

Neurobiologie de l'autisme

Apport des techniques d'imagerie
cérébrale

Un peu d'histoire....

- Premiers cas: Leo Kanner (1943), Hans Asperger (1944)
 - Altération des interactions sociales
 - Résistance aux changements
 - Hypersensibilité aux stimuli (sons...)
- Aspects qui ont été ensuite réfutés
 - Réussite éducative et professionnelle des parents
 - Problème de relation entre parents et enfants (mères réfrigérateurs!)
 - Sans lien avec d'autres affections médicales
 - Pas de retard mental

Un peu d'histoire (2)...

- Années 50 : l'autisme est une forme de schizophrénie
 - En 1971, Kolvin démontre une distribution bimodale de l'installation des troubles chez un groupe d'enfants « psychotiques » : précoce vers 1-2 ans, tardif, après plusieurs années de comportement normal
 - Les début précoce ont des déficits dans les domaines social, cognitif, linguistique, pas de sur-représentation de schizophrénie dans les familles
 - Les début tardif ont des hallucinations, des idées délirantes et d'autres aspects de la schizophrénie
 - L'autisme diffère de la schizophrénie pour l'âge de début, les aspects cliniques, l'évolution, le pronostic et l'histoire familiale

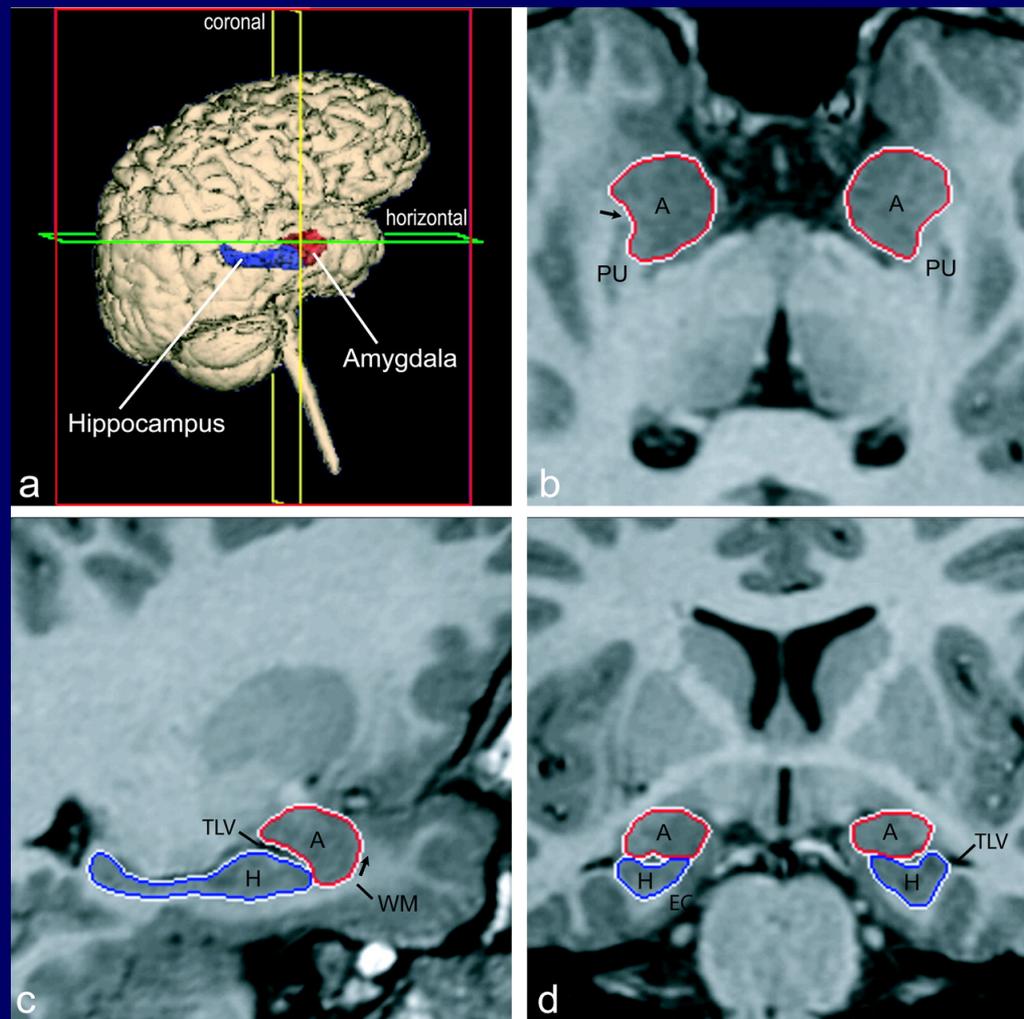
Epidémiologie de l'autisme

- Première étude épidémiologique en Angleterre dans les années 60
- Depuis lors près de 50 études dans différents pays
- Toutes ont utilisé une définition de l'autisme incluant : trouble sévère de communication, du langage, des interactions sociales, du jeu et du comportement
- MAIS : les critères d'autisme ont changé avec les années
 - Études s'étalant de 1966 à 2001, échantillons très variables (de 826 à 900000)
 - Prévalences de 0,7 à 7 p 1000, en moyenne 1 p 1000
 - EN général les études les plus petites donnent la plus forte prévalence
 - Le nombre total d'enfants dépasse 5 millions
 - Sex ratio moyen 4,3 (de 1,33 à 16) , aucune étude trouve plus de filles
 - Prédominance de garçon plus forte dans les groupes sans retard mental (5,71 :1) qu'avec retard mental (2:1)

Neuropathologie

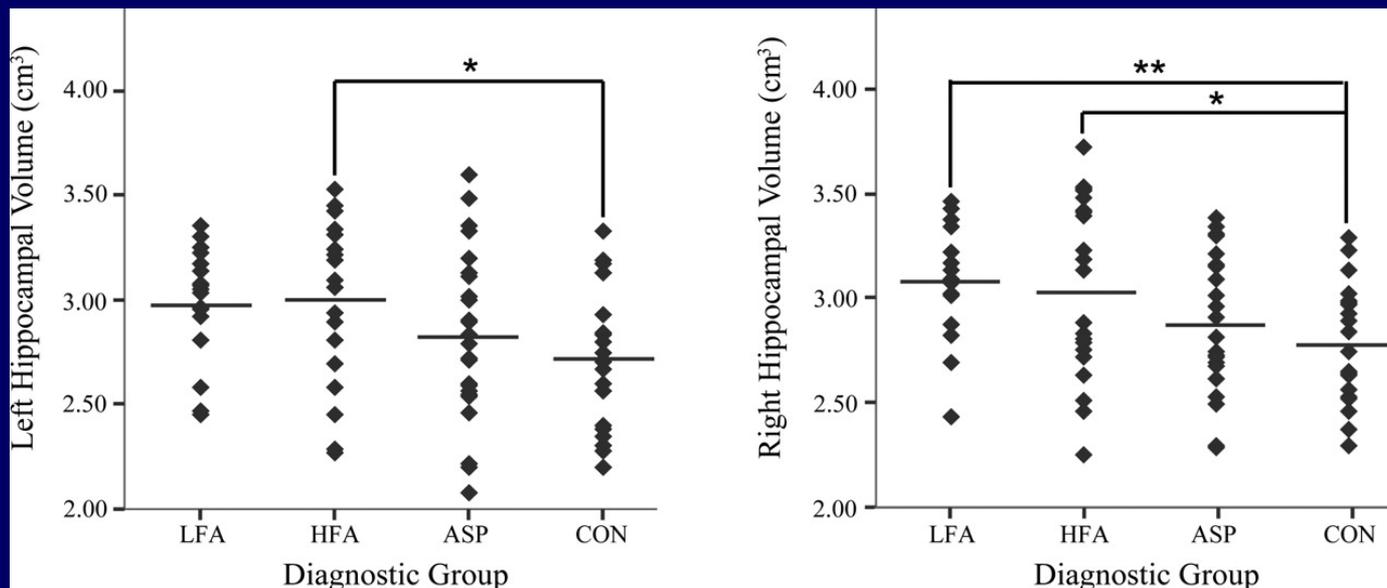
- Augmentation de la taille crânienne
 - Kanner avait déjà noté des têtes plus grosses chez autismes
 - Macrocéphalie retrouvée chez 20% des autistes
 - Pas présent durant la première année de vie
 - En rapport avec augmentation de poids du cerveau
 - Les études les plus récentes montrent que cet accroissement est transitoire (2-4 ans)
 - Largement confirmé par les études de neuroimagerie

Figure 1. Orthogonal views for segmenting the amygdala and hippocampus on MRI sections



Schumann, C. M. et al. *J. Neurosci.* 2004;24:6392-6401

Figure 5. Absolute left (a) and right (b) hippocampal volume (in cubic centimeters) by diagnostic group for subjects 7.5-18.5 years of age (*p



Schumann, C. M. et al. J. Neurosci. 2004;24:6392-6401

Neuropathologie

- Quels sont les processus développementaux responsables d'un cerveau plus volumineux?
 - Augmentation de la neurogénèse
 - De la gliogénèse , de la myélinisation
 - Accroissement de la synaptogenèse
 - Perturbation de la migration
 - Diminution de l'apoptose
 - Diminution de l'élagage dendritique

Au niveau cellulaire

- Etudes sectionnelles sérielles du cerveau (Kemper & Bauman)
 - 6 cas autistes et 6 témoins appariés en âge et sexe
 - Hippocampe et amygdala
 - Augmentation de densité cellulaire
 - Diminution de la taille des cellules
 - Limitation des arborisations dendritiques
 - Suggère
 - Similitude avec stades plus précoces de développement cérébral
 - Peut refléter le développement d'un cerveau immature

Autres régions

- Cervelet
 - Diminution du nombre de cellules de Purkinje (Kemper & Bauman)
 - Diminution de taille des cellule de Purkinje (Fatemi)
 - Diminution de taille des neurones dans les noyaux cérébelleux profonds chez autismes âgés et non chez les jeunes
- Cortex cérébral
 - Cortex cingulaire mal différencié chez 5 sujets sur 6 (Bauman)
 - Pas de différence de comptage neuronal dans le cortex frontal (Bailey)
 - Mais autres altérations visibles:
 - Épaississements corticaux
 - Densité neuronale excessive
 - Patrons de lamination irréguliers
 - Limites SG/SB imparfaite
 - Modification des patrons de lamination peuvent évoquer un défaut de migration

En résumé, neuropathologie

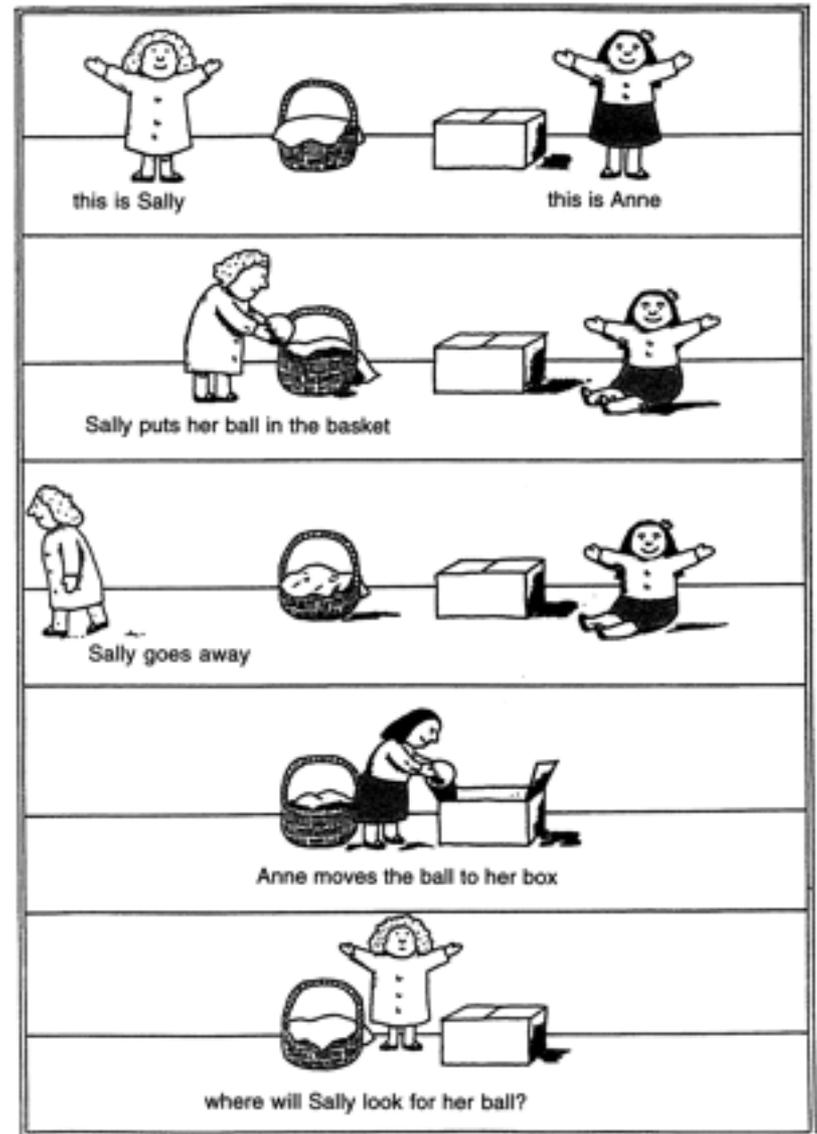
- Augmentation de taille crânienne
- Augmentation de volume cérébral
- Augmentation de volume de certaines zones cérébrales spécifiques (hippocampe)
- Augmentation de la densité cellulaire dans certaines régions
- Diminution de la complexité dendritique
- Diminution du nombre total de neurones dans le cervelet
- Altération du patron de lamination dans le cortex
- Possibles modifications de SB ou myélinisation

Conclusion : vaste éventail d'altérations qui peuvent être très subtiles

Autisme et théorie de l'esprit

tâche la plus célèbre qui a permis de démontrer le déficit des enfants autistes en théorie de l'esprit : épreuve de Sally et Anne (Uta Frith)

La situation génère une « fausse croyance » chez un des personnages, ce que les enfants autistes ont typiquement des difficultés à concevoir.



Autisme et perception de l'information sociale.



surpris

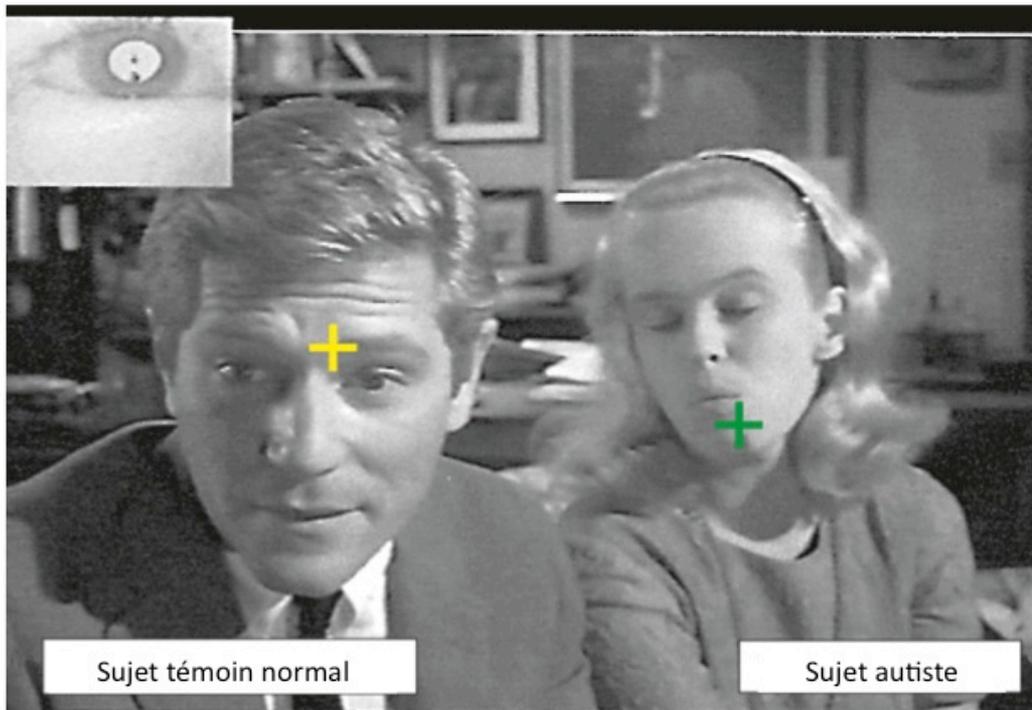
assuré

malicieux

heureux

« reading the mind in the eyes » consiste à présenter des photographies de visages cadrées sur le regard, et à faire choisir parmi 4 vignettes celle qui correspond le mieux à l'expression du personnage. Les autistes de haut niveau et les adultes Asperger sont typiquement déficitaires dans cette épreuve.

Défaut d'exploration des visages humains

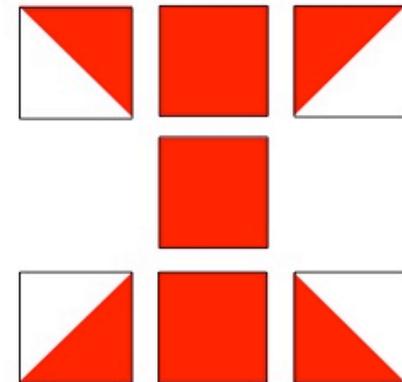
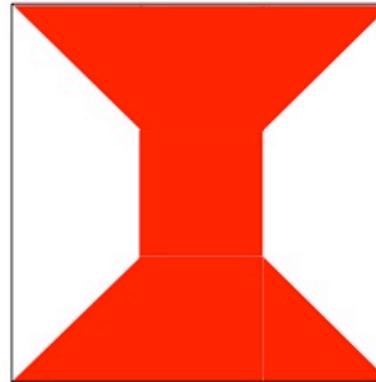


alors que des témoins explorent principalement la région des yeux, les sujets autistes vont focaliser leur attention sur les détails situés ailleurs sur le visage, comme dans la partie basse, parfois même hors du visage (cheveux, objets alentour). D'après Klin et al., 2002.

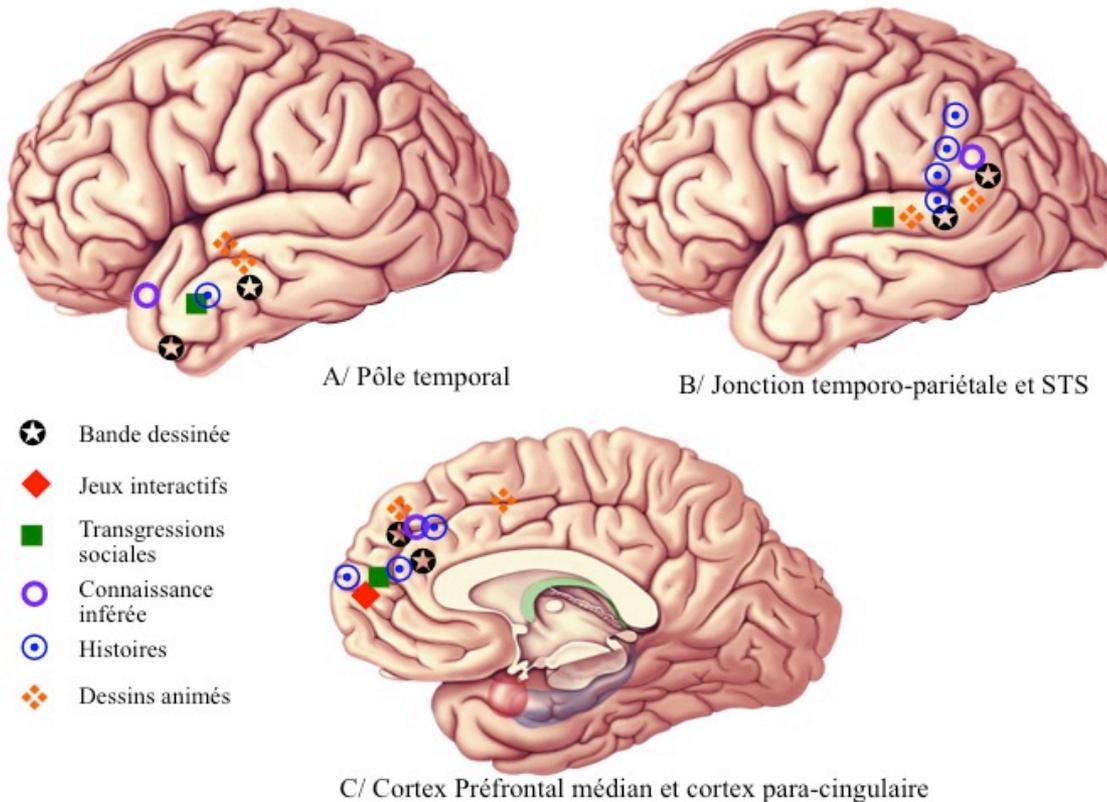
La théorie du défaut de cohérence centrale et du surfonctionnement perceptif

Uta Frith (1989) a créé le terme de défaut de cohérence centrale pour illustrer la tendance chez les autistes à focaliser l'attention sur les détails et adopter systématiquement une perspective réduite aux dépens d'un traitement plus vaste et intégratif de l'information.

Illustration: le test des cubes. Dans la version standard (à gauche) la figure est présentée de manière globale, sans indication pouvant aider à positionner les faces des cubes ; dans la version de droite, les sujets ont à leur disposition un modèle segmenté qui facilite grandement, chez le sujet normal, le positionnement des cubes. Les sujets autistes sont meilleurs que les témoins dans la version non segmentée et ne sont pas améliorés par la version segmentée (d'après Shah et Frith, 1993).

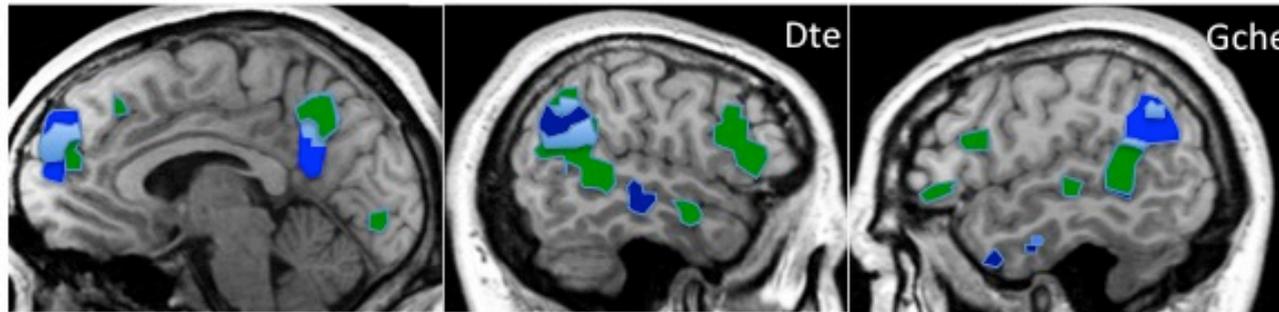


Les différentes structures impliquées dans les états de mentalisation



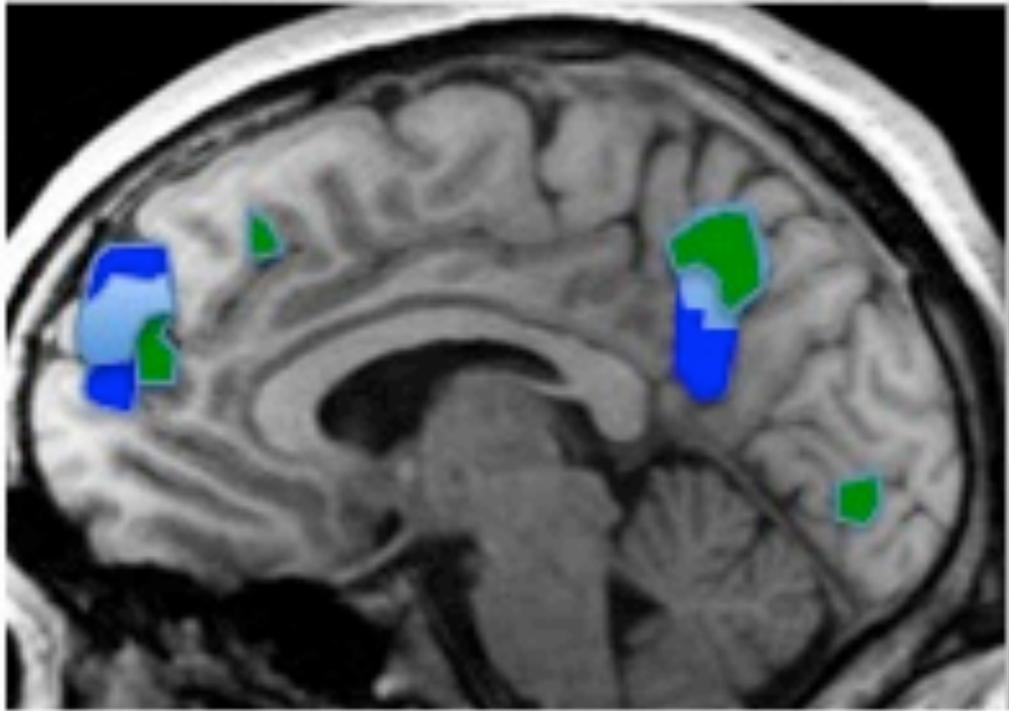
Dans les divers domaines étudiés, l'activité dans le pôle temporal (A), la jonction temporo-pariétale (B) et le cortex pré-frontal médian (C) est modulée par les situations où l'individu adopte les perspectives d'autres individus et en infère leurs états mentaux. (d'après Frith et Frith, 2003).

Une méta-analyse plus récente



■ TdE :histoires ■ TdE: non-verbal ■ Activation commune

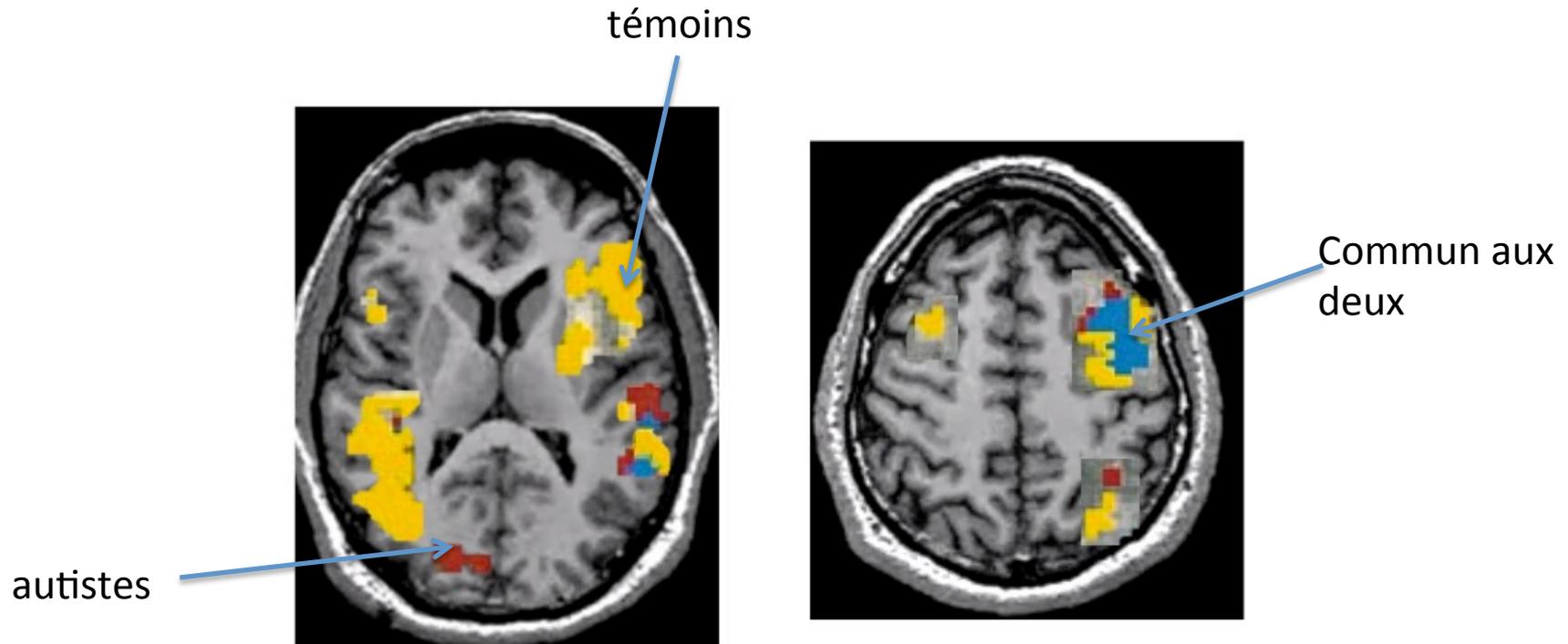
méta-analyse de 63 études d'imagerie fonctionnelle lors de tâches de TdE, soit 897 sujets en tout, incluant 20 études (274 sujets) où la tâche était basée sur des histoires, et 43 (623 sujets) non basée sur une histoire (d'après Mar, 2012).



L'activité du CPFM serait donc en lien avec la création des représentations « découplées » de nos croyances sur l'environnement.

Gallagher HL, Frith CD. [Functional imaging of 'theory of mind'](#). Trends Cogn Sci. 2003 Feb;7(2):77-83.

Bases cérébrales de la théorie de l'esprit dans les troubles du spectre autistique

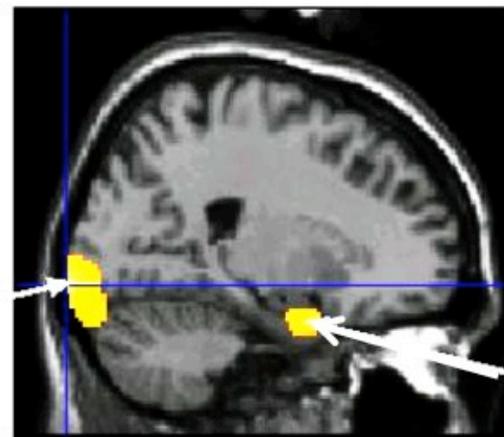


Etude princeps de Baron Cohen : adaptation du « reading the mind in the eyes ».

Ici, les sujets devaient décider lequel de deux qualificatifs était le plus approprié pour chaque photographie de regard présentée, les résultats étant comparés à ceux obtenus dans une tâche similaire mais où ils avaient seulement à décider du sexe de la personne sur la photo

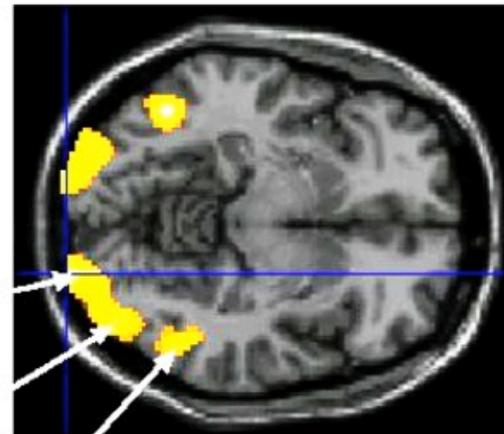
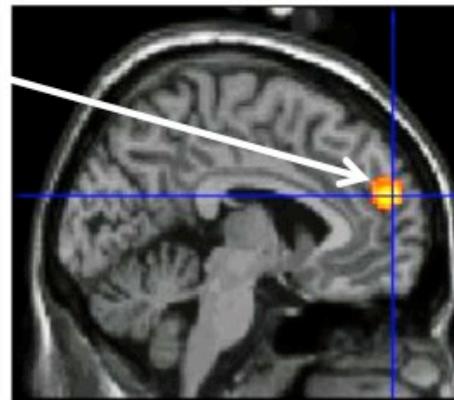
Les voxels activés seulement dans le groupe contrôle sont en jaune, ceux activés seulement chez les autistes en rouge, ceux activés à la fois dans les deux groupes en bleu

Défaut d'attribution d'intention dans l'autisme

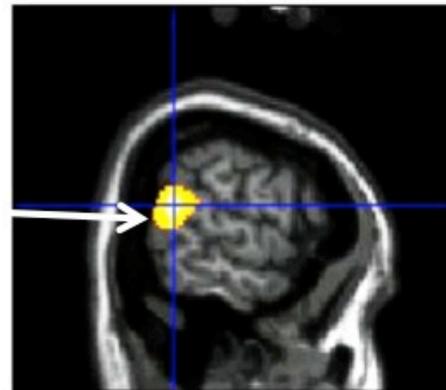


Cortex préfrontal médian

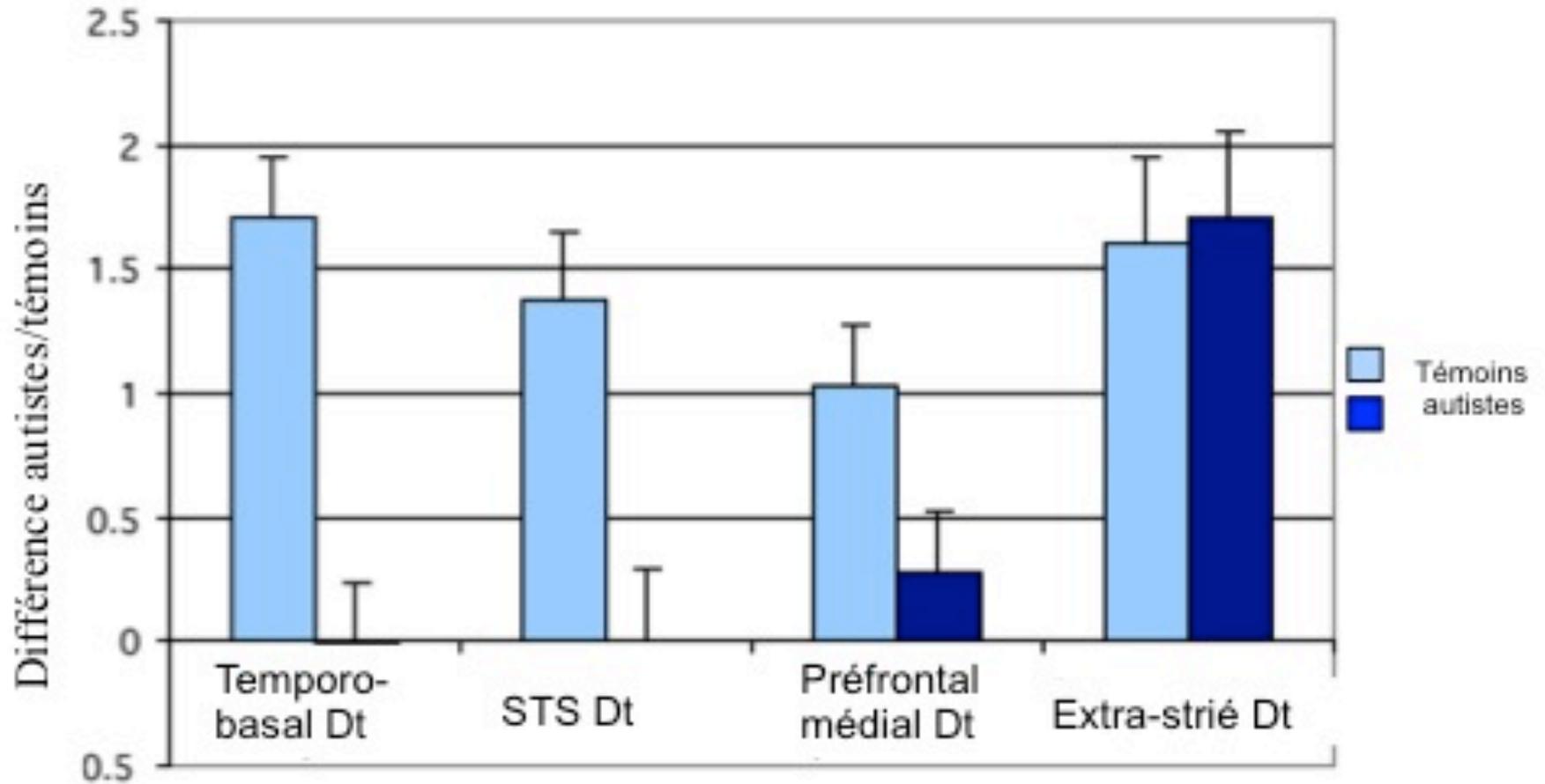
Pôle temporal/
région amygdalienne



Sillon temporal supérieur postérieur droit



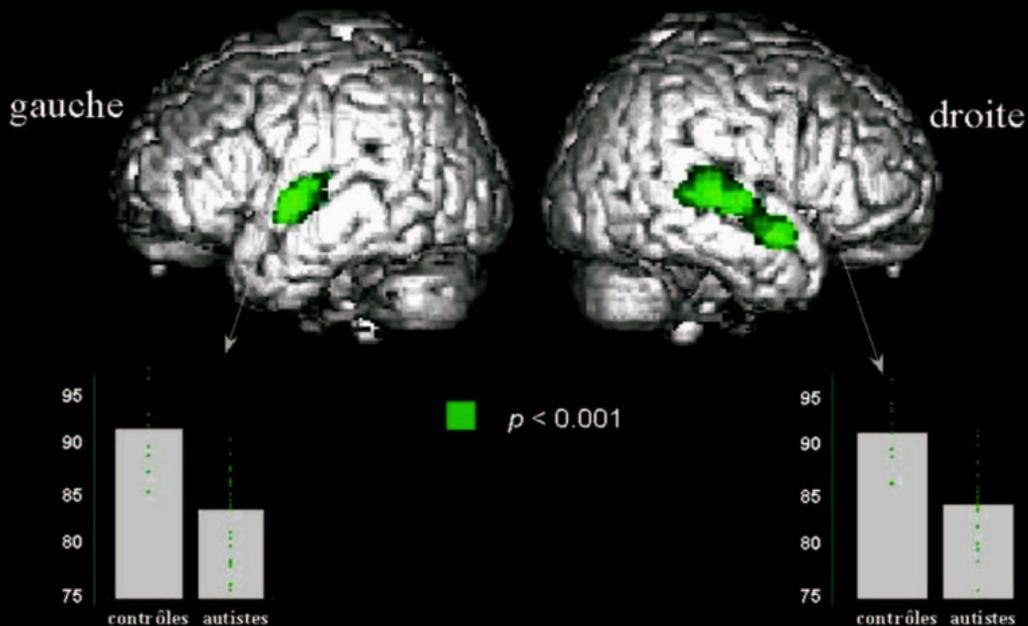
Régions présentant une augmentation significative de débit cérébral durant des épreuves de mentalisation (mouvement de deux formes géométriques simulant une intention d'entrer en contact avec une troisième. L'animation mime une compétition entre les deux premières pour atteindre la 3eme.



anomalies d'activation de ces mêmes régions chez des adultes autistes de haut niveau comparés à des témoins (d'après Castelli et al., 2000)

Monica Zilbovicius, Orsay

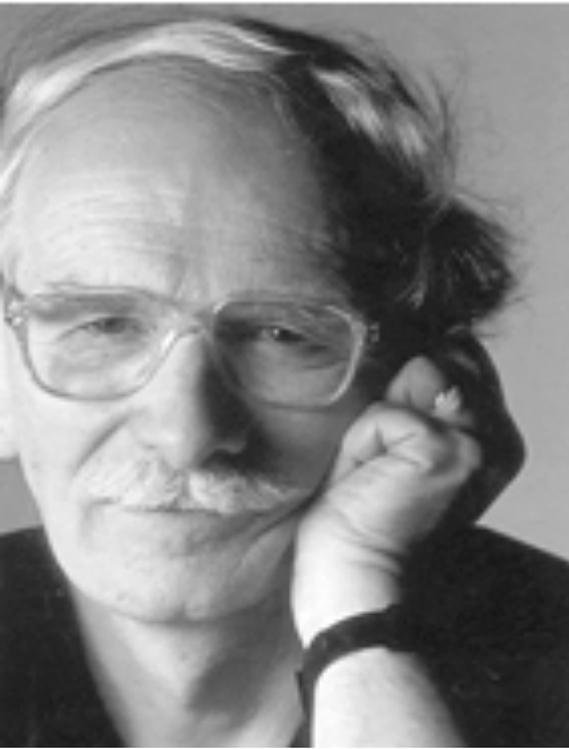
Hypoperfusion bitemporale chez 21 enfants autistes



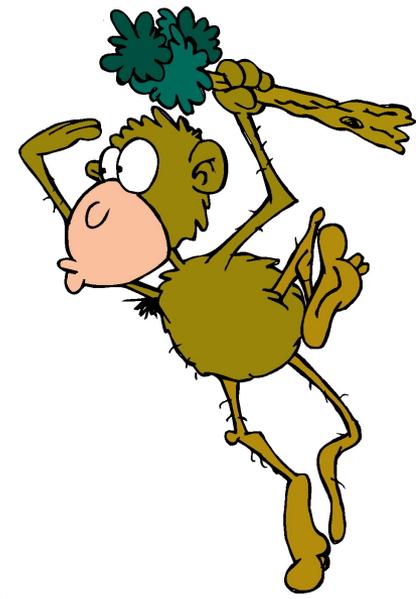
M. Zilbovicius et al., 2000

SHFJ - CEA

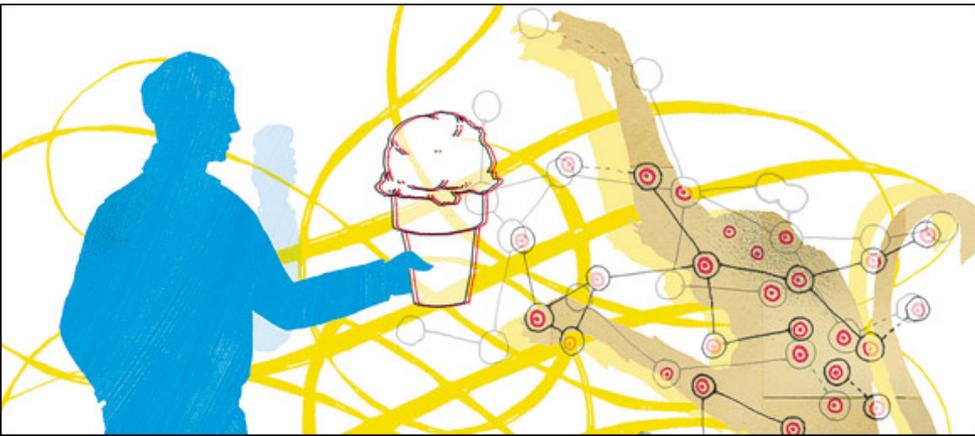
Débits sanguins cérébraux (PET) chez enfants autistes, au repos : hypoperfusion des deux sillons temporaux supérieurs. Zone impliquée dans la cognition sociale,

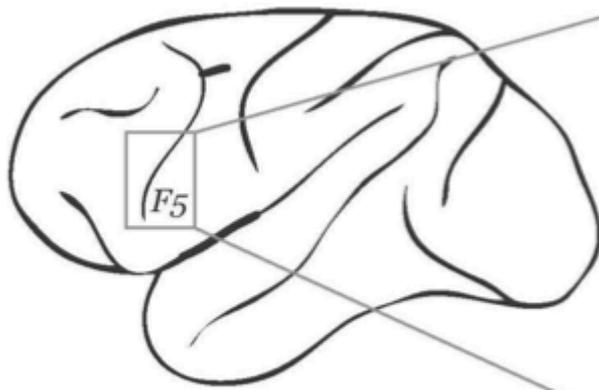
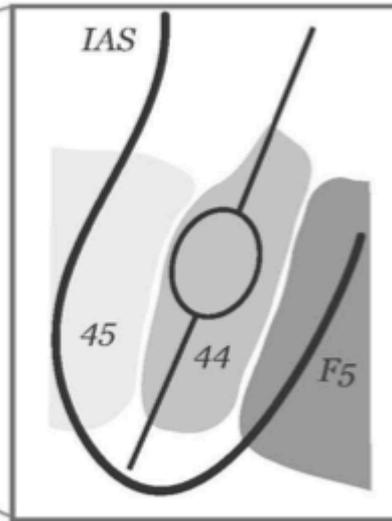
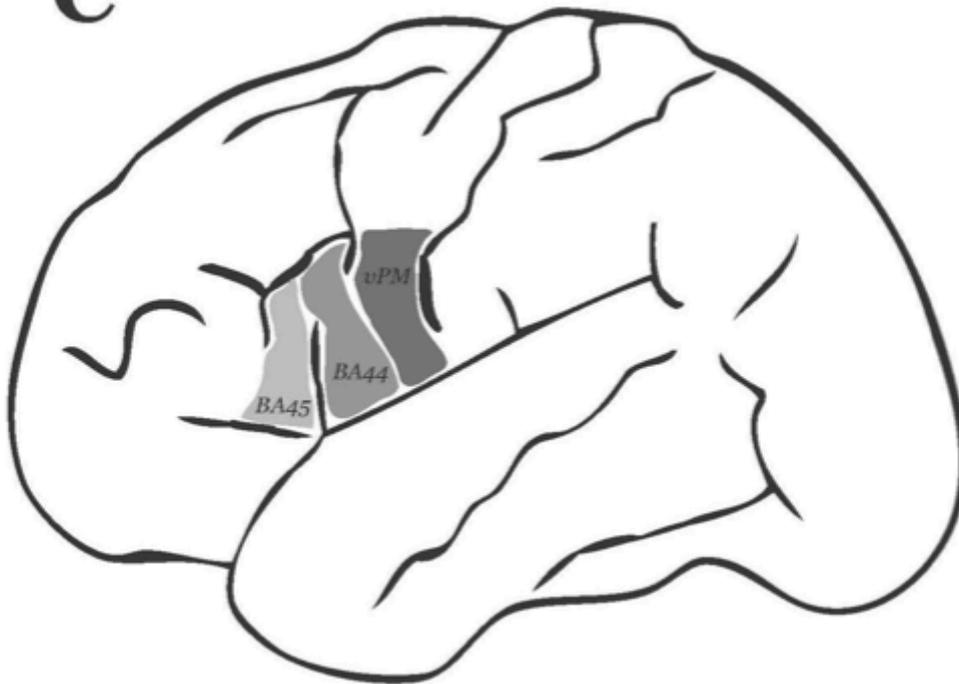


Giacomo Rizzolatti



Single neuron recording



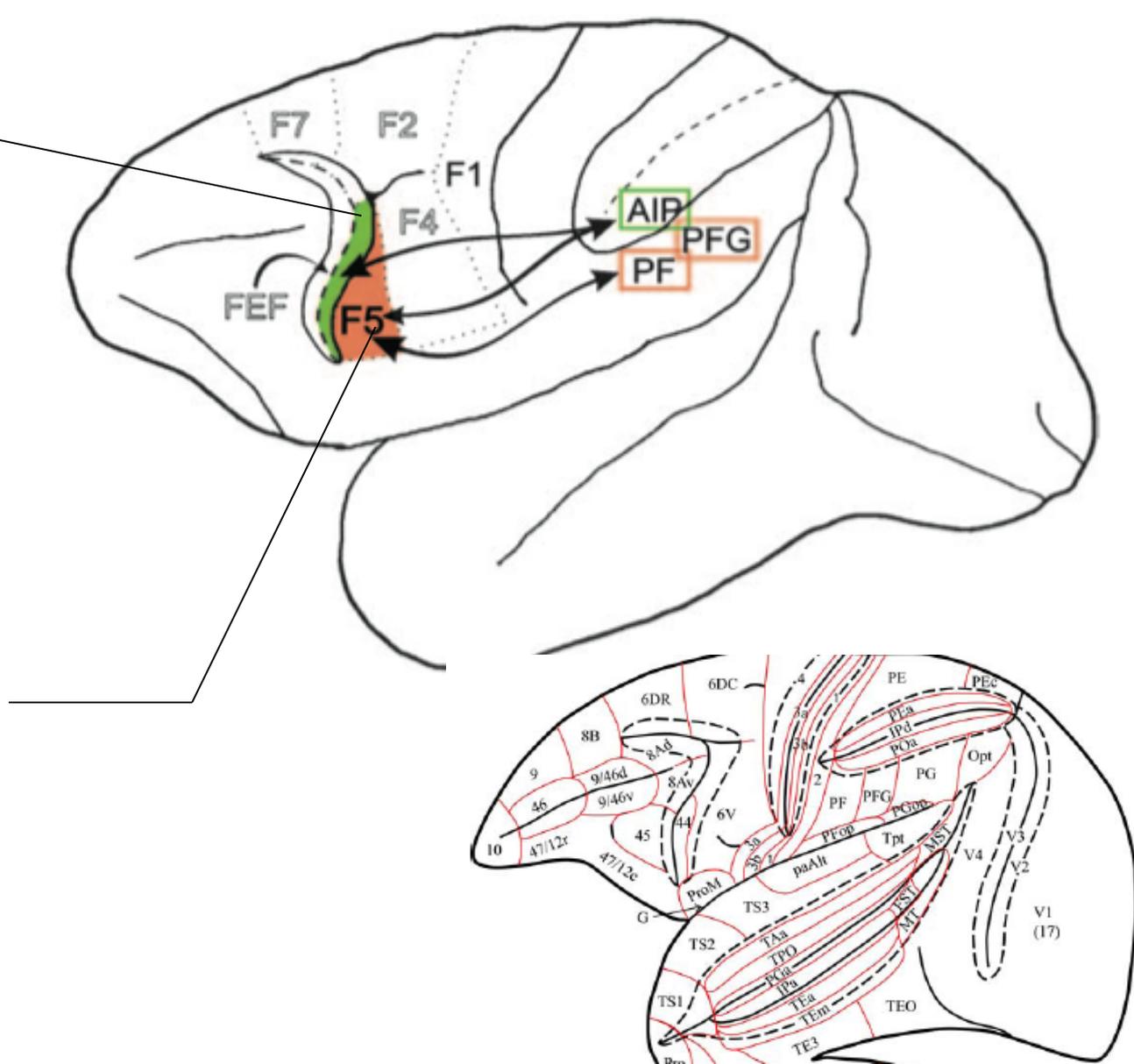
A**B****C**

**MIRROR NEURONS /
BRAIN LOCALIZATION
IN MONKEY AND MAN**

Posterior edge of arcuate sulcus
= canonical neurons

Among classical
= general purpose
motor neurons

F5 convexity
= mirror neurons



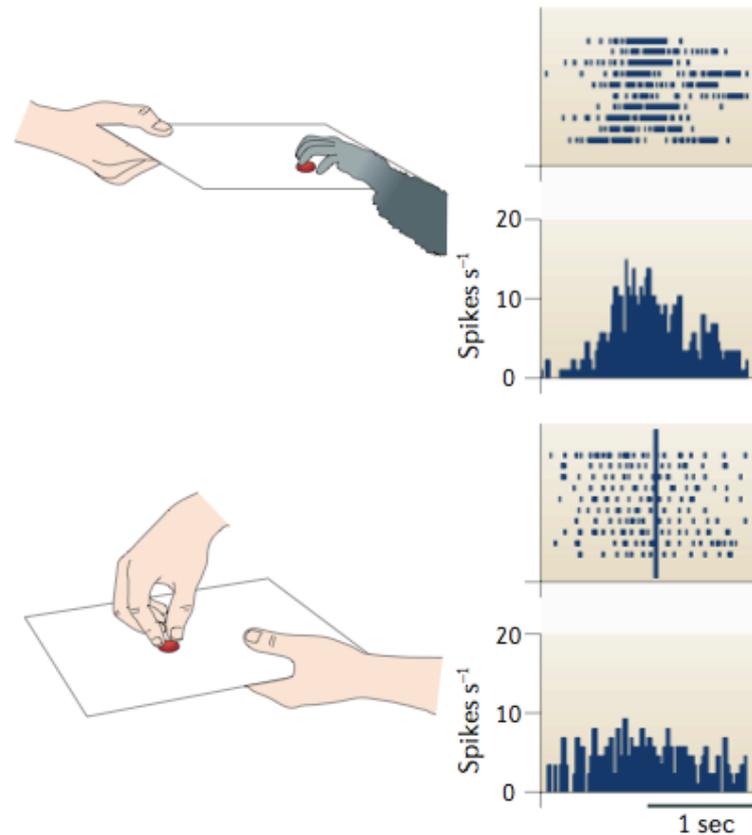
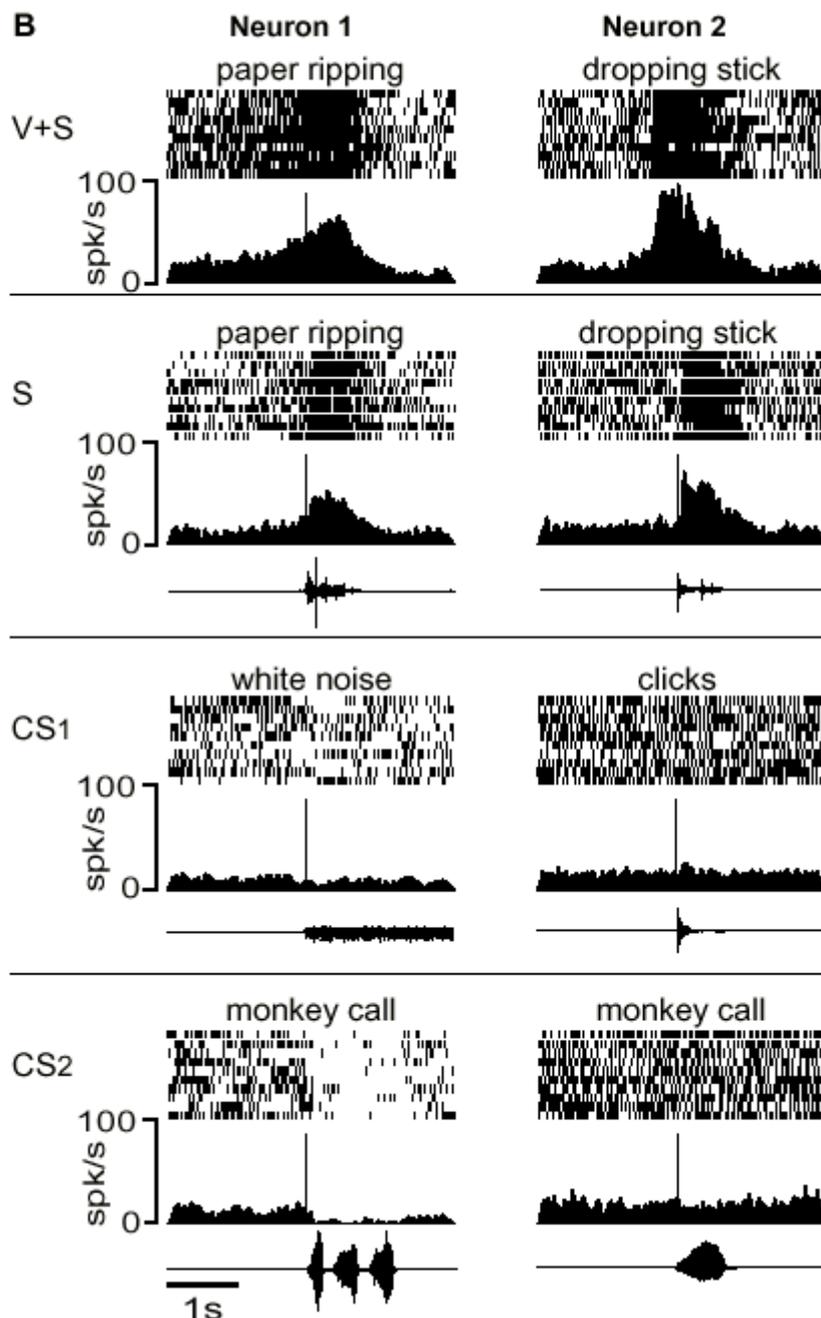


Figure 2 | **Mirror neurons in area F5.** The recordings show neural discharges of a mirror neuron in area F5 of the macaque inferior frontal cortex when the monkey grasps food (top) and when the monkey observes the experimenter grasping the food (bottom)¹⁹. Note that both tasks elicit strong neural responses in area F5. Modified, with permission, from REF. 115 © (2001) Macmillan Publishers Ltd.



Fig. 1. (A) Lateral view of macaque brain with the location of area F5, shaded in gray. Major sulci: a, arcuate; c, central; ip, intraparietal; s, sylvian sulcus. **(B)** Two examples of neurons responding to the sound of actions. Rastergrams are shown together with spike density functions. Text above each rastergram describes the sound or action used to test the neuron. Vertical lines indicate the time when the sound occurred. Traces under the spike density functions in S and in CS conditions are oscillograms of the sounds used to test the neurons. Only 1 of the 10 different instances of the sounds is shown.



Hearing Sounds, Understanding Actions: Action Representation in Mirror Neurons

Evelyne Kohler,¹ Christian Keysers,¹ M. Alessandra Umiltà,¹ Leonardo Fogassi,² Vittorio Gallese,¹ Giacomo Rizzolatti^{1*}

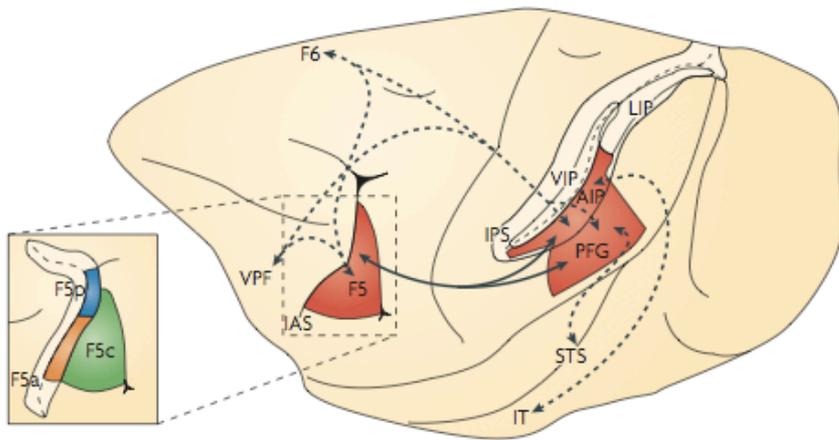
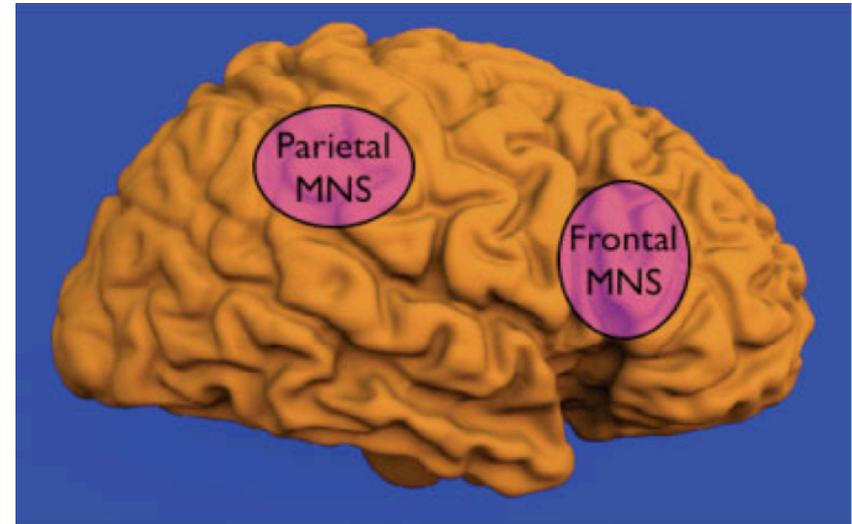
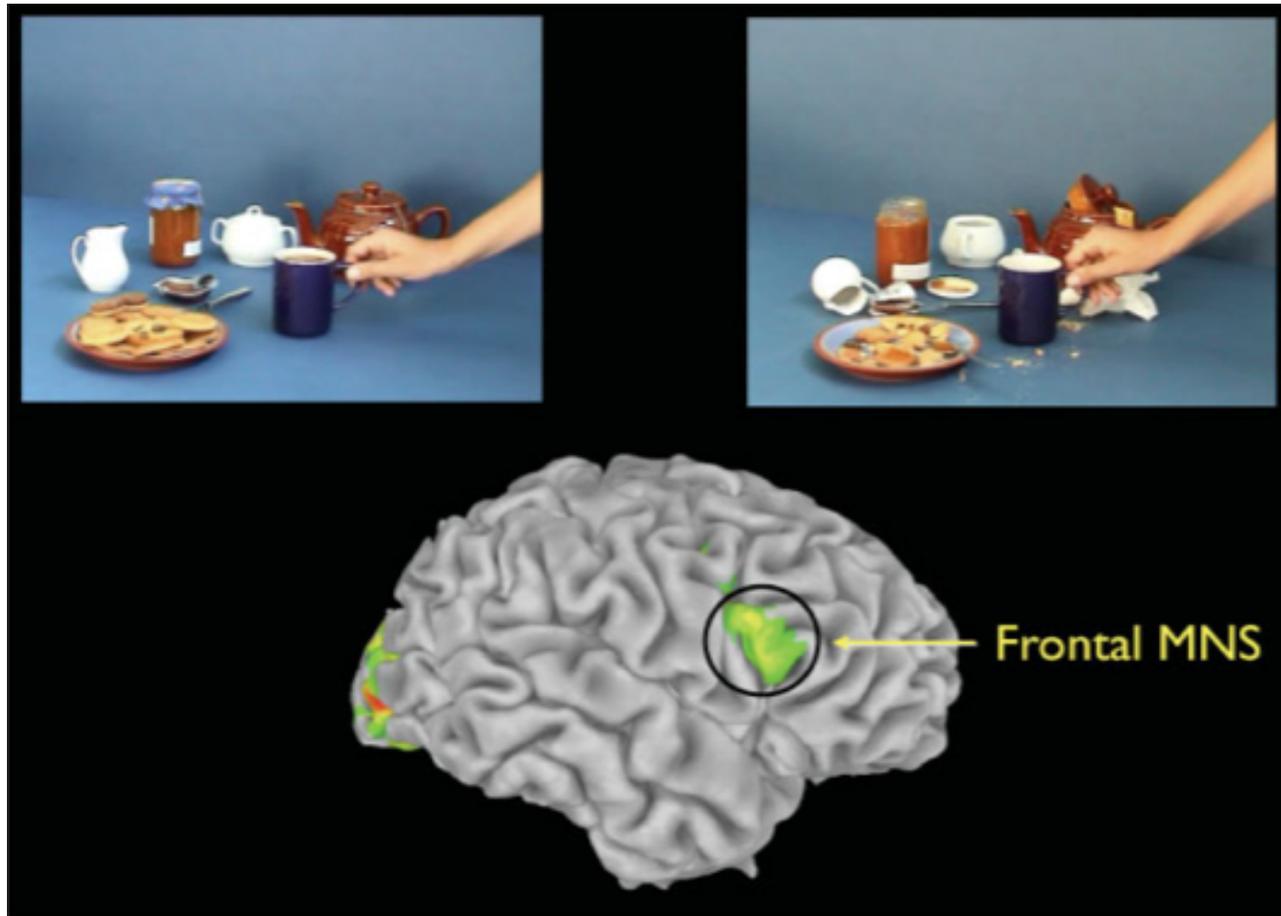


Figure 1 | The parieto-frontal mirror network. Lateral view of the macaque brain. The coloured areas represent the areas of the parieto-frontal circuit containing mirror neurons: the ventral premotor cortex (area F5), area PFG (located between parietal areas PF and PG) and the anterior intraparietal area (AIP). Note that the intraparietal sulcus (IPS) has been opened (light yellow) to show the areas inside. The parieto-frontal circuit receives high-order visual information from areas located inside the superior temporal sulcus (STS) and the inferior temporal lobe (IT). Neither of these temporal regions has motor properties. The parieto-frontal circuit is under control of the frontal lobe (area F6 or pre-supplementary motor area and the ventral prefrontal cortex (VPF)). The inset provides an enlarged view of area F5, showing also its sectors (F5a and F5p) buried inside the arcuate sulcus. IAS, inferior limb of the arcuate sulcus; LIP, lateral intraparietal area; VIP, ventral intraparietal area.



In humans, as in monkey, there exists a system of mirror neurons involving a restricted set of cortical areas in two specific locations : ventral pre-motor and parietal



Mirror neurons differently encode the same gesture in two different contexts

Autisme et représentation motrice des actions : l'hypothèse des neurones miroir.

- Déjà dans les années 60, Léo Kanner avait noté la fréquente absence, chez le petit autiste, des mécanismes de posture anticipatoire permettant à l'enfant de se préparer à être pris dans les bras par l'adulte.
- Trente ans plus tard, Marian De Myer suggérait un défaut d'imitation corporelle comme cause possible des difficultés de communication interpersonnelle chez l'autiste, un défaut d'imitation qui a été retrouvé de façon répétée, comme démontré dans une revue exhaustive des travaux publiés jusqu'aux années 90 qui suggéraient que « les troubles socio-communicatifs précoces en cascade chez l'autiste pourraient dériver d'un déficit précoce de l'imitation motrice ».
- Kanner L (1943) Autistic disturbances of affective contact. *Nervous Child* 2: 217–250.
- De Myer MK, Alpern GD, Barton S, DeMyer WE, Churchill DW, et al. (1972) Imitation in autistic, early schizophrenic, and nonpsychotic subnormal children. *J Autism Child Schizophr* 2: 264–287.

BROKEN MIRRORS

A THEORY
OF AUTISM

Studies of the mirror neuron system may reveal clues to the causes of autism and help researchers develop new ways to diagnose and treat the disorder
By Vilayanur S. Ramachandran and Lindsay M. Oberman



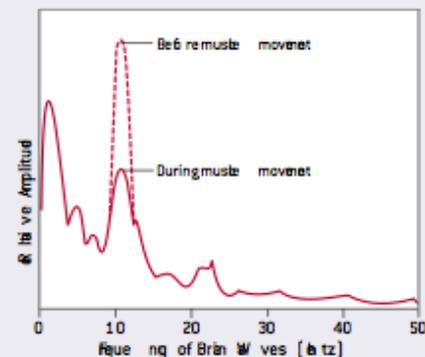
FOCUSING ON MU WAVES

To study the mirror neuron system in people with autism, researchers relied on the observation that the firing of neurons in the premotor cortex suppresses the mu wave, a component of the electroencephalogram (EEG) measurement

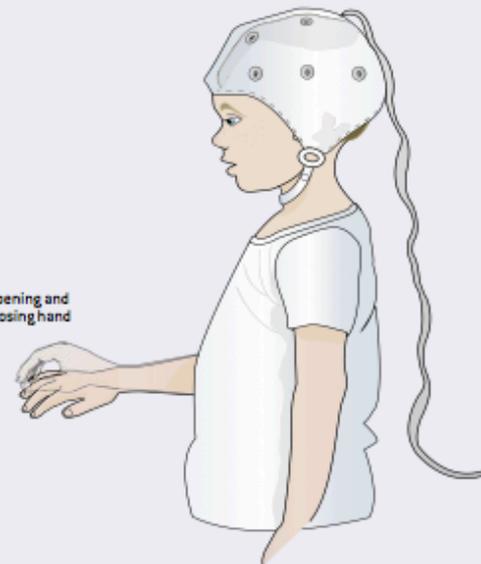
of the brain's activity. (Mu waves range from eight to 13 hertz.) Investigators monitored the mu waves of children with autism and control subjects as they made voluntary muscle movements and then watched the same actions on video.

TAKING ACTION

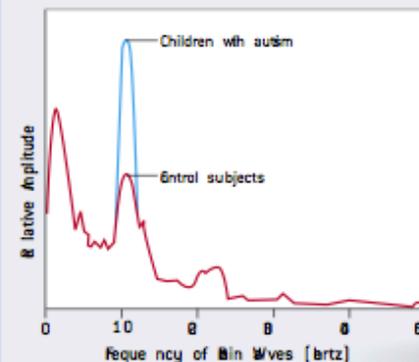
Motor command neurons fire whenever a person makes a voluntary muscle movement. Researchers asked all the subjects to open and close their right hands. In the children with autism and the control subjects, this action suppressed the amplitude of their mu waves, as expected.



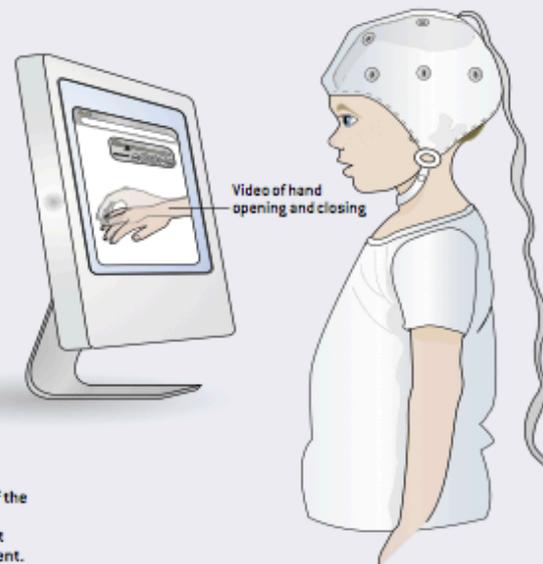
Opening and closing hand



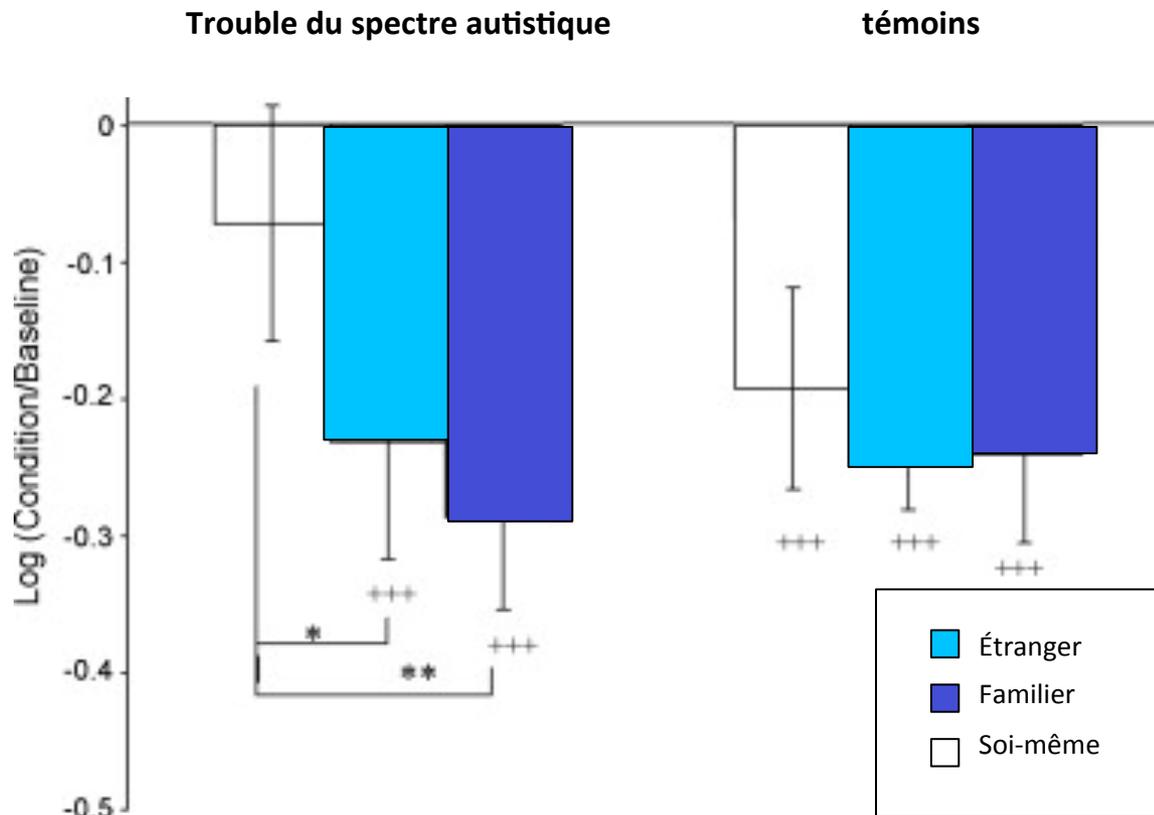
SIMULATING ACTION



Video of hand opening and closing



Mirror neurons in the premotor cortex also fire when a person observes someone else performing an action. The investigators took EEG measurements of brain activity while the subjects observed a video of a hand opening and closing. The mu waves of the control subjects plummeted (red), but those of the children with autism showed no suppression (blue). This finding suggests that the mirror neuron systems of the children with autism are deficient.

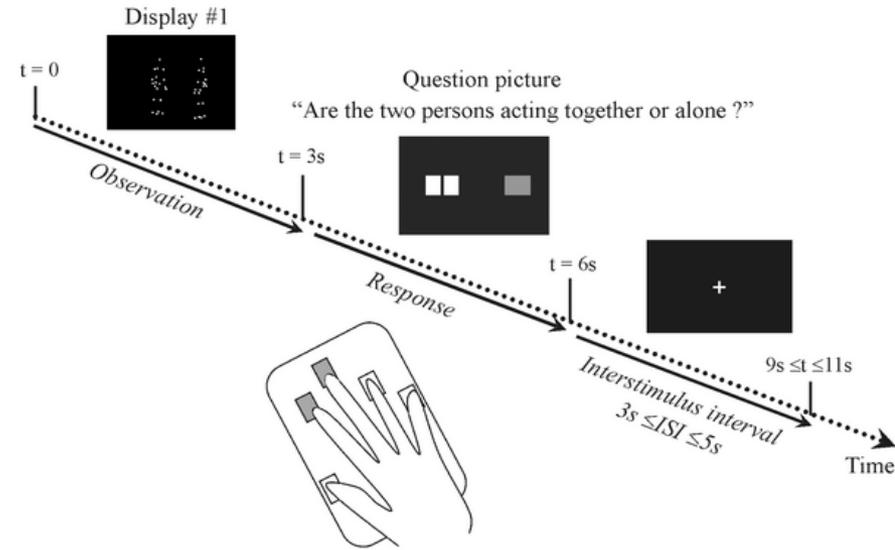
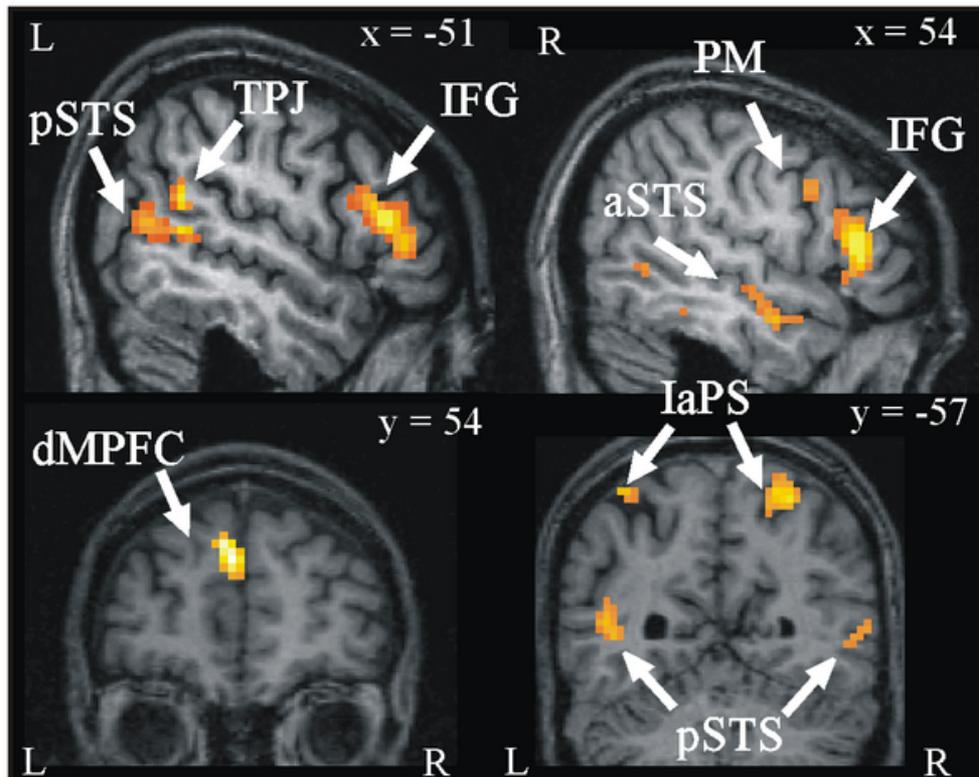
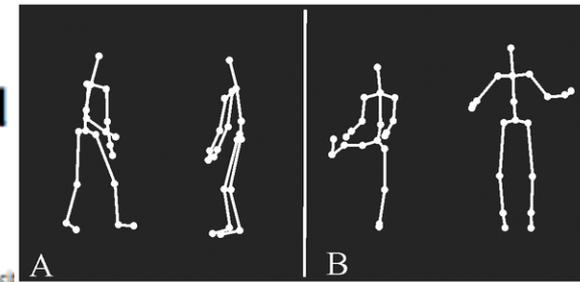


Suspension des oscillations 'mu' à l'EEG de personnes autistes et de témoins neurotypiques dans trois conditions expérimentales : 1- présentation de films où la main du sujet est présentée réalisant une action, 2- où la main appartient à un proche connu du sujet (parent ou soignant), et 3- où la main est celle d'un étranger non connu du sujet : seule cette dernière condition fait apparaître une absence de suppression chez les autistes (d'après Oberman et al., 2008).

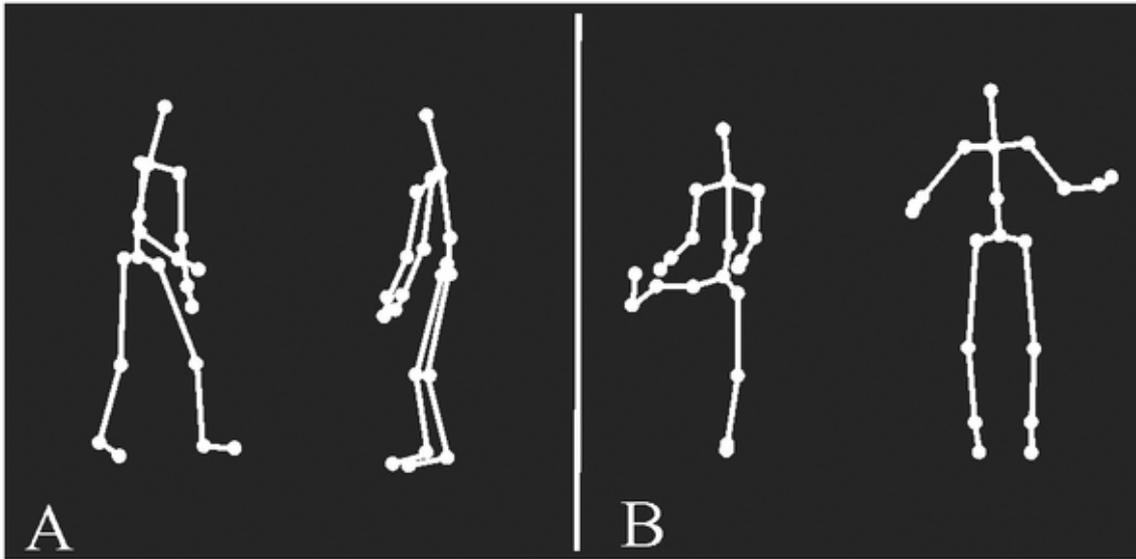
Recruitment of Both the Mirror and the Mentalizing Networks When Observing Social Interactions Depicted by Point-Lights: A Neuroimaging Study

Laurie Centelles^{1,2}, Christine Assaiante¹, Bruno Nazarian³, Jean-Luc Anton³, Christina Schmitz^{1*}

¹Laboratoire Neurosciences Intégratives & Adaptatives - Université de Provence & Centre National de la Recherche Scientifique, Marseille, France, ²Laboratoire Motricité Adaptation et Cognition - Centre National de la Recherche Scientifique, Bordeaux, France, ³Centre d'IRM Fonctionnelle Cérébrale - Centre Hospitalier Universitaire de la Timone, Marseille, France



social interaction > non social interaction.



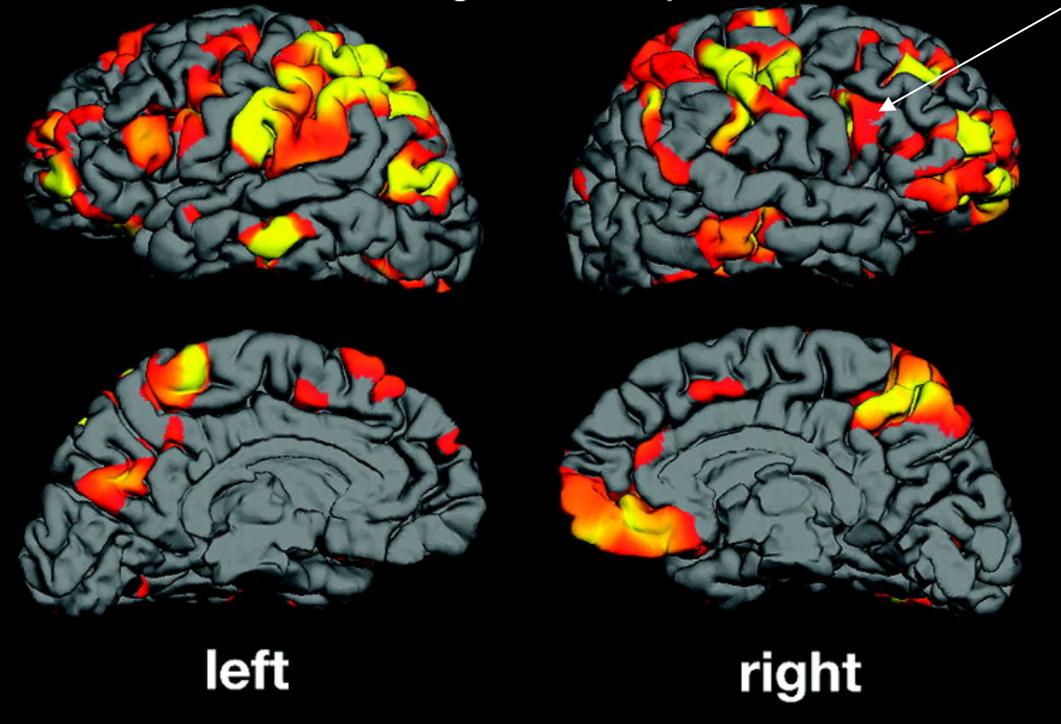
exemples de silhouettes lumineuses présentées sous forme d'animation, représentant deux personnages soit en interaction sociale (A : un personnage montre à l'autre un objet sur le sol)) soit sans interaction (B : un personnage tape du pied dans un ballon, alors que l'autre saute sur place). Les enfants autistes sont en difficulté dans la première situation mais non dans la seconde

Anatomical Differences in the Mirror Neuron System and Social Cognition Network in Autism

Nouchine Hadjikhani^{1,2}, Robert M. Joseph³, Josh Snyder¹ and Helen Tager-Flusberg³

¹Athinoula A. Martinos Center for Biomedical Imaging, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Charlestown, MA 02129, USA, ²Division of Health Sciences and Technology, Harvard-Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA and ³Boston University School of Medicine, Boston, MA 02118, USA

Mean thickness difference significance maps



left

right

thinner

p < 0.00001

p < 0.05

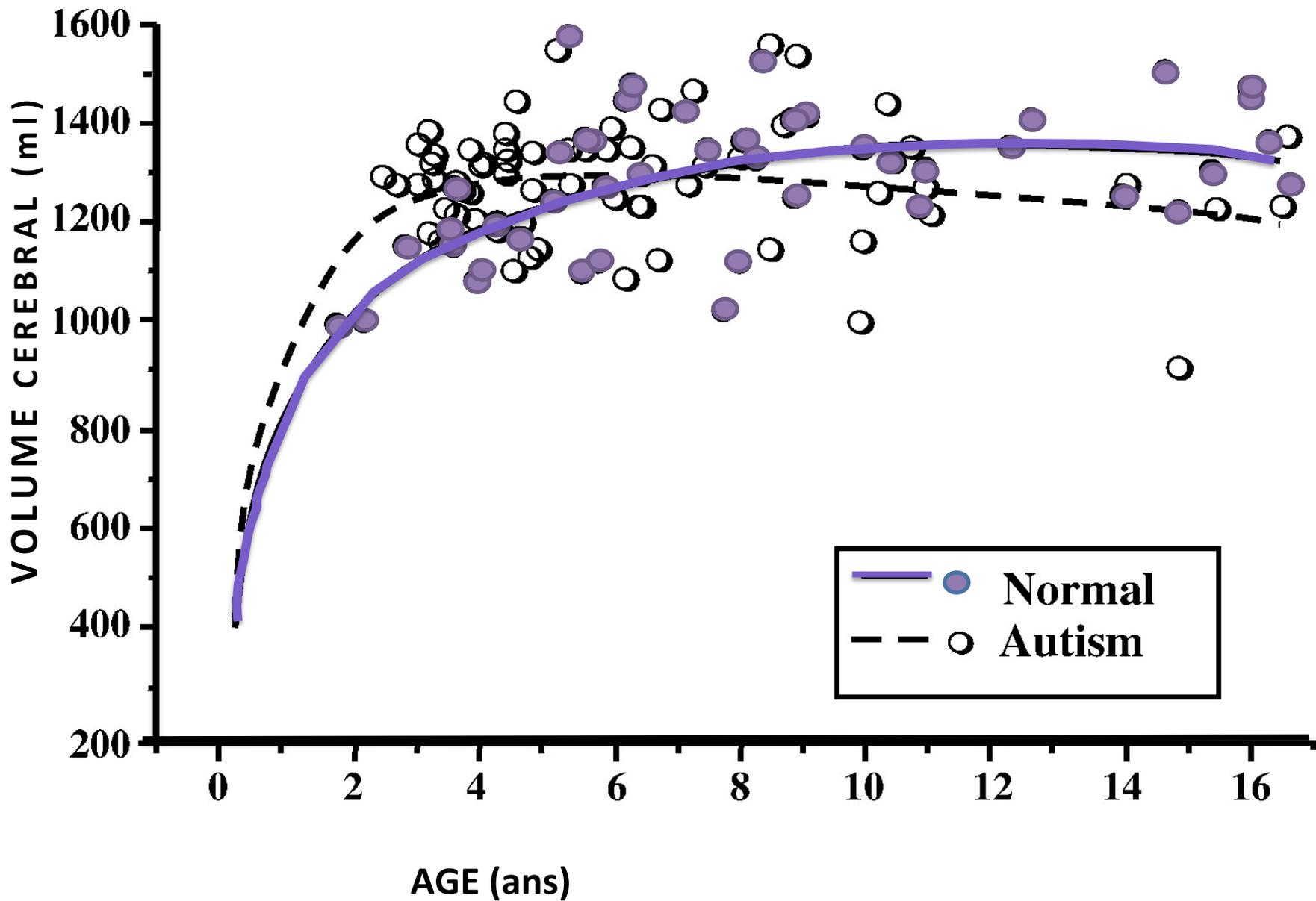
Table 2

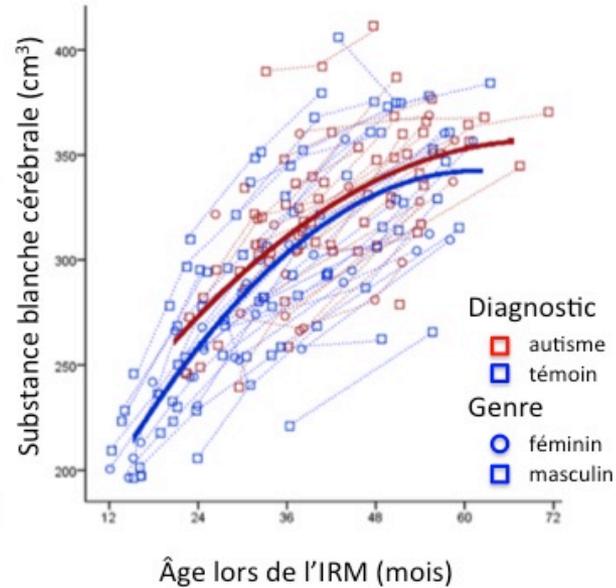
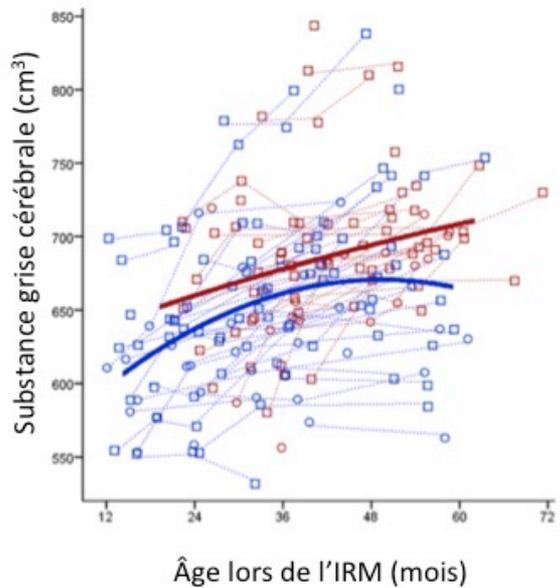
Areas of significant cortical thinning in autism compared with matched controls

	BA	Hemi	Thickness (mm), mean (SEM)		t-Test	Correlation with ADI-R symptoms (Spearman, <i>r</i> , <i>P</i>)
			ASD	Controls		
Mirror system						
IFG pars opercularis	44	rh	1.98 (0.04)	2.17 (0.04)	***	-0.32; ≤0.1
		lh	2.14 (0.07)	2.41 (0.06)	**	-0.57; ≤0.05
IPL	39	rh	2.11 (0.06)	2.49 (0.07)	***	-0.67; ≤0.01
		lh	2.06 (0.03)	2.26 (0.05)	***	-0.42; ≤0.1
STS	22	rh	2.05 (0.09)	2.39 (0.05)	**	0.40; ≤0.1
Face-related areas						
Precentral gyrus (motor face area)	4	rh	1.85 (0.02)	1.96 (0.03)	**	NS
		lh	2.11 (0.06)	2.36 (0.06)	**	NS
Postcentral gyrus (sensory face area)	SI	rh	1.96 (0.03)	2.16 (0.03)	***	NS
		lh	2.03 (0.03)	2.24 (0.03)	***	NS
Inferior occipital gyrus	19	rh	2.07 (0.08)	2.31 (0.06)	*	NS
		lh	1.90 (0.06)	2.22 (0.05)	***	-0.59; ≤0.05
Social cognition						
Orbitofrontal cortex	11	rh	2.25 (0.04)	2.50 (0.05)	***	NS
		lh	2.52 (0.07)	2.76 (0.06)	**	NS
Prefrontal cortex	10	rh	1.88 (0.03)	2.10 (0.04)	***	NS
		lh	2.07 (0.03)	2.34 (0.04)	***	NS
Anterior cingulated	24 + 32	rh	1.88 (0.05)	2.24 (0.05)	***	NS
IFG pars triangularis	45	rh	1.96 (0.11)	2.25 (0.11)	*	NS
Superior frontal gyrus	8	rh	1.97 (0.05)	2.22 (0.03)	***	NS
		lh	2.00 (0.04)	2.16 (0.04)	**	NS
Supramarginal gyrus	40	rh	2.34 (0.04)	2.58 (0.06)	**	0.51; ≤0.05
		lh	2.20 (0.06)	2.51 (0.05)	***	NS
Inferior temporal gyrus	37	rh	2.20 (0.06)	2.45 (0.09)	*	NS
Middle temporal gyrus	21	rh	2.39 (0.08)	2.74 (0.06)	**	NS
		lh	2.40 (0.06)	2.76 (0.04)	***	NS
Middle occipital gyrus	19	lh	2.09 (0.03)	2.29 (0.02)	***	NS
Superior parietal lobule	7a	rh	1.97 (0.05)	2.18 (0.03)	**	NS
		lh	1.86 (0.03)	2.06 (0.03)	***	NS
Medial parietal cortex	7b	lh	2.07 (0.10)	2.41 (0.10)	*	NS
Imitation						
Superior parietal lobule	7b	rh	1.88 (0.04)	2.12 (0.05)	***	-0.53; ≤0.05
		lh	1.87 (0.03)	2.13 (0.04)	***	

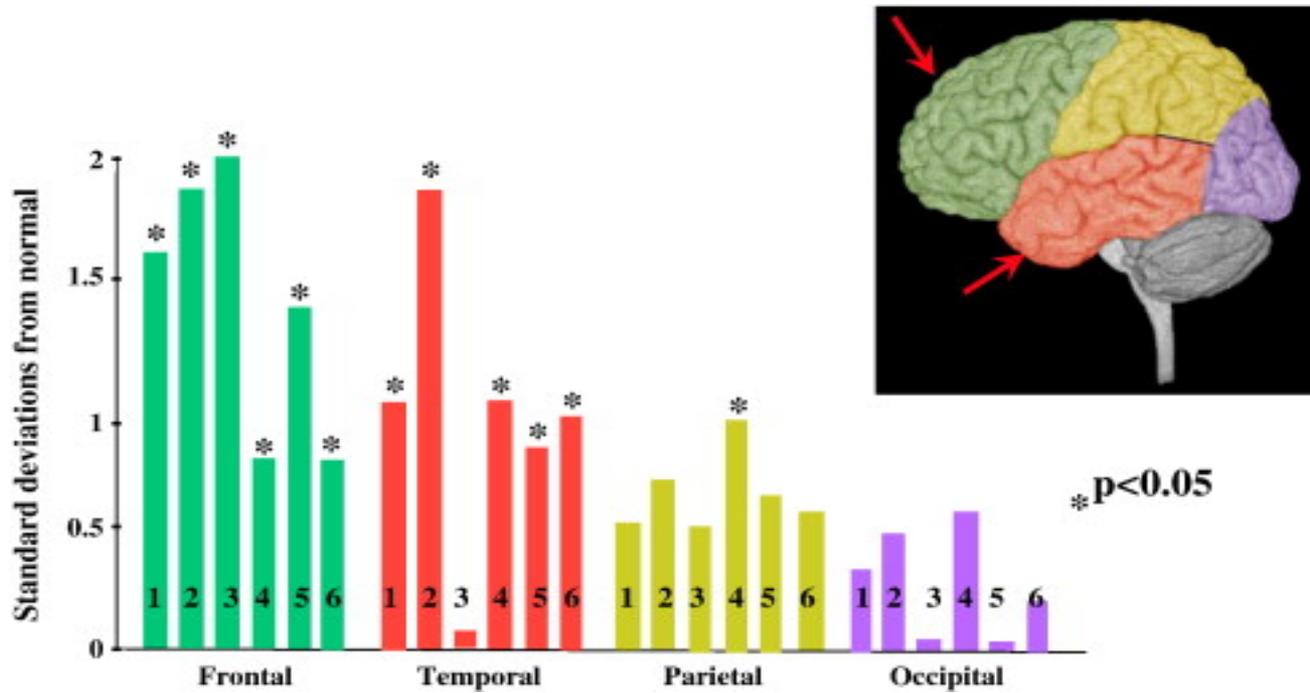
Note: BA, Brodmann area. All the areas that belong to the MNS are affected. Other areas presenting cortical thinning are involved in facial expression production and understanding, social cognition, and imitation. Thinning was specific to these regions, and no group differences were found in the rest of the cortex. Hemi = hemisphere. Rh = right hemisphere. Lh = left hemisphere. **P* ≤ 0.05; ***P* ≤ 0.01; ****P* ≤ 0.001.

***LES DONNÉES DE L'IMAGERIE
MODERNE : LE CERVEAU DE L'AUTISTE
COMME TÉMOIN D'UN DÉFAUT DE
CONNECTIVITÉ***



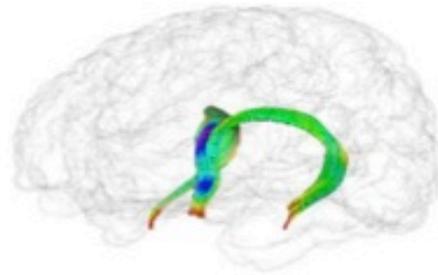


Courbes de régression obtenues à partir d'une étude longitudinale comparées d'IRM d'enfants autistes et témoins de 1 à 6 ans, pour la substance grise seule (gauche) et pour la substance blanche seule (droite). L'hypertrophie de la substance grise et à un moindre degré de la substance blanche s'accroît au delà de 5 ans relativement aux témoins chez qui la courbe de développement s'infléchit plus nettement. D'après Schumann et al., 2010.

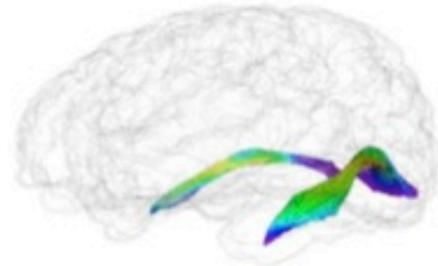


déviations du volume cérébral par rapport à la norme, lobe par lobe, à travers 6 études différentes. L'hypertrophie cérébrale concerne principalement les lobes frontal et temporal. D'après Schumann et al., 2010.

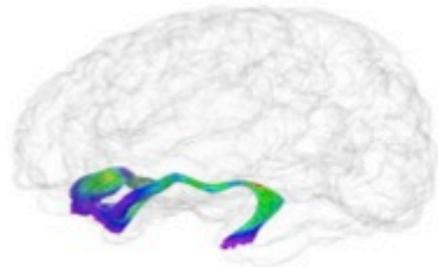
Fornix
(composante
limbique)



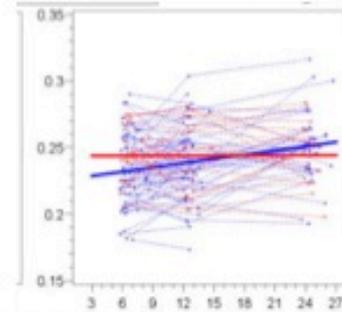
Faisceau
longitudinal
inférieur
(composante
associative1)



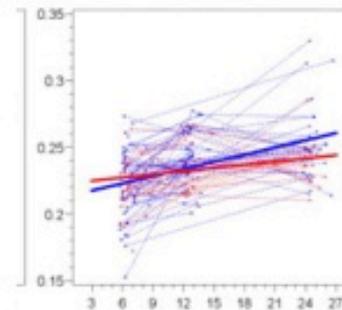
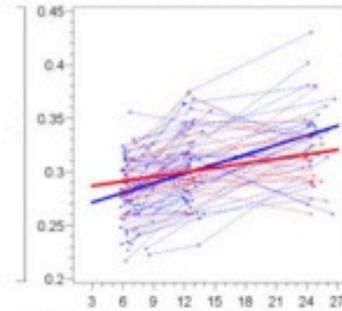
Faisceau
unciné
(composante
associative2)



F.A.



— témoins
— autistes



Âge (mois)

Variation du degré d'anisotropie (FA) entre 6 et 24 mois chez 28 sujets à haut risque d'autisme ayant ensuite développé des symptômes d'autisme (en rouge) comparés à 64 témoins n'ayant développé aucun symptôme d'autisme (en bleu). Dans les deux groupes, l'anisotropie augmente progressivement entre 6 et 24 mois, mais la trajectoire est significativement différente entre les groupes, avec une moindre progression chez les autistes, évaluée par une comparaison statistique des pentes moyennes pour chaque structure. D'après Wolff et al., 2012

Autisme : Connectivité fonctionnelle

diagramme représentant le défaut de connectivité observé en IRMf lors d'une tâche de compréhension de texte. L'épaisseur des traits représente la significativité de la différence entre autistes et témoins. Les différences les plus significatives concernent les connexions entre les régions frontales (en bleu : MedFG=gyrus frontal médian ; LIFG : gyrus frontal inférieur gauche ou aire de Broca) et les régions pariétales (RTPJ : jonction temporo-pariétale droite) et temporales (LMTGa = gyrus temporal moyen gauche antérieur ; LMTG = gyrus temporal moyen gauche), en rouge. D'après Mason et al., 2008.

Les résultats apparemment contradictoires quant au sens de la dysconnexion (hyper ou sous-connectivité) peuvent sans doute être résolus par l'idée également de plus en plus répandue d'une opposition entre hyperconnectivité locale et sous-connectivité dans les connexions à longue distance.

