and Other Developmental Disabilities*, 21(2), 66–83. <http://doi.org/10.1177/10883576060210020301>
- Edgington, E. S. (1995). *Randomization Tests*. New York: Marcel Dekker.

- Egner, T., Monti, J. M., & Summerfield, C. (2010). Expectation and Surprise Determine Neural Population Responses in the Ventral Visual Stream. *The Journal of Neuroscience*, 30(49), 16601–16608. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2770-10.2010>
- Eilam, D., Izhar, R., & Mort, J. (2011). Threat detection: behavioral practices in animals and humans. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 35(4), 999–1006. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.08.002>
- Eimer, M. (1993). Effects of attention and stimulus probability on ERPs in a Go/Nogo task. *Biological Psychology*, 35(2), 123–138.
- Elison, J. T., Paterson, S. J., Wolff, J. J., Reznick, J. S., Sasson, N. J., Gu, H., ... IBIS Network. (2013). White matter microstructure and atypical visual orienting in 7-month-olds at risk for autism. *The American Journal of Psychiatry*, 170(8), 899–908. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12091150>
- Elsabbagh, M., Volein, A., Holmboe, K., Tucker, L., Csibra, G., Baron-Cohen, S., ... Johnson, M. H. (2009). Visual orienting in the early broader autism phenotype: disengagement and facilitation. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 50(5), 637–642. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.02051.x>
- Emmerson-Hanover, R., Shearer, D. E., Creel, D. J., & Dustman, R. E. (1994). Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 92(2), 93–101.
- Engelmann, J. B., Moore, S., Monica Capra, C., & Berns, G. S. (2012). Differential neurobiological effects of expert advice on risky choice in adolescents and adults. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(5), 557–567. <http://doi.org/10.1093/scan/nss050>
- Erwin, R., Van Lancker, D., Guthrie, D., Schwafel, J., Tanguay, P., & Buchwald, J. S. (1991). P3 responses to prosodic stimuli in adult autistic subjects. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 80(6), 561–571.
- Escera, C., Alho, K., Schröger, E., & Winkler, I. W. (2000). Involuntary Attention and Distractibility as Evaluated with Event-Related Brain Potentials. *Audiology and Neuro-Otology*, 5(3-4), 151–166. <http://doi.org/10.1159/000013877>
- Eslinger, P. J., & Grattan, L. M. (1993). Frontal lobe and frontal-striatal substrates for different forms of human cognitive flexibility. *Neuropsychologia*, 31(1), 17–28.
- Falkenstein, M., Hoormann, J., & Hohnsbein, J. (1999). ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. *Acta Psychologica*, 101(2-3), 267–291.
- Fan, Y.-T., Decety, J., Yang, C.-Y., Liu, J.-L., & Cheng, Y. (2010). Unbroken mirror neurons in autism spectrum disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 51(9), 981–988. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2010.02269.x>
- Farley, M. A., McMahon, W. M., Fombonne, E., Jenson, W. R., Miller, J., Gardner, M., ... Coon, H. (2009). Twenty-year outcome for individuals with autism and average or near-average cognitive abilities. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 2(2), 109–118. <http://doi.org/10.1002/aur.69>
- Fein, D., Barton, M., Eigsti, I.-M., Kelley, E., Naigles, L., Schultz, R. T., ... Tyson, K. (2013). Optimal Outcome in Individuals with a History of Autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(2), 195–205. <http://doi.org/10.1111/jcpp.12037>
- Feldman, H., & Friston, K. J. (2010). Attention, Uncertainty, and Free-Energy. *Frontiers in Human Neuroscience*, 4. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00215>
- Fenske, M. J., Aminoff, E., Gronau, N., & Bar, M. (2006). Chapter 1 Top-down facilitation of visual object recognition: object-based and context-based contributions. In S. L. M. L. M. Martinez, J. -M. Alonso and P. U. Tse S. Martinez-Conde (Ed.), *Progress in Brain Research* (Vol. 155, Part B, pp. 3–21). Elsevier. Retrieved from <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612306550010>
- Foa, E. B., Zinbarg, R., & Rothbaum, B. O. (1992). Uncontrollability and unpredictability in post-traumatic stress disorder: an animal model. *Psychological Bulletin*, 112(2), 218–238.
- Fogelson, N. (2015). Neural correlates of local contextual processing across stimulus modalities and patient populations. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.02.016>
- Fogelson, N., & Fernandez-del-Olmo, M. (2011). Local contextual processing effects with increasing stimulus presentation rate. *Brain Topography*, 23(4), 385–91. <http://doi.org/10.1007/s10548-010-0160-z>
- Fogelson, N., & Fernandez-Del-Olmo, M. (2013). Implicit versus explicit local contextual processing. *PloS One*, 8(6), e65914. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0065914>
- Fogelson, N., Fernandez-del-Olmo, M., & Santos-Garcia, D. (2011). Contextual processing deficits in Parkinson's disease: The role of the frontostriatal system. *Clinical Neurophysiology*, 122, 539–45.
- Fogelson, N., Shah, M., Bonnet-Brilhault, F., & Knight, R. T. (2010). Electrophysiological evidence for aging effects on local contextual processing. *Cortex*, 46(4), 498–506.

- Fogelson, N., Shah, M., Scabini, D., & Knight, R. T. (2009). Prefrontal cortex is critical for contextual processing: evidence from brain lesions. *Brain*, 132(Pt 11), 3002–10. <http://doi.org/10.1093/brain/awp230>
- Freeston, M. H., Rhéaume, J., Letarte, H., Dugas, M. J., & Ladouceur, R. (1994). Why do people worry? *Personality and Individual Differences*, 17(6), 791–802. [http://doi.org/10.1016/0191-8869\(94\)90048-5](http://doi.org/10.1016/0191-8869(94)90048-5)
- Friedrich, E. V. C., Sivanathan, A., Lim, T., Suttie, N., Louchart, S., Pillen, S., & Pineda, J. A. (2015). An Effective Neurofeedback Intervention to Improve Social Interactions in Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <http://doi.org/10.1007/s10803-015-2523-5>
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 360(1456), 815–36. <http://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
- Friston, K. (2010). The free-energy principle: a unified brain theory? *Nature Reviews Neuroscience*, 11(2), 127–138. <http://doi.org/10.1038/nrn2787>
- Friston, K. J., Lawson, R., & Frith, C. D. (2013). On hyperpriors and hypopriors: comment on Pellicano and Burr. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(1), 1. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2012.11.003>
- Friston, K. J., & Stephan, K. E. (2007). Free-energy and the brain. *Synthese*, 159(3), 417–458. <http://doi.org/10.1007/s11229-007-9237-y>
- Friston, K. J., Stephan, K. E., Montague, R., & Dolan, R. J. (2014). Computational psychiatry: the brain as a phantastic organ. *The Lancet Psychiatry*, 1(2), 148–158. [http://doi.org/10.1016/S2215-0366\(14\)70275-5](http://doi.org/10.1016/S2215-0366(14)70275-5)
- Friston, K., Kilner, J., & Harrison, L. (2006). A free energy principle for the brain. *Journal of Physiology, Paris*, 100(1-3), 70–87. <http://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2006.10.001>
- Frith, U. (1989). *Autism: explaining the Enigma*. Blackwell.
- Frith, U. (1996). *L'énigme de l'autisme*. Paris: Editions Odile Jacob.
- Frith, U., & Happé, F. (1994). Autism: beyond “theory of mind.” *Cognition*, 50(1–3), 115–132. [http://doi.org/10.1016/0010-0277\(94\)90024-8](http://doi.org/10.1016/0010-0277(94)90024-8)
- Gaillard, R., & Jardri, R. (2015). Les neurosciences computationnelles en psychiatrie : peut-on modéliser les symptômes psychotiques ? *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 173(3), 231–235. <http://doi.org/10.1016/j.amp.2015.03.001>
- Gaugler, T., Klei, L., Sanders, S. J., Bodea, C. A., Goldberg, A. P., Lee, A. B., ... Buxbaum, J. D. (2014). Most genetic risk for autism resides with common variation. *Nature Genetics*, 46(8), 881–885. <http://doi.org/10.1038/ng.3039>
- Gehring, W. J., Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1992). Probability effects on stimulus evaluation and response processes. *Journal of Experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 18(1), 198–216. <http://doi.org/10.1037/0096-1523.18.1.198>
- Geschwind, D. H. (2011). Genetics of autism spectrum disorders. *Trends in Cognitive Sciences*, 15(9), 409–416. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2011.07.003>
- Geurts, H. M., Corbett, B., & Solomon, M. (2009). The paradox of cognitive flexibility in autism. *Trends Cogn Sci*, 13(2), 74–82. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2008.11.006>
- Giedd, J. N. (2004). Structural magnetic resonance imaging of the adolescent brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1021, 77–85. <http://doi.org/10.1196/annals.1308.009>
- Giedd, J. N., Blumenthal, J., Jeffries, N. O., Castellanos, F. X., Liu, H., Zijdenbos, A., ... Rapoport, J. L. (1999). Brain development during childhood and adolescence: a longitudinal MRI study. *Nature Neuroscience*, 2(10), 861–3. <http://doi.org/10.1038/13158>
- Giedd, J. N., Snell, J. W., Lange, N., Rajapakse, J. C., Casey, B. J., Kozuch, P. L., ... Rapoport, J. L. (1996). Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 6(4), 551–560.
- Giovanardi Rossi, P., Posar, A., & Parmeggiani, A. (2000). Epilepsy in adolescents and young adults with autistic disorder. *Brain & Development*, 22(2), 102–106.
- Gogtay, N., Giedd, J. N., Lusk, L., Hayashi, K. M., Greenstein, D., Vaituzis, A. C., ... Thompson, P. M. (2004). Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 101(21), 8174–8179. <http://doi.org/10.1073/pnas.0402680101>
- Goldstein, G., Johnson, C. R., & Minshew, N. J. (2001). Attentional processes in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31(4), 433–40.
- Goldstein, G., Minshew, N. J., Allen, D. N., & Seaton, B. E. (2002). High-functioning autism and schizophrenia: a comparison of an early and late onset neurodevelopmental disorder. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 17(5), 461–75.
- Gómez, C. M., Marco, J., & Grau, C. (2003). Preparatory visuo-motor cortical network of the contingent negative variation estimated by current density. *NeuroImage*, 20(1), 216–224.

- Gomot, M., Bernard, F. A., Davis, M. H., Belmonte, M. K., Ashwin, C., Bullmore, E. T., & Baron-Cohen, S. (2006). Change detection in children with autism: An auditory event-related fMRI study. *NeuroImage*, 29(2), 475–484. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.07.027>
- Gomot, M., & Wicker, B. (2012). A challenging, unpredictable world for people with autism spectrum disorder. *Int J Psychophysiol*, 83(2), 240–7. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2011.09.017>
- Gotham, K., Risi, S., Pickles, A., & Lord, C. (2007). The Autism Diagnostic Observation Schedule: Revised Algorithms for Improved Diagnostic Validity. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(4), 613–627. <http://doi.org/10.1007/s10803-006-0280-1>
- Greenaway, R., & Plaisted, K. (2005). Top-down attentional modulation in autistic spectrum disorders is stimulus-specific. *Psychological Science*, 16(12), 987–994. <http://doi.org/10.1111/j.1467-9280.2005.01648.x>
- Greenberg, L. M., & Waldman, I. D. (1993). Developmental Normative Data on The Test of Variables of Attention (T.O.V.A.<sup>TM</sup>). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34(6), 1019–1030. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1993.tb01105.x>
- Groth-Marnat, G. (1997). *Handbook of Psychological Assessment*. John Wiley & Sons.
- Guidano, V. F., & Liotti, G. (1983). Cognitive Processes and Emotional Disorders: A Structural Approach to Psychotherapy. Retrieved September 28, 2015, from
- Hall, J. C. (1957). Correlation of a modified form of Raven's progressive matrices (1938) with the Wechsler adult intelligence scale. *Journal of Consulting Psychology*, 21(1), 23–26.
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., ... Risch, N. (2011). Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1095–1102. <http://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>
- Hammond, D. C. (2007). What Is Neurofeedback? *Journal of Neurotherapy*, 10(4), 25–36. [http://doi.org/10.1300/J184v10n04\\_04](http://doi.org/10.1300/J184v10n04_04)
- Happé, F. (1996). Studying weak central coherence at low levels: Children with autism do not succumb to visual illusions. A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 37, 873–77.
- Happé, F. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends in Cognitive Sciences*, 3(6), 216–222. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(99\)01318-2](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(99)01318-2)
- Happe, F., Booth, R., Charlton, R., & Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages. *Brain and Cognition*, 61(1), 25–39. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2006.03.004>
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 5–25.
- Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1991). Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia*, 32(4), 429–445.
- Haute Autorité de Santé. (2011). *Recommandation de bonne pratique. Autisme et autres troubles envahissants du développement : diagnostic et évaluation chez l'adulte*. Saint-Denis : HAS.
- Hazen, E. P., Stornelli, J. L., O'Rourke, J. A., Koesterer, K., & McDougale, C. J. (2014). Sensory symptoms in autism spectrum disorders. *Harvard Review of Psychiatry*, 22(2), 112–124. <http://doi.org/10.1097/01.HRP.0000445143.08773.58>
- Haznedar, M. M., Buchsbaum, M. S., Metzger, M., Solimando, A., Spiegel-Cohen, J., & Hollander, E. (1997). Anterior cingulate gyrus volume and glucose metabolism in autistic disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 154(8), 1047–1050.
- Helmholtz, H. von, & Klein, N. T. (1867). *Optique physiologique*. Masson.
- Henderson, H., Schwartz, C., Mundy, P., Burnette, C., Sutton, S., Zahka, N., & Pradella, A. (2006). Response monitoring, the error-related negativity, and differences in social behavior in autism. *Brain and Cognition*, 61(1), 96–109. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.12.009>
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., O'Brien, L. M., Lange, N., Bakardjiev, A., ... Caviness, V. S. (2003). Dissociations of cerebral cortex, subcortical and cerebral white matter volumes in autistic boys. *Brain*, 126(5), 1182–1192. <http://doi.org/10.1093/brain/awg110>
- Hesselmann, G., Sadaghiani, S., Friston, K. J., & Kleinschmidt, A. (2010). Predictive Coding or Evidence Accumulation? False Inference and Neuronal Fluctuations. *PLoS ONE*, 5(3), e9926. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0009926>
- Hill, E. L. (2004). Executive dysfunction in autism. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(1), 26–32.
- Hill, E. L., & Bird, C. M. (2006). Executive processes in Asperger syndrome: patterns of performance in a multiple case series. *Neuropsychologia*, 44(14), 2822–35. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.06.007>
- Hoeksma, M. R., Kemner, C., Kenemans, J. L., & van Engeland, H. (2006). Abnormal selective attention normalizes P3 amplitudes in PDD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(5), 643–654. <http://doi.org/10.1007/s10803-006-0102-5>

- Hoeksma, M. R., Kemner, C., Verbaten, M. N., & van Engeland, H. (2004). Processing capacity in children and adolescents with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 34(3), 341–54.
- Hoen, M., Pachot-Clouard, M., Segebarth, C., & Dominey, P. F. (2006). When Broca experiences the Janus syndrome: an ER-fMRI study comparing sentence comprehension and cognitive sequence processing. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 42(4), 605–623.
- Hollander, E., Phillips, A., Chaplin, W., Zagursky, K., Novotny, S., Wasserman, S., & Iyengar, R. (2005). A placebo controlled crossover trial of liquid fluoxetine on repetitive behaviors in childhood and adolescent autism. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 30(3), 582–589. <http://doi.org/10.1038/sj.npp.1300627>
- Hot, P., & Delplanque, S. (2013). *Electrophysiology de la cognition*. Dunod.
- Huttenlocher, P. R. (1979). Synaptic density in human frontal cortex - developmental changes and effects of aging. *Brain Research*, 163(2), 195–205.
- Huttenlocher, P. R., De Courten, C., Garey, L. J., & Van der Loos, H. (1982). Synaptic development in human cerebral cortex. *International Journal of Neurology*, 16-17, 144–154.
- Iarocci, G., Burack, J. A., Shore, D. I., Motttron, L., & Enns, J. T. (2006). Global-local visual processing in high functioning children with autism: structural vs. implicit task biases. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 117–129. <http://doi.org/10.1007/s10803-005-0045-2>
- Ide, J. S., Shenoy, P., Yu, A. J., & Li, C. R. (2013). Bayesian Prediction and Evaluation in the Anterior Cingulate Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 33(5), 2039–2047. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2201-12.2013>
- Idring, S., Lundberg, M., Sturm, H., Dalman, C., Gumpert, C., Rai, D., ... Magnusson, C. (2014). Changes in Prevalence of Autism Spectrum Disorders in 2001–2011: Findings from the Stockholm Youth Cohort. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(6), 1766–1773. <http://doi.org/10.1007/s10803-014-2336-y>
- Ioannides, A. A., Fenwick, P. B., Lumsden, J., Liu, M. J., Bamidis, P. D., Squires, K. C., ... Fenton, G. W. (1994). Activation sequence of discrete brain areas during cognitive processes: results from magnetic field tomography. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 91(5), 399–402.
- Isler, J. R., Martien, K. M., Grieve, P. G., Stark, R. I., & Herbert, M. R. (2010). Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 121(12), 2035–2043. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.004>
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2002). Inversion and contrast polarity reversal affect both encoding and recognition processes of unfamiliar faces: a repetition study using ERPs. *NeuroImage*, 15(2), 353–372. <http://doi.org/10.1006/nimg.2001.0982>
- Itier, R. J., & Taylor, M. J. (2004). N170 or N1? Spatiotemporal differences between object and face processing using ERPs. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 14(2), 132–142.
- Jamain, S., Quach, H., Betancur, C., Råstam, M., Colineaux, C., Gillberg, I. C., ... Maldergem, L. V. (2003). Mutations of the X-linked genes encoding neuroligins NLGN3 and NLGN4 are associated with autism. *Nature Genetics*, 34(1), 27–29. <http://doi.org/10.1038/ng1136>
- Jervis, B. W., Nichols, M. J., Johnson, T. E., Allen, E., & Hudson, N. R. (1983). A fundamental investigation of the composition of auditory evoked potentials. *IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering*, 30(1), 43–50.
- Ji, J., Porjesz, B., Begleiter, H., & Chorlian, D. (1999). P300: The Similarities and Differences in the Scalp Distribution of Visual and Auditory Modality. *Brain Topography*, 11(4), 315–327. <http://doi.org/10.1023/A:1022262721343>
- Jodo, E., & Kayama, Y. (1992). Relation of a negative ERP component to response inhibition in a Go/No-go task. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 82(6), 477–482.
- Johnstone, S. J., Dimoska, A., Smith, J. L., Barry, R. J., Pleffer, C. B., Chiswick, D., & Clarke, A. R. (2007). The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7-12 years: performance and event-related potential indices. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 63(1), 25–38. <http://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2006.07.001>
- Jolliffe, T., & Baron-Cohen, S. (1997). Are People with Autism and Asperger Syndrome Faster Than Normal on the Embedded Figures Test? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 38(5), 527–534. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1997.tb01539.x>
- Jonkman, L. M. (2006). The development of preparation, conflict monitoring and inhibition from early childhood to young adulthood; a Go/Nogo ERP study. *Brain Research*, 1097(1), 181–193. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2006.04.064>
- Jonkman, L. M., Lansbergen, M., & Stauder, J. E. A. (2003). Developmental differences in behavioral and event-related brain responses associated with response preparation and inhibition in a go/nogo task. *Psychophysiology*, 40(5), 752–761. <http://doi.org/10.1111/1469-8986.00075>

- Joseph, R. M., Keehn, B., Connolly, C., Wolfe, J. M., & Horowitz, T. S. (2009). Why is visual search superior in autism spectrum disorder? *Developmental Science*, 12(6), 1083–1096. <http://doi.org/10.1111/j.1467-7687.2009.00855.x>
- Jubault, T., Ody, C., & Koechlin, E. (2007). Serial Organization of Human Behavior in the Inferior Parietal Cortex. *The Journal of Neuroscience*, 27(41), 11028–11036. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1986-07.2007>
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217–250.
- Kanner, L. (1971). Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 1(2), 119–145. <http://doi.org/10.1007/BF01537953>
- Kaufman, A. S. (n.d.). *Intelligence testing with the WISC-III*. (John Wiley). New York.
- Keehn, B., Müller, R.-A., & Townsend, J. (2013). Atypical attentional networks and the emergence of autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(2), 164–183. <http://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.11.014>
- Keele, S. W., Ivry, R., Mayr, U., Hazeltine, E., & Heuer, H. (2003). The cognitive and neural architecture of sequence representation. *Psychological Review*, 110(2), 316–339. <http://doi.org/10.1037/0033-295X.110.2.316>
- Kemner, C., van der Gaag, R. J., Verbaten, M., & van Engeland, H. (1999). ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. *Biol Psychiatry*, 46(6), 781–9.
- Kemner, C., van Ewijk, L., van Engeland, H., & Hooge, I. (2008). Brief report: eye movements during visual search tasks indicate enhanced stimulus discriminability in subjects with PDD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 38(3), 553–557. <http://doi.org/10.1007/s10803-007-0406-0>
- Kenworthy, L., Yerys, B. E., Anthony, L. G., & Wallace, G. L. (2008). Understanding Executive Control in Autism Spectrum Disorders in the Lab and in the Real World. *Neuropsychology Review*, 18(4), 320–338. <http://doi.org/10.1007/s11065-008-9077-7>
- Kern, J. K., Trivedi, M. H., Garver, C. R., Grannemann, B. D., Andrews, A. A., Savla, J. S., ... Schroeder, J. L. (2006). The pattern of sensory processing abnormalities in. *Autism*, 10(5), 480–494. <http://doi.org/10.1177/1362361306006564>
- Kerns, J. G., Cohen, J. D., MacDonald, A. W., Cho, R. Y., Stenger, V. A., & Carter, C. S. (2004). Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science (New York, N.Y.)*, 303(5660), 1023–1026. <http://doi.org/10.1126/science.1089910>
- Ke, X., Tang, T., Hong, S., Hang, Y., Zou, B., Li, H., ... Liu, Y. (2009). White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Brain Research*, 1265, 171–177. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.02.013>
- Kim, Y. S., Leventhal, B. L., Koh, Y. J., Fombonne, E., Laska, E., Lim, E. C., ... Grinker, R. R. (2011). Prevalence of autism spectrum disorders in a total population sample. *American Journal of Psychiatry*, 168(9), 904–12. <http://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10101532>
- Klimesch, W., Sauseng, P., & Hanslmayr, S. (2007). EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis. *Brain Res Rev*, 53(1), 63–88. <http://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2006.06.003>
- Knight, R. T., Scabini, D., Woods, D. L., & Clayworth, C. C. (1989). Contributions of temporal-parietal junction to the human auditory P3. *Brain Research*, 502(1), 109–116. [http://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90466-6](http://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90466-6)
- Koechlin, E., Corrado, G., Pietrini, P., & Grafman, J. (2000). Dissociating the role of the medial and lateral anterior prefrontal cortex in human planning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 97(13), 7651–7656. <http://doi.org/10.1073/pnas.130177397>
- Kooi, K. A., Tipton, A. C., & Marshall, R. E. (1971). Polarities and field configurations of the vertex components of the human auditory evoked response: a reinterpretation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 31(2), 166–169.
- Kouijzer, M. E. J. (2011). *Neurofeedback treatment in children and adolescents with autism. Addressing the controversy* (info:eu-repo/semantics/doctoralthesis). s.n., [S.l.].
- Kuhlman, W. N. (1978). Functional topography of the human mu rhythm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 44(1), 83–93.
- Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197(4305), 792–795. <http://doi.org/10.1126/science.887923>
- LaBerge, D. (1995). *Attentional Processing: The Brain's Art of Mindfulness*. Harvard University Press.
- Lamb, J. A., Parr, J. R., Bailey, A. J., & Monaco, A. P. (2002). Autism. *NeuroMolecular Medicine*, 2(1), 11–28. <http://doi.org/10.1385/NMM:2:1:11>
- Lamm, C., Zelazo, P. D., & Lewis, M. D. (2006). Neural correlates of cognitive control in childhood and adolescence: disentangling the contributions of age and executive function. *Neuropsychologia*, 44(11), 2139–2148. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.10.013>

- Landry, O., & Burack, J. A. (2009). Visual orienting among persons with autism spectrum disorders. *McGill Journal of Medicine: MJM: An International Forum for the Advancement of Medical Sciences by Students*, 12(2), 112.
- Landry, O., & Parker, A. (2013). A meta-analysis of visual orienting in autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 833. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00833>
- Lang, M., Krátký, J., Shaver, J. H., Jerotijević, D., & Xygalatas, D. (2015). Effects of Anxiety on Spontaneous Ritualized Behavior. *Current Biology: CB*, 25(14), 1892–1897. <http://doi.org/10.1016/j.cub.2015.05.049>
- Langrová, J., Kuba, M., Kremláček, J., Kubová, Z., & Vít, F. (2006). Motion-onset VEPs reflect long maturation and early aging of visual motion-processing system. *Vision Research*, 46(4), 536–544. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2005.06.024>
- Laumonnier, F., Shoubridge, C., Antar, C., Nguyen, L. S., Van Esch, H., Kleefstra, T., ... Raynaud, M. (2010). Mutations of the UPF3B gene, which encodes a protein widely expressed in neurons, are associated with nonspecific mental retardation with or without autism. *Molecular Psychiatry*, 15(7), 767–776. <http://doi.org/10.1038/mp.2009.14>
- Lawson, R. P., Rees, G., & Friston, K. J. (2014). An aberrant precision account of autism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00302>
- Leekam, S. R., Nieto, C., Libby, S. J., Wing, L., & Gould, J. (2006). Describing the Sensory Abnormalities of Children and Adults with Autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(5), 894–910. <http://doi.org/10.1007/s10803-006-0218-7>
- Leekam, S. R., Prior, M. R., & Uljarevic, M. (2011). Restricted and repetitive behaviors in autism spectrum disorders: A review of research in the last decade. *Psychological Bulletin*, 137(4), 562–593. <http://doi.org/10.1037/a0023341>
- Lee, P. S., Foss-Feig, J., Henderson, J. G., Kenworthy, L. E., Gilotty, L., Gaillard, W. D., & Vaidya, C. J. (2007). Atypical neural substrates of Embedded Figures Task performance in children with Autism Spectrum Disorder. *NeuroImage*, 38(1), 184–193. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.013>
- Levy, S. E., Mandell, D. S., & Schultz, R. T. (2009). Autism. *Lancet*, 374(9701), 1627–38. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61376-3](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61376-3)
- Leyfer, O. T., Folstein, S. E., Bacalman, S., Davis, N. O., Dinh, E., Morgan, J., ... Lainhart, J. E. (2006). Comorbid Psychiatric Disorders in Children with Autism: Interview Development and Rates of Disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(7), 849–861. <http://doi.org/10.1007/s10803-006-0123-0>
- Lidstone, J., Uljarević, M., Sullivan, J., Rodgers, J., McConachie, H., Freeston, M., ... Leekam, S. (2014). Relations among restricted and repetitive behaviors, anxiety and sensory features in children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 8(2), 82–92. <http://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.10.001>
- Lin, C. C. H., Hsiao, C. K., & Chen, W. J. (1999). Development of Sustained Attention Assessed Using the Continuous Performance Test among Children 6–15 Years of Age. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 27(5), 403–412. <http://doi.org/10.1023/A:1021932119311>
- Lincoln, A. J., Courchesne, E., Harms, L., & Allen, M. (1993). Contextual probability evaluation in autistic, receptive developmental language disorder, and control children: event-related brain potential evidence. *J Autism Dev Disord*, 23(1), 37–58.
- Linden, D. E. J. (2005). The P300: Where in the Brain Is It Produced and What Does It Tell Us? *The Neuroscientist*, 11(6), 563–576. <http://doi.org/10.1177/1073858405280524>
- Linden, M., Habib, T., & Radojevic, V. (1996). A controlled study of the effects of EEG biofeedback on cognition and behavior of children with attention deficit disorder and learning disabilities. *Biofeedback and Self-Regulation*, 21(1), 35–49.
- Lipsky, D. (2011). *From Anxiety to Meltdown: How Individuals on the Autism Spectrum Deal with Anxiety, Experience Meltdowns, Manifest Tantrums, and How You Can Intervene Effectively*. Jessica Kingsley Publishers.
- Li, S.-C., Hämmerer, D., Müller, V., Hommel, B., & Lindenberger, U. (2009). Lifespan development of stimulus-response conflict cost: similarities and differences between maturation and senescence. *Psychological Research PRPF*, 73(6), 777–785. <http://doi.org/10.1007/s00426-008-0190-2>
- Liu, M. J., Fenwick, P. B., Lumsden, J., Lever, C., Stephan, K. M., & Ioannides, A. A. (1996). Averaged and single-trial analysis of cortical activation sequences in movement preparation, initiation, and inhibition. *Human Brain Mapping*, 4(4), 254–264. [http://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:4<254::AID-HBM3>3.0.CO;2-2](http://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:4<254::AID-HBM3>3.0.CO;2-2)
- López, B., & Leekam, S. R. (2003). Do children with autism fail to process information in context? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 44(2), 285–300.

- Lopez, B. R., Lincoln, A. J., Ozonoff, S., & Lai, Z. (2005). Examining the relationship between executive functions and restricted, repetitive symptoms of Autistic Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35(4), 445–60. <http://doi.org/10.1007/s10803-005-5035-x>
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook Jr, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., ... Rutter, M. (2000). The Autism Diagnostic Observation Schedule—Generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3), 205–223.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5), 659–85.
- Loth, E., Gómez, J. C., & Happé, F. (2010). When seeing depends on knowing: adults with Autism Spectrum Conditions show diminished top-down processes in the visual perception of degraded faces but not degraded objects. *Neuropsychologia*, 48(5), 1227–1236. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.023>
- Loveless, N. E., & Sanford, A. J. (1974). Slow potential correlates of preparatory set. *Biological Psychology*, 1(4), 303–314. [http://doi.org/10.1016/0301-0511\(74\)90005-2](http://doi.org/10.1016/0301-0511(74)90005-2)
- Lubar, J. F. (1995). Neurofeedback for the management of attention-deficit/hyperactivity disorders. In *Biofeedback: A practitioner's guide* (2nd ed.) (pp. 493–522). New York, NY, US: Guilford Press.
- Lucenet, J., & Blaye, A. (2014). Age-related changes in the temporal dynamics of executive control: a study in 5- and 6-year-old children. *Frontiers in Psychology*, 5, 831. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00831>
- Luck, S. J., Woodman, G. F., & Vogel, E. K. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*, 4(11), 432–440. [http://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01545-X](http://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01545-X)
- Luna, B., Garver, K. E., Urban, T. A., Lazar, N. A., & Sweeney, J. A. (2004). Maturation of Cognitive Processes From Late Childhood to Adulthood. *Child Development*, 75(5), 1357–1372. <http://doi.org/10.1111/j.1467-8624.2004.00745.x>
- Luna, B., Padmanabhan, A., & O'Hearn, K. (2010). What has fMRI told us about the Development of Cognitive Control through Adolescence? *Brain and Cognition*, 72(1), 101–113. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.08.005>
- Luna, B., Thulborn, K. R., Munoz, D. P., Merriam, E. P., Garver, K. E., Minshew, N. J., ... Sweeney, J. A. (2001). Maturation of widely distributed brain function subserves cognitive development. *NeuroImage*, 13(5), 786–793. <http://doi.org/10.1006/nimg.2000.0743>
- Lundström, S., Reichenberg, A., Anckarsäter, H., Lichtenstein, P., & Gillberg, C. (2015). Autism phenotype versus registered diagnosis in Swedish children: prevalence trends over 10 years in general population samples. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 350, h1961.
- Macmillan, N. A., & Creelman, C. D. (2004). *Detection Theory: A User's Guide*. Psychology Press.
- Madrid, M., & Crognale, M. A. (2000). Long-term maturation of visual pathways. *Visual Neuroscience*, 17(6), 831–837.
- Maekawa, T., Tobimatsu, S., Inada, N., Oribe, N., Onitsuka, T., Kanba, S., & Kamio, Y. (2011). Top-down and bottom-up visual information processing of non-social stimuli in high-functioning autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(1), 201–209. <http://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.03.012>
- Maier, N. R. F. (1939). *Studies of abnormal behavior in the rat; the neurotic pattern and an analysis of the situation which produces it*. Oxford, England: Harper.
- Mamassian, P., Knill, D. C., & Kersten, D. (1998). The perception of cast shadows. *Trends in Cognitive Sciences*, 2(8), 288–295.
- Manjaly, Z. M., Bruning, N., Neufang, S., Stephan, K. E., Brieber, S., Marshall, J. C., ... Fink, G. R. (2007). Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. *NeuroImage*, 35(1), 283–291. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2006.11.036>
- Marcuse, L. V., Schneider, M., Mortati, K. A., Donnelly, K. M., Arnedo, V., & Grant, A. C. (2008). Quantitative analysis of the EEG posterior-dominant rhythm in healthy adolescents. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 119(8), 1778–1781. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2008.02.023>
- Marczewski, P., de Linden, M. V., & Larøi, F. (2001). Further investigation of the Supervisory Attentional System in schizophrenia: Planning, inhibition, and rule abstraction. *Cognitive Neuropsychiatry*, 6(3), 175–192. <http://doi.org/10.1080/13546800042000115>
- Martineau, J., Schmitz, C., Assaiante, C., Blanc, R., & Barthélémy, C. (2004). Impairment of a cortical event-related desynchronisation during a bimanual load-lifting task in children with autistic disorder. *Neuroscience Letters*, 367(3), 298–303. <http://doi.org/10.1016/j.neulet.2004.06.018>

- Martinez, E. R., Barriga-Paulino, C. I., Zapata, M. I., Chinchilla, C., López-Jiménez, A. M., & Gómez, C. M. (2012). Narrow band quantitative and multivariate electroencephalogram analysis of peri-adolescent period. *BMC Neuroscience*, 13(1), 104. <http://doi.org/10.1186/1471-2202-13-104>
- Mathewson, K. J., Jetha, M. K., Drmic, I. E., Bryson, S. E., Goldberg, J. O., & Schmidt, L. A. (2012). Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 123(9), 1798–1809. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2012.02.061>
- Mazaheri, A., & Picton, T. W. (2005). EEG spectral dynamics during discrimination of auditory and visual targets. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 24(1), 81–96. <http://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.12.013>
- McAvinue, L. P., Habekost, T., Johnson, K. A., Kyllingsbæk, S., Vangkilde, S., Bundesen, C., & Robertson, I. H. (2012). Sustained attention, attentional selectivity, and attentional capacity across the lifespan. *Attention, Perception, & Psychophysics*, 74(8), 1570–1582. <http://doi.org/10.3758/s13414-012-0352-6>
- McDougle, C. J., Kresch, L. E., Goodman, W. K., Naylor, S. T., Volkmar, F. R., Cohen, D. J., & Price, L. H. (1995). A case-controlled study of repetitive thoughts and behavior in adults with autistic disorder and obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 152(5), 772–777. <http://doi.org/10.1176/ajp.152.5.772>
- McFadden, K. L., & Rojas, D. C. (2013). Electrophysiology of Autism. In M. Fitzgerald (Ed.), *Recent Advances in Autism Spectrum Disorders - Volume II*. InTech. Retrieved from <http://www.intechopen.com/books/recent-advances-in-autism-spectrum-disorders-volume-ii/electrophysiology-of-autism>
- McGivern, R. F., Andersen, J., Byrd, D., Mutter, K. L., & Reilly, J. (2002). Cognitive efficiency on a match to sample task decreases at the onset of puberty in children. *Brain and Cognition*, 50(1), 73–89.
- McGovern, C. W., & Sigman, M. (2005). Continuity and change from early childhood to adolescence in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46(4), 401–408. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2004.00361.x>
- Metereau, E., & Dreher, J.-C. (2013). Cerebral correlates of salient prediction error for different rewards and punishments. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(2), 477–487. <http://doi.org/10.1093/cercor/bhs037>
- Michel, C. M., Koenig, T., Brandeis, D., Gianotti, L. R. R., & Wackermann, J. (2009). *Electrical Neuroimaging*. Cambridge University Press.
- Mineka, S., & Kihlstrom, J. F. (1978). Unpredictable and uncontrollable events: a new perspective on experimental neurosis. *Journal of Abnormal Psychology*, 87(2), 256–271.
- Minshew, N. J., Meyer, J., & Goldstein, G. (2002). Abstract reasoning in autism: a dissociation between concept formation and concept identification. *Neuropsychology*, 16(3), 327–34.
- Miskovic, V., Ma, X., Chou, C.-A., Fan, M., Owens, M., Sayama, H., & Gibb, B. E. (2015). Developmental changes in spontaneous electrocortical activity and network organization from early to late childhood. *NeuroImage*, 118, 237–247. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.06.013>
- Mitchell, P., & Ropar, D. (2004). Visuo-spatial abilities in autism: A review. *Infant and Child Development*, 13(3), 185–198. <http://doi.org/10.1002/icd.348>
- Monastera, V. J., Lynn, S., Linden, M., Lubar, J. F., Gruzelier, J., & LaVaque, T. J. (2005). Electroencephalographic biofeedback in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 30(2), 95–114.
- Monsell, S. (2003). Task switching. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(3), 134–140.
- Mottron, L., Belleville, S., & Ménard, E. (1999). Local bias in autistic subjects as evidenced by graphic tasks: perceptual hierarchization or working memory deficit? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 40(5), 743–755.
- Mottron, L., & Burack, J. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism. In T. Charman, J. Burack, N. Yirmiya, & P. Zelazo (Eds.), *The development of autism: Perspectives from theory and research* (pp. 131–148). Mahwah: Erlbaum.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(1), 27–43. <http://doi.org/10.1007/s10803-005-0040-7>
- Mueller, V., Brehmer, Y., Oertzen, T. von, Li, S.-C., & Lindenberger, U. (2008). Electrophysiological correlates of selective attention: A lifespan comparison. *BMC Neuroscience*, 9(1), 18. <http://doi.org/10.1186/1471-2202-9-18>
- Muhle, R., Trentacoste, S. V., & Rapin, I. (2004). The Genetics of Autism. *Pediatrics*, 113(5), e472–e486.
- Munakata, Y., Snyder, H. R., & Chatham, C. H. (2012). Developing Cognitive Control: Three Key Transitions. *Current Directions in Psychological Science*, 21(2), 71–77. <http://doi.org/10.1177/0963721412436807>

- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*, 62(3), 270–273. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.11.012>
- Murphy, J. W., Foxe, J. J., Peters, J. B., & Molholm, S. (2014). Susceptibility to Distraction in Autism Spectrum Disorder: Probing the Integrity of Oscillatory Alpha-Band Suppression Mechanisms. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*. <http://doi.org/10.1002/aur.1374>
- Muthukumaraswamy, S. D., Johnson, B. W., & McNair, N. A. (2004). Mu rhythm modulation during observation of an object-directed grasp. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 19(2), 195–201. <http://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2003.12.001>
- Nagai, Y., Critchley, H., Featherstone, E., Fenwick, P. B., Trimble, M., & Dolan, R. (2004). Brain activity relating to the contingent negative variation: an fMRI investigation. *NeuroImage*, 21(4), 1232–1241. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.10.036>
- Nash, J. K. (2000). Treatment of attention deficit hyperactivity disorder with neurotherapy. *Clinical EEG (electroencephalography)*, 31(1), 30–37.
- Naumann, E., Huber, C., Maier, S., Plihal, W., Wustmans, A., Diedrich, O., & Bartussek, D. (1992). The scalp topography of P300 in the visual and auditory modalities: a comparison of three normalization methods and the control of statistical type II error. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 83(4), 254–264.
- Nelson, H. E. (1976). A modified card sorting test sensitive to frontal lobe defects. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 12(4), 313–324.
- Newschaffer, C. J., Croen, L. A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J. K., Levy, S. E., ... Windham, G. C. (2007). The Epidemiology of Autism Spectrum Disorders\*. *Annual Review of Public Health*, 28(1), 235–258. <http://doi.org/10.1146/annurev.publhealth.28.021406.144007>
- Nickl-Jockschat, T., Habel, U., Michel, T. M., Manning, J., Laird, A. R., Fox, P. T., ... Eickhoff, S. B. (2012). Brain structure anomalies in autism spectrum disorder--a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Human Brain Mapping*, 33(6), 1470–1489. <http://doi.org/10.1002/hbm.21299>
- Niedermeyer, E. (1997). Alpha rhythms as physiological and abnormal phenomena. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology*, 26(1-3), 31–49.
- Nieuwenhuis, S., Yeung, N., Wildenberg, W. van den, & Ridderinkhof, K. R. (2003). Electrophysiological correlates of anterior cingulate function in a go/no-go task: Effects of response conflict and trial type frequency. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 3(1), 17–26. <http://doi.org/10.3758/CABN.3.1.17>
- Norman, D. A., & Shallice, T. (1986). Attention to Action. In R. J. Davidson, G. E. Schwartz, & D. Shapiro (Eds.), *Consciousness and Self-Regulation* (pp. 1–18). Springer US. Retrieved from [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-0629-1\\_1](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4757-0629-1_1)
- 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(2), 190–198. <http://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2005.01.014>
- O'Connor, K., Hamm, J. P., & Kirk, I. J. (2005). The neurophysiological correlates of face processing in adults and children with Asperger's syndrome. *Brain and Cognition*, 59(1), 82–95. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2005.05.004>
- Oelkers-Ax, R., Bender, S., Just, U., Pfüller, U., Parzer, P., Resch, F., & Weisbrod, M. (2004). Pattern-reversal visual-evoked potentials in children with migraine and other primary headache: evidence for maturation disorder? *Pain*, 108(3), 267–275. <http://doi.org/10.1016/j.pain.2003.12.026>
- Oostenveld, R., & Praamstra, P. (2001). The five percent electrode system for high-resolution EEG and ERP measurements. *Clinical Neurophysiology*, 112(4), 713–9.
- O'Riordan, M. A. (2004). Superior Visual Search in Adults with. *Autism*, 8(3), 229–248. <http://doi.org/10.1177/1362361304045219>
- O'Riordan, M. A., Plaisted, K. C., Driver, J., & Baron-Cohen, S. (2001). Superior visual search in autism. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, 27(3), 719–730.
- Padilla, M. L., Pfefferbaum, A., Sullivan, E. V., Baker, F. C., & Colrain, I. M. (2013). Dissociation of preparatory attention and response monitoring maturation during adolescence. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.10.012>
- Palva, S., & Palva, J. M. (2007). New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, 30(4), 150–8. <http://doi.org/10.1016/j.tins.2007.02.001>
- Paus, T. (2005). Mapping brain maturation and cognitive development during adolescence. *Trends Cogn Sci*, 9(2), 60–8. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.008>

- Paus, T., Collins, D. L., Evans, A. C., Leonard, G., Pike, B., & Zijdenbos, A. (2001). Maturation of white matter in the human brain: a review of magnetic resonance studies. *Brain Research Bulletin*, 54(3), 255–266. [http://doi.org/10.1016/S0361-9230\(00\)00434-2](http://doi.org/10.1016/S0361-9230(00)00434-2)
- Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence? *Nature Reviews Neuroscience*, 9(12), 947–957. <http://doi.org/10.1038/nrn2513>
- Pellicano, E., & Burr, D. (2012). When the world becomes “too real”: a Bayesian explanation of autistic perception. *Trends Cogn Sci*, 16(10), 504–10. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2012.08.009>
- Pelphrey, K. A., Morris, J. P., & McCarthy, G. (2005). Neural basis of eye gaze processing deficits in autism. *Brain*, 128, 1038–48.
- Pernier, J. (2007). *Electro et magnéto encéphalographie : Biophysique, techniques et méthodes*. Paris: Hermes Science Publications.
- Perrin, F., Pernier, J., Bertrand, O., & Echallier, J. F. (1989). Spherical splines for scalp potential and current density mapping. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 72(2), 184–187. [http://doi.org/10.1016/0013-4694\(89\)90180-6](http://doi.org/10.1016/0013-4694(89)90180-6)
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35, 73–89. <http://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Pfordresher, P. Q., Palmer, C., & Jungers, M. K. (2007). Speed, Accuracy, and Serial Order in Sequence Production. *Cognitive Science*, 31(1), 63–98. <http://doi.org/10.1080/03640210709336985>
- Pfurtscheller, G., & Lopes da Silva, F. H. (1999). Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical Neurophysiology*, 110(11), 1842–57.
- Picton, T. W. (1992). The P300 wave of the human event-related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 9(4), 456–79.
- Picton, T. W., & Taylor, M. J. (2007). Electrophysiological evaluation of human brain development. *Dev Neuropsychol*, 31(3), 249–78. <http://doi.org/10.1080/87565640701228732>
- Pineda, J. A. (2005). The functional significance of mu rhythms: translating “seeing” and “hearing” into “doing.” *Brain Research. Brain Research Reviews*, 50(1), 57–68. <http://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.04.005>
- Pineda, J. A., Brang, D., Hecht, E., Edwards, L., Carey, S., Bacon, M., ... Rork, A. (2008). Positive Behavioral and Electrophysiological Changes following Neurofeedback Training in Children with Autism. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2(3), 557–581. <http://doi.org/10.1016/j.rasd.2007.12.003>
- Piven, J., Harper, J., Palmer, P., & Arndt, S. (1996). Course of behavioral change in autism: a retrospective study of high-IQ adolescents and adults. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 35(4), 523–9. <http://doi.org/10.1097/00004583-199604000-00019>
- Plaisted, K. C. (2001). Reduced generalization in autism: An alternative to weak central coherence. In J. A. Burack, T. Charman, N. Yirmiya, & P. R. Zelazo (Eds.), *The development of autism: Perspectives from theory and research* (pp. 149–169). Mahwah, NJ, US: Lawrence Erlbaum Associates Publishers.
- Plaisted, K., O’Riordan, M., & Baron-Cohen, S. (1998). Enhanced Visual Search for a Conjunctive Target in Autism: A Research Note. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 39(05), 777–783. <http://doi.org/null>
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical Neurophysiology*, 118(10), 2128–48. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.019>
- Polich, J., & Criado, J. R. (2006). Neuropsychological and neuropharmacology of P3a and P3b. *International Journal of Psychophysiology*, 60, 172–85.
- Pritchard, W. S., Raz, N., & August, G. J. (1987). Visual augmenting/reducing and P300 in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 17(2), 231–242.
- Purves, D., & Beau, R. (2003). *Why we see what we do: An empirical theory of vision* (Vol. xi). Sunderland, MA, US: Sinauer Associates.
- Qian, N., & Lipkin, R. M. (2011). A learning-style theory for understanding autistic behaviors. *Front Hum Neurosci*, 5, 77. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00077>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682. <http://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rao, R. P. N., & Ballard, D. H. (1999). Predictive coding in the visual cortex: a functional interpretation of some extra-classical receptive-field effects. *Nature Neuroscience*, 2(1), 79–87. <http://doi.org/10.1038/4580>
- Rasmussen, S. A., & Eisen, J. L. (1989). Clinical features and phenomenology of Obsessive Compulsive Disorder. *Psychiatric Annals*, 19(2), 67–73.
- Raven, J., Matrices, R. P., Hill, M., & Scales, V. (1994). *Manual for Raven’s progressive matrices and mill hill vocabulary scales. Advanced progressive matrices*.
- Raymaekers, R., Wiersema, J. R., & Roeyers, H. (2009). EEG study of the mirror neuron system in children with high functioning autism. *Brain Research*, 1304, 113–121. <http://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.09.068>

- Redcay, E., & Courchesne, E. (2005). When Is the Brain Enlarged in Autism? A Meta-Analysis of All Brain Size Reports. *Biological Psychiatry*, 58(1), 1–9. <http://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.03.026>
- Reed, G. (1985). *Obsessional Experience and Compulsive Behavior: A Cognitive-Structural Approach* (1 edition). Toronto ; Orlando: Academic Pr.
- Reiss, A. L., Abrams, M. T., Singer, H. S., Ross, J. L., & Denckla, M. B. (1996). Brain development, gender and IQ in children A volumetric imaging study. *Brain*, 119(5), 1763–1774. <http://doi.org/10.1093/brain/119.5.1763>
- Remillard, G. (2003). Pure perceptual-based sequence learning. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 29(4), 581–597. <http://doi.org/10.1037/0278-7393.29.4.581>
- Requin, J., Brener, J., & Ring, C. (1991). Preparation for action. In J. R. Jennings & M. G. H. Coles (Eds.), *Handbook of cognitive psychophysiology: Central and autonomic nervous system approaches* (pp. 357–448). Oxford, England: John Wiley & Sons.
- Richelle, M., & Lejeune, H. (1980). Régulation temporelle du comportement et anticipation. Retrieved from <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/100929>
- Rihs, T. A., Michel, C. M., & Thut, G. (2007). Mechanisms of selective inhibition in visual spatial attention are indexed by alpha-band EEG synchronization. *European Journal of Neuroscience*, 25(2), 603–10. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2007.05278.x>
- Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C., Brammer, M., Andrew, C., & Et, B. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figures task performance. *Brain*, 122, 1305–15.
- Ritter, W., Ford, J. M., Gaillard, A. W. K., Harter, M. R., Kutas, M., Näätänen, R., ... Rohrbaugh, J. (1984). Cognition and Event-Related Potentials. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 425(1), 24–38. <http://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1984.tb23521.x>
- Robic, S. (2013, December 16). *Décider dans un monde imprévisible et social : les mécanismes en jeu et leurs bases cérébrales dans l'autisme* (phdthesis). Université Claude Bernard - Lyon I. Retrieved from <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01056989/document>
- Robic, S., Sonié, S., Fonlupt, P., Henaff, M.-A., Touil, N., Coricelli, G., ... Schmitz, C. (2015). Decision-making in a changing world: a study in autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(6), 1603–1613. <http://doi.org/10.1007/s10803-014-2311-7>
- Rodgers, J., Glod, M., Connolly, B., & McConachie, H. (2012). The relationship between anxiety and repetitive behaviours in autism spectrum disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 42(11), 2404–2409. <http://doi.org/10.1007/s10803-012-1531-y>
- Rommelse, N. N. J., Altink, M. E., Fliers, E. A., Martin, N. C., Buschgens, C. J. M., Hartman, C. A., ... Oosterlaan, J. (2009). Comorbid Problems in ADHD: Degree of Association, Shared Endophenotypes, and Formation of Distinct Subtypes. Implications for a Future DSM. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 37(6), 793–804. <http://doi.org/10.1007/s10802-009-9312-6>
- Ropar, D., & Mitchell, P. (2002). Shape constancy in autism: the role of prior knowledge and perspective cues. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 43(5), 647–653.
- Rosvold, H. E., & Delgado, J. M. (1956). The effect on delayed-alternation test performance of stimulating or destroying electrically structures within the frontal lobes of the monkey's brain. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 49(4), 365–372.
- Rubeis, S. D., & Buxbaum, J. D. (2015). Recent Advances in the Genetics of Autism Spectrum Disorder. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 15(6), 1–9. <http://doi.org/10.1007/s11910-015-0553-1>
- Rubia, K., Hyde, Z., Halari, R., Giampietro, V., & Smith, A. (2010). Effects of age and sex on developmental neural networks of visual-spatial attention allocation. *NeuroImage*, 51(2), 817–827. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.058>
- Russell, J., & Jarrold, C. (1998). Error-Correction Problems in Autism: Evidence for a Monitoring Impairment? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 28(3), 177–188. <http://doi.org/10.1023/A:1026009203333>
- Rutter, M. (1978). Diagnosis and definition of childhood autism. *Journal of Autism and Childhood Schizophrenia*, 8(2), 139–161.
- Ruysschaert, L., Warreyn, P., Wiersema, J. R., Oostra, A., & Roeyers, H. (2014). Exploring the role of neural mirroring in children with autism spectrum disorder. *Autism Research: Official Journal of the International Society for Autism Research*, 7(2), 197–206. <http://doi.org/10.1002/aur.1339>
- Samson, F., Mottron, L., Soulières, I., & Zeffiro, T. A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: An ALE meta-analysis. *Human Brain Mapping*, 33(7), 1553–1581. <http://doi.org/10.1002/hbm.21307>
- Samyn, V., Wiersema, J. R., Bijttebier, P., & Roeyers, H. (2014). Effortful control and executive attention in typical and atypical development: An event-related potential study. *Biological Psychology*. <http://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2014.03.006>

- Sanders, J., Johnson, K. A., Garavan, H., Gill, M., & Gallagher, L. (2008). A review of neuropsychological and neuroimaging research in autistic spectrum disorders: Attention, inhibition and cognitive flexibility. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 2(1), 1–16. <http://doi.org/10.1016/j.rasd.2007.03.005>
- Sandin S, Lichtenstein P, Kuja-Halkola R, Larsson H, Hultman CM, & Reichenberg A. (2014). The familial risk of autism. *JAMA*, 311(17), 1770–1777. <http://doi.org/10.1001/jama.2014.4144>
- Sarter, M., Givens, B., & Bruno, J. P. (2001). The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Research Reviews*, 35(2), 146–160. [http://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00044-3](http://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00044-3)
- Sattler, J. M. (2001). *Assessment of Children: Cognitive Applications*. J.M. Sattler.
- Sawaki, R., & Katayama, J. (2006). Stimulus context determines whether non-target stimuli are processed as task-relevant or distractor information. *Clinical Neurophysiology*, 117(11), 2532–2539. <http://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.06.755>
- Schmitz, C., Martineau, J., Barthélémy, C., & Assaiante, C. (2003). Motor control and children with autism: deficit of anticipatory function? *Neuroscience Letters*, 348(1), 17–20. [http://doi.org/10.1016/S0304-3940\(03\)00644-X](http://doi.org/10.1016/S0304-3940(03)00644-X)
- Schubotz, R. I., & von Cramon, D. Y. (2001). Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 11(1), 97–112.
- Segalowitz, S. J., & Davies, P. L. (2004). Charting the maturation of the frontal lobe: an electrophysiological strategy. *Brain and Cognition*, 55(1), 116–33. [http://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00283-5](http://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00283-5)
- Segalowitz, S. J., Santesso, D. L., & Jetha, M. K. (2010). Electrophysiological changes during adolescence: a review. *Brain and Cognition*, 72(1), 86–100. <http://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.10.003>
- Seltzer, M. M., Krauss, M. W., Shattuck, P. T., Orsmond, G., Swe, A., & Lord, C. (2003). The Symptoms of Autism Spectrum Disorders in Adolescence and Adulthood. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 33(6), 565–581. <http://doi.org/10.1023/B:JADD.0000005995.02453.0b>
- Seltzer, M. M., Shattuck, P., Abbeduto, L., & Greenberg, J. S. (2004). Trajectory of development in adolescents and adults with autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 10(4), 234–47. <http://doi.org/10.1002/mrdd.20038>
- Seth, A. K., Suzuki, K., & Critchley, H. D. (2012). An interoceptive predictive coding model of conscious presence. *Consciousness Research*, 2, 395. <http://doi.org/10.3389/fpsyg.2011.00395>
- Shah, A., & Frith, U. (1983). An islet of ability in autistic children: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 24(4), 613–620.
- Shah, A., & Frith, U. (1993). Why Do Autistic Individuals Show Superior Performance on the Block Design Task? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34(8), 1351–1364. <http://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1993.tb02095.x>
- Shaw, N. A., & Cant, B. R. (1981). Age-dependent changes in the amplitude of the pattern visual evoked potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 51(6), 671–673.
- Siéroff, E., Drozda-Senkowska, E., Ergis, A.-M., & Moutier, S. (2014). *Psychologie de l'anticipation*. Armand Colin.
- Simmons, D. R., Robertson, A. E., McKay, L. S., Toal, E., McAleer, P., & Pollick, F. E. (2009). Vision in autism spectrum disorders. *Vision Research*, 49(22), 2705–39. <http://doi.org/10.1016/j.visres.2009.08.005>
- Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric Disorders in Children With Autism Spectrum Disorders: Prevalence, Comorbidity, and Associated Factors in a Population-Derived Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921–929. <http://doi.org/10.1097/CHI.0b013e318179964f>
- Sinha, P., Kjelgaard, M. M., Gandhi, T. K., Tsourides, K., Cardinaux, A. L., Pantazis, D., ... Held, R. M. (2014). Autism as a disorder of prediction. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. <http://doi.org/10.1073/pnas.1416797111>
- Skewes, J. C., Jegindø, E.-M., & Gebauer, L. (2014). Perceptual inference and autistic traits. *Autism*, 1362361313519872. <http://doi.org/10.1177/1362361313519872>
- Smith, A. B., Halari, R., Giampetro, V., Brammer, M., & Rubia, K. (2011). Developmental effects of reward on sustained attention networks. *NeuroImage*, 56(3), 1693–1704. <http://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.01.072>
- Snyder, E. W., Dustman, R. E., & Shearer, D. E. (1981). Pattern reversal evoked potential amplitudes: life span changes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 52(5), 429–434.
- Sokhadze, E., Baruth, J., El-Baz, A., Horrell, T., Sokhadze, G., Carroll, T., ... Casanova, M. F. (2010). Impaired Error Monitoring and Correction Function in Autism. *Journal of Neurotherapy*, 14(2), 79–95. <http://doi.org/10.1080/10874201003771561>

- Sokhadze, E., Baruth, J., Tasman, A., Sears, L., Mathai, G., El-Baz, A., & Casanova, M. F. (2009). Event-related potential study of novelty processing abnormalities in autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 34(1), 37–51. <http://doi.org/10.1007/s10484-009-9074-5>
- Sokhadze, E. M., Baruth, J. M., Sears, L., Sokhadze, G. E., El-Baz, A. S., & Casanova, M. F. (2012). Prefrontal Neuromodulation Using rTMS Improves Error Monitoring and Correction Function in Autism. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 37(2), 91–102. <http://doi.org/10.1007/s10484-012-9182-5>
- Somsen, R. J. M., van't Klooster, B. J., van der Molen, M. W., van Leeuwen, H. M. P., & Licht, R. (1997). Growth spurts in brain maturation during middle childhood as indexed by EEG power spectra. *Biological Psychology*, 44(3), 187–209. [http://doi.org/10.1016/S0301-0511\(96\)05218-0](http://doi.org/10.1016/S0301-0511(96)05218-0)
- Soulières, I., Mottron, L., Giguère, G., & Larochelle, S. (2011). Category induction in autism: slower, perhaps different, but certainly possible. *Quarterly Journal of Experimental Psychology (2006)*, 64(2), 311–327. <http://doi.org/10.1080/17470218.2010.492994>
- Soulières, I., Mottron, L., Saumier, D., & Larochelle, S. (2007). Atypical categorical perception in autism: autonomy of discrimination? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 37(3), 481–490. <http://doi.org/10.1007/s10803-006-0172-4>
- Sowell, E. R., Peterson, B. S., Thompson, P. M., Welcome, S. E., Henkenius, A. L., & Toga, A. W. (2003). Mapping cortical change across the human life span. *Nature Neuroscience*, 6(3), 309–315. <http://doi.org/10.1038/nn1008>
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Tessner, K. D., & Toga, A. W. (2001). Mapping continued brain growth and gray matter density reduction in dorsal frontal cortex: Inverse relationships during postadolescent brain maturation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(22), 8819–8829.
- Spreen, O., & Strauss, E. (1991). *A compedium of neuropsychological tests* (Oxford University Press). New York.
- Stefanics, G., Astikainen, P., & Czigler, I. (2015). Visual mismatch negativity (vMMN): a prediction error signal in the visual modality. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 1074. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.01074>
- Stefanics, G., Kremláček, J., & Czigler, I. (2014). Visual mismatch negativity: a predictive coding view. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 666. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00666>
- Stige, S., Fjell, A. M., Smith, L., Lindgren, M., & Walhovd, K. B. (2007). The development of visual P3a and P3b. *Dev Neuropsychol*, 32(1), 563–84. <http://doi.org/10.1080/87565640701361096>
- Strandburg, R. J., Marsh, J. T., Brown, W. S., Asarnow, R. F., Guthrie, D., & Higa, J. (1993). Event-related potentials in high-functioning adult autistics: linguistic and nonlinguistic visual information processing tasks. *Neuropsychologia*, 31(5), 413–434.
- Studer, P., Kratz, O., Gevensleben, H., Rothenberger, A., Moll, G. H., Hautzinger, M., & Heinrich, H. (2014). Slow cortical potential and theta/beta neurofeedback training in adults: effects on attentional processes and motor system excitability. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 555. <http://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00555>
- Summerfield, C., & Egner, T. (2009). Expectation (and attention) in visual cognition. *Trends in Cognitive Sciences*, 13(9), 403–409. <http://doi.org/10.1016/j.tics.2009.06.003>
- Swingle, P. G. (2008). *Biofeedback for the Brain: How Neurotherapy Effectively Treats Depression, ADHD, Autism, and More*. Rutgers University Press.
- Szurhaj, W., Labyt, E., Bourriez, J. L., Cassim, F., Defebvre, L., Hauser, J. J., ... Derambure, P. (2001). Event-related variations in the activity of EEG-rhythms. Application to the physiology and the pathology of movements. *Epileptic Disorders: International Epilepsy Journal with Videotape, Special Issue*, 59–66.
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends Cogn Sci*, 3(4), 151–162.
- Tallon-Baudry, C., Bertrand, O., Delpuech, C., & Pernier, J. (1996). Stimulus Specificity of Phase-Locked and Non-Phase-Locked 40 Hz Visual Responses in Human. *The Journal of Neuroscience*, 16(13), 4240–4249.
- Tamnes, C. K., Fjell, A. M., Westlye, L. T., Østby, Y., & Walhovd, K. B. (2012). Becoming Consistent: Developmental Reductions in Intraindividual Variability in Reaction Time Are Related to White Matter Integrity. *The Journal of Neuroscience*, 32(3), 972–982. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4779-11.2012>
- Tanji, J., & Shima, K. (1994). Role for supplementary motor area cells in planning several movements ahead. *Nature*, 371(6496), 413–416. <http://doi.org/10.1038/371413a0>
- Tansey, M. A. (1993). Ten-year stability of EEG biofeedback results for a hyperactive boy who failed fourth grade perceptually impaired class. *Biofeedback and Self-Regulation*, 18(1), 33–44.
- Tardif, C., & Gepner, B. (2014). *L'autisme - 4e édition* (4e édition). Paris: Armand Colin.

- Taylor, M. J., Batty, M., & Itier, R. J. (2004). The Faces of Development: A Review of Early Face Processing over Childhood. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 16(8), 1426–1442. <http://doi.org/10.1162/0898929042304732>
- Taylor, M. J., Edmonds, G. E., McCarthy, G., & Allison, T. (2001). Eyes first! Eye processing develops before face processing in children. *Neuroreport*, 12(8), 1671–1676.
- Tecce, J. J. (1971). Contingent negative variation and individual differences. A new approach in brain research. *Arch Gen Psychiatry*, 24(1), 1–16.
- Thakkar, K. N., Polli, F. E., Joseph, R. M., Tuch, D. S., Hadjikhani, N., Barton, J. J. S., & Manoach, D. S. (2008). Response monitoring, repetitive behaviour and anterior cingulate abnormalities in autism spectrum disorders (ASD). *Brain*, 131(9), 2464–2478. <http://doi.org/10.1093/brain/awn099>
- Thomas, K. M., & Nelson, C. A. (1996). Age-related changes in the electrophysiological response to visual stimulus novelty: a topographical approach. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 98(4), 294–308.
- Thompson, L., Thompson, M., & Reid, A. (2010). Functional neuroanatomy and the rationale for using EEG biofeedback for clients with Asperger's syndrome. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 35(1), 39–61. <http://doi.org/10.1007/s10484-009-9095-0>
- Thut, G., Nietzel, A., Brandt, S. A., & Pascual-Leone, A. (2006). Alpha-band electroencephalographic activity over occipital cortex indexes visuospatial attention bias and predicts visual target detection. *Journal of Neuroscience*, 26(37), 9494–502. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0875-06.2006>
- Timsit-Berthier, M., & Hausmann, J. (1972). [Study of the CNV and of the phenomenon of motor preparation in 5-15-year-old children]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin*, 2(2), 124–36.
- Townsend, J., Westerfield, M., Leaver, E., Makeig, S., Jung, T., Pierce, K., & Courchesne, E. (2001). Event-related brain response abnormalities in autism: evidence for impaired cerebello-frontal spatial attention networks. *Brain Res Cogn Brain Res*, 11(1), 127–45.
- Travis, F. (1998). Cortical and cognitive development in 4th, 8th and 12th grade students: The contribution of speed of processing and executive functioning to cognitive development. *Biological Psychology*, 48(1), 37–56. [http://doi.org/10.1016/S0301-0511\(98\)00005-2](http://doi.org/10.1016/S0301-0511(98)00005-2)
- Tsai, C.-L., Pan, C.-Y., Wang, C.-H., Tseng, Y.-T., & Hsieh, K.-W. (2011). An event-related potential and behavioral study of impaired inhibitory control in children with autism spectrum disorder. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5(3), 1092–1102. <http://doi.org/10.1016/j.rasd.2010.12.004>
- Tsuda, A., Ida, Y., Satoh, H., Tsujimaru, S., & Tanaka, M. (1989). Stressor predictability and rat brain noradrenaline metabolism. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 32(2), 569–572.
- Tuchman, R., & Rapin, I. (2002). Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology*, 1(6), 352–358. [http://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00160-6](http://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00160-6)
- Tye, C., Asherson, P., Ashwood, K. L., Azadi, B., Bolton, P., & McLoughlin, G. (2013). Attention and inhibition in children with ASD, ADHD and co-morbid ASD + ADHD: an event-related potential study. *Psychological Medicine*, 1–16. <http://doi.org/10.1017/S0033291713001049>
- Van de Cruys, S., Evers, K., Van der Hallen, R., Van Eylen, L., Boets, B., de-Wit, L., & Wagemans, J. (2014). Precise minds in uncertain worlds: predictive coding in autism. *Psychological Review*, 121(4), 649–675. <http://doi.org/10.1037/a0037665>
- van den Bergh, S. F. W. M., Scheeren, A. M., Begeer, S., Koot, H. M., & Geurts, H. M. (2014). Age Related Differences of Executive Functioning Problems in Everyday Life of Children and Adolescents in the Autism Spectrum. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <http://doi.org/10.1007/s10803-014-2071-4>
- Van Veen, V., & Carter, C. S. (2002). The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 14(4), 593–602. <http://doi.org/10.1162/08989290260045837>
- Verbaten, M. N., Roelofs, J. W., Engeland, H. van, Kenemans, J. K., & Slangen, J. L. (1991). Abnormal visual event-related potentials of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 21(4), 449–470. <http://doi.org/10.1007/BF02206870>
- Vernon, D., Frick, A., & Gruzelier, J. (2004). Neurofeedback as a Treatment for ADHD: A Methodological Review with Implications for Future Research. *Journal of Neurotherapy*, 8(2), 53–82. [http://doi.org/10.1300/J184v08n02\\_04](http://doi.org/10.1300/J184v08n02_04)
- Verté, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2006). Executive Functioning in Children with an Autism Spectrum Disorder: Can We Differentiate Within the Spectrum? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 36(3), 351–372. <http://doi.org/10.1007/s10803-006-0074-5>
- Vlamings, P. H. J. M., Jonkman, L. M., Hoeksma, M. R., van Engeland, H., & Kemner, C. (2008). Reduced error monitoring in children with autism spectrum disorder: an ERP study. *The European Journal of Neuroscience*, 28(2), 399–406. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06336.x>
- Volkmar, F., Cook, E. H., Pomeroy, J., Realmuto, G., & Tanguay, P. (1999). Practice parameters for the assessment and treatment of children, adolescents, and adults with autism and other pervasive

- developmental disorders. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry Working Group on Quality Issues. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 38(12 Suppl), 32S–54S.
- Volkmar, F. R., Chawarska, K., Klin, A., Chawarska, K., Klin, A., & Volkmar, F. R. (2008). Autism spectrum disorders in infants and toddlers: an introduction. *Autism Spectrum Disorders in Infants and Toddlers: Diagnosis, Assessment, and Treatment*, 1–22.
- Volkmar, F. R., & Reichow, B. (2013). Autism in DSM-5: progress and challenges. *Molecular Autism*, 4(1), 13. <http://doi.org/10.1186/2040-2392-4-13>
- Volpe, U., Mucci, A., Bucci, P., Merlotti, E., Galderisi, S., & Maj, M. (2007). The cortical generators of P3a and P3b: a LORETA study. *Brain Research Bulletin*, 73(4-6), 220–230. <http://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.03.003>
- Vuillier, L., Whitebread, D., & Szucs, D. (2015). ERP evidence of cognitive strategy change in motivational conditions with varying level of difficulty. *Neuropsychologia*, 70, 126–133. <http://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2015.02.025>
- Wacongne, C., Changeux, J.-P., & Dehaene, S. (2012). A Neuronal Model of Predictive Coding Accounting for the Mismatch Negativity. *The Journal of Neuroscience*, 32(11), 3665–3678. <http://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5003-11.2012>
- Wallace, G. L. (2008). Neuropsychological Studies of Savant Skills: Can They Inform the Neuroscience of Giftedness? *Roeper Review*, 30(4), 229–246.
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., & Winter, A. L. (1964). Contingent Negative Variation: An Electric Sign of Sensori-Motor Association and Expectancy in the Human Brain. *Nature*, 203(4943), 380–384. <http://doi.org/10.1038/203380a0>
- Wang, X.-J., & Krystal, J. H. (2014). Computational psychiatry. *Neuron*, 84(3), 638–654. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.10.018>
- Watson, C. G., & Klett, W. G. (1974). Are nonverbal IQ tests adequate substitutes for the WAIS? *Journal of Clinical Psychology*, 30(1), 55–57.
- Webb, S. J., Merkle, K., Murias, M., Richards, T., Aylward, E., & Dawson, G. (2012). ERP responses differentiate inverted but not upright face processing in adults with ASD. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 7(5), 578–587. <http://doi.org/10.1093/scan/nsp002>
- Wechsler, D. (1996). *Wechsler intelligence scale for children (WISC III) - translated*. ECPA: Paris.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale (Third edition)*. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.
- Wechsler, D. (2005). *Echelle d'intelligence de Wechsler pour enfants (WISC IV) (4e édition)*. Paris: ECPA.
- Westerfield, M. A., Zinni, M., Vo, K., & Townsend, J. (2014). Tracking the Sensory Environment: An ERP Study of Probability and Context Updating in ASD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <http://doi.org/10.1007/s10803-014-2045-6>
- Whitford, T. J., Rennie, C. J., Grieve, S. M., Clark, C. R., Gordon, E., & Williams, L. M. (2007). Brain maturation in adolescence: concurrent changes in neuroanatomy and neurophysiology. *Human Brain Mapping*, 28(3), 228–37. <http://doi.org/10.1002/hbm.20273>
- Wigham, S., Rodgers, J., South, M., McConachie, H., & Freeston, M. (2014). The Interplay Between Sensory Processing Abnormalities, Intolerance of Uncertainty, Anxiety and Restricted and Repetitive Behaviours in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <http://doi.org/10.1007/s10803-014-2248-x>
- Winkler, I., & Czigler, I. (1998). Mismatch negativity: deviance detection or the maintenance of the “standard.” *Neuroreport*, 9(17), 3809–3813.
- Winkler, I., Karmos, G., & Näätänen, R. (1996). Adaptive modeling of the unattended acoustic environment reflected in the mismatch negativity event-related potential. *Brain Research*, 742(1-2), 239–252.
- Woertz, M., Pfurtscheller, G., & Klimesch, W. (2004). Alpha power dependent light stimulation: dynamics of event-related (de)synchronization in human electroencephalogram. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 20(2), 256–260. <http://doi.org/10.1016/j.cogbrainres.2004.03.014>
- Wong, C. C. Y., Meaburn, E. L., Ronald, A., Price, T. S., Jeffries, A. R., Schalkwyk, L. C., ... Mill, J. (2014). Methylomic analysis of monozygotic twins discordant for autism spectrum disorder and related behavioural traits. *Molecular Psychiatry*, 19(4), 495–503. <http://doi.org/10.1038/mp.2013.41>
- Wong, T. K. W., Fung, P. C. W., Chua, S. E., & McAlonan, G. M. (2008). Abnormal spatiotemporal processing of emotional facial expressions in childhood autism: dipole source analysis of event-related potentials. *The European Journal of Neuroscience*, 28(2), 407–416. <http://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06328.x>
- Worden, M. S., Foxe, J. J., Wang, N., & Simpson, G. V. (2000). Anticipatory biasing of visuospatial attention indexed by retinotopically specific alpha-band electroencephalography increases over occipital cortex. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 20(6), RC63.

- Yakovlev, P. A., & Lecours, I. R. (1967). The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In A. Minkowski (Ed.), *Regional Development of the brain in early life*. Oxford: Blackwell.
- Zemon, V., Eisner, W., Gordon, J., Grose-Fifer, J., Tenedios, F., & Shoup, H. (1995). Contrast-dependent responses in the human visual system: childhood through adulthood. *The International Journal of Neuroscience*, 80(1-4), 181–201.
- Zohar, A. H., & Felz, L. (2001). Ritualistic Behavior in Young Children. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 29(2), 121–128. <http://doi.org/10.1023/A:1005231912747>
- 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: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 23(2-3), 143–152. <http://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.05.001>



**Alix THILLAY**

# **Etude du traitement cérébral d'un contexte visuel prédictif dans l'autisme**

## **Résumé**

Des réactions inhabituelles et disproportionnées face aux changements survenant de manière imprévisible dans l'environnement sont observées dans l'autisme. L'objectif de ce travail est de caractériser chez des adolescents et des jeunes adultes avec autisme les mécanismes neurophysiologiques impliqués dans le traitement d'un contexte visuel prédictif à partir de l'analyse des potentiels évoqués et des oscillations cérébrales.

L'étude de la maturation au cours de l'adolescence chez le sujet au développement typique montre que les mécanismes de prédiction sont matures dès l'âge de 12 ans. Les personnes avec autisme parviennent à extraire l'information pertinente dans un contexte simple, certain et explicite, et à l'utiliser pour se préparer à la survenue d'un événement afin d'y avoir une réponse adaptée. Ces résultats suggèrent que les mécanismes de traitement d'un contexte visuel prédictif dans un contexte certain sont préservés dans l'autisme. Toutefois, les personnes avec autisme sur-anticipent les stimulations imprévisibles, en accord avec leur impression de surcharge sensorielle. Elles présentent également des difficultés pour moduler de manière flexible les activités corticales en fonction du niveau d'incertitude du contexte, en accord avec le défaut d'adaptation à un monde en perpétuel changement.

Ce travail suggère qu'un dysfonctionnement des mécanismes de prédiction dans un contexte incertain pourrait fournir un cadre théorique permettant de mieux comprendre les particularités rencontrées dans l'autisme.

**Mots-clés :** prédiction, incertitude, autisme, vision, électrophysiologie, EEG, potentiels évoqués, oscillations alpha, développement, adolescence.

## **Résumé en anglais**

Individuals with autism react in an unusual and disproportionate way if unpredictable changes occur in their environment. The aim of the present work is to investigate brain mechanisms involved in visual predictive context processing in adolescents and adults with autism using analysis of event-related potentials and brain oscillations.

The developmental study shows that mechanisms of prediction are mature by the age of 12 in typically developing adolescents. Individuals with autism are able to extract relevant information from the stimulus train in a simple, certain and explicit context, to use it in order to anticipate the occurrence of an event and to have an appropriate response, suggesting preserved extraction and use of predictive information during a certain context. However, individuals with autism over-anticipate stimuli during an uncertain context, consistent with the sense of being overwhelmed by incoming information, and also cannot flexibly modulate cortical activity according to changing levels of uncertainty, in agreement with atypical adaptation in an ever-changing world.

This work suggests that a dysfunction of predictive processing in an uncertain context might provide a theoretical framework to better understand the symptoms encountered in autism.

**Keywords:** prediction, uncertainty, autism, vision, electrophysiology, EEG, event-related potentials, alpha oscillations, development, adolescence.