

Désordres de la constellation autistique : un monde trop rapide pour un cerveau *disconnecté* ?¹

Autistic constellation disorders: too rapid world for disconnected brain?

B. Gepner · F. Lainé · C. Tardif

© Springer-Verlag France 2010

Résumé Dans le prolongement des notions de *malvoyance de l'é-motion* et de *désordres du traitement temporo-spatial* (DTTS) des stimuli multisensoriels, nous poursuivons dans cet article l'élaboration de notre approche développementale de l'autisme. Nous rappelons d'abord en quoi consistent ces DTTS, définis comme des difficultés et particularités (parfois supra-normales) pour percevoir et intégrer en temps réel les caractéristiques temporelles et/ou spatiales des événements en provenance de plusieurs modalités sensorielles (visuelle, auditive et proprioceptive). À travers la clinique du bébé à risque autistique, des témoignages d'adultes autistes et quelques résultats expérimentaux, nous montrons de quelle manière ces DTTS pourraient être au cœur des principaux troubles comportementaux, imitatifs, sensorimoteurs et cognitifs de certaines personnes autistes. Puis nous présentons un nouveau concept, celui de *disconnectivité-dissynchronie cérébrale multisystème* (DDCM), défini comme des degrés variables de sous- ou surconnectivité fonctionnelle, et d'hypo- ou hypersynchronisation neuronale, entre différentes régions

cérébrales. Nous montrons comment la DDCM pourrait constituer une base neurophysiologique des DTTS. Nous présentons, pour finir, les applications thérapeutiques et les perspectives cliniques qui découlent de notre approche, en particulier grâce au ralentissement des stimuli environnementaux.

Mots clés Autisme · Traitement temporel · Stimulus sensoriel · Connectivité · Vitesse · Ralentissement

Abstract In the continuation of the concepts of *E-Motion mis-sight* and *Temporo-Spatial Processing Disorders* (TSPD) of multi-sensory stimuli, we carry on our developmental theory of autism. We first remind that TSPDs consist in difficulties and peculiarities perceiving and integrating online the temporal and spatial characteristics of the incoming sensory events in the visual, auditory and proprioceptive modalities. *Via* the clinical manifestations exhibited by a baby at risk for autism, some self reports of autistic adults, and several experimental results, we show how the TSPDs might be central for the main behavioral, imitative, sensory-motor and cognitive disorders of at least some autistic persons. Then we present a new concept, the *Multi-system Brain Disconnectivity-Dissynchrony* (MBD), which represents the various degrees of under- or over- functional connectivity and hypo- or hyper-synchronization between numerous brain regions, and show that MBD might constitute the neurophysiological basis of TSPDs. We finally present the therapeutic applications and clinical perspectives that emerge from our approach, in particular *via* slowing down the environmental visual and auditory signals.

Key words Autism · Temporal processing · Sensory stimuli · Connectivity · Speed · Slowing down

Introduction

Selon la classification de l'OMS [41], l'autisme et les autres troubles envahissants du développement (TED), que nous

B. Gepner (✉)

Laboratoire parole et langage, UMR CNRS 6057,
université de Provence, 5, avenue Pasteur,
F-13064 Aix-en-Provence, France
e-mail : bruno.gepner@univ-provence.fr

Fédération autisme vie entière, centre hospitalier Montperrin,
109, avenue du Petit-Barthélémy, F-13617 Aix-en-Provence, France

F. Lainé
Faculté d'éducation et de psychopédagogie, université McGill,
Montréal, Québec, Canada

C. Tardif
Centre PsyClé, EA 3273, UFR psychologie,
université Aix-Marseille-I, 29, avenue Schuman,
F-13621 Aix-en-Provence cedex 1, France

¹ *Disconnecté* : ce néologisme désigne le déficit ou l'excès de connectivité entre les régions cérébrales qui sont observés avec les techniques modernes d'imagerie cérébrale fonctionnelle.

nommerons dans cet article *désordres de la constellation autistique* (DCA) [12], sont des syndromes cliniques marqués par des degrés variables d'altérations qualitatives de la communication verbale et non verbale et des relations sociales, ainsi que des intérêts et activités restreints et stéréotypés, et débutant avant l'âge de trois ans. Leurs conséquences sociales et/ou cognitives peuvent être invalidantes toute la vie durant. Il est également couramment admis que les DCA ont une prévalence d'environ 0,6 %, et qu'ils constituent dès lors un problème majeur de santé publique.

En dépit d'un consensus international pour considérer ces syndromes comme l'expression phénotypique d'altérations du développement du système nerveux central (SNC), de nombreuses questions demeurent quant à leur étiopathologie et physiopathogénie. Cliniquement, les DCA restent une source d'interrogation pour plusieurs raisons. Ils représentent une constellation de désordres relativement hétérogènes, rendus encore plus complexes par leur association fréquente avec des retards mentaux, des déficits attentionnels avec ou sans hyperactivité, des syndromes épileptiques, des désordres du développement du langage (dysphasie, dyslexie) et/ou des troubles obsessionnels-compulsifs [32]. De plus, des troubles anxieux ou de l'humeur émaillent très fréquemment l'histoire des personnes atteintes de DCA. Comprendre la pathogénie des DCA au niveau cellulaire et moléculaire est une tâche encore plus considérable, puisqu'elle implique des combinaisons de nombreux facteurs génétiques, épigénétiques et environnementaux en proportions variables affectant différents mécanismes neurodéveloppementaux et neurofonctionnels.

Dans cet article, nous combinerons des données cliniques, neuropsychologiques, neurophysiologiques et neurobiologiques pour poursuivre l'élaboration de notre théorie développementale des DCA.

Désordres du traitement temporo-spatial (DTTS) des flux multisensoriels

L'hypothèse des DTTS a progressivement émergé d'observations cliniques et expérimentales récurrentes indiquant que les patients atteints de DCA présentent divers degrés de dysfonctionnement dans la perception et l'intégration en temps réel des stimuli multisensoriels dynamiques, dans le couplage sensorimoteur, et dans la production des actes de communication verbale et non verbale.

Découvertes neuropsychologiques

Sur le plan expérimental, il a d'abord été mis en évidence que les enfants autistes présentent une faible réactivité posturale au mouvement visuel environnemental [6], traduisant chez eux un désordre du couplage entre vision du

mouvement et posture. Ce résultat a été répliqué et étendu : des enfants autistes de faible niveau de développement sont posturalement hyporéactifs aux mouvements environnementaux, notamment quand les mouvements sont rapides, tandis que des enfants autistes de haut niveau de développement ou présentant un syndrome d'Asperger présentent une réactivité posturale normale, voire une hyperréactivité aux mêmes stimuli physiques [9]. Ces désordres du couplage visuopostural (hypo- ou hypercouplage) pourraient expliquer, en partie, la dysfonction exécutive et les perturbations sensorimotrices et motrices extrêmement fréquentes chez les patients atteints de DCA [16]. À la suite de nos travaux pionniers, d'autres équipes ont également mis en évidence des perturbations du traitement du mouvement visuel chez les autistes [18].

Nous avons également montré, chez un groupe d'enfants autistes, une faible réactivité oculomotrice en réponse à un mouvement cohérent, et ce d'autant plus que la vitesse du mouvement est rapide [10].

Dans le domaine du traitement de la parole et du langage, nous avons mis en évidence, dans le même groupe d'enfants, un défaut de catégorisation de certains phonèmes, qui pourrait être en partie lié à une difficulté à traiter le flux verbal rapide, et donc à un défaut d'intégration temporelle dans la modalité auditive [33]. Une étude en magnétoencéphalographie a confirmé un déficit du traitement temporel rapide chez les personnes autistes et suppose qu'il pourrait interférer avec le traitement des transitions acoustiques brèves, crucial pour la perception du langage [24]. Un désordre analogue du traitement temporel rapide de la parole a été découvert il y a 30 ans chez des enfants ayant des troubles de développement du langage (dysphasie, dyslexie) [30].

Enfin, dans le domaine proprioceptif, nous avons montré qu'un sous-groupe des mêmes enfants autistes présentent un défaut d'anticipation motrice dans une tâche de délestage bimanuel [27]. Cette tâche requiert le traitement temporel rapide des événements proprioceptifs, la constitution d'un modèle interne (c'est-à-dire d'une représentation mentale du poids à délester), et l'ajustement temporel précis des événements musculaires visant à compenser l'effet du délestage. Comparés aux enfants témoins ordinaires qui utilisent un mode de contrôle anticipatif (en *feedforward*) pour stabiliser leur avant-bras lors du délestage de l'objet placé sur le poignet, les enfants autistes utilisent un mode de contrôle rétroactif (en *feedback*), ce qui se fait au prix d'un ralentissement du mouvement. En d'autres termes, les enfants autistes réagissent au lieu d'anticiper. Ce défaut d'anticipation et d'ajustement temporel précis du contrôle du mouvement pourrait en partie résulter d'un défaut d'intégration temporo-spatiale dans la modalité proprioceptive.

En résumé, certains enfants atteints de DCA présentent des désordres d'intégration temporo-spatiale des flux sensoriels nécessaires pour :

- détecter et intégrer le mouvement visuel ;
- coder et découper le langage ;
- anticiper et programmer des ajustements posturaux.

Autrement dit, pour certains enfants autistes, l'environnement changerait trop vite dans une ou plusieurs modalités sensorielles, ce qui nous a conduits à proposer le concept de DTTS des flux multisensoriels [11–13].

L'hypothèse des DTTS permet d'expliquer de nombreuses particularités comportementales et cognitives dans l'autisme, notamment :

- certains comportements visuels tels que l'évitement du regard, signe quasi pathognomonique d'autisme et considéré ici comme l'expression d'une aversion pour les stimuli dynamiques trop rapides ;
- une tendance à porter l'attention sur des stimuli statiques et/ou des détails visuels, plus faciles à traiter, et à développer des habiletés parfois hors normes dans le domaine de la mémoire spatiale et du graphisme [23], mais aussi une faiblesse de la cohérence centrale, c'est-à-dire une difficulté à grouper perceptivement des détails dans un tout cohérent [15] ;
- *a contrario*, une tendance probablement compensatoire à apprendre à décoder les stimuli visuels dynamiques en les autogénéralisant de manière répétitive (mains et doigts agités devant les yeux, fascination pour les objets roulants ou tournants...) [12,13] ;
- les troubles de l'imitation, de la compréhension et de l'expression des mouvements faciaux et corporels, émotionnels ou non ;
- les défauts de catégorisation des phonèmes, d'imitation verbale, de compréhension et d'expression verbale [29] ;

L'hypothèse des DTTS, selon laquelle le monde environnemental change trop rapidement pour être traité en temps réel par les personnes autistes, permet aussi de rendre compte d'un ralentissement global du traitement de l'information motrice ou cognitive chez ces personnes, ce qui est confirmé dans de nombreuses études (cf. infra), ainsi que leur dysfonction exécutive.

Enfin, l'hypothèse DTTS prédit qu'un certain nombre d'individus autistes chercheront à « ralentir » leur monde environnant pour le rendre perceptivement plus accessible (cf. infra).

L'ensemble de ces anomalies générerait de véritables obstacles, et à tout le moins des bizarreries interactionnelles, entre les personnes autistes et leur environnement humain.

Clinique de l'autisme infantile précoce

Léo Kanner, dans sa description princeps d'enfants autistes en 1943, avait d'emblée noté un certain nombre de particularités comportementales telles que :

- un évitement du regard et du visage, un évitement visuel ou au contraire une attraction visuelle pour les objets en mouvement, tournants ou roulants ;
- une attraction visuelle pour les détails des objets ou des formes statiques ;
- des troubles sensorimoteurs tels qu'une maladresse motrice et des stéréotypies manuelles ou corporelles.

Il est utile de remarquer que tous ces symptômes questionnent directement ou indirectement la manière dont les enfants atteints de DCA perçoivent, intègrent et interagissent avec leur environnement dynamique versus statique [12,13].

Confirmant l'importance de cette question, les études de films familiaux entreprises depuis 20 ans ont identifié des troubles comportementaux visuels, auditifs et sensorimoteurs dans la première [42] ou la seconde année de vie des enfants atteints de DCA. Dans le domaine du comportement visuel, les bébés à risque autistique peuvent présenter, dans les six premiers mois de leur vie, des atypicités du contact par le regard et de la poursuite oculaire des objets ou personnes en mouvement, et un allongement de la latence de désengagement de l'attention visuelle. Un peu plus tard, tandis qu'ils peuvent présenter des intérêts atypiques pour leurs mains, et qu'ils focalisent leur attention sur des objets statiques de leur environnement, ils présentent un manque d'intérêt pour les jouets et objets en mouvement, et des comportements sensoriels ou sensorimoteurs stéréotypés (comme un *flapping* des doigts ou des mains devant les yeux). Globalement, la vision des enfants DCA apparaît précocement dissociée entre *vision dynamique* pauvre ou évitante, fréquemment suivie par une autostimulation de cette vision dynamique tendant à compenser (et à masquer) la situation antérieure, et une *vision statique* sur-stimulée et accrue, avec une attraction visuelle surfocalisée sur les détails, au détriment des informations visuelles globales et contextuelles.

Au niveau des comportements auditifs, les bébés qui seront ultérieurement diagnostiqués autistes n'arrivent pas à s'orienter à l'appel de leur nom et présentent un retard dans le développement du langage réceptif et expressif, ce qui serait possiblement et en partie la conséquence d'incapacités à saisir les aspects dynamiques rapides de la parole.

Au plan moteur, les bébés qui présenteront ultérieurement un autisme [35] ou un syndrome d'Asperger montrent des altérations d'une ou de plusieurs étapes du développement comme le rampé, la station debout, la station assise ou la marche. De plus, ils présentent souvent un défaut d'ajustement postural, une absence ou un retard d'attitude anticipatrice et de coordination oculomanuelle, soit autant de symptômes probablement dus à une intégration proprioceptive ou visuo-posturale défectueuses et des comportements stéréotypés comme les balancements ou tournoisements possiblement destinés à les compenser.

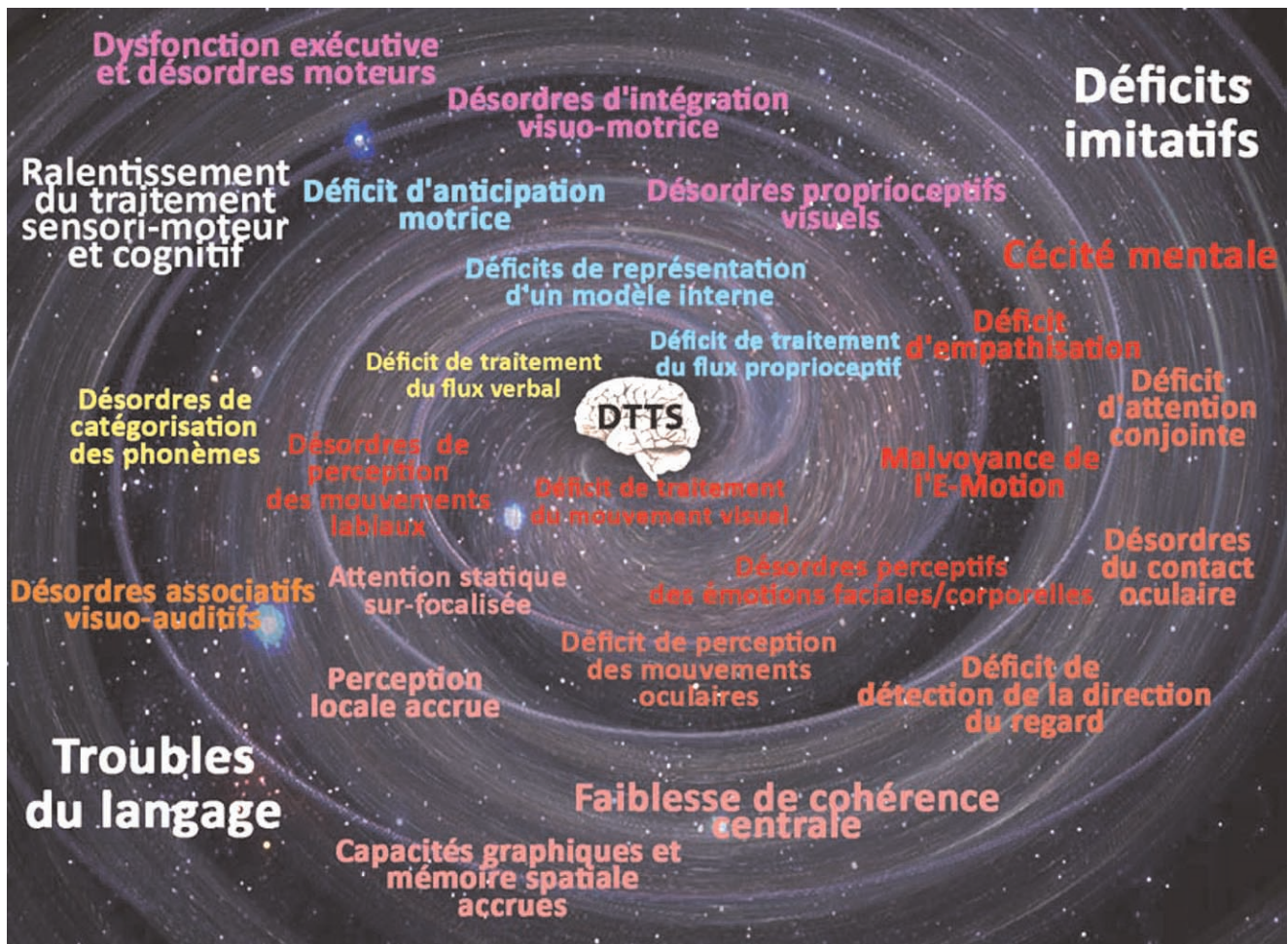


Fig. 1 Constellation des troubles développementaux consécutifs à des désordres du traitement temporo-spatial (DTTS) des flux multisensoriels [13–42] [Pour la compréhension des références aux couleurs de cette figure, le lecteur est renvoyé à la version électronique de cet article, sur le site www.springerlink.com] Sur cette figure, chaque couleur représente une série de désordres en cascade : rouge pour les défauts de traitement du flux/mouvement visuel, jaune pour les défauts de traitement du flux verbal, bleu pour les défauts de traitement du flux proprioceptif. Les couleurs composites représentent des désordres générés par l'intrication de deux cascades : p. ex. violette pour des désordres générés par des défauts de traitement des flux visuel et proprioceptif. En blanc : les désordres générés par trois cascades. La taille de la police de caractères, croissante du centre vers la périphérie, suggère l'idée d'évolution des désordres autistiques au cours du temps, à l'image de la formation d'une galaxie.

La trajectoire développementale des symptômes autistiques durant la prime enfance peut alors apparaître comme la conséquence de désordres précoces du traitement temporo-spatial des événements visuels, auditifs et sensorimoteurs, qui affectent en cascades le développement de la communication verbale et émotionnelle et les interactions sociales entre un bébé et son environnement physique et humain [12,13]. L'une de ces *cascades maldéveloppementales* a été nommée *malvoyance de l'é-motion*, c'est-à-dire une incapacité plus ou moins marquée à percevoir et intégrer en temps réel, *ici et maintenant*, les stimuli dynamiques et émotionnels rapides [10–13]. Cette *malvoyance de l'é-motion* serait un précurseur plausible de la cécité mentale et du déficit d'empathie [1] des personnes autistes [13] (Fig. 1).

Témoignages cliniques en faveur des DTTS

Des personnes autistes, dont certaines sont devenues célèbres, fournissent des arguments étayant l'hypothèse des DTTS.

Concernant le lien entre évitement du regard et DTTS, Grandin [14] a écrit par exemple : « Il se pourrait que les problèmes de contact oculaire rencontrés par les autistes résultent en partie d'une incapacité à supporter le mouvement des yeux d'un interlocuteur. Un autiste a raconté qu'il lui était difficile de regarder les yeux de quelqu'un parce qu'ils n'étaient jamais immobiles ». Plus loin, elle écrit : « La formation d'images altérées explique peut-être la préférence de certains autistes pour la vision périphérique. Il est

possible que ceux-ci reçoivent des informations plus fiables quand ils regardent du coin de l'oeil... Une personne autiste a raconté qu'elle voyait mieux en regardant de côté et qu'elle ne voyait pas les choses en les regardant directement... ». Sur le « continuum autistique » et son parallélisme avec le gradient de sévérité des troubles sensoriels, elle écrit : « Les déficiences mineures du traitement des informations visuelles renforçaient mon attirance pour certains stimuli (j'adorais regarder les portes coulissantes des supermarchés ou des aéroports) qui auraient effrayé ou fait fuir un autre enfant atteint d'anomalies plus sévères ».

Sur le lien entre le temps, l'espace, la vitesse et le mouvement, Van Dalen, un adulte se définissant lui-même comme légèrement autiste, a écrit :

« Pour moi, le temps semble s'écouler rapidement, ou en d'autres termes aux yeux d'une personne non autiste, je parais vivre au ralenti. Pendant une certaine période de temps, un non autiste peut digérer plus de perceptions que moi, car je suis contraint de digérer chaque objet morceau par morceau. Le phénomène du temps est relatif et fortement lié au nombre d'entités distinctes traitées ».

Concernant les conséquences comportementales d'un environnement visuel trop rapidement changeant et l'utilité de le ralentir, Williams [39] a rapporté :

« Le changement perpétuel qu'il fallait affronter partout ne me donnait jamais le temps de me préparer. C'est pourquoi j'éprouvais tant de plaisir à faire et refaire toujours les mêmes choses. (...) La tension qu'exigeait la nécessité d'attraper les choses au vol pour les assimiler fut le plus souvent trop forte pour moi. Il me fallut trouver un biais pour ralentir les choses afin de m'accorder le temps de négocier avec elles. (...) L'un des procédés qui me permettaient de ralentir le monde consistait soit à cligner des yeux, soit encore à éteindre et allumer alternativement la lumière rapidement. Si vous cligniez des yeux vraiment vite, vous pouviez voir les gens sautiller comme dans les vieux films ; vous obteniez le même effet qu'avec un stroboscope, mais sans avoir besoin de manipuler quoique ce soit... ».

Sur le lien entre difficultés à traiter les informations auditives rapides et ralentissement du traitement de l'information, Tammatt [31] témoigne : « *Gurcharan parlait très vite et parfois je la trouvais difficile à suivre... D'une certaine façon, la succession rapide des questions avait quelque chose d'intrusif, comme le plic-ploc continu de la pluie sur mon crâne, et il me fallut du temps pour lui répondre* ». Grandin [14] rapporte encore que : « *Therese Joliffe (une adulte autiste) a expliqué qu'elle manquait presque toujours les premiers mots d'une conversation parce que comprendre*

que quelqu'un était en train de parler lui prenait du temps... ». Enfin, allant dans le même sens, le héros du livre d'Elizabeth Moon (*La vitesse de l'obscurité*) écrit : « *Je n'arrive pas à suivre leurs conversations, elles parlent trop vite pour moi... Quelqu'un qui parle vite peut m'embrouiller l'esprit* ».

En résumé, les DTTS des stimuli multisensoriels peuvent rendre compte de nombreux symptômes cliniques et neuropsychologiques, que nous synthétisons et articulons dans la Figure 1 :

- des altérations de la perception et de l'intégration des mouvements physiques de l'environnement, qui pourraient elles-mêmes expliquer, seules ou en conjonction avec des défauts de traitement du flux proprioceptif, des degrés variables de dysfonction exécutive (défaut d'anticipation, de planification de l'action et d'inhibition) [16] ainsi qu'un ralentissement de la vitesse du traitement perceptif, perceptivomoteur et cognitif ;
- des altérations de la perception et de l'intégration des mouvements biologiques, tels que :
 - les mouvements oculaires, qui entraîneraient un défaut de détection de la direction du regard, des désordres du contact oculaire, un défaut d'attention conjointe, et une *cécité mentale* ;
 - les mouvements labiaux (mouvements des lèvres) qui entraîneraient, seuls ou en conjonction avec un défaut de traitement du flux verbal, des désordres du couplage visuoauditif et des altérations du développement du langage dans ses versants réceptif et expressif ;
 - les mouvements faciaux et corporels émotionnels, qui entraîneraient une *malvoyance de l'é-motion*, un défaut d'empathie et une *cécité mentale*.
- Ces altérations pourraient également rendre compte des troubles imitatifs des mouvements biologiques et d'un ralentissement du traitement perceptif et cognitif de ces mêmes mouvements ;
- des défauts de traitement auditif dynamique qui entraîneraient des altérations de la catégorisation des phonèmes, de l'association visuoauditive (cf. supra) et de l'imitation verbale et *in fine* des anomalies de développement du langage [29] ;
- une attention visuelle surfocalisée sur les détails statiques qui pourraient expliquer une perception visuelle locale et une mémoire visuospatiale accrues, et parfois des capacités graphiques exceptionnelles ; par ailleurs, une attention auditive accrue sur les singularités sonores pourrait générer une hypersensibilité à la hauteur des sons [23] ;
- des altérations du couplage sensorimoteur (découplage ou au contraire surcouplage) ; mais aussi des altérations du couplage sensoriel, soit par défaut, soit au contraire par excès, pouvant aboutir à l'apparition de synesthésies [31].

Enfin, cette hypothèse permet de prédire une amélioration de la reconnaissance des expressions faciales émotionnelles, de l'imitation faciale et corporelle et de la compréhension verbale chez certaines personnes autistes quand les stimuli visuels et auditifs sont ralentis (cf. infra).

Pour conclure, nous voyons que cette hypothèse des DTTS permet non seulement de relier entre eux les symptômes majeurs de l'autisme, mais qu'elle est compatible avec, et sous-tend les approches neuropsychologiques actuelles de l'autisme, telles que la faiblesse de la cohérence centrale [15], le déficit de théorie de l'esprit ou la cécité mentale [1], ainsi que la dysfonction exécutive [16].

Disconnectivité et dissynchronie cérébrale multisystème (DDCM)

Quelles peuvent être les bases neurophysiologiques et neurobiologiques des DTTS ?

Nous avons précédemment expliqué que des défauts de l'encodage temporel des événements multisensoriels, du couplage sensorimoteur et de la production temporelle des événements moteurs, soit autant d'étapes impliquant le cervelet (véritable *horloge du cerveau*), jouaient probablement un rôle majeur dans les DTTS [8,10,13]. En accord avec cette hypothèse, Welsh et al. [38] ont proposé que les anomalies neuroanatomiques de l'olive inférieure du cervelet [2], et donc des voies olivocérébelleuses, affectent la capacité des neurones de l'olive inférieure à se synchroniser électriquement et à générer une sortie rythmique cohérente. Ces anomalies de la synchronisation neuronale altéreraient la capacité des individus autistes à traiter l'information rapide (notamment leur capacité à utiliser les séquences rapides d'information verbale pour développer leurs habiletés langagières) et se traduiraient par un ralentissement de la vitesse du traitement de l'information perceptive et cognitive. Ainsi, l'information sensorielle parviendrait trop rapidement pour être traitée *à l'heure*, ou en temps réel, par le cerveau mal synchronisé des personnes autistes.

Pour aller plus loin dans la compréhension des bases neurophysiologiques des DTTS, nous avons examiné la littérature rapidement croissante sur la connectivité fonctionnelle et la synchronisation neuronale dans l'autisme. Avant de survoler ici rapidement cette littérature, il est utile de noter que de nombreuses données issues de la physiologie humaine et animale [37] et des modèles neuromimétiques ont mis en évidence une interdépendance, voire une équivalence fonctionnelle entre la synchronisation neuronale (au niveau des assemblées de neurones), la rythmicité cérébrale et la connectivité fonctionnelle. La synchronie neuronale peut dès lors être considérée comme un mécanisme de connectivité temporelle.

Disconnectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle est le mécanisme de coordination et de corrélation spatiotemporelle entre différentes assemblées de neurones permettant la réalisation d'un traitement perceptif ou d'une tâche cognitive. L'idée que l'interaction entre des régions cérébrales puisse être anormale dans l'autisme a été formulée il y a plus de 20 ans, mais ce sont les études utilisant l'Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), au cours des dix dernières années, qui ont confirmé que la connectivité cérébrale fonctionnelle entre différentes régions cérébrales pouvait être diminuée, ou parfois accrue chez les sujets autistes, que ce soit au repos ou durant des tâches cognitives simples ou complexes [13].

Par exemple, une diminution de la connectivité fonctionnelle a été retrouvée au cours de tâches de compréhension de phrases [17] ou de tâches impliquant les fonctions exécutives. En revanche, dans certaines tâches visuomotrices, un accroissement de la connectivité a été retrouvé [22]. Durant des tâches de reconnaissance d'identité faciale [19] ou de mimiques faciales émotionnelles, ont été observés principalement une diminution mais aussi un certain accroissement (probablement à visée compensatrice) de la connectivité fonctionnelle selon les aires cérébrales concernées.

De manière à rendre compte de la diminution, mais aussi de l'accroissement de la connectivité fonctionnelle entre différentes régions cérébrales dans les DCA, nous avons proposé le concept de *disconnectivité fonctionnelle multi-système* [11–13].

Dissynchronie neuronale

Tandis que l'IRMf est utile pour étudier les interactions entre des régions cérébrales, elle ne donne qu'une estimation indirecte de la synchronisation neuronale dans la mesure où les interactions au sein ou entre les régions se font avec une précision temporelle de l'ordre de la milliseconde, une résolution temporelle que l'IRMf ne peut atteindre. La plupart des fonctions cognitives (l'organisation perceptive, l'attention, la mémoire...) et exécutives sont fondées sur des interactions coordonnées de grandes quantités de neurones distribués au sein et entre différentes aires cérébrales spécialisées. La synchronisation transitoire de la décharge des neurones dans les gammes de fréquence élevées (bêta, 13–30 Hz et gamma, 30–80 Hz) a été proposée comme mécanisme possible de liaison dynamique de neurones largement distribués en ensembles fonctionnels cohérents qui représenteraient ainsi les corrélats neuronaux d'une tâche cognitive ou exécutive [28].

Une nouvelle génération d'expériences de synchronisation neuronale, utilisant la cohérence électroencéphalographique (EEG) ou la magnétoencéphalographie (MEG), au repos et lors de tâches cognitives simples et complexes,

a émergé ces dernières années dans le champ de l'autisme. Les découvertes réalisées en EEG et MEG complètent et précisent les résultats obtenus en IRMf.

Par exemple, une augmentation de l'activité gamma a été observée chez des sujets autistes par rapport aux sujets témoins lors de tâches de reconnaissance de figures géométriques [4] et d'attention visuelle soutenue [25]. En revanche, lors de tâches auditives élémentaires (suites de clics), une baisse de production et de maintien d'activité gamma a été observée en magnétoencéphalographie chez les sujets autistes comparés aux témoins [40]. Au total, selon les tâches proposées, et comme dans les études en IRMf, les sujets autistes présentent soit une désynchronisation ou une hypersynchronisation neuronale, soit une hypersynchronisation neuronale, au sein ou entre des groupes de neurones locaux ou distants [13].

Ce qui semble émerger de ces études en IRMf et EEG-MEG est que, lorsqu'ils doivent traiter des stimuli visuels dynamiques (mouvements du visage) ou auditifs dynamiques (trains de clics et parole), les sujets autistes présentent généralement une diminution de la connectivité fonctionnelle et de la synchronisation neuronale. À l'inverse, lorsqu'ils soutiennent l'attention ou qu'ils traitent des stimuli visuels statiques, les sujets autistes présentent généralement un accroissement de la connectivité fonctionnelle et de la synchronie neuronale. Confirmant ce constat, une équipe a montré que des expressions émotionnelles dynamiques entraînaient un manque de modulation des régions du « cerveau social » (amygdale, sillon temporal supérieur et gyrus fusiforme), ce qui n'est pas le cas lorsque les expressions faciales sont statiques [26].

Le double phénomène d'un cerveau *disconnecté* (sous- ou surconnecté) et *dissynchronisé* (hypo- ou hypersynchronisé) nous a conduits à proposer le concept unifiant de DDCM.

Notre concept de DDCM est compatible avec plusieurs théories actuelles de l'autisme, notamment celle du déficit du couplage temporel, celle du déséquilibre entre excitation et inhibition neuronale, et celle des désordres du traitement de l'information neuronale [3]. Mais le concept de DDCM nous semble offrir une vision plus intégrative et unifiante des DCA puisque :

- il est basé sur des données rendant compte de la sous- mais aussi surconnectivité fonctionnelle, et de l'hypo- ou hypersynchronisation neuronale, au sein ou entre des réseaux locaux ou distants, *selon la nature des stimuli à traiter* ;
- il repose sur le fait que la disconnectivité implique non seulement des régions corticales mais aussi sous-corticales ;
- enfin il rend compte, à travers le concept de DTTS qu'ils sous-tendent, d'un large éventail d'anomalies comportementales,

cognitives et sensorimotrices observées dans la population autistique.

Il est important de remarquer que la disconnectivité–dissynchronie cérébrale n'est pas spécifique des désordres de la constellation autistique, puisqu'elle a été observée dans d'autres désordres neurodéveloppementaux tels que l'épilepsie, la dyslexie, le déficit attentionnel avec hyperactivité et la schizophrénie, mais aussi dans la dépression et dans des pathologies neurodégénératives telles que les maladies de Parkinson et d'Alzheimer [36]. La disconnectivité–dissynchronie cérébrale pourrait ainsi constituer une sorte de signature universelle des désordres neuropsychiques développementaux et dégénératifs [13]. L'expression phénotypique (psychopathologique, comportementale, émotionnelle, cognitive, sociale) chez un individu donné serait dès lors fonction du pattern et du degré de disconnectivité, et du nombre et de la nature des régions impliquées. Des études ultérieures, évaluant et comparant la connectivité et la synchronisation cérébrale au sein et entre les différentes pathologies neuropsychiques, permettront de découvrir les similarités et les différences entre leurs mécanismes neuro-fonctionnels sous-jacents.

Pour finir, nous noterons que cette DDCM est, elle-même, l'expression d'anomalies de la construction du SNC. Courchesne et al. [5] soulignent que les études récentes en IRM ont révélé des anomalies de croissance cérébrale impliquant la matière grise et blanche dans les premières années de vie des enfants autistes, parfois suivies par un arrêt ou un retard de croissance cérébrale. Les études du périmètre crânien indiquent que cet excès précoce de croissance cérébrale pourrait démarrer dès la première année, précédant ainsi ou étant contemporain de l'apparition des premiers symptômes d'autisme. Les différentes étapes de la formation du SNC qui sont altérées dans l'autisme, qu'il s'agisse d'un excès de prolifération cellulaire ou d'un défaut d'apoptose (mort cellulaire programmée), d'une altération de la migration cellulaire avec défauts de la cytoarchitecture corticale et sous-corticale, d'une différenciation cellulaire anormale avec réduction de la taille neuronale et d'anomalies de la synaptogenèse, sont au moins partiellement explicables par des anomalies génétiques [13]. Alternativement ou conjointement, ces altérations du développement du SNC peuvent être partiellement dues à des facteurs environnementaux (infectieux, toxiques, anoxiques) : en particulier, l'excès précoce de croissance cérébrale peut être lié à une activation neurogliale et une neuro-inflammation dans le cerveau des sujets autistes. Par ailleurs, des anomalies (spontanées ou d'origine épigénétique) de l'expression de gènes impliqués dans la neurotransmission et la neuromodulation, ou dans la construction et le fonctionnement des canaux ioniques voltage-dépendants, pourraient rendre compte directement de la DDCM [13].

Globalement, des facteurs génétiques, environnementaux et épigénétiques, seuls ou en association, sont responsables de nombreuses anomalies du développement et du fonctionnement du SNC, telles que celles définies sous le concept de DDCM. Il faut cependant préciser que des études reliant directement les premiers aux secondes sont quasi absentes, du fait du manque d'approches longitudinales pluridisciplinaires incluant et intégrant des considérations cliniques et expérimentales multidimensionnelles.

Retour à la clinique de l'autisme : « le monde va trop vite, prière de ralentir ! »

S'il est vrai, comme nous l'avons montré plus haut, que le monde environnemental change trop vite pour le cerveau disconnecté des personnes autistes, serait-il pertinent de le ralentir ?

Soucieux d'examiner cette question, nous avons d'abord montré que des enfants autistes, qui sont généralement peu performants dans les tâches de reconnaissance de visage impliquant la dynamique faciale, présentent des performances comparables à celles d'enfants au développement typique de même âge de développement dans des tâches de reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles et de langage facial quand les stimuli sont présentés lentement sur vidéo [7]. Dans une étude complémentaire, Tardif et al. [34] ont confirmé ces résultats en montrant que certains enfants autistes, en particulier ceux qui sont atteints des syndromes autistiques les plus sévères, reconnaissent mieux les expressions faciales émotionnelles et non émotionnelles et présentent plus d'imitation faciale et vocale induite, lorsque les signaux visuels et vocaux sont ralentis que lorsqu'ils sont présentés en vitesse « normale » de la vie quotidienne. Nous avons également montré que le ralentissement de la présentation de mouvements faciaux et corporels en augmente l'imitation intentionnelle par des enfants autistes (spécialement les plus atteints), tandis que cette amélioration n'est pas observée chez des enfants au développement typique [20]. Enfin, certains enfants autistes semblent mieux comprendre les consignes verbales lorsque celles-ci sont présentées de manière ralentie [21].

Au total, les enfants autistes, notamment ceux ayant un syndrome autistique relativement sévère ou ayant un faible niveau développemental, semblent bénéficier du ralentissement des informations en provenance de l'environnement, au sens où, grâce à ce ralentissement, ils reconnaissent mieux les mimiques du visage, imitent mieux les mouvements et gestes d'autrui, et comprennent mieux la parole et le langage d'autrui.

Comment exploiter ces résultats dans la pratique ?

Il semble pertinent de recommander aux parents d'enfants autistes, surtout ceux qui ont un débit verbal rapide, et

surtout lorsque les troubles sensoriels de leur enfant semblent importants, de parler et d'agir lentement avec leur enfant. De nombreux témoignages spontanés de parents plaident en faveur d'un bénéfice du ralentissement des échanges sur l'attention et le comportement de leur enfant, même à l'âge adulte. Cette invitation à ralentir paraît encore plus évidente lorsque l'enfant autiste commence à s'intéresser aux mouvements des lèvres, les siens propres (dans le miroir) et ceux d'autrui. Il faut enfin noter que chaque enfant a son propre *tempo perceptif*, et qu'il est nécessaire d'ajuster notre vitesse gestuelle et notre débit verbal au plus près de ce tempo. De plus, au cours de l'évolution de l'enfant, ce tempo changera, et l'environnement devra repérer et s'ajuster à ces changements de rythme.

Cette recommandation de *ralentir le monde* peut également s'appliquer aux orthophonistes et aux psychomotriciens(nes) qui interagissent avec l'enfant autiste à travers le langage verbal et le langage du corps : il est souhaitable de se poser la question avec tout enfant autiste de sa manière de percevoir temporellement et spatialement son monde environnant et de tenter de ralentir le flux des échanges. Pour les autres professionnels, éducateurs, infirmiers, il est également important de tenir compte de ces éventuelles particularités sensorielles pour s'ajuster, au plus près, au rythme perceptif de l'enfant dont ils s'occupent.

À côté de ce ralentissement écologique, naturel, nous avons le projet de développer un logiciel de ralentissement synchrone et en temps réel des signaux visuels et auditifs, pour le rendre adaptable dans une perspective rééducative afin d'aider certains enfants autistes à décoder le monde en fonction de leurs difficultés et particularités sensorielles et sensorimotrices.

Enfin, ces découvertes devraient sans doute être diffusées aux professionnels qui rencontrent des bébés à risque autistique (pédopsychiatres, pédiatres, puéricultrices) dans une perspective de dépistage et de diagnostic précoce. La recherche et la mise en évidence de désordres précoces du traitement temporo-spatial permettraient d'intervenir rapidement sur ces difficultés [21] et possiblement d'en atténuer certaines conséquences handicapantes.

Synthèse et conclusion

Notre théorie des DTTS et DDCM vise à comprendre, intégrer et unifier de nombreux symptômes cliniques et découvertes neuropsychologiques, neurophysiologiques et neurobiologiques dans l'autisme (Fig. 2).

Comme nous l'avons montré, les DTTS peuvent expliquer les anomalies de perception et d'intégration *en temps réel* des événements sensoriels rapides, tels que les mouvements faciaux et corporels et le flux verbal. Conséquemment, les DTTS rendent compte de multiples *cascades*

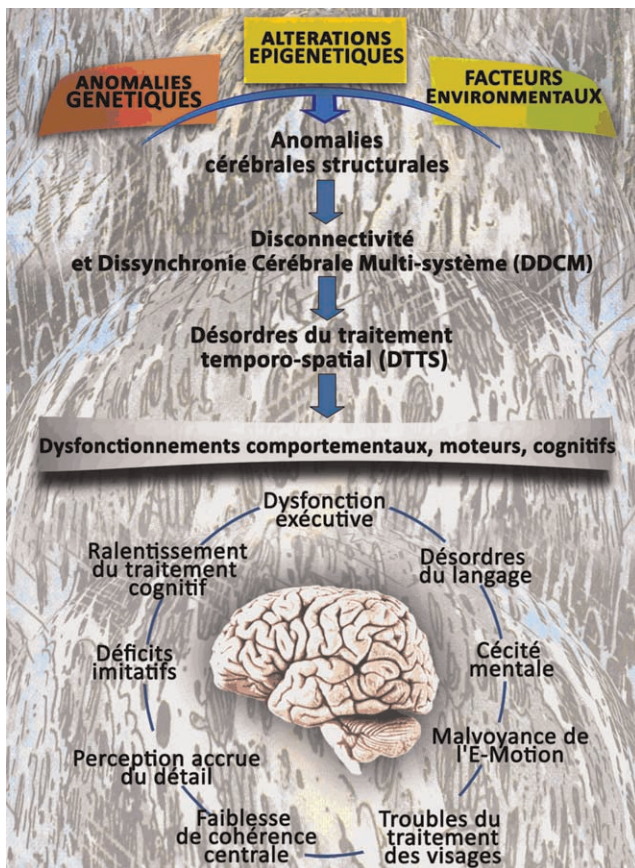


Fig. 2 Synthèse de la théorie DDCM–DTTS de l’autisme [13–42] Des altérations génétiques, environnementales et épigénétiques, sont responsables d’anomalies cérébrales structurales, qui elles-mêmes génèrent des anomalies cérébrales fonctionnelles, regroupées sous le concept de disconnectivité–dissynchronie cérébrale multisystème (DDCM). En conséquence, le cerveau des personnes autistes est affecté de désordres du traitement temporo-spatial (DTTS) de différents stimuli sensoriels, qui à leur tour génèrent les dysfonctionnements comportementaux, moteurs et cognitifs de l’autisme

maldéveloppementales dans le domaine du couplage sensorimoteur et sensoriel (par défaut ou par excès), des fonctions exécutives, des processus cognitifs de haut niveau et notamment du langage, de la mise en contexte cohérente des événements motionnels et émotionnels. Un échec ou des anomalies dans le traitement en ligne des événements sensoriels rapides peut expliquer les difficultés des personnes autistes dans la perception, l’imitation, la compréhension, la représentation et la production d’événements émotionnels et langagiers, et dès lors dans l’interaction *ici et maintenant* avec leur environnement physique et humain. Les DTTS ont également un impact sur la vitesse du traitement perceptif, moteur et cognitif, et aboutissent à un ralentissement et un retard des actes moteurs et cognitifs impliquant des informations dynamiques. En parallèle, un excès d’attention

visuelle ou auditive sur des détails statiques ou des singularités sonores, et un excès de couplage sensoriel (par exemple entre espace, couleurs et nombres) peuvent aboutir à une accélération de la vitesse de traitement de ces informations et à des performances supranormales dans certains domaines, tels que la mémoire spatiale, le graphisme, le calcul, et parfois à des confusions sensorielles (synesthésies). Enfin, un ralentissement des événements dynamiques dans l’environnement des personnes autistes (particulièrement les plus affectées d’entre elles) permettrait d’améliorer leur compréhension du monde.

Remerciements Nous remercions le CNRS, la Fondation de France, la Fondation Orange et l’INSERM pour leur financement des études rapportées dans cet article. Nous remercions David Cohen et l’équipe de la revue *PSN* de nous donner l’occasion de publier ici une version française abrégée de l’article [13], qui fait également une plus grande place aux perspectives cliniques et thérapeutiques.

Références

1. Baron-Cohen S, Knickmeyer RC, Belmonte MK (2005) Sex differences in the brain: implications for explaining autism. *Science* 310:819–23
2. Bauman ML, Kemper TL (2005) Neuroanatomic observations of the brain in autism: a review and future directions. *Int J Dev Neurosci* 23:183–7
3. Belmonte MK, Cook EH Jr, Anderson GM, et al (2004) Autism as a disorder of neural information processing: directions for research and targets for therapy. *Mol Psychiatry* 9:646–63.
4. Brown C, Gruber T, Boucher J, et al (2005) Gamma abnormalities during perception of illusory figures in autism. *Cortex* 41:364–76
5. Courchesne E, Pierce K, Schumann CM, et al (2007) Mapping early brain development in autism. *Neuron* 56:399–413
6. Gepner B, Mestre D, Masson G, de Schonen S (1995) Postural effects of motion vision in young autistic children. *Neuroreport* 6:1211–4
7. Gepner B, Deruelle C, Grynfeldt S (2001) Motion and emotion: a novel approach to the study of face processing by autistic children. *J Autism Dev Disord* 31:37–45
8. Gepner B, Massion, J (2002) L’autisme : une pathologie du codage temporel ? *Trav Interdisciplin Lab Parole Lang* 21:177–218
9. Gepner B, Mestre D (2002) Postural reactivity to fast visual motion differentiates autistic from children with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord* 32:231–38
10. Gepner B, Mestre D (2002) Rapid visual-motion integration deficit in autism. *Trends Cogn Sci* 6:455
11. Gepner B, Lainé F, Tardif C (2005) E-Motion mis-sight and other temporal processing disorders in autism. *Current Psychol Cogn* 23:104–21
12. Gepner B (2006) Constellation autistique, mouvement, temps et pensée. *Malvoyance de l’é-motion*, autres désordres du traitement temporo-spatial des flux sensoriels et dyssynchronie dans l’autisme. *Devenir* 18:333–79
13. Gepner B, Féron F (2009) Autism: a world changing too fast for a mis-wired brain? *Neurosci Biobehav Rev* 33:1227–42

14. Grandin T (1995) Thinking in pictures and other reports from my life with autism. Vintage Books, New York
15. Happé F, Frith U (2006) The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord* 36:5–25
16. Hill EL (2004) Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci* 8:26–32
17. Just MA, Cherkassky VL, Keller TA, Minshew NJ (2004) Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain* 127:1811–21
18. Kaiser MD, Shiffrar M (2009) The visual perception of motion by observers with autism spectrum disorders: a review and synthesis. *Psychon Bull Rev* 16:761–77
19. Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, et al (2008) Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain* 131:1000–012
20. Lainé F, Tardif C, Rauzy S, Gepner B (2008) Perception et imitation du mouvement dans l'autisme : une question de temps. *Enfance* 2:140–57
21. Lainé F, Rauzy S, Gepner B, Tardif C (2009) Prise en compte des difficultés de traitement des informations visuelles et auditives rapides dans le cadre de l'évaluation diagnostique de l'autisme. *Enfance* 1:133–42
22. Mizuno A, Villalobos ME, Davies MM, et al (2006) Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res* 1104:160–74
23. Mottron L (2004) L'autisme: une autre intelligence. Mardaga, Sprimont
24. Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, et al (2005) Magnetoencephalography identifies rapid temporal processing deficit in autism and language impairment. *Neuroreport* 16:329–32
25. Orekhova EV, Stroganova TA, Nygren G, et al (2007) Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism. *Biol Psychiatry* 62:1022–9
26. Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G, LaBar KS (2007) Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2:140–9
27. Schmitz C, Assaiante C, Gepner B (2002) Modulation de la réponse anticipée en fonction du poids à déléster : étude chez l'enfant sain et l'enfant autiste. *Trav Interdisciplin Lab Parole Lang* 21:207–11
28. Singer W (1999) Neural synchrony: a versatile code for the definition of relations? *Neuron* 24:49–65
29. Tager-Flusberg H, Caronna E (2007) Language disorders: autism and other pervasive developmental disorders. *Pediatr Clin North Am* 54:469–81
30. Tallal P (1976) Rapid auditory processing in normal and disordered language development. *J Speech Hear Res* 19:561–94
31. Tammett D (2006) Born on a blue day, inside the extraordinary mind of an autistic savant. Hodder & Stoughton.
32. Tardif C, Gepner B (2003) L'autisme. Armand Colin, 2nd Edition, 2007, Paris
33. Tardif C, Thomas K, Gepner B, Rey V (2002) Contribution à l'évaluation du système phonologique explicite chez des enfants autistes. *Parole* 21:35–72
34. Tardif C, Lainé F, Rodriguez M, Gepner B (2007) Slowing down facial movements and vocal sounds enhances facial expression recognition and facial-vocal imitation in children with autism. *J Autism Dev Disord* 37:1469–84
35. Teitelbaum P, Teitelbaum O, Nye J, et al (1998) Movement analysis in infancy may be useful for early diagnosis of autism. *Proc Natl Acad Sci* 95:13982–7
36. Uhlhaas, P, Singer W (2006) Neural synchrony in brain disorders: relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron* 52:155–68
37. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J (2001) The Brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2:229–39
38. Welsh JP, Ahn ES, Placantonakis DG (2005) Is autism due to brain desynchronization? *Int J Dev Neurosci* 23:253–63
39. Williams D (1992) Nobody Nowhere. Doubleday, London
40. Wilson TW, Rojas DC, Reite ML, et al (2007) Children and adolescents with autism exhibit reduced MEG steady-state gamma responses. *Biol Psychiatry* 62:192–7
41. World Health Organization (1992) The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders (ICD-10). WHO, Geneva
42. Zwaigenbaum L, Bryson S, Rogers T, et al (2005) Behavioral manifestations of autism in the first year of life. *Int J Dev Neurosci* 23:143–52