



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
ANNEE : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Perception sociale et connectivité anatomique cérébrale chez
l'enfant avec trouble du spectre de l'autisme :
Une étude en eye-tracking et en IRM-DTI**

Présentée et soutenue publiquement le 11 décembre 2017 à 18h

Au Pôle Formation

Par Alice Vinçon-Leite

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre Thomas

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Olivier Cottencin

Monsieur le Docteur Emmanuel Damville

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur Renaud Jardri

Madame le Professeur Monica Zilbovicius

Avertissement

La faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

REMERCIEMENTS

À mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Professeur de psychiatrie de l'adulte

Chef de Pôle psychiatrie - médecine légale et médecine pénitentiaire

Service de psychiatrie générale, clinique Michel Fontan

Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous suis reconnaissante de la qualité des enseignements que vous m'avez transmis dès le début de ma formation en tant qu'interne à Lille. Merci pour votre accueil dans cette nouvelle région. Soyez assuré, de par ce témoignage, de mon plus profond respect et de ma reconnaissance.

À mon Maître et Juge,

Monsieur le Professeur Olivier COTTENCIN,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Professeur de psychiatrie et d'addictologie

Responsable du service d'addictologie

Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Je suis honorée de votre présence au sein de mon jury pour juger ce travail de thèse. Je vous remercie pour vos enseignements et pour votre bienveillance. Veuillez recevoir le témoignage de ma profonde gratitude et de ma très grande estime.

A mon Maître et Juge,

Monsieur le Docteur Emmanuel DAMVILLE,

Praticien Hospitalier

Responsable de l'hôpital de jour Mosaïques

Service de psychiatrie infanto-juvénile, clinique Michel Fontan

Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Votre présence au sein de mon jury de thèse est un honneur. La transmission de vos savoirs et de votre expérience clinique a grandement enrichi mon apprentissage. Je garderai un souvenir ému de nos premières rencontres. Je vous remercie de la place que vous m'avez accordée au sein de l'hôpital de jour Mosaïques. Merci pour votre ouverture et votre bienveillance. J'ai le souhait que nos travaux se poursuivent au-delà de la distance. Recevez le témoignage de ma sincère reconnaissance et de mon profond respect.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI,

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier

Professeur en psychiatrie infanto-juvénile

Responsable Hospitalo-universitaire du Service de psychiatrie infanto-juvénile,

Clinique Michel Fontan,

Centre Hospitalier Régional et Universitaire de Lille

Le fait que vous ayez accepté de diriger cette thèse est un très grand honneur pour moi. Je vous remercie pour votre bienveillance tout au long de cet internat. Je vous suis très reconnaissante pour toute l'aide apportée ainsi que le soutien dans la rédaction de cette thèse. Par vos enseignements vous m'avez beaucoup apporté et conforté dans la voie de la recherche en neurosciences. Veuillez recevoir toutes mes marques de respect et de reconnaissance.

A mon Maître et Directeur de thèse,

Madame le Professeur Monica ZILBOVICIUS,

Professeur des Universités, MD, PhD

Université René Descartes, Paris V

Unité INSERM 1000

Service de Radiologie Pédiatrique

Hôpital Necker, Paris, France

Je vous suis profondément reconnaissante pour la confiance une nouvelle fois accordée en acceptant de diriger cette thèse à distance. Je vous témoigne à nouveau mon respect et vous remercie des moments, réflexions et voyages partagés. Merci pour toute votre expérience et votre savoir que vous transmettez toujours avec joie. Merci aussi de m'avoir accueillie dans votre équipe, équipe que je remercie d'ailleurs à travers vous. Que nos visions de l'autisme continuent à s'enrichir.

A mes parents, merci pour votre soutien et pour votre patience. Merci de m’ avoir laissé la liberté de choisir ma voie.

A Joana, ma petite sœur, merci de me montrer l’ exemple pour beaucoup de choses. Merci pour ton courage. J’ aimerai que nous passions plus de temps ensemble.

A ma famille, mon oncle, ma tante et Madeleine, je les remercie pour leur détermination et pour la voie qu’ ils ont ouverte.

A Annick et Smoke, pour tout l’ amour accordé et l’ inspiration transmise

A Monique, pour son accueil lillois et pour les Welshs au Paon d’ Or mais pas que...évidemment.

A mes professeurs, madame Faucon, madame Bianco, à Madame Birault et à Marie-Christine, merci pour leur soutien constant, pour leur fidélité et leur présence à mes cotés malgré le temps qui passe.

A ma cousine Delphine et à mes amis, Jeanne-Marie, Sarah, Christelle, Alice, Roxane, Marie Odile, Agnès, Enora ... je les remercie pour leur bienveillance et leur disponibilité de toujours.

A mes anciennes co-internes et amies, à Marion et Sophie.

A l’ ensemble de l’ équipe de l’ hôpital de jour Mosaïques, merci pour la porte que vous m’ avez ouverte, pour votre bonne humeur à presque toute épreuve.

A l’ équipe de Necker et au Professeur Boddaert mais aussi à Ana, Elza, Jean-Marc, Hervé, Jennifer... merci pour votre accueil et la chaleur humaine dans votre service et unité.

A l’ équipe de l’ hôpital Saint Vincent de Paul de Lille, merci de me supporter dans cette dernière ligne droite.

A l’ ensemble des médecins et équipes que j’ ai croisés sur ma route, en particulier à Karine Beerblock, à Madame Mekaoui, à madame Herbaut et à madame Vindreau, je vous remercie pour tout ce que vous m’ avez apporté.

A Sylvie, pour son écoute de toujours.

A l’ ensemble des patients, petits et grands, que j’ ai eu le plaisir de rencontrer au cours de mes études médicales, à leur famille et à leurs médecins

TABLE DES MATIERES

1	INTRODUCTION	16
2	REVISION BIBLIOGRAPHIQUE	21
2.1	DU CONCEPT D’AUTISME AU CONCEPT DE TROUBLES DU SPECTRE DE L’AUTISME	21
2.2	DESCRIPTIONS ACTUELLES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DES TSA ..	23
2.3	OUTILS DIAGNOSTIQUES	28
2.4	EPIDEMIOLOGIE DES TSA	29
2.5	PERCEPTION SOCIALE, ETUDES DU TRACE DU REGARD EN EYE-TRACKING CHEZ LES INDIVIDUS AVEC TSA	30
2.6	AUTISME ET ETUDES EN IMAGERIE CEREBRALE	33
2.7	REVUE DE LITTERATURE SUR LA METHODE EYE-TRACKING	42
2.8	PRINCIPES DE L’IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE DE DIFFUSION	47
3	HYPOTHESES DE LA RECHERCHE	51
4	MATERIELS ET METHODES	53
4.1	INCLUSION DES SUJETS DANS LE PROTOCOLE	53
4.2	METHODE DE TRACE DU REGARD: EYE-TRACKING	53
4.3	ACQUISITIONS DES IMAGES EN IRM-DTI	56
4.4	PROCEDURE DE TRAITEMENT DES IMAGES	56
4.5	ANALYSES STATISTIQUES	59
5	RESULTATS	60
5.1	STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES POPULATIONS D’ETUDE	60
5.2	RESULTATS DES DONNEES EN EYE-TRACKING	60
5.3	RESULTATS DES DONNEES D’IRM-DTI	68
6	DISCUSSION ET CONCLUSION	73
7	BIBLIOGRAPHIE	81
8	ANNEXES	92
8.1	Annexe n°1: ARTICLES (en cours de rédaction)	92
8.2	Annexe n°2 : RESULTATS COMPLEMENTAIRES EN EYE-TRACKING	131
8.3	Annexe n°3 : SCHEMA ILLUSTRATIF METHODE TBSS	132
9	TABLE DES ILLUSTRATIONS	133
10	TABLE DES TABLEAUX	134

LISTE DES ABREVIATIONS

AD: axial diffusivity

ADI: autism diagnostic interview

AOI: area of interest

APA: American psychiatry association

DSM: diagnostic statistical manual

FA: fractional anisotropy

FC: fixation count

FFA: fusiform face area

IFOF: inferior fronto-occipital fasciculus

ILF: inferior longitudinal fasciculus

IRM: imagerie par résonance magnétique

IRM-DTI: imagerie par résonance magnétique en tenseur de diffusion

IRMf: imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

LCS: liquide cébrospinal

MD: mean diffusivity

MNI: Montreal neurological institute

RD: radial diffusivity

SB: substance blanche

SG: substance grise

SLF: superior longitudinal fasciculus

STS: sillon temporal supérieur

TBSS: tract – based – spatial –statistics

TED: troubles envahissants du développement

TEP: tomographie à émission de positons

TMS: transcranial magnetic stimulation

TSA: trouble du spectre de l'autisme

VD: visit duration

RESUME

Contexte :

L'IRM de diffusion (IRM-DTI) permet d'appréhender la microstructure de la substance blanche (SB) et donc la connectivité anatomique cérébrale. Dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA), diverses études soutiennent l'existence d'une connectivité anatomique atypique entre les aires cérébrales liées au traitement des stimuli sociaux. Ces résultats restent néanmoins contradictoires. Peu d'études étudient les rapports entre connectivité anatomique et symptômes comportementaux ou leur sévérité clinique. Par ailleurs, les études en eye-tracking mettent en évidence de manière objective un pattern comportemental de regard atypique chez les enfants avec TSA.

Méthodes :

Nous étudions un échantillon de 28 enfants avec TSA et 25 enfants au développement typique (TD), âgés de 2 à 17 ans, en analysant des données anatomiques cérébrales issues de l'IRM-DTI et des données comportementales issues de l'eye-tracking. Pour les analyses statistiques d'imagerie, nous avons utilisé la méthode Tract-Based Spatial Statistics incluant d'un modèle linéaire général et pour les comparaisons en eye-tracking des tests t.

Résultats :

Cette étude réplique les résultats montrant une atypicité du regard chez les enfants avec TSA : moins de regard vers les yeux ($[-37.6, -11.0]$, $p < 0.001$) et les visages ($[-44.7, -19.8]$, $p < 0.001$) et plus de regard vers les détails non socialement pertinents ($[8.7, 25.1]$, $p < 0.001$) chez les enfants avec TSA comparativement aux témoins. Puis, cette étude montre des anomalies de connectivité anatomique chez les enfants avec TSA comparés à des enfants TD avec une fraction d'anisotropie (FA), indice de connectivité, diminuée chez les enfants avec TSA ($p < 0.05$, corrigé). Les réseaux concernés sont principalement fronto-temporaux et ces

anomalies de connectivité sont corrélées à la manière dont les enfants avec TSA regardent dans les yeux des personnages. Plus un enfant avec TSA regarde les yeux, plus sa FA dans le réseau fronto-temporal est élevée. Par ailleurs, la région du sillon temporal supérieur antérieur droit apparait très différente entre les enfants TD et TSA. Dans cette région, chez les enfants avec TSA, il existe une corrélation positive significative ($p < 0.05$, non corrigé) entre FA et regard dans les yeux qui n'existe pas chez les témoins.

Conclusion :

Ces résultats soutiennent des capacités de plasticité cérébrale ayant un caractère adaptatif chez les enfants avec TSA. Les mesures thérapeutiques s'en trouvent fortement encouragées.

1 INTRODUCTION

Le quotidien des Humains est de nature fondamentalement sociale. Déjà Aristote, philosophe grec, décrivait l'Homme comme un « animal social » (1). Avoir un fonctionnement social efficient est une question de survie, ayant un impact non négligeable sur notre qualité de vie (2,3). Engager un contact oculaire avec la personne qui va s'occuper de lui constitue donc le premier défi dont va dépendre la survie du nouveau-né (4). Au cours de l'évolution des espèces, cette capacité est mise en lien avec les capacités d'attachement filial ainsi que les capacités de repérage de prédateurs. Malgré le point commun d'un caractère social chez l'Humain, nous pouvons constater qu'il existe une extrême variabilité dans les comportements sociaux, allant de l'extrême timidité à l'extrême extraversion. Définir un indicateur fiable et objectif d'une telle variabilité dans les comportements sociaux demeure un véritable challenge. En effet, pour l'instant, la plupart des études qui s'intéressent au sujet des « traits sociaux » dans la population, se basent sur des auto-questionnaires ou des hétéro-évaluations subjectives (5). Ce type de mesures aussi standardisées soient-elles, semblent manquer d'objectivité.

Par ailleurs, un point fondamental dans le fonctionnement social humain est le fait qu'un processus inné dirige de façon très précoce l'attention visuelle des êtres humains vers les autres êtres humains (6–9). Une caractéristique qui aide ce comportement adaptatif est la direction privilégiée du regard vers les mouvements biologiques (10). Nous entendons par mouvement biologique, tous les mouvements des espèces vertébrées. Cette capacité de détection du mouvement biologique semble partagée par de nombreuses espèces et émerge très tôt au cours du développement. Chez les nouveau-nés humains, cette capacité est repérée dès le 2^{ème} jour de vie (8). En effet, nous pouvons observer très tôt après la naissance que le regard du nouveau-né est attiré de façon privilégiée vers le visage humain et en particulier

celui de sa mère (8). Au sens large, son attention visuelle est en fait attirée vers les mouvements biologiques (9,11). Ce comportement attentionnel vers l'autre, très précoce, va se poursuivre au cours du développement. Il va nous permettre de peu à peu acquérir une étonnante « expertise sociale » qui nous sera utile toute notre vie durant (12,13). Cette expertise sociale se base, entre autres, sur notre capacité à construire en nous des représentations concernant les états mentaux d'autrui. Elle est résumée sous le terme de cognition sociale qui elle-même se base sur notre perception sociale. En effet, nous réussissons à inférer des états mentaux à autrui (théorie de l'esprit) grâce à notre perception sociale qui nous aide à détecter un ensemble d'indices à caractère social, notamment au niveau du visage de notre interlocuteur mais aussi dans le ton de sa voix ou dans sa posture... Au niveau du visage, un indice social majeur est véhiculé par région des yeux qui constitue une aire très expressive du visage (14–16). De plus, la direction du regard apporte une quantité d'informations importante lors d'un échange social. La perception fine de la région des yeux nous permet de prédire où l'attention de notre interlocuteur se porte, et donc nous donne la possibilité de rediriger notre propre attention afin d'adopter une réponse comportementale adaptée (17). De cette manière, nous pouvons réajuster nos propres actions en fonction de ce que nous percevons de notre interlocuteur. Le contact visuel et l'expression du regard sont donc une aide précieuse lors de toute interaction sociale. Néanmoins, la manière dont chaque individu s'engage dans une relation sociale par le regard est très variable. Bien que chez l'humain, l'attention privilégiée vers les yeux de notre interlocuteur semble innée, nous pouvons nous interroger sur la variabilité interindividuelle de ce comportement.

Grâce aux avancées technologiques et à la mise au point de la méthode de l'eye-tracking, il est maintenant possible de quantifier objectivement le pattern de regard et de suivre la poursuite oculaire faite de saccades et de fixations lorsqu'un sujet regarde passivement une

scène sur un écran. Cette nouvelle technique nous permet donc de mieux appréhender la poursuite oculaire et par là d'étudier la perception sociale visuelle de tout individu, qu'il ait un développement normal ou pathologique.

Nous étudierons, dans cette thèse, une pathologie où existe un trouble majeur du regard vers les yeux. Il s'agit des troubles du spectre de l'autisme (TSA). L'eye-tracking a connu un grand essor dans l'étude des TSA. En effet, depuis les descriptions princeps de ces troubles, les anomalies du contact visuel et la fuite du regard ont été largement décrites à un niveau clinique.

L'autisme est un trouble complexe du neuro-développement dont les premiers signes apparaissent de façon précoce, classiquement avant l'âge de 3 ans. La prévalence estimée aux Etats-Unis se situe actuellement autour de 1/70 (18). Récemment, dans un contexte d'évolution des classifications internationales en psychiatrie, le DSM-5 (Diagnostic statistical manual, APA, 2013 (19)) renomme l'entité nosographique des troubles envahissants du développement (TED selon le DSM-IV) en troubles du spectre de l'autisme (TSA). Les TSA sont définis cliniquement par des anomalies dans les interactions et la communication sociales ainsi que par la présence d'intérêts restreints et de comportements répétitifs et stéréotypés. Le DSM-5 place donc au cœur de la symptomatologie autistique la présence d'anomalies dans les comportements à caractère social.

Cliniquement, l'anomalie du contact visuel, support du lien social entre les humains, est un élément fréquent, observable tôt dans le développement de l'enfant avec TSA. En effet, le contact visuel social et le traitement de l'information liés au regard ont un rôle majeur dans les processus d'interactions sociales chez l'homme et font partie de ce que l'on dénomme la « perception sociale ». Depuis une quinzaine d'années, grâce à l'eye-tracking, il est possible de mieux comprendre la manière dont les personnes avec autisme explorent et perçoivent le

monde qui les entoure. Cette méthode objective de mesure du tracé et de la fixation du regard via une lumière infrarouge, a permis de mieux caractériser les anomalies de perception sociale dans les TSA. Ainsi, des études ont mis en évidence, tant chez les enfants que chez les adultes avec TSA, un manque d'attrait pour les visages et en particulier pour la région des yeux lors de la visualisation passive de scènes sociales (20,21). Une hypothèse serait que le manque de regard vers la région des yeux expliquerait en partie les difficultés sociales que les personnes avec TSA rencontrent au quotidien.

Par ailleurs, bien qu'aucune étiologie unique ne soit avancée par la communauté scientifique, le substrat neurobiologique et le caractère neuro-développemental de ces troubles sont maintenant clairement admis. En effet, de nombreuses études en neuro-imagerie anatomique et fonctionnelle (IRM, IRMf, TEP) ont mis en évidence de façon consistante des anomalies anatomo-fonctionnelles notamment dans des régions du cerveau dit « social » comprenant le cortex orbito-frontal, le sillon temporal supérieur (STS), le gyrus fusiforme et l'amygdale (22). Au-delà des anomalies localisées dans certaines aires cérébrales, des résultats suggèrent des anomalies de connectivité anatomique et fonctionnelle entre ces différentes régions. Les TSA ne seraient donc pas liés uniquement à des anomalies anatomo-fonctionnelles de régions cérébrales isolées (impliquées par exemple dans la perception des visages ou de la voix humaine ou dans le traitement des émotions ...) mais aussi à des anomalies de la connectivité anatomique entre ces régions. Dans le domaine de la connectivité anatomique, l'IRM en tenseur de diffusion (IRM-DTI) (23) constitue une avancée majeure permettant d'appréhender via le mouvement des molécules d'eau dans le tissu cérébral, la microstructure de la substance blanche (SB) de façon totalement non invasive. Une revue de la littérature récente (24) confirme qu'il existe bien des anomalies de connectivité anatomique et de développement micro-structurel de la substance blanche propres aux patients avec TSA. Toutefois, les auteurs

soulignent l'hétérogénéité des résultats selon les études et donc la nécessité de poursuivre les travaux de recherche dans ce domaine.

Le travail présenté dans cette thèse a eu pour objectifs : 1) de confirmer les résultats montrant l'existence d'anomalies du regard chez les enfants avec TSA comparés à des enfants avec un développement typique grâce à l'eye-tracking et d'étudier la distribution du nombre de fixations dans les yeux dans ces populations d'enfants témoins et avec TSA; 2) d'étudier d'éventuelles anomalies micro-structurelles de la SB chez les enfants avec TSA comparés à des enfants au développement typique ; 3) d'étudier les possibles liens entre les données comportementales objectives de regard et la microstructure de la SB chez des enfants avec TSA comparativement aux enfants témoins. Ce dernier objectif a pour hypothèse qu'une diminution du regard dans la région des yeux serait corrélée à des anomalies de connectivité anatomique cérébrale. Cette corrélation sera recherchée selon une approche voxel à voxel, sans région d'intérêt a priori, selon la méthode Tract – based spatial statistics (TBSS) (25).

Avant de présenter la méthode et les résultats, nous ferons un bref rappel bibliographique.

2 REVISION BIBLIOGRAPHIQUE

2.1 DU CONCEPT D'AUTISME AU CONCEPT DE TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME

L'histoire de l'autisme est très intriquée à l'histoire de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Dès 1828, on dispose de la première description d'un cas d'autisme dans l'enfant sauvage d'Itard (26). Même si le trouble du langage et de la communication ainsi que le profond retard développemental sont mis en avant dans cette description, il s'agit d'une authentique description clinique d'autisme (26). Par la suite, le terme « autismus » apparaît en psychiatrie de l'adulte en 1911, lorsque Eugen Bleuler (27) redessine les contours et la définition de la démence précoce de Kraepelin. Il utilise le terme « autismus » que nous traduirons par autisme comme un symptôme, décrivant les manifestations négatives de la schizophrénie. Le terme d'autisme vient du grec ancien « αὐτός » qui signifie soi-même et Bleuler parle alors de repli autistique au sein des troubles schizophréniques pour décrire le repli sur le monde intérieur et le détachement de la réalité. Puis advient l'avènement de la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent que l'on considère contemporaine aux premières descriptions de l'autisme en tant que tel. La description princeps de l'autisme infantile revient à Leo Kanner en 1943 (28). Cependant, Hans Asperger, psychiatre autrichien décrit lui aussi la symptomatologie autistique en 1944 mais ces travaux resteront moins connus jusqu'à leur traduction en langue anglaise par Lorna Wing en 1980 (29). Kanner et Asperger soulignent déjà le caractère « inné » du trouble. Ces premières descriptions sont bien évidemment en rapport avec les connaissances en neurologie et en pédiatrie de l'époque. Dès sa description princeps (28), Kanner, en 1943, reprend le terme d'autisme à Bleuler. Dans son article, il décrit le cas de 11 enfants avec des troubles dont la principale caractéristique se trouve dans l'inaptitude à établir des relations sociales. Ces enfants sont marqués par un besoin d'extrême

immuabilité « sameness », un repli sur soi « aloneness », des gestes et comportements répétitifs et stéréotypés, un trouble du langage avec un retard d'acquisition du langage oral, une inversion pronominale et une écholalie, ainsi que des particularités sensori-motrices. Kanner signale également la présence de troubles majeurs du contact visuel chez ces enfants. Nous pouvons citer dans son ouvrage « Les troubles autistiques du contact affectif », « Il ne regardait jamais la personne à laquelle il parlait, il n'utilisait pas de geste pour communiquer » ; « Il ne levait jamais les yeux pour regarder les visages des gens. ». Quant à Hans Asperger, il nous offre sa description de 4 enfants avec des troubles similaires mais sans retard de langage ni déficience intellectuelle. D'autres travaux plus méconnus sont ceux de Grounia Iefimovna Soukhareva, une psychiatre russe qui dès 1926 décrit en langue allemande le syndrome d'Asperger en faisant référence à une forme de personnalité schizotypique (30).

Les classifications américaines (DSM) et internationales (CIM) mettent la perspective développementale au cœur de la symptomatologie des TSA. Ainsi à la fin des années 1960, l'autisme apparaît dans la deuxième version du DSM et souligne à la fois le caractère déviant du développement des enfants avec TSA mais aussi le faible passage d'un autisme à une forme schizophrénique à l'âge adulte. Dans le DSM IV (1994), ces troubles développementaux dont l'autisme sont regroupés dans les troubles envahissants du développement (TED) en supprimant toute référence au concept de psychose infantile. Au sein des TED, de nouvelles catégories apparaissent, soit définie par leur étiologie connue tel le syndrome de Rett, le Syndrome d'Angelman ou encore l'X fragile ; soit défini par de nouveaux concepts tel celui de trouble désintégratif. Cependant, on observe une inflation des diagnostics dans la catégorie des TED non spécifiés. Enfin, le DSM 5 publié en mai 2013, met fin à ces catégories distinctes en regroupant l'ensemble des troubles au sein des troubles du spectre de l'autisme (TSA). Il rassemble, par rapport à la classique triade du DSM-IV, les

critères diagnostiques des TSA selon deux axes principaux : 1) les anomalies de la communication et des interactions sociales et 2) les comportements restreints, répétitifs et stéréotypés. Les symptômes cliniques doivent être présents depuis la petite enfance mais sans critère d'âge strict et les troubles doivent entraîner une limitation et des difficultés dans le quotidien. Par ailleurs, un nombre important de caractéristiques complémentaires à spécifier viennent enrichir l'observation en lui donnant un caractère dimensionnel.

2.2 DESCRIPTIONS ACTUELLES ET CRITERES DIAGNOSTIQUES DES TSA

2.2.1 Les troubles envahissants du développement dans la CIM-10

Dans la CIM-10 (1993), classification internationale des maladies de l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'autisme est classé dans la famille des troubles envahissants du développement (TED). Les TED sont définis comme « un groupe de troubles caractérisés par des altérations qualitatives des interactions sociales réciproques et des modalités de communication, ainsi que par un répertoire d'intérêts et d'activités restreint, stéréotypé et répétitif. Ces anomalies qualitatives constituent une caractéristique envahissante du fonctionnement du sujet, en toutes situations. »

Au sein des TED, cette classification distingue 8 catégories de troubles (31):

- Autisme infantile
- Autisme atypique : il se distingue de l'autisme infantile par l'âge de survenue plus tardif ou par la symptomatologie incomplète ou par les deux ensembles ;
- Syndrome de Rett : un syndrome génétique spécifique ;
- Autre trouble désintégratif de l'enfance : trouble caractérisé par un développement normal jusqu'à deux ans, suivi d'une perte des acquisitions, associée à des anomalies

qualitatives de fonctionnement social ;

- Hyperactivité associée à un retard mental et à des mouvements stéréotypés : il s'agit d'une hyperactivité motrice sévère associée à un retard mental, un comportement et des activités répétitives et stéréotypées, sans altération sociale de type autistique ;
- Syndrome d'Asperger : ce TED est marqué par l'absence de retard du développement cognitif et du langage, avec atteinte du fonctionnement social, du comportement et des activités comme dans l'autisme typique ;
- Autres troubles envahissants du développement ;
- Trouble envahissant du développement, sans précision : catégorie diagnostique résiduelle pour des troubles évoquant cliniquement un TED, mais pour lesquels on manque d'information.

En France, tous diagnostic doit se poser en référence à la CIM-10, dont les critères sont rappelés dans le Tableau 1, mais d'autres classifications internationales sont utiles notamment en recherche. C'est le cas du DSM-5.

ALTERATIONS QUALITATIVES DES INTERACTIONS SOCIALES RECIPROQUES (≥ 2 items)
Défaut d'utilisation adéquate du contact oculaire, de l'expression faciale, de l'attitude corporelle et des gestes Incapacité à développer des relations avec les pairs correspondant à l'âge de développement Manque de réciprocité socio-émotionnelle Défaut de partage spontané du plaisir ou des intérêts
ALTERATIONS QUALITATIVES DE LA COMMUNICATION (≥ 1 item)
Retard ou absence de langage oral sans tentative de compensation par le geste ou la mimique Incapacité à initier ou maintenir une conversation Usage stéréotypé et répétitif du langage, idiosyncrasies Absence de jeu de "faire semblant" ou de jeu d'imitation sociale
COMPORTEMENTS/INTERETS A CARACTERE RESTREINT, STEREOTYPE ET REPETITIF (≥ 1 item)
Centres d'intérêt stéréotypés et restreints Adhésion à des habitudes ou rituels spécifiques, non fonctionnels Maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (battements ou torsions des mains et/ou des doigts, mouvements complexes du corps) Préoccupations pour certaines parties d'objet ou éléments non fonctionnels de jeux (intérêts sensoriels)
PRESENCE AVANT L'AGE DE 3 ANS D'ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT
Langage Attachements sociaux ou interactions sociales réciproques Jeu fonctionnel ou symbolique
TROUBLES NON ATTRIBUABLES A D'AUTRES TYPES DE TROUBLE DU DEVELOPPEMENT

Tableau 1 : Critères diagnostiques de la CIM-10 pour l'autisme infantile F84.0, Source : Thèse de médecine, Roxane Odoyer, « Bilan qualitatif des dix ans de fonctionnement des centres ressources autisme », UPEC, 2016 (32)

2.2.2 Les troubles du spectre de l'autisme dans le DSM-5

Depuis quelques années, l'hétérogénéité des troubles psychiatriques au sein d'une même catégorie tels la schizophrénie, l'autisme mais également la dépression est de plus en plus prise en compte. Cette hétérogénéité au sein de chaque trouble mais également les points communs entre les patients atteints d'une même catégorie de maladie ont poussé un certains nombres d'experts à considérer les différentes expressions cliniques au sein d'un trouble

comme la manifestation de simples variantes d'une même pathologie avec l'idée d'un continuum d'un même trouble. C'est ainsi qu'a été officialisé dans le DSM-5 l'entité des troubles du spectre de l'autisme (TSA).

Les critères diagnostiques de TSA définis par le DSM-5 sont réunis dans le Tableau 2.

A ces critères il faut ajouter le niveau de sévérité allant du niveau 3 (nécessitant de l'aide très importante) au niveau 2 (nécessitant de l'aide importante) puis au niveau 1 (nécessitant de l'aide). Il faut également mentionner la présence des éléments cliniques suivants :

- Avec ou sans déficience intellectuelle associée ;
- Avec ou sans altération du langage associée ;
- Associé à une pathologie médicale ou génétique connue ou à un facteur environnemental ;
- Associé à un autre trouble développemental, mental ou comportemental ;
- Avec catatonie (définie par l'existence d'une perturbation marquée de la psychomotricité se manifestant sous la forme d'une diminution de l'activité motrice ou encore par une activité motrice excessive ou bizarre).

DEFICITS DE COMMUNICATION SOCIALE (3 items présents)
DEFICIT DE RECIPROCITE SOCIO-EMOTIONNELLE
<ul style="list-style-type: none"> Attention conjointe Initiatives sociales Perception des émotions Expression des émotions (en vue de partage) Ajustement émotionnel Pragmatique de communication (évocation, commentaires, narration, conversation)
DEFICIT DES COMPORTEMENTS NON VERBAUX UTILISES DANS L'INTERACTION SOCIALE
<ul style="list-style-type: none"> Regard et mimique Gestes descriptifs, conventionnels, instrumentaux Comportements proxémiques (bonne distance dans la relation) Coordination des outils (association regard/gestes...)
DEFICIT DANS LE DEVELOPPEMENT ET L'ENTRETIEN DES RELATIONS A AUTRUI CONFORMES AU NIVEAU DE DEVELOPPEMENT
<ul style="list-style-type: none"> Ajustement au contexte social Partage de jeux (jeux sociaux imitatifs, jeux symboliques) Amitiés / groupe social / relations amoureuses
COMPORTEMENTS RESTREINTS ET REPETITIFS (2 items présents minimum)
DISCOURS, MOUVEMENTS OU UTILISATION D'OBJETS STEREOTYPES ET REPETITIFS
<ul style="list-style-type: none"> Stéréotypies verbales, écholalie Stéréotypies motrices et d'objets
ATTACHEMENT EXCESSIF A DES ROUTINES, COMPORTEMENTS ET DISCOURS RITUALISES OU RESISTANCE EXCESSIVE AUX CHANGEMENTS
<ul style="list-style-type: none"> Rituels non fonctionnels Intolérance aux changements Rituels verbaux
INTERETS PARTICULIEREMENT RESTREINTS ET SELECTIFS, ANORMALEMENT FOCALISES OU INTENSES
<ul style="list-style-type: none"> Intérêts envahissants Attachement aux détails
HYPER OU HYPO REACTIVITE A DES STIMULI SENSORIELS OU INTERET INHABITUEL POUR DES ASPECTS SENSORIELS DE L'ENVIRONNEMENT
SYMPTOMES PRESENTS DANS LES ETAPES PRECOCES DU DEVELOPPEMENT pouvant n'être pleinement manifestes que si les demandes sociales excèdent les capacités de la personne ou être masqués par des stratégies apprises
RETENTISSEMENT CLINIQUE SIGNIFICATIF
TROUBLES PAS MIEUX EXPLIQUES PAR LA DEFICIENCE MENTALE/LE RETARD DE DEVELOPPEMENT

Tableau 2 : Récapitulatif des critères du DSM-5 pour les troubles du spectre de l'autisme, tiré de Thierry Maffre cité par Roxane Odoyer Thèse de médecine, « Bilan qualitatif des dix ans de fonctionnement des centres ressources autisme », UPEC, 2016 (32)

2.3 OUTILS DIAGNOSTIQUES

Aujourd'hui le diagnostic de TSA est uniquement clinique et basé sur l'observation comportementale. Différents moyens d'observation, en consultation ou en groupe, généralement sur plusieurs jours, en utilisant éventuellement la vidéo et les films familiaux, permettent l'évaluation des interactions comportementales et affectives de l'enfant. Un bilan psychologique, orthophonique ou psychomoteur ainsi qu'un profil sensoriel de Dunn sont des bilans couramment pratiqués pour compléter l'appréciation clinique initiale. Le « gold standard » pour le diagnostic clinique de l'autisme inclut la passation de l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) et de l'Autism Diagnostic Interview (ADI), qui respectivement appréhendent le comportement autistique soit par un entretien semi-structuré basé sur le jeu et des mises en situations soit par un entretien semi-structuré parental. Ces deux échelles sont adaptées spécifiquement à la pathologie autistique. Aucun marqueur biologique objectif n'existe pour le diagnostic des TSA. Néanmoins un bilan somatique doit être pratiqué en cas de forte suspicion de TSA, comprenant un électroencéphalogramme (EEG), une imagerie cérébrale en général une IRM, un caryotype avec plus spécifiquement la recherche d'un X fragile, une chromatographie des acides aminés urinaires et un dosage du lactate et pyruvate plasmatique.

L'ADI a été élaboré par Rutter, Lord et Le Couteur en 1989 (33). L'ADI est un entretien semi structuré mené dans le cadre d'une rencontre avec les parents de l'enfant, ou tout au moins avec une personne qui connaît bien le développement de l'enfant ou l'individu en cours de bilan. Une expérience clinique de l'autisme importante et une formation à la passation de cette échelle est nécessaire. L'entretien comporte six sections :

- Section d'orientation générale qui permet d'obtenir des informations de base

- concernant l'enfant et la configuration familiale ;
- Section sur l'histoire du développement ;
 - Les trois sections suivantes s'orientent vers la recherche des signes actuels et dans les années antérieures dans trois domaines : communication et langage, développement social, intérêts et comportements inhabituels ;
 - Dernière section sur les difficultés de comportement non spécifiques et les éventuelles aptitudes particulières ou pics de compétences.

L'ADOS et le PL-ADOS (pour les plus jeunes enfants) sont des échelles utilisées par le clinicien lors de son observation et élaborées par Lord, Rutter (34), Dilavore et al (35). Ainsi, l'échelle PL-ADOS offre au clinicien la possibilité d'observer chez un enfant, dès l'âge de 18 mois, les capacités d'attention conjointe, de symbolisation (au travers des jeux de « faire semblant ») et de pointage référencé (l'enfant désigne à l'évaluateur un objet à distance en le pointant du doigt) (36).

2.4 EPIDEMIOLOGIE DES TSA

Aujourd'hui les TSA ne sont plus considérés comme une maladie rare. La Figure 1 représente l'évolution de la prévalence des TSA dans les pays occidentaux depuis les années 1970. Cette inflation de diagnostics semble pour grande partie artificielle et liée aux changements et à l'élargissement des critères diagnostiques ainsi qu'à un meilleur repérage des troubles. Néanmoins cette augmentation interroge sur l'apparition d'éventuels nouveaux facteurs de risque environnementaux (37).

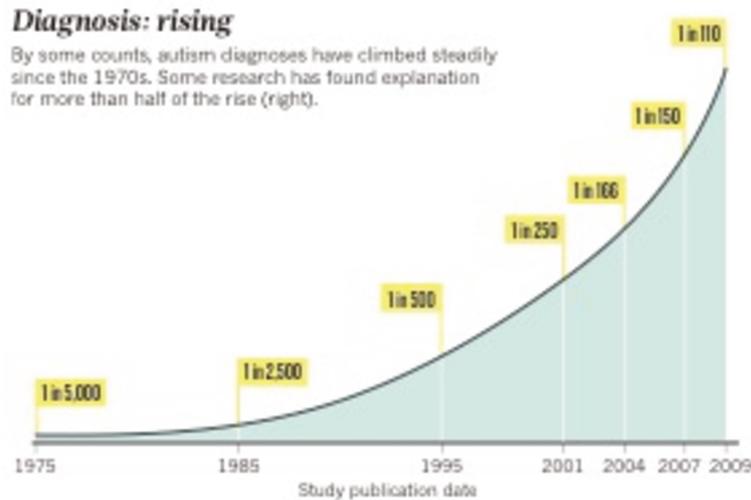


Figure 1: D'après Weintraub, 2011 : Evolution de la prévalence des TSA depuis les années 1970 (37).

Le sex ratio est de 3 garçons pour une fille et tend à diminuer en cas de déficience intellectuelle associée. Seul 25% à 50% des personnes avec TSA ont un QI supérieur à 70. Les autres se situent dans les zones de déficience intellectuelle légère, modérée à sévère.

2.5 PERCEPTION SOCIALE, ETUDES DU TRACE DU REGARD EN EYE-TRACKING CHEZ LES INDIVIDUS AVEC TSA

Les troubles du contact oculaire étant un signe clinique majeur dans les TSA, depuis une quinzaine d'années, la technique récente de l'eye-tracking est employée pour étudier objectivement le comportement de regard des personnes avec TSA. Ces études se basent généralement sur la présentation de scènes statiques ou dynamiques avec ou sans tâche associée.

Dans une des premières études utilisant l'eye-tracking (38), des visages avec expressions émotionnelles ont été présentés à cinq adultes avec TSA ainsi qu'à cinq témoins. Les

personnes avec TSA ont passé moins de temps à regarder les visages, en particulier les yeux pour comprendre les émotions. Des résultats similaires sont retrouvés par Dalton et collègues, en 2005 (39) dans une épreuve de discrimination d'expressions émotionnelles ou neutres sur des visages familiers ou inconnus. Quelle que soit la condition, le nombre de fixations dans les yeux et les visages était réduit chez les individus avec TSA par rapport aux contrôles (39).

Par ailleurs, Klin et collègues, en 2002, publient une des premières études à utiliser des stimuli à caractère social dynamiques (20). Dans cette étude, réalisée chez 15 jeunes adultes avec TSA et 15 sujets contrôles, des scènes du film « Qui a peur de Virginia Woolf » ont été présentées aux participants afin d'étudier les différences de pattern de regard entre les groupes. Il a alors été montré un moindre regard vers les yeux des acteurs chez les sujets avec TSA par rapport aux témoins. Or les yeux sont une zone riche d'informations sociales, nécessaire à la compréhension de l'interaction qui se déroule. Ils ont également mis en évidence dans le groupe avec TSA plus de regards vers les détails non socialement pertinents et vers la bouche des personnages. Il est intéressant de noter que dans cette étude le nombre de fixations dans la bouche était un prédicteur fort de meilleures compétences sociales. Par ailleurs, l'étude de Saitovitch et collègues, en 2013 a permis de montrer que les anomalies de la perception sociale chez les personnes avec TSA sont davantage présentes lorsqu'on utilise des stimuli « écologiques » c'est à dire des stimuli dynamiques présentant des personnages réels (40). Un autre point important pour une étude en eye-tracking, afin de discriminer les anomalies dans les TSA, pourrait être le fait de demander uniquement une visualisation passive des scènes. En effet, une tâche cognitive associée pourrait en quelque sorte masquer le regard spontané atypique chez les individus avec TSA. La diversité des stimuli utilisés dans les premiers temps de l'eye-tracking, statiques versus dynamiques, réels versus dessins animés, avec versus sans tâche cognitive associée ainsi que la diversité de réponses des

enfants avec TSA en fonction du type de stimuli pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats obtenus dans les différentes études en eye-tracking.

Plus récemment, la plupart des études en eye-tracking utilisent des stimuli les plus écologiques possibles c'est à dire dynamiques et réels. En utilisant des méthodes plus homogènes, ces études confirment avec une grande cohérence la perception clinique et donc la diminution du regard vers les yeux lors de la visualisation de scènes sociales chez les personnes avec TSA (pour revue Meia Chita-Tegmark, 2016 (41)).

En plus des anomalies de perception lors de la visualisation de scènes à caractère social, certaines études en eye-tracking ont permis de mettre également en évidence des anomalies plus basales dans la perception des mouvements biologiques (42,43). Dans cette perspective, Klin et collègues en 2009 (11), avaient déjà utilisé des vidéos avec des points lumineux décrivant des mouvements biologiques ou non. Ils montraient une préférence visuelle chez les enfants témoins et chez les enfants avec un retard de développement de type non autistique, pour les points lumineux avec mouvements biologiques, cette préférence était moindre chez les individus avec TSA. Par la suite, dans des études utilisant un paradigme de préférence visuelle, les auteurs (42,43) montrent de manière cohérente une diminution du regard vers les vidéos avec mouvements biologiques comparativement aux vidéos avec des mouvements géométriques dans les TSA. De plus, Pierce et collègues en 2016 (44), montraient que les enfants à risque d'autisme, à partir de l'âge de 14 mois, passaient plus de temps à regarder les mouvements géométriques que les mouvements biologiques, ce qui n'était pas le cas pour les groupes contrôles à développement typique ou ayant un retard de développement de type non-autistique. Par ailleurs, même si ce *pattern* n'a pas été observé chez tous les enfants au niveau individuel, lorsque le temps passé sur le mouvement géométrique était supérieur à 69 %, l'enfant avait 100 % d'être diagnostiqué plus tard avec TSA (44). L'identification de ces

anomalies chez des groupes à risque pourrait soutenir des stratégies d'intervention précoces, et constituer un biomarqueur comportemental important dans l'évaluation de stratégies thérapeutiques. La précocité de ces anomalies de regard pourrait avoir un impact déterminant sur la spécialisation des réseaux du cerveau social et l'émergence de l'interaction sociale. En effet, des liens peuvent être fait entre les capacités de regard et l'attention jointe elle-même en lien avec l'émergence du langage à visée communicative.

2.6 AUTISME ET ETUDES EN IMAGERIE CEREBRALE

Les résultats en neuro-imagerie dans l'autisme montrent de façon robuste des anomalies anatomo-fonctionnelles au niveau des régions clés du « cerveau social ». La notion de «cerveau social» introduite par Brothers et collègues, en 1990, rassemble au sein d'un réseau, des régions cérébrales impliquées dans la perception sociale et le traitement de toutes les informations sociales pertinentes. Il se compose principalement du cortex orbito-frontal, de l'amygdale, du gyrus fusiforme et du sillon temporal supérieur (STS) (22). Recruté, il permet au sujet sain d'intégrer et d'analyser les indices sociaux pertinents afin d'aboutir à un «raisonnement social» plus élaboré nommé : «cognition sociale».

Au niveau anatomique, des différences de volume cortical dans certaines régions ont été mises en évidence chez les individus avec TSA, avec des résultats parfois divergents. Néanmoins, une diminution de la substance grise a été observée au niveau des régions temporales, en particulier du STS ainsi qu'au niveau des régions pariétales inférieures, du cingulum et du gyrus fusiforme (45,46). Concernant l'amygdale, une des régions les plus étudiées dans l'autisme de par son rôle central dans différents aspects de la cognition sociale, les études en neuro-imagerie restent là aussi contradictoires. Le volume amygdalien serait augmenté chez les enfants avec TSA (47,48) alors que chez les adultes ce volume serait

diminué par rapport aux sujets contrôles. Un effet de l'âge et une probable trajectoire de croissance atypique de l'amygdale chez les sujets avec TSA pourraient être à l'origine de ces divergences de résultats (47,49).

Au niveau fonctionnel, l'imagerie en Tomographie par Emission de Positons (TEP) et en IRM fonctionnelle (IRMf) permet de mesurer l'activité cérébrale au repos ainsi qu'au cours de certaines tâches, par l'intermédiaire du débit sanguin cérébral (DSC). Apportant des informations nouvelles sur les processus de traitement de l'information, les résultats de ces études doivent cependant être examinés avec prudence en raison des contraintes et limites de ces méthodes, en particulier chez les enfants avec TSA (supporter le bruit, rester immobile, comprendre les consignes, effectuer la tâche demandée...). Néanmoins, les avancées méthodologiques ont permis de montrer des anomalies fonctionnelles au repos chez les personnes avec TSA au niveau des régions temporales. Une étude en TEP réalisée au sein de notre unité compare un groupe d'enfants avec TSA à un groupe d'enfants contrôles, âgés de 5 à 13 ans. Une diminution significative du DSC au repos de façon bilatérale au niveau du gyrus et du sillon temporal supérieur chez les enfants avec TSA est montrée (50). Une étude concomitante dans un autre centre confirme ces résultats (51). Par ailleurs, les corrélations entre données d'imagerie et données cliniques ont été étudiées. Une corrélation négative a été observée dans les régions temporales supérieures à gauche entre le DSC au repos et un score de sévérité de l'autisme mesuré par l'ADI (Autism diagnostic interview) : plus l'autisme est sévère, plus le DSC au repos dans cette région temporale est faible (52). En plus de l'imagerie au repos, l'IRMf complète efficacement les données sur le fonctionnement du cerveau au cours de certaines tâches. Pour mieux comprendre les déficits sociaux dans les TSA, l'étude de la perception des visages a suscité un intérêt particulier. Les études en IRMf ont identifié une région spécialisée dans le traitement des visages chez les sujets sains (53). Cette région

nommée *fusiform face area* (FFA) est localisée au niveau du gyrus fusiforme temporal. Des anomalies du traitement des visages chez les sujets avec TSA, caractérisées par une moindre activation de la FFA ont été mises en évidence (54–56). Cependant, cette moindre activation n'a pas été retrouvée lorsque l'attention des sujets autistes est attirée vers les visages par une croix (46). Par ailleurs, d'autres études montrent une activation normale de la FFA chez les sujets avec TSA pour les visages familiers (57,58). Ces résultats suggèrent donc non pas un simple dysfonctionnement de la FFA, mais des anomalies plus complexes au sein d'un réseau étendu d'aires cérébrales impliquées dans la perception et la cognition sociale.

Globalement, les études en imagerie fonctionnelle dans l'autisme montrent une hypo-activation d'un réseau d'aires fronto-temporales impliquées dans la perception sociale et la cognition sociale. Une méta-analyse récente d'études en IRMf dans l'autisme, montre que les régions temporales présentent des activations anormales lors de tâches sociales complexes, notamment, le gyrus temporal supérieur droit (59).

Nous avons vu dans ce chapitre que le cerveau, qui se comporte comme un système à la fois structurel et fonctionnel, présente des anomalies dans les TSA. Les caractéristiques propres du cerveau font de lui un système en réseau d'une grande complexité. Ce qui fait lien entre le structurel et le fonctionnel réside dans ce que l'on dénomme la connectivité. Cette connectivité peut être abordée de deux façons. D'une part, nous pouvons étudier l'organisation micro-structurelle des connexions synaptiques entre les neurones et des faisceaux d'axones, entourés d'une gaine de myéline, structurés à la manière d'un câblage entre différentes aires cérébrales. Cette connectivité que l'on nomme anatomique est basée sur les éléments physiques et sur la microarchitecture des composants cérébraux. A cela, s'ajoute d'autre part, la connectivité fonctionnelle. Cette dernière regroupe « la dépendance statistique entre des processus neuronaux distants » (60) ou plus simplement, l'étude de corrélation de

l'activation entre différentes zones du cerveau à distance.

Dans cette thèse, nous nous centrerons sur la connectivité anatomique et sur son étude dans les TSA. Cette connectivité peut, de nos jours, être appréhendée à partir du modèle du tenseur en IRM de diffusion (IRM-DTI). Cette technique sensible à la diffusion des molécules d'eau dans les différents compartiments cérébraux mesure de manière indirecte le degré de désorganisation ou d'entropie du milieu dans lequel les molécules d'eau se déplacent. Une fraction d'anisotropie (FA) dans la SB élevée indique que les molécules d'eau diffusent de manière privilégiée le long d'une direction donnée et donc indirectement qu'il existe un bon niveau d'organisation des faisceaux d'axones. A l'inverse une FA basse, qui se rapproche de 0, témoigne d'une certaine désorganisation du milieu qui mène les molécules d'eau à diffuser de manière isotrope ou sans cohérence. La FA peut être considérée alors comme un indice, entre 0 et 1, de l'intégrité micro-structurale de la SB.

D'après une revue de la littérature en 2015 (24), plusieurs études en IRM-DTI rapportent des différences microstructurales de la SB chez les patients avec TSA avec parfois des résultats divergents. Ceci indique de possibles altérations du développement et de l'organisation de la matière blanche dans les TSA. L'altération des faisceaux de longue distance reliant les régions impliquées dans le traitement de l'information socio-émotionnelle pourrait expliquer les déficits dans ce domaine chez les individus avec TSA. Alors que le faisceau unciné et les projections thalamiques frontales et temporales sont associés aux processus de traitement cérébral à caractère social, l'étude de la microstructure de ces faisceaux dans l'autisme fait encore trop peu l'objet de travaux scientifiques. Cette revue de la littérature montre que 22 études en IRM-DTI récentes ont investigué les altérations de la connectivité anatomique en tant que substrat neuronal pour le dysfonctionnement socio-émotionnel dans les TSA. Elle montre que de nombreux travaux ont adopté une approche par région d'intérêt (ROI), c'est à

dire que les résultats obtenus doivent être interprétés sur la base d'un a priori sur les régions investiguées. Or, on ne trouve que ce que l'on cherche. La portée de ces résultats en ROI s'en trouve diminuée. D'autres études plus récentes utilisent une approche cerveau entier sans hypothèse a priori. La méthode Tract-Based Spatial Statistics (utilisée dans notre étude) constitue une méthode observateur-indépendant bien adapté à ce type d'analyse de la SB et s'avère plus performante que la méthode voxel-based morphometry (VBM) classique. Si cette revue de la littérature montre une certaine cohérence dans les résultats en indiquant une connectivité atypique dans les TSA, avec plus de résultats en faveur d'une diminution de la FA dans l'autisme, une incertitude demeure cependant sur la localisation de ces anomalies et sur leur caractère diffus ou localisé. Aussi, très peu de travaux étudient les corrélations de la FA avec des données cliniques et aucune étude n'a investigué les corrélations entre FA et des données objectives comportementales issues de l'eye-tracking chez des enfants avec TSA.

La première étude en IRM-DTI s'est faite sur un petit échantillon d'adolescents avec TSA. Cette étude rapporte une diminution de la FA dans différentes régions, y compris la jonction temporo-pariétale, le STS bilatéral, les lobes temporaux, l'amygdale bilatéralement, et dans le corps calleux (61). Le corps calleux, du fait de son rôle évident dans les connexions inter-hémisphériques a été le sujet de beaucoup d'études en IRM-DTI dans des échantillons plus importants d'individus avec TSA. Plusieurs études en IRM-DTI chez des enfants et adolescents avec TSA ont mis en évidence des anomalies de la SB dans le corps calleux (62–64). La majorité de ces études a été réalisée chez des enfants et des adolescents, généralement âgés de 6 à 18 ans, avec quelques études chez l'adulte. Les études de IRM-DTI chez les nourrissons et les enfants plus petits restent rares, mais les résultats actuellement limités posent question.

En effet, la première étude comprenant des enfants petits, âgés de 2 à 3 ans avec TSA, a rapporté, de manière paradoxale à première vue, une augmentation de la FA dans plusieurs

régions, dont le corps calleux (65) alors qu'une diminution de la FA était montrée chez les enfants et adolescents plus âgés. Les mêmes auteurs ont publié postérieurement un rapport sur un échantillon plus grand d'enfants âgés de 2 à 6 ans, en soutenant les résultats antérieurs, avec une augmentation de la FA au niveau du corps calleux, du faisceaux longitudinal supérieur gauche et du cingulum (66). Ce pattern d'augmentation précoce et transitoire de la FA, suivi d'une diminution, a été rapporté également dans d'autres structures comme par exemple au niveau du lobe frontal (65,67) ou au niveau des faisceaux fronto-postérieurs (68–70). Il apparaît que selon la classe d'âge de la population étudiée, les résultats mis en évidence peuvent paraître contradictoires. Cette apparente contradiction semble levée si on adopte une lecture développementale de ces résultats.

D'après les différents travaux sur la croissance précoce atypique du volume cérébral dans les TSA (71), ces résultats d'augmentation transitoire de la FA pourraient être interprétés comme un indice de «maturation précoce» possible de la matière blanche. Bien que cela semble suggérer des trajectoires anormales de la maturation de la matière blanche dans les TSA, les résultats sont limités et l'incertitude subsiste quant au moment exact de l'augmentation précoce de la FA. Par exemple, une étude chez des enfants à risque de développer un TSA a montré une augmentation de la FA à l'âge de 6 mois, mais une diminution à l'âge de 24 mois (72).

Enfin une des études les plus récentes de Catani et collègues (73) a récemment utilisé la méthode TBSS pour comparer les réseaux de substance blanche dans une grande cohorte entre des adultes avec TSA et des adultes contrôles. Ils ont étudié 61 adultes de sexe masculin avec TSA et 61 contrôles avec un développement typique. Les auteurs rapportent une diminution significative de la FA dans le lobe frontal chez les participants avec TSA. L'analyse tractographique des régions concernées par cette diminution montre une augmentation de la diffusivité moyenne dans les segments antérieurs du faisceau arqué, dans

le cingulum et le faisceau unciné témoignant d'une moins bonne organisation micro-architecturale dans ces régions. Des anomalies ont également été observées dans les parties antérieures du corps calleux reliant les deux hémisphères frontaux gauche et droit. Enfin, le degré d'altération microstructurale des faisceaux arqué et unciné est associé à la sévérité des troubles du langage et de la socialisation dans l'enfance (74).

Le Tableau 3 récapitule les études en IRM-DTI ayant utilisée la méthode TBSS (méthode décrite au paragraphe 4.4) et étant décrites dans l'article (24).

Etudes	Groupes (N, sexe ratio)	Age (en années)	Résultats-clé TSA versus témoins
Barnea-Goraly et al., 2010	13 TSA (11M :2F) 13 apparentés sains (frère ou sœur) 11 témoins	TSA : 10.5 +/-2 Fratie : 8.9 +/- 1.9 TD : 9.6 +/- 2.1	Diminution de la FA dans CPF médial, corona radiata frontale, corps du corps calleux Capsule interne droite et faisceau arqué et de manière bilatérale capsule externe STG et JTP
Sahyoun, Belliveau, Mody, 2010	9 TSA de haut niveau (7M :2F) 12 Témoins (9M :3F)	TSA : 12.8 +/- 1.5 TD : 13.3 +/- 2.5	Diminution de FA forceps minor CC IFOF frontal gauche Faisceau arqué gauche, IFOF postérieur droit ; Augmentation de FA faisceau unciné temporal bilatéral ; faisceau arqué frontal droit

Cheng et al, 2010	11 TSA de haut niveau (M) 12 syndrome d'asperger (M) 2 TSA non spécifiés (M) 25 TD (M)	TSA 13.7+/-2.5 TD : 13.5 +/-2.2	Augmentation de la FA Insula gauche, faisceau arqué droit Corona radiata Radiation thalamique antérieure, IFOF, capsule interne postérieure, pédoncule cérébelleux moyens bilat. Diminution de la FA Pédoncule cérébelleux inférieur droit ; capsule interne postérieure gauche ; fx arqué pariétal
Weinstein et al, 2011	22 TSA 32 témoins	TSA : 3.2+/-1.1 TD : 3.4+/-1.3	Augmentation de la FA Fx. Arqué gauche ; genoux et corps du corps calleux ; cingulum bilatéraux
Shukla, Keehn, & Muller 2011	26 TSA (25M :1F) 24 témoins (23M :1F)	TSA : 12.8+/-0.6 TD : 13+/-0.6	Diminution de la FA ILF, IFOF, Fx arqué, cingulum, radiation thalamique antérieure, fx cortico-spinal forceps major corps calleux
Jou, Mateljevic et al., 2011	15 TSA (M) 8 témoins (M)	TSA : 10.9 +/- 3.7 TD : 11.5 +/- 2.6	Diminution de la FA IFOF bilat. Forceps minor corps calleux

Cheon et al., 2011	17 TSA sans DI 17 TD	TSA : 11+/- 2.1 TD : 10.2+/- 2	Diminution de la FA : radiation thalamique antérieure droite, fx unciné gauche
Ameis et al., 2011	19 TSA (16M:3F) 16 TD (8M:8F)	TSA : 12.4 +/- 3.1 TD : 12.3 +/- 3.6	Résultats juste sur les TSA <12, pas de résultats concernant la FA
Bode et al., 2011	27 TSA (20M:7F) 26 TD (17M : 5F)	TSA : 14.7+/-1.6 TD : 14.5+/-1.5	Augmentation de la FA IFOF droit et radiation optique
Kana, Libero, Hu, Deshpande & Colburn, 2014	8 TSA 13 TD	TSA : 21.1+/- 0.99 TD : 22.3+/-1.1	Diminution de la FA dans la SB et cortex temporal droit
Walker et al., 2012	39 TSA (28M:11F) 39 TD (26M:13F)	TSA : 4.6+/- 1.8 TD : 4.7 +/- 1.8	Diminution de la FA de manière diffuse dans la SB
Billeci et al., 2012	22 TSA 10 TD	TSA : 5.5 +/-2 TD :5.3+/-2.5	P<0.03 non corrigé Augmentation de la FA corps calleux cingulum, capsule interne, capsule externe

Tableau 3: Récapitulatif des études en IRM-DTI dans les TSA, ayant utilisé la méthode TBSS entre 2010 et 2012, d'après Ameis et Catani (24). Ne figurent dans ce tableau que les résultats obtenus par la méthode TBSS.

2.7 REVUE DE LITTÉRATURE SUR LA METHODE EYE-TRACKING

2.7.1 Brève histoire de l'eye-tracking

L'eye-tracking tel qu'on le connaît aujourd'hui est une technique relativement récente (Figure 2).

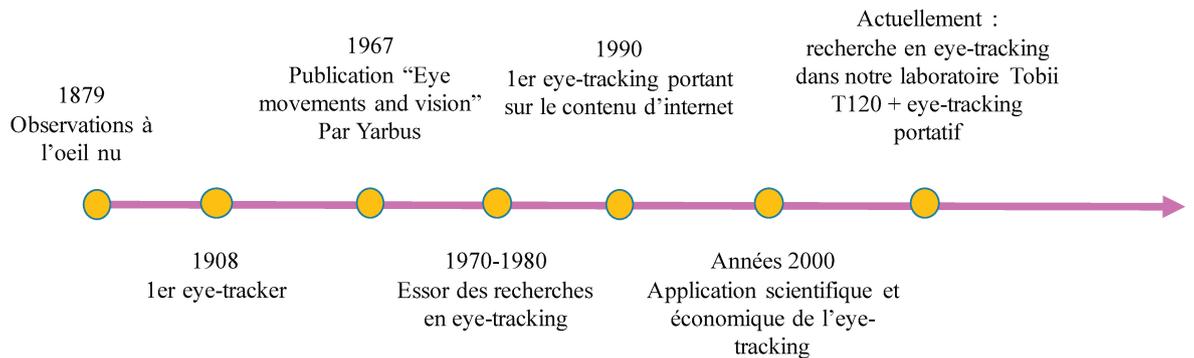


Figure 2: Frise chronologique de l'histoire de l'eye-tracking (à partir du document Eyesee (75))

L'idée et les premiers instruments pour mesurer la poursuite oculaire datent cependant de la fin du XIX^{ème} siècle et du début du XX^{ème} siècle. L'origine de l'eye-tracking date de 1879 lorsqu'un ophtalmologiste français, Louis Emile Javal, décrit pour la première fois, que les yeux d'un lecteur ne bougent pas de manière fluide à la lecture d'un texte mais que leur mouvement est fait de petits mouvements rapides que l'on nommera plus tard les saccades ainsi que de courtes pauses nommées fixations. Ces études étaient basées sur des observations à l'œil-nu, en l'absence de technologie plus avancée.

Par la suite, différents dispositifs d'eye-tracking ont été inventés. Le premier eye-tracker a été inventé par Edmund Huey, en 1908 qui a publié sa découverte dans l'ouvrage « The psychology and pedagogy of reading ». Il était alors nécessaire de placer un objet sur les globes oculaires afin de mesurer leurs mouvements. Cet examen n'était donc pas encore

comme aujourd'hui totalement non invasif et sans entrave pour le participant. Aussi, Delbarre en 1898 anesthésiait les globes oculaires en injectant une solution de cocaïne.

Les premiers dispositifs expérimentaux d'eye-tracking ont d'abord servi à l'étude des illusions visuelles et de la lecture. Diefendorf et Dodge en 1908, ont été les premiers à utiliser l'eye-tracking pour l'étude des mouvements oculaires dans la pathologie schizophrénique. Par la suite, Schott développe l'électro-oculographie dans les années 1920 (cité par Young et Sheena 1975). Entre les années 1930 et 1940, la méthode du reflet cornéen, grâce au reflet de rayons de lumière sur la cornée et à l'enregistrement de ce reflet sur un film (Figure 3), est utilisée pour étudier les mouvements oculaires lors de la visualisation d'images d'art visuel ou de propagandes, chez des individus sains. En 1937, Buswell, un psychologue de l'éducation, utilise cette méthode pour différencier la lecture orale de la lecture silencieuse.

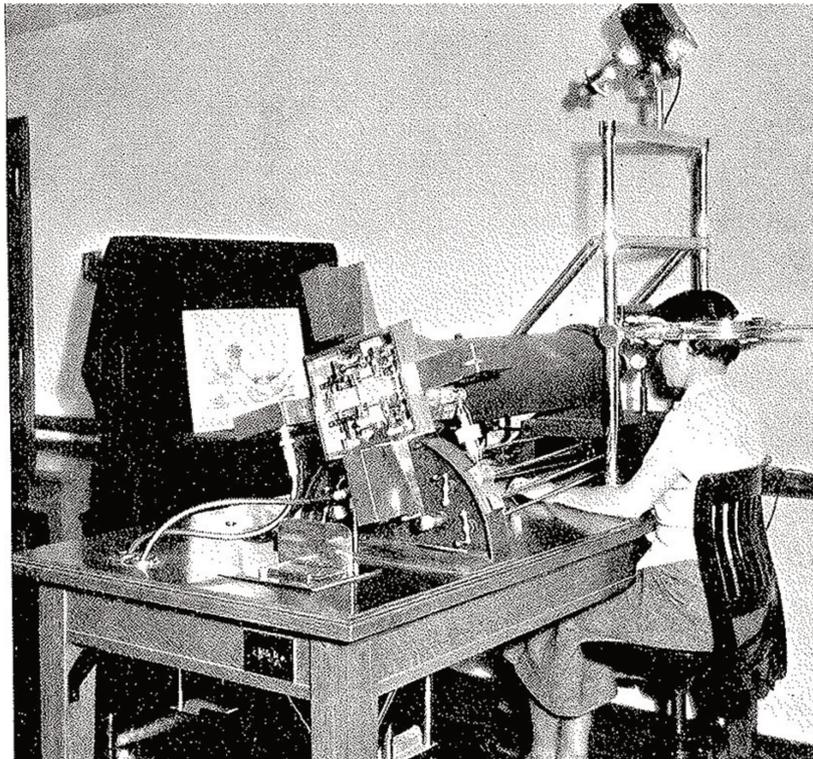


Figure 3: Appareil utilisé pour photographier les mouvements oculaires (75)

En 1945, Brandt utilise également cette technique pour étudier la poursuite oculaire chez des bons et mauvais élèves lors de la résolution de problèmes d’algèbre, de géométrie ou de géographie afin de donner des conseils aux enseignants. Dans les années 1950, Young et Sheena inventent une technique plus précise de mesure des mouvements oculaires en plaçant un dispositif de mesure au contact d’une lentille posée sur l’œil. C’est entre les années 1950 et 1960, que les mouvements oculaires et la dilatation pupillaire sont le plus largement étudiés dans le cadre de la révolution scientifique cognitive (Mackworth et Bruner 1970). Alfred Lukyanovich Yarbus, un psychologue russe a mené de nombreuses études en eye-tracking au cours de ces années (Figure 4). Ses résultats montrent que les mouvements et fixations des yeux d’un lecteur dépendent de son intérêt et de la tâche donnée. Par exemple, si des questions sont posées au lecteur sur des images présentées, ses yeux vont se focaliser sur les parties de l’image pertinente pour répondre aux questions posées. En 1967, il publie un ouvrage qui aura de l’influence, nommé « Eye movements and Vision ».

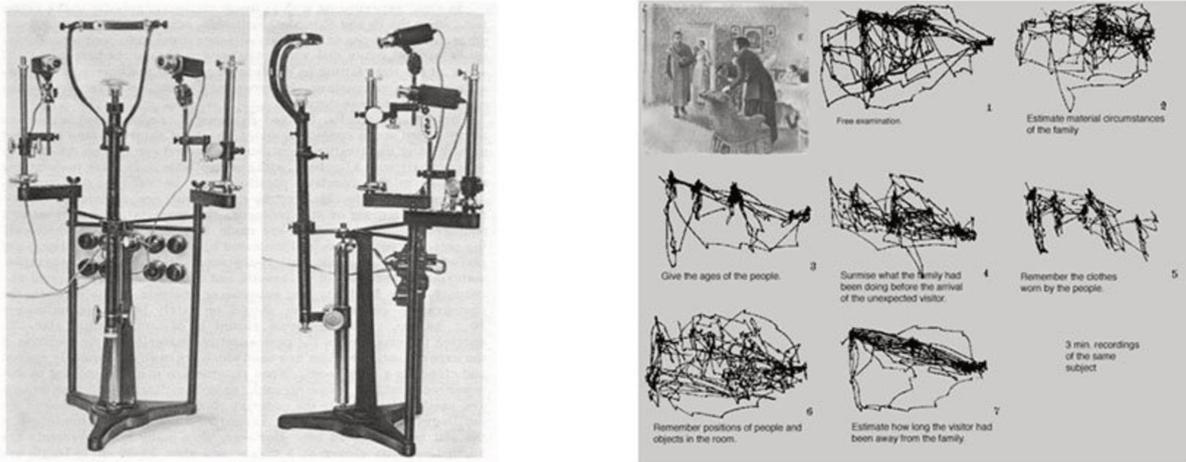


Figure 4: Eye-tracker et données issues de l’eye-tracker de Yarbus (75)

Un grand nombre de paradigmes de poursuite oculaire standardisés encore utilisés

aujourd'hui, ont commencé à être développés dans les années 1970 et 1980. À partir des années 1970, l'eye-tracking devient de moins en moins invasif, de plus en plus précis et capable de distinguer les mouvements de yeux des mouvements de la tête (Cornweert et Crane 1973). Dans le même temps, des théories en psychologie commencent à étudier les liens entre les données issues de l'eye-tracking et les processus cognitifs. Dans les années 1980, les progrès en informatique permettent de faire de l'eye-tracking en temps réel et d'utiliser l'interaction humain-ordinateur. À la fin des années 1990, de grandes entreprises de publicité commencent à utiliser l'eye-tracking pour évaluer l'impact et les réactions du contenu de leur site web (Figure 5 et Figure 6).



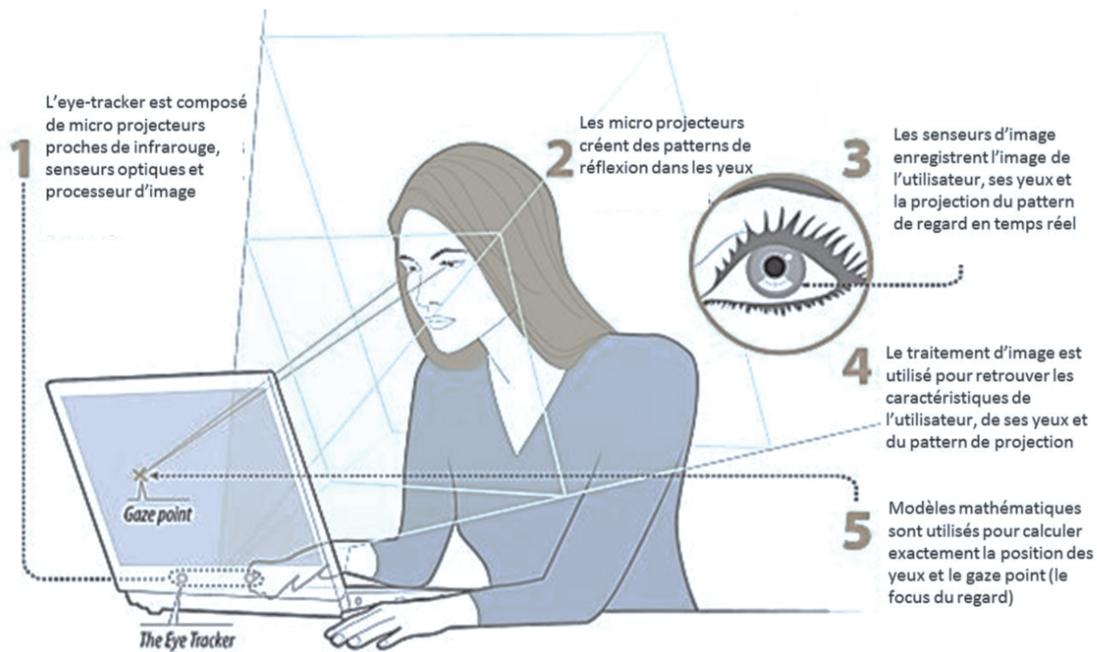
Figure 5: Un eye-tracker dans les années 1990 (75)



Figure 6: Un eye-trackeur portatif de nos jours (76)

La méthode de l'eye-tracking telle qu'on l'utilise aujourd'hui.

Les dispositifs d'eye-tracking généralement utilisés pour étudier les troubles de la perception sociale dans les TSA reposent sur la technique du reflet cornéen (Figure 7). Une lumière infrarouge est émise par le dispositif ce qui permet d'estimer la position du regard à partir du centre pupillaire et du reflet sur la cornée de cette lumière. L'image de l'œil, captée par des caméras est analysée jusqu'à plusieurs centaines de fois par seconde au moyen d'algorithmes de traitement de l'image. Cette méthode d'investigation de la position du regard est donc totalement non invasive. Elle s'adapte à tous les niveaux de développement quel que soit le niveau intellectuel ainsi qu'aux très jeunes enfants (77). Le développement récent de dispositifs faciles d'utilisation et fiables a d'ailleurs renforcé son utilisation auprès de ces populations (78). L'analyse des données repose sur l'identification des périodes au cours desquelles les yeux restent relativement stables, on parle alors de fixations, et des périodes de déplacement du regard entre deux fixations, on parlera alors de saccades (79).



Adaptation de schéma présenté sur le site de Tobii eye-trackers (<http://www.tobii.com/>)

Figure 7: Méthode de l'eye-tracking (80)

2.8 PRINCIPES DE L'IMAGERIE PAR RESONNANCE MAGNETIQUE DE DIFFUSION

Dans ce paragraphe, nous abordons les principes biophysiques de l'imagerie par résonance magnétique de diffusion et présentons le modèle mathématique du tenseur de diffusion. L'IRM de diffusion est une séquence IRM introduite par Le Bihan et al., en 1985. Venant compléter les séquences anatomiques plus classiques, cette séquence se base sur les propriétés biophysiques de diffusion des molécules d'eau dans un milieu. Elle permet ainsi d'appréhender de façon complètement non invasive, la microstructure de la substance blanche, reflet de la connectivité anatomique in vivo. La diffusion des molécules d'eau dépend en partie des caractéristiques du milieu dans lequel elles se déplacent. A l'inverse du liquide cérébro-spinal (LCS) et de la substance grise (SG), la substance blanche (SB) est

considérée comme un milieu anisotrope du fait de son fort niveau d'organisation spatiale. En effet, les axones structurés par un micro-squelette fait de microtubules et de neurofilaments sont délimités par une membrane axonale puis entourés d'une gaine de myéline et enfin regroupés en faisceaux organisant l'espace de la SB de manière fortement cohérente. La diffusion de l'eau ne s'y fait donc pas de manière aléatoire. En effet, dans la SB, les molécules d'eau sont contraintes par le milieu et diffusent de façon privilégiée le long des faisceaux d'axones qualifiant cette diffusion d'anisotrope.

L'acquisition d'une séquence pondérée en diffusion se fait en trois étapes principales, répétées dans différentes directions de l'espace : 1) la labélisation des molécules d'eau par un champ magnétique, selon un gradient dans une direction donnée appelée direction de gradient (cependant seront sondées successivement plusieurs directions dans l'espace en faisant varier l'orientation du gradient) ; 2) dans un second temps, un délai Δ est nécessaire pour laisser la possibilité aux molécules d'eau de diffuser ; 3) enfin une dé-labélisation des molécules d'eau par un champ magnétique inverse dans la direction d'étude initiale est appliquée. Les molécules d'eau ayant diffusé, se sont donc déplacées et ne sont ainsi pas dé-labélisées : on observe une perte de signal. Lorsque les molécules d'eau restent immobiles, le signal IRM n'est pas modifié par le gradient. L'acquisition utilise couramment une séquence en echo planar (EPI) permettant un temps d'acquisition très court. Cette séquence rapide est très sensible aux artefacts de susceptibilité magnétique liés aux interfaces contrastées de type air/os/cerveau où le champ magnétique est inhomogène. Néanmoins ce type de séquence rapide est nécessaire, la mesure du signal devant être répétée plusieurs fois, dans plusieurs directions de l'espace et ceci en un minimum de temps. Aussi l'IRM-DTI est particulièrement sensible aux mouvements du sujet lors de l'acquisition. Une fois la séquence acquise, les images pondérées en diffusion dans différentes directions sont utilisées pour reconstruire un

tenseur de diffusion en chaque point de l'image. Le modèle mathématique du tenseur (Diffusion Tensor Imaging, DTI) permet d'appréhender le degré d'anisotropie à l'échelle du voxel. Le tenseur modélise le processus de diffusion anisotrope par une ellipsoïde représentée mathématiquement par 3 vecteurs orthogonaux (Figure 8). Si la diffusion des molécules d'eau est isotrope comme dans le LCS, le modèle du tenseur est une sphère où les 3 vecteurs sont de longueurs identiques. En effet, la diffusion n'est pas orientée et se fait sans préférence dans les trois directions de l'espace. Au contraire, dans le cas de l'anisotropie, une ellipsoïde modélise l'existence d'une direction privilégiée de la diffusion ; un des vecteurs du tenseur « domine » par rapport aux 2 autres. Ce modèle appréhende donc indirectement le degré d'organisation du milieu. Plus la cohérence micro-architecturale de la SB est importante, plus le degré d'anisotropie est élevé et plus l'ellipsoïde s'allonge allant d'une sphère à un « cigare » allongé. A partir de ce modèle à 3 vecteurs, peuvent être dérivés des indices de diffusion telle la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité moyenne (MD), la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD). La FA est le paramètre le plus couramment étudié. Il varie entre 0 et 1 et représente la « directionnalité » de la diffusion au sein du voxel. Une FA à 1 indique que la diffusion se fait uniquement dans une seule direction et une FA à 0 indique que la diffusion se fait de manière égale dans toutes les directions. L'AD correspond à la longueur du vecteur principal; la RD à la diffusivité perpendiculaire au vecteur principal et la MD correspond à la moyenne des valeurs des 3 vecteurs.

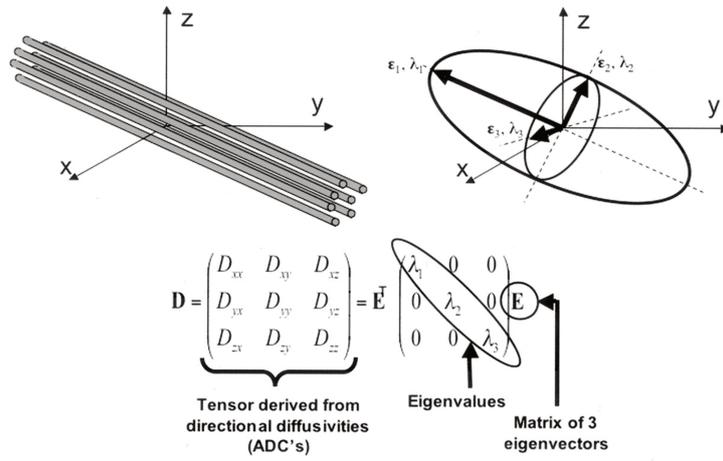


Figure 8: Organisation de la SB et modèle du tenseur de diffusion (tiré de (81)).

3 HYPOTHESES DE LA RECHERCHE

Avant de présenter chacun des articles qui regroupent les résultats de cette thèse, nous avons souhaité argumenter la pertinence de notre approche et de nos hypothèses dans le contexte actuel des connaissances concernant le phénotype comportemental de regard et la connectivité cérébrale structurelle dans l'autisme. Ainsi nous avons voulu souligner les lacunes et les questions en suspens par rapport aux connaissances scientifiques actuelles.

D'un point de vue général, la plupart des études en neuro-imagerie dans l'autisme concernent des personnes adultes avec TSA. Nous pouvons y voir un moyen de faciliter d'une part les démarches réglementaires et éthiques liées au recrutement et à l'inclusion des patients et d'autre part la passation même des protocoles, souvent complexes notamment en IRM fonctionnelle. Cependant, un consensus existe pour définir les TSA en tant que pathologie du neuro-développement d'apparition précoce. Néanmoins, pour des raisons déjà citées d'ordre pratique et de faisabilité, peu d'études en imagerie se focalisent sur les enfants et les adolescents. Or, l'approche dynamique est extrêmement importante dans la recherche sur l'autisme car il s'agit de l'étude d'« une cible en mouvement ». Ceci nous amène à réfléchir sur le fait que lorsque nous étudions une cohorte d'adultes avec TSA en neuroimagerie, nous observons en définitive la résultante ou l'impact de 20 à 30 années voire plus d'évolution du trouble, 20 à 30 années d'évolution du contexte environnemental mais aussi 20 à 30 années d'évolution en lien avec leurs capacités d'apprentissage et leurs mécanismes compensatoires liés à la plasticité cérébrale. Nous nous situons donc bien loin du cerveau « naïf » du nouveau-né. Ceci nous amène à penser que les études longitudinales pourraient constituer l'avenir des études en neuro-imagerie afin de pouvoir suivre la trajectoire développementale de chaque individu.

Un second point nous paraît important. Les TSA sont certes une famille de troubles très hétérogènes et chaque individu est bien entendu unique. Néanmoins nous soutenons qu'un point commun fort entre ces individus existe. En effet, force est de constater qu'à partir des descriptions de Leo Kanner et Hans Asperger jusqu'au DSM-5, ces individus aussi différents les uns des autres soient-ils, sont classés dans une même grande famille et ce jusqu'à récemment effacer dans la classification internationale la notion de catégorie, pour ne former qu'un continuum aux frontières poreuses. La question suivante se pose donc : obtient-on les mêmes résultats que nous étudions des enfants autistes avec déficience intellectuelle ou ceux dont le QI se situe dans la normale ? Les mécanismes cérébraux en jeu chez les enfants non verbaux sont-ils identiques à ceux qui ont acquis le langage ? Dans notre laboratoire, nous avons fait le choix de rechercher un substrat cérébral commun à l'ensemble de ce spectre qui partage indéniablement des caractéristiques communes dans le caractère social de leur difficulté. Nous avons donc dû adapter nos protocoles à cet objectif de recherche et aux enfants que nous étudions.

4 MATERIELS ET METHODES

4.1 INCLUSION DES SUJETS DANS LE PROTOCOLE

Les enfants avec TSA ont été recrutés, entre 2012 et 2016 : dans le service de génétique de l'hôpital Necker (Pr. Munnich et Dr. A. Philippe) et dans le Centre de Consultation Autisme de l'Hôpital Robert Debré (Dr. N. Chabane). Le principal critère d'inclusion est la présence d'un TSA avéré, selon les critères du DSM IV-R jusqu'en 2013 puis du DSM-5, et confirmé par l'autism diagnostic interview-R (ADI-R). Les critères d'exclusion sont toute pathologie neurologique, toute épilepsie ou étiologie somatique évidente à l'autisme. Dans le respect des aspects légaux et éthiques, les sujets ont été inclus dans le protocole après obtention du consentement éclairé et signé des parents. Après exclusion secondaire due à la qualité d'acquisition et à l'exploitabilité des données, un échantillon de 44 enfants avec TSA et 46 enfants témoins font l'objet de nos analyses pour l'étude en eye-tracking. Pour l'analyse associant IRM-DTI et eye-tracking, il s'agit d'un sous-échantillon du premier, incluant 28 enfants avec TSA et 25 enfants témoins, tous les enfants n'ayant pu faire à la fois l'eye-tracking et l'IRM-DTI. Ce projet a obtenu l'accord du comité de protection des personnes (CPP) de l'Hôpital Necker en novembre 2013 ainsi que la promotion de l'AP-HP.

4.2 METHODE DE TRACE DU REGARD : EYE-TRACKING ET PARADIGME D'ETUDE

a) Matériel utilisé

L'oculomètre utilisé est un Tobii T120 Eye Tracker. Il utilise la technique du reflet cornéen via un émetteur infrarouge et un détecteur optique qui capte le reflet infrarouge de la pupille des deux yeux simultanément. La position du regard est enregistrée en temps réel à une

cadence d'échantillonnage de 120 Hz et avec une précision de 0,5°. L'oculomètre est intégré à un écran LCD de 17 pouces TFT d'une résolution de 1280x1024 pixels. Pour le participant, ce dispositif est totalement non invasif. L'enfant est assis devant un écran sans appareillage ni entraves dans ses mouvements. L'oculomètre est relié à un ordinateur. Les opérations d'élaboration du paradigme en amont, puis de calibration, d'acquisition et de visualisation des données sont assurées par le logiciel Tobii Studio™ Analysis Software.

b) Stimuli et passation du protocole

Nous avons utilisé différents stimuli (Figure 9): cinq extraits différents d'un film commercial pour enfants, figurant des scènes sociales entre personnages humains réels (film : « Le Petit Nicolas ») et cinq extraits différents de dessins animés portant également sur des situations sociales mais avec des personnages animés fictifs (dessins animés : « Le Petit Nicolas »). S'ajoutent à ces extraits, deux séquences contrôles portant sur une situation non-sociale issue du film « Le ballon rouge » où l'extrait correspond à un ballon rouge se déplaçant dans le ciel sans aucun personnage humain ou fictif visible.

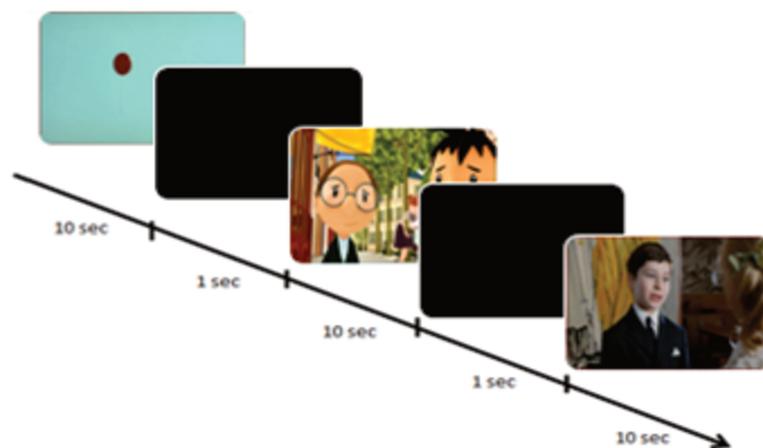


Figure 9 : Schéma de passation du protocole de l'eye-tracking tiré des travaux au sein du laboratoire U1000.

Chaque extrait a exactement la même durée (10 secondes) et est séparé du précédent par un écran noir. Le temps de chaque extrait est relativement court, l'objectif étant de capter le regard automatique et spontané des sujets. L'ordre de présentation des extraits a été distribué de façon randomisée. Néanmoins cet ordre est identique pour tous les enfants. L'étude se déroule dans une salle faiblement éclairée et calme. Les participants sont assis face à l'écran à environ 60cm en présence ou non de leurs parents, au choix. Une phase de calibration en cinq points est effectuée avant chaque enregistrement. Une fois la calibration validée, et quand le participant est prêt, le protocole est lancé. L'expérimentateur explique au préalable au sujet qu'il va voir des films et des dessins animés et lui demande de simplement les regarder. La seule recommandation donnée à l'enfant est d'essayer de ne pas trop bouger la tête et de ne pas parler.

c) Traitement des données

Aires d'intérêt : Dans chaque vidéo, des aires d'intérêt (AOIs) ont été définies au préalable. Dans les scènes sociales, les AOIs correspondent aux régions des yeux, de la bouche, du visage et tout ce qui se trouve hors du visage désigné comme « région non sociale » ou « hors-AOI ». Concernant la scène contrôle, l'AOI est l'objet présenté : le ballon et son fil.

Deux variables issues du logiciel Tobii ont été analysées :

- Nombre de fixations par AOI (variable discrète de comptage) : FC (fixation count)
- Durée de fixation : temps passé dans une même AOI exprimé en % du temps individuel total de visualisation (variable continue) : % VD (visit duration) Pour chaque enregistrement, un indice de qualité exprimé en % est indiqué par le logiciel. Tous les enregistrements ayant un indice inférieur à 50% ont été exclus d'emblée.

Pour les autres, chaque enregistrement a été révisé pour vérifier leur qualité.

4.3 ACQUISITIONS DES IMAGES EN IRM-DTI

Les images en IRM de diffusion ont été obtenues par la méthode d'IRM-DTI grâce à un imageur GE signa 1,5 Tesla, dans le service de radiologie pédiatrique de l'hôpital Necker-Enfants-Malades (Pr N. Boddaert). La séquence de diffusion était une séquence échoplanar avec simple écho de spin, à laquelle des gradients de diffusion ont été ajoutés de part et d'autre de l'impulsion de radiofréquence (echo-time, TE=70ms; repetition time, TR=8800 ms; voxel $2 \times 1.8 \times 1.8 \text{ mm}^3$; $b=1500 \text{ s/mm}^2$; 40 directions). Nous avons appliqué des gradients de diffusion dans 40 directions de l'espace, plus une image de référence où $b = 0 \text{ s/mm}^2$. Par ailleurs, des séquences cliniques ont été acquises (T2, FLAIR ...). Douze participants avec TSA, essentiellement les plus jeunes, ont été prémédiqués pour la passation de l'IRM avec du pentobarbital voie rectale 7,5 mg/kg. Le type d'imagerie que nous étudions est structurel et nous faisons l'hypothèse que la prémédication n'affecte pas les indices de diffusion analysés. L'ensemble du prétraitement, traitement et des analyses statistiques sur les images a été effectué grâce au logiciel FSL (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>) qui utilise pour partie l'approche Tract-Based-Spatial-Statistics, spécifiquement dédiée à l'imagerie de diffusion.

4.4 PROCEDURE DE TRAITEMENT DES IMAGES

En premier lieu, pour être traitées par le logiciel FSL, les images nécessitent une conversion des fichiers DICOM (.dcm) en fichiers NIFTI (.nii). Nous avons ensuite réalisé un contrôle qualité visuel sur les images natives 4D pondérées en diffusion afin de détecter d'éventuel artéfacts et mouvements excessifs du sujet. Ce contrôle a été vérifié par un ingénieur de notre équipe (H. Lemaitre), expert en analyse et traitement d'imagerie cérébrale. Une première

étape permet de corriger à la fois les mouvements de tête du sujet lors de l'acquisition des images et les artéfacts liés aux courants de Foucault. Pour ce faire, les images pondérées en diffusion d'un même sujet sont alignées entre elles par un recalage linéaire sur l'image de référence du sujet. Pour les images ayant subi des transformations par le recalage, l'orientation des gradients a été ajustée pour correspondre aux images recalées. Ensuite, le cerveau est extrait des autres tissus (e.g. boîte crânienne, méninges) afin de calculer les tenseurs uniquement dans les tissus cérébraux. A l'issue du recalage affine et de la « brain extraction », les tenseurs de diffusion sont estimés en chaque voxel. La diffusion des molécules d'eau est modélisée par un tenseur, ensemble de 3 vecteurs orthogonaux selon les 3 directions x, y et z (cf paragraphe 2.4). Finalement, plusieurs mesures sont dérivées de ces tenseurs ; elles sont davantage interprétables en clinique comme la fraction d'anisotropie (FA), la diffusivité moyenne (MD), la diffusivité axiale (AD) et la diffusivité radiale (RD).

En résumé, le prétraitement des images est un traitement de « 1^{er} niveau » qui reste dans l'espace individuel du sujet avec : 1) Correction des mouvements de la tête et des artéfacts liés aux courants de Foucault ; 2) « Extraction du cerveau » hors de la boîte crânienne et des autres tissus ; 3) Calcul des tenseurs en chaque voxel.

Le résultat principal de cette étape est l'obtention d'une carte de FA pour chacun des sujets. La Tract-Based Spatial Statistics (TBSS, (25)) est une approche dédiée spécifiquement à l'analyse des données d'imagerie de diffusion. Cette méthode d'analyse permet la comparaison inter-sujet des « cartes de FA » obtenues précédemment. Comme dans beaucoup d'autres modalités d'imagerie cérébrale en recherche, une normalisation spatiale des cartes de FA est nécessaire afin de placer les sujets dans un espace commun. Elle est faite grâce à un recalage non linéaire sur une image moyenne de FA dans l'espace du Montreal

Neurology Institute (MNI). Ne partant pas d'hypothèse a priori, TBSS se situe dans la lignée des approches voxel à voxel cerveau entier mais se base cependant sur la construction d'un « squelette » de FA. Les voxels de ce squelette de FA sont localisés principalement au centre des faisceaux de SB supposés plus invariants d'un sujet à l'autre. Ceci réduit l'information du signal mais permet en revanche un recalage plus précis entre les sujets, évitant les erreurs éventuelles dues à de trop grandes variabilités anatomiques inter-individuelles, notamment aux interfaces SG/SB. Le squelette de FA est obtenu à partir de l'image moyenne de FA de tous les sujets auquel un seuil de FA à 0,3 a été appliqué afin d'éliminer les voxels de trop faible anisotropie qui pourraient ne pas correspondre à de la SB. Puis, un squelette individuel propre à chaque sujet est produit par projection de l'image de FA du sujet sur le squelette moyen de FA. En effet, le squelette individuel est le résultat de la projection, pour chaque voxel du squelette moyen de la valeur maximale de FA propre à chaque sujet, recherchée dans l'image de FA du sujet perpendiculairement et à 360° autour de l'axe du squelette dans les voxels voisins. Les objectifs de l'approche TBSS sont de gagner en sensibilité, en objectivité et en reproductibilité par rapport aux approches voxel à voxel classiques. En résumé : TBSS correspond à un traitement de « second niveau » où les images sont placées dans un espace commun : 1) Recalage non linéaire dans un espace standard du MNI grâce à un template de FA FMRIB58 avec une résolution finale de 1x1x1 mm ; 2) Création d'une image moyenne et d'un squelette moyen de FA commun à tous les sujets ; 3) Projection des cartes de FA propres à chaque sujet sur le squelette moyen de FA représentant le centre des faisceaux de SB a priori invariant d'un sujet à l'autre. Ce sont ces derniers squelettes qui feront l'objet des analyses statistiques. (Voir Annexe)

Notons ici que suite à la passation de l'IRM, la symptomatologie de tous les enfants avec TSA a été réévaluée au sein de notre équipe par la passation de l'échelle ADI-R auprès des

parents.

4.5 ANALYSES STATISTIQUES

- CONCERNANT L' EYE-TRACKING : DONNEES COMPORTEMENTALES

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel libre R (R core Team 2015) à l'aide de tests t et confirmé par des modèles linéaires. Pour les comparaisons entre TSA et témoins, la variable dépendante était le nombre de fixations ou le pourcentage de temps passé dans une région. L'âge, le sexe et le QI pouvaient être ajoutés en variables de non-intérêt dans le modèle linéaire. L'interaction entre groupe et âge a également été testée dans ce modèle. Nous avons ainsi recherché à la fois des différences entre les groupes mais aussi des corrélations des performances en eye-tracking avec l'âge. Pour le groupe d'enfants avec TSA uniquement, une régression linéaire a permis d'étudier le lien entre le score de sévérité de l'autisme issu de ADI-R avec les performances en eye-tracking.

- CONCERNANT L'IRM-DTI : DONNEES D'IMAGERIE

Les analyses voxel à voxel de la FA ont été effectuées au sein du logiciel FSL à l'aide de modèles linéaires. Nous avons effectué des comparaisons de groupes avec l'âge en variable de non-intérêt mais également des régressions linéaires avec le nombre de fixations dans chaque aire d'intérêt. La variable FA ne suivant pas une loi normale, nous avons appliqué une méthode de permutations. Cinq mille permutations ont été effectuées pour chaque test et les résultats sont présentés selon le TFCE (threshold-free cluster enhancement) avec ou sans correction pour les comparaisons multiples à un seuil de significativité de 5%. Il est à noter que nous ne prendrons pas en compte les résultats concernant le cervelet, les résultats étant peu fiables pour cette région du fait que de nombreuses images IRM natives ont été tronquées

à ce niveau lors de l'acquisition.

5 RESULTATS

5.1 STATISTIQUES DESCRIPTIVES DES POPULATIONS D'ETUDE

Concernant l'analyse uniquement en eye-tracking, il n'existe pas de différence significative pour l'âge entre TSA et témoins ($p = 0,14$). Les statistiques descriptives de l'échantillon étudié à la fois en imagerie et en eye-tracking sont décrites dans le Tableau 4. Pour l'IRM-DTI, il existe une différence significative d'âge ($p = 0,04$) entre les enfants avec TSA (âge : 8,4 +/- 4 ans) et les témoins (âge : 10,4 +/- 3 ans). Ceci s'explique par la difficulté d'inclusion des enfants témoins en bas âge et l'impossibilité de pratiquer une prémédication chez ces derniers pour la passation de l'IRM.

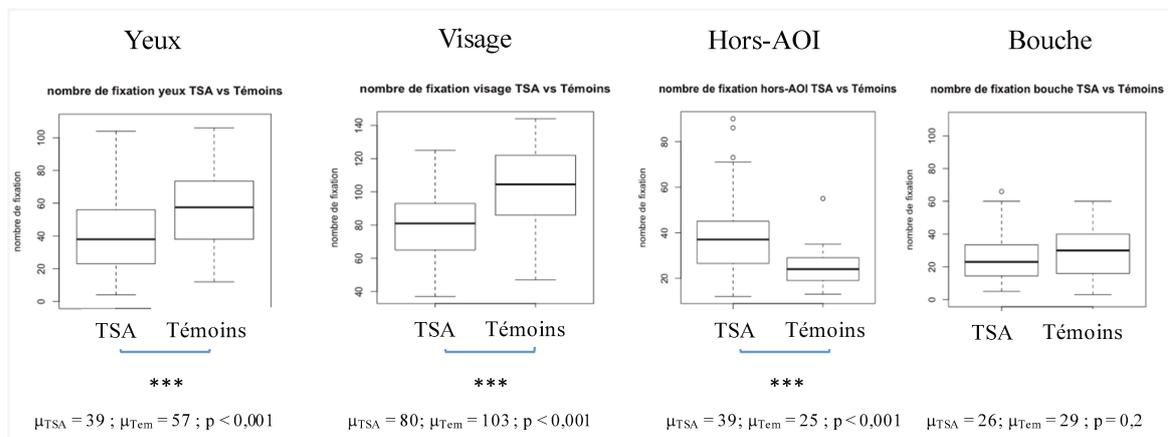
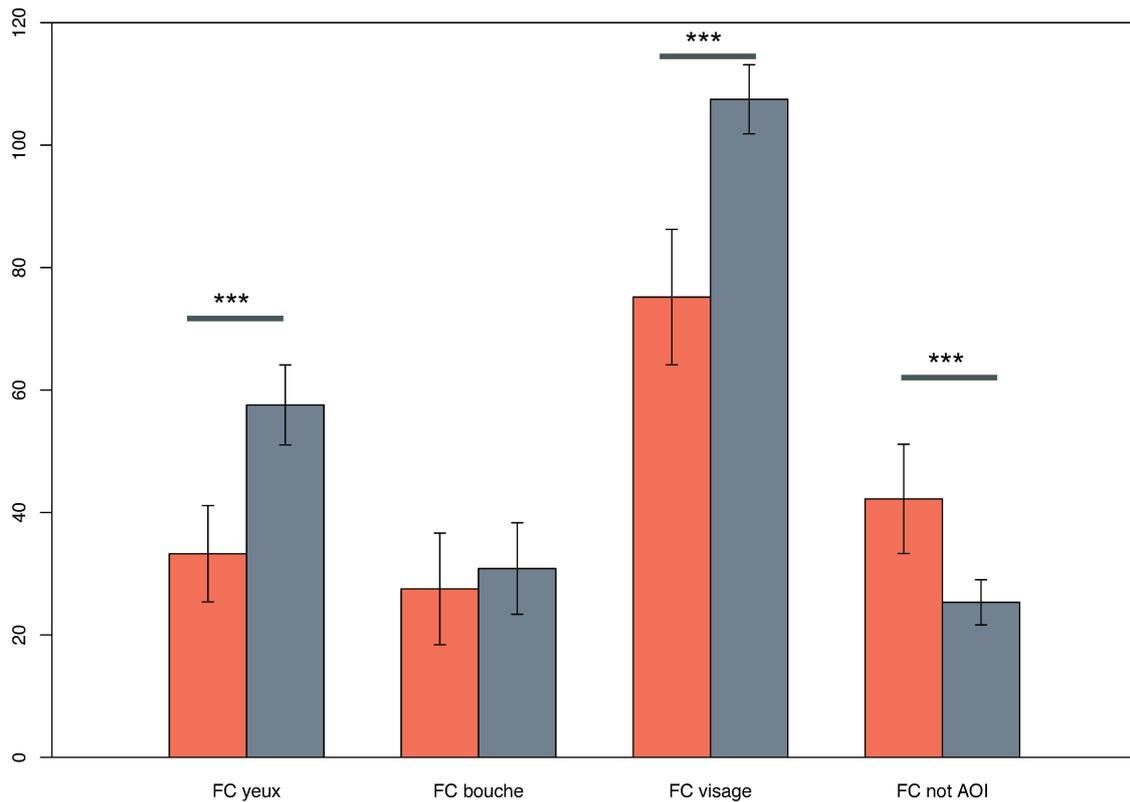
	TSA ($n = 28$)					Témoins ($n = 25$)					χ_2	p
Sexe ratio M : F	3.7 : 1 (22/6)					1.8 : 1 (16/9)					0.76	0.4
verbaux/non verbaux	19:9					25:0						
	moyenne	s.d	Min	max	DM	Moyenne	s.d	min	max	DM		
Âge	8.4	4	2,3	16	0	10.4	3	6	17.4	0		0,04
QI	92.5		40	140	6	112.2		89	140	4		0.01
ADI-R total	43.6		23	64	3	-	-	-	-	-		
ADI-RB	25		14	37	3	-	-	-	-	-		
ADI-RCV	17.9		8	25	11	-	-	-	-	-		
ADI-RCNV	11.6		4	17	3	-	-	-	-	-		
ADI-RD	6.2		1	13	3	-	-	-	-	-		

Tableau 4: Statistiques descriptive des populations d'études pour les analyses concernant l'imagerie en IRM-DTI et l'eye-tracking

5.2 RESULTATS DES DONNEES EN EYE-TRACKING

5.2.1 COMPARAISON DES PARAMETRES EN EYE-TRACKING ENTRE TSA ET TEMOINS

Pour les films : Chez les enfants avec TSA, une diminution significative du nombre de fixations dans les yeux ($F_{4, 85} = 13,4, p = 0.0004$) et dans les visages ($F_{4, 85} = 24,6, p = 3,5e-06$) a été observée par rapport aux enfants témoins, tandis qu'aucune différence significative n'a été montrée pour la région de la bouche ($F_{4, 85} = 1,36, p = 0.2$). Parallèlement, une augmentation significative du nombre de fixations dans les régions non-sociales ($F_{4,85} = 35,2 p = 6,3e-08$) a été mise en évidence chez les enfants avec TSA par rapports aux enfants témoins (Figure 10). Nous trouvons des résultats similaires pour le % de temps de visualisation dans chaque AOI (Tableau 5).



*** : $p < 0.001$

Figure 10 : Différence du nombre de fixations entre les enfants avec TSA et les enfants témoins pour chaque AOI (yeux, bouche, visage, hors AOI) dans les films

film	FC			% VD		
	TSA	témoins	p	TSA	témoins	p
Visage	80	103	<0,001	76,3	89,7	<0,001
Yeux	39	57	<0,001	35,2	45,9	0,02
Bouche	26	29	0,2	24,1	26	0,6
Hors AOI	39	25	<0,001	23,6	10,3	<0,001
Ballon	28	27	0,6	68,3	71,4	0,3

Tableau 5 : Récapitulatif des valeurs et différences de nombre de fixations (FC) et de % de temps passé (%VD) dans chaque AOI (Visage, Yeux, Bouche, Hors AOI, Ballon)

Pour les dessins animés : des différences allant dans le sens de celles obtenues pour les films entre les TSA et les témoins sont retrouvées ; c'est à dire d'une part significativement plus de regards vers les visages et les yeux chez les enfants témoins et d'autre part significativement plus de regards vers les régions hors-AOI chez les enfants avec TSA. (Voir Annexe 2)

Scène contrôle du ballon : le nombre de fixations dans le ballon chez les enfants avec TSA est identique aux témoins ($F_{4,85} = 0,2$, $p = 0,6$). Le % de temps de visualisation du ballon chez les enfants avec TSA est identique aux témoins ($F_{4,85} = 1,01$, $p = 0,3$). Les stimuli non sociaux sont donc perçus de manière identique chez les enfants avec TSA et les enfants témoins. Tableau 5.

5.2.2 DISTRIBUTION DU NOMBRE DE FIXATIONS DANS LES YEUX DANS LA POPULATION D'ENFANTS TEMOINS

Si nous étudions uniquement la population d'enfants témoins, nous observons qu'il existe une grande variabilité inter-individuelle dans le nombre de fixations dans les yeux. Nous trouvons que le nombre de fixations dans les yeux suit une distribution normale dans la population d'enfants témoins (Figure 11, Shapiro-Wilk normality test : $W = 0.95825$, $p\text{-value} = 0.3807$). Cet élément de normalité constitue un argument supplémentaire pour considérer le nombre de

fixations dans les yeux comme une variable comportementale objective proche d'un biomarqueur. En effet, il suit une loi normale dans la population comme bon nombre de variables biologiques (ex : glycémie).

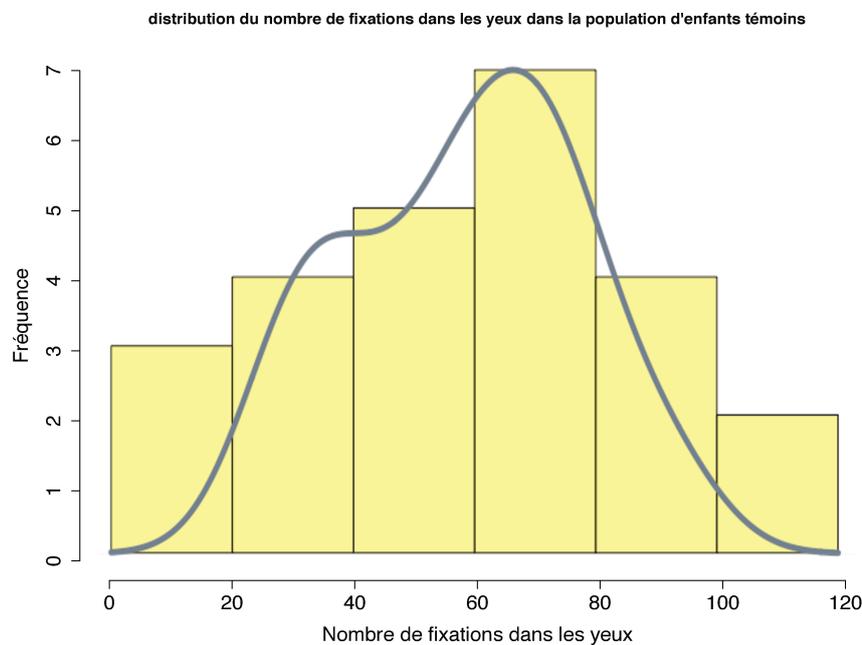


Figure 11 : Distribution du nombre de fixations dans les yeux dans la population d'enfants témoins

5.2.3 DISTRIBUTION DU NOMBRE DE FIXATIONS DANS LES YEUX DANS LA POPULATION D'ENFANTS AVEC TSA ET CORRELATION AVEC L'ADI

Si nous étudions uniquement la population d'enfants avec TSA, nous observons qu'il existe là aussi une grande variabilité inter-individuelle dans le nombre de fixations dans les yeux. Nous trouvons que le nombre de fixations dans les yeux suit une distribution normale dans la population d'enfants avec TSA (Figure 12, Shapiro-Wilk normality test : $W = 0.94114$, $p\text{-value} = 0.1182$).

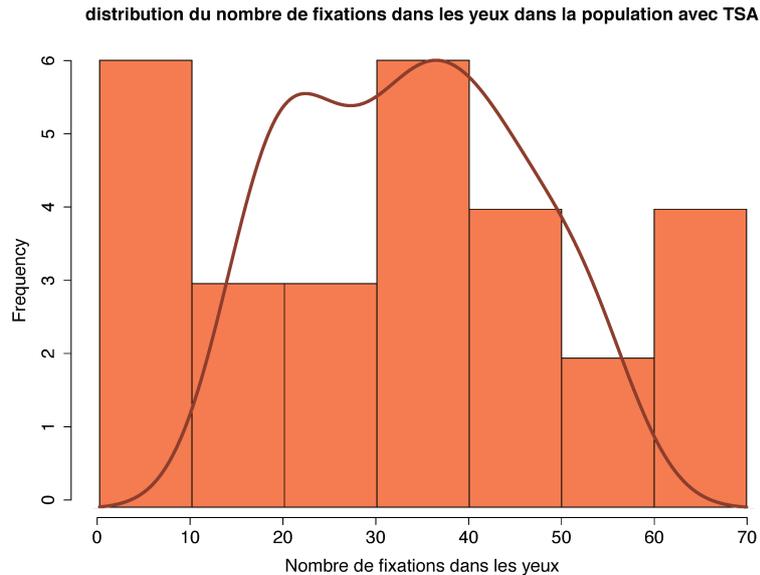


Figure 12 : Distribution du nombre de fixations dans les yeux dans la population d'enfants avec TSA

Si on recherche des corrélations avec l'ADI-R total et ses sous-scores, indicateurs subjectifs de la sévérité de l'autisme, on obtient une corrélation significative négative entre le nombre de fixations dans les yeux et le sous-score B mesurant la sévérité du déficit dans les interactions sociales (test de corrélation de Pearson, $r = -0.45$, $p = 0.02$, Figure 13). C'est à dire que plus un enfant a des interactions sociales perturbées (sous-score à l'ADI-R B élevé), moins il regarde dans les yeux. Cette corrélation permet d'établir le lien entre capacités sociales et comportement de regard vers les yeux dans la population d'enfants avec TSA.

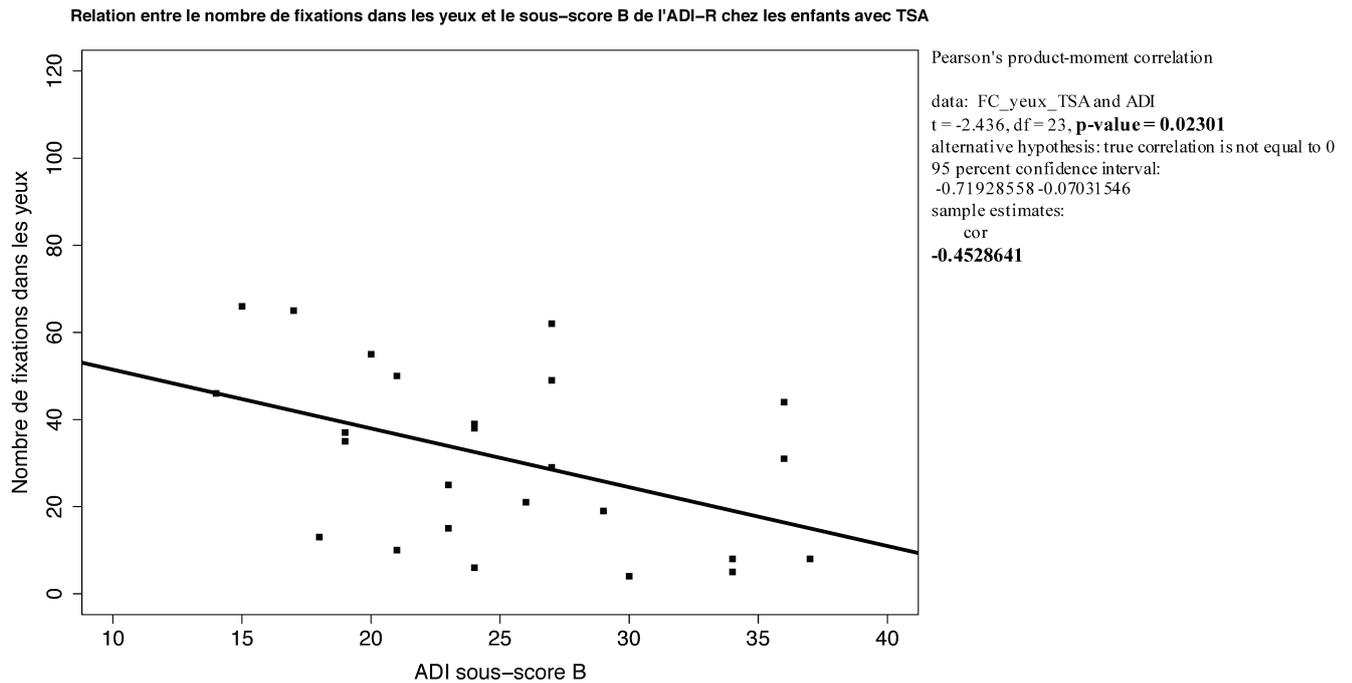


Figure 13 : Corrélation entre le nombre de fixations dans les yeux et le sous-score B de l'ADI-R chez les enfants avec TSA

En Annexe n°2 : RESULTATS COMPLEMENTAIRES EN EYE-TRACKING, des résultats qui ne sont pas indispensables à la compréhension de la thèse étudiée sont fournis. Nous présentons des compléments d'informations concernant principalement les mêmes données mais issues des dessins animés. Nous recherchons des corrélations entre les variables d'eye-tracking obtenues dans les films et celles obtenues dans les dessins animés.

5.2.4 Un effet de l'âge sur les performances en « eye-tracking »

Nous avons recherché l'influence de l'âge sur les variables en eye-tracking. Chez les enfants avec TSA, une corrélation significative positive du temps de visualisation dans la région des visages et des yeux avec l'âge est observée.

Plus un enfant avec TSA (Figure 14, en rouge) est âgé, plus le temps passé dans la région du visage est important et plus le temps passé dans les régions « non socialement pertinentes » est réduit (hors-AOI). Chez les témoins (Figure 14, en bleu), l'âge n'a pas d'influence sur le temps passé dans les visages ou hors-AOI. D'emblée les enfants témoins semblent regarder les visages de manière « optimale » (> 80% du temps de visualisation) alors que les enfants avec TSA ont une marge de progression plus importante et rattrapent le score des enfants témoins vers l'âge de 15-16 ans (Figure 14).

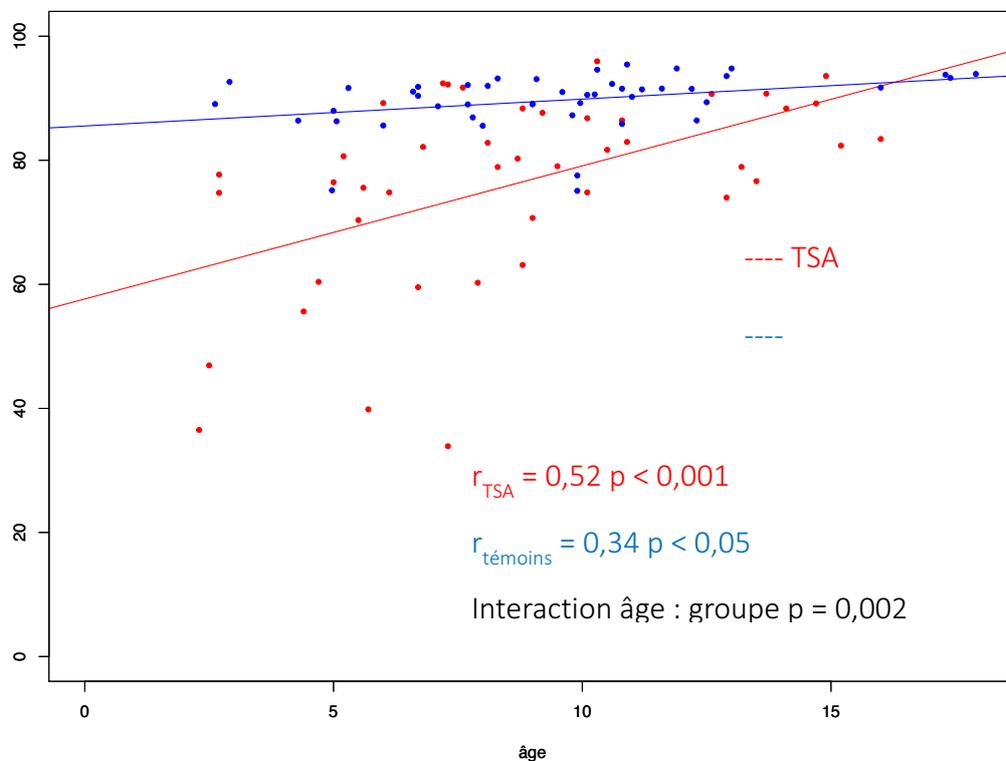


Figure 14 : % de temps passé dans le visage en fonction de l'âge

5.3 RESULTATS DES DONNEES D'IRM-DTI

5.3.1 COMPARAISON DE LA FRACTION D'ANISOTROPIE : TSA VS TEMOINS

Nous trouvons en tenant compte de l'âge, du sexe et du QI, des différences significatives de FA entre les enfants avec TSA et les enfants témoins ($p < 0,05$ corrigé) dans les zones présentées (Figure 15 et Figure 16).

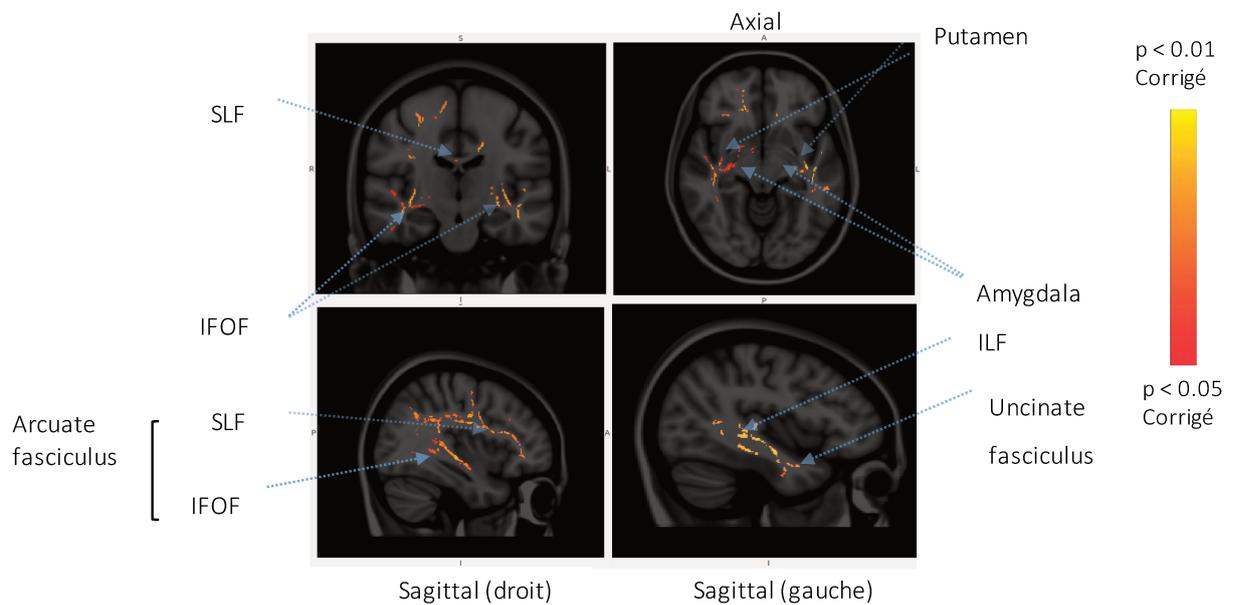


Figure 15 : Différences de FA entre les enfants avec TSA et les enfants témoins, avec l'âge en covariable. Les clusters où la FA est significativement différente entre les deux groupes sont indiqués par l'échelle de couleur rouge orangé ($p < 0.05$)

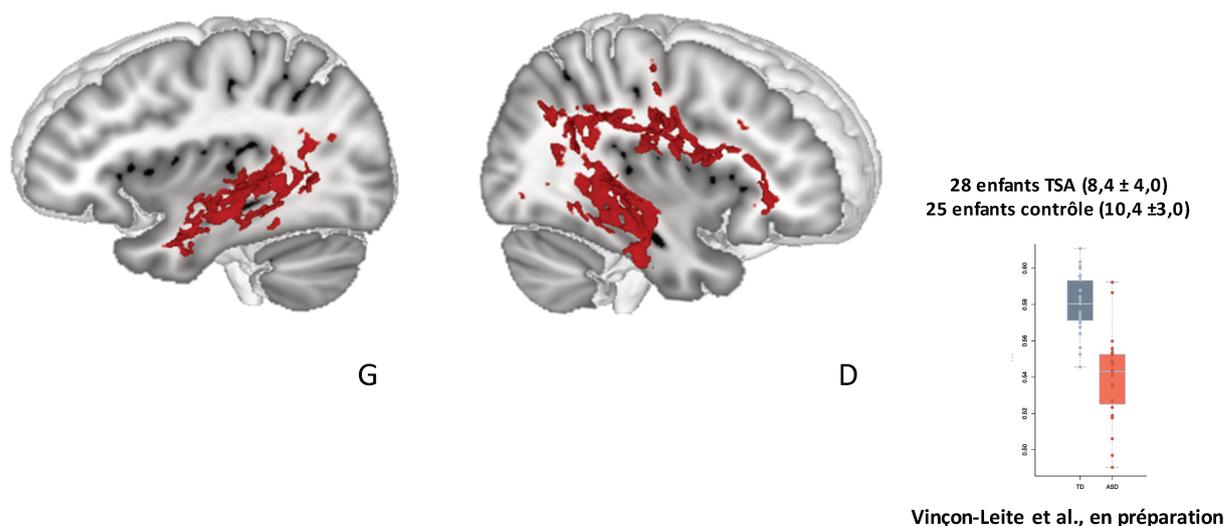


Figure 16 : Zones de SB différentes entre les enfants avec TSA et les témoins ($FA_{\text{tem}} > FA_{\text{TSA}}$)

Chez les enfants témoins, la FA est significativement plus élevée que chez les enfants avec TSA dans les faisceaux de substance blanche notamment ceux du circuit fronto-temporal. Ces différences se situent plus précisément dans le faisceau arqué (composé des faisceaux longitudinaux inférieur et supérieur (SLF et ILF)), dans le faisceau fronto-occipital inférieur (IFOF) et dans le faisceau unciné (Figure 5). Ces différences sont globalement bilatérales sauf pour le faisceau longitudinal supérieur à gauche. Pour les structures internes, la FA des faisceaux aboutissant à l'amygdale et au putamen est statistiquement plus élevée chez les témoins que chez les enfants avec TSA. Quelles que soient les régions qui diffèrent entre TSA et témoins, la FA est toujours plus élevée chez les témoins.

5.3.2 CORRELATION ENTRE PARAMETRES EN EYE-TRACKING ET FA

Nous retrouvons une corrélation positive significative entre la FA et le nombre de fixations dans les yeux chez les enfants témoins et chez les enfants TSA mais pas exactement dans les

mêmes régions cérébrales. Plus le nombre de fixations dans les yeux est élevé, plus la FA est élevée à la fois chez les enfants témoins et chez les enfants avec TSA ($p < 0,05$ corrigé) dans certaines régions présentées dans la Figure 17. Chez les témoins, les enfants qui regardent plus vers les yeux, sont ceux dont la FA plus élevée uniquement dans la partie postérieure du faisceau arqué au niveau du STS postérieur ($p < 0.05$ corrigé, Figure 17). Chez les enfants avec TSA, ceux qui regardent plus vers les yeux, sont ceux dont la FA est plus élevée dans l'ensemble du faisceau arqué ($p < 0.05$ corrigé, Figure 17).

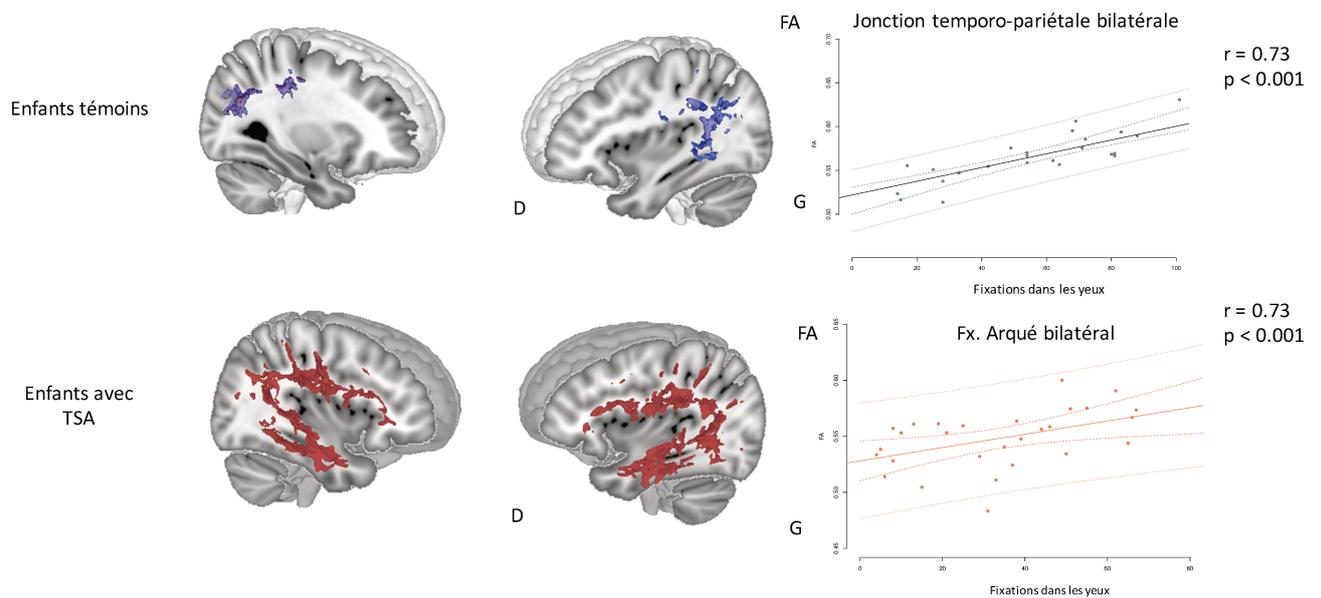


Figure 17 : Corrélation FA et nombre de fixations dans les yeux chez les enfants témoins et chez les enfants avec TSA

Par ailleurs, on observe une interaction significative dans le modèle $FA \sim$ nombre de fixations dans les yeux entre les enfants avec TSA et les enfants témoins. C'est à dire que plus les enfants avec TSA regardent dans les yeux, plus la FA au niveau du pôle temporal et du SLF (vert) est élevée, alors qu'elle semble ne pas varier chez les témoins en fonction de leurs fixations dans les yeux (interaction à $p < 0,05$ non corrigé). Ces dernières régions sont donc

différentes entre TSA et témoins (Figure 18) en termes de lien entre la FA et le nombre de fixations dans les yeux.

Enfants TSA versus enfants témoins

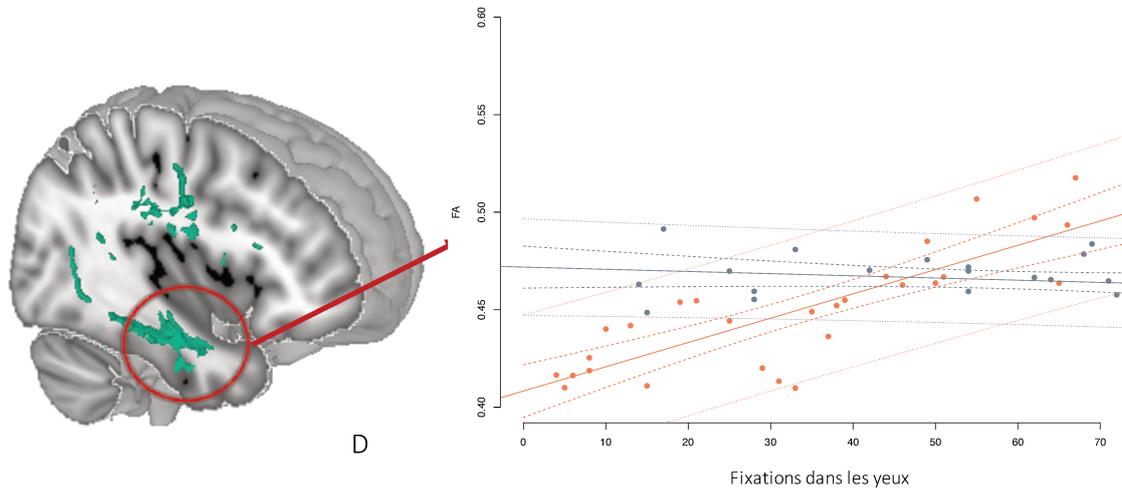


Figure 18 : Corrélation différente entre les enfants avec TSA et les enfants témoins pour la FA et le nombre de fixations dans les yeux

Enfin, dans cette région suscitée du pôle temporal droit, on observe que la sévérité de l'autisme semble liée à la FA de cette région avec une corrélation négative entre cette FA et le sous-score B de l'ADI-R (Figure 19) (p -value < 0.05 et $r = -0.43$, test de corrélation de Pearson). Plus un enfant avec TSA présente de difficultés dans les interactions sociales (repérées par le sous-score B), plus la FA dans le STS antérieur est faible. Aucune corrélation avec l'ADI-R n'est obtenue en prenant la FA du STS postérieur.

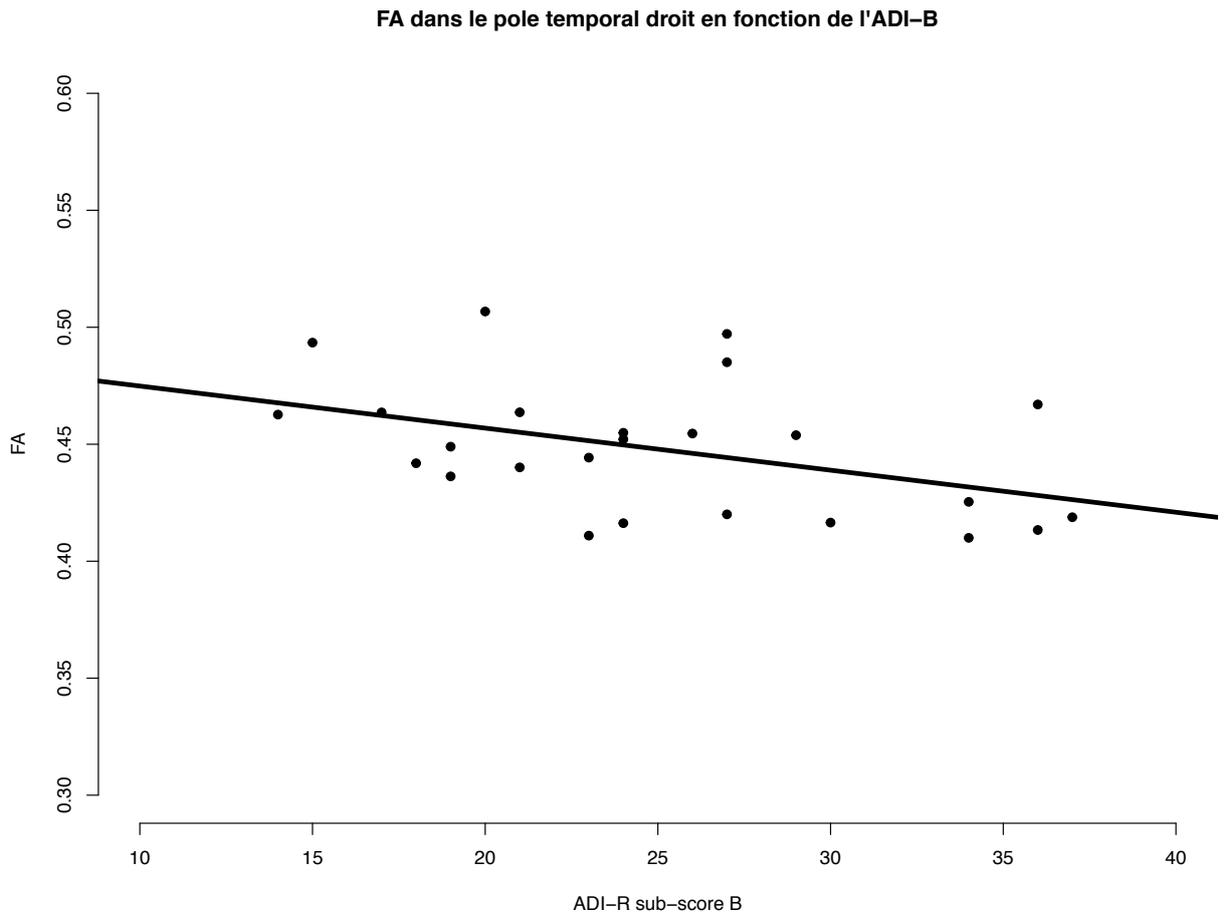


Figure 19 : FA dans le cluster comprenant le pole temporal droit en fonction du sous-score B à l'ADI-R ($p < 0.05$, $r = -0.43$).

6 DISCUSSION ET CONCLUSION

Concernant les résultats en eye-tracking, cette étude a permis de confirmer dans notre population d'enfants et d'adolescents, le pattern de regard atypique des enfants avec TSA. En accord avec les études précédemment publiées, nous avons observé une diminution significative du regard dans la région des yeux et du visage des personnages et un regard significativement plus important dans les régions non socialement pertinentes, comparativement aux enfants témoins. Nous avons observé cette diminution du regard vers les yeux et les visages que ce soit en termes de nombre de fixations (FC) ou de temps passé dans chacune de ces AOIs (%VD). Cette différence entre les deux groupes est largement significative et vient confirmer que ce pattern de regard pourrait constituer une signature comportementale mesurable objectivement de la symptomatologie autistique.

Malgré cette différence significative nette entre les deux groupes concernant le pattern de regard, nous avons pu observer qu'il existe néanmoins une très grande variabilité du regard vers les yeux tant chez les enfants avec TSA (nombre de fixations dans les yeux : min 4 à max 104) que chez les enfants témoins (nombre de fixations dans les yeux : min 12 à max 106). La distribution de cette variable comportementale suit une loi normale, comme un bon nombre de variables biologiques chez l'humain, dans les deux groupes d'enfants. Cette hétérogénéité dans les deux groupes, qui présente néanmoins des valeurs qui se chevauchent, constitue un continuum et vient renforcer la notion de spectre défendu par le DSM-5 dans l'autisme.

Concernant l'évolution des variables de regard avec l'âge, nous avons vu qu'elles semblent stables chez les enfants témoins au cours du développement alors qu'elles évoluent positivement avec l'âge chez les enfants avec TSA. Plus l'âge d'un enfant avec TSA augmente, plus il regarde vers les visages et vers les yeux. Une hypothèse pourrait être que l'effet « âge » est lié au processus d'apprentissage, voire de rééducation améliorant les

performances pour le visage et les yeux chez les enfants avec TSA au cours du temps ou de la prise en charge.

Concernant les résultats en IRM-DTI, premièrement, notre étude confirme dans un relativement large échantillon d'enfants et d'adolescents, des différences significatives de la microstructure de la SB appréhendée via la fraction d'anisotropie (FA) entre les enfants avec TSA et les enfants témoins, toujours dans le sens d'une FA plus faible chez les enfants avec TSA par rapport aux enfants témoins. Cette diminution de FA concerne principalement les voies en lien avec le traitement de l'information sociale, processus que l'on sait affecté dans l'autisme. Même si de nombreuses études ont eu pour objectifs d'explorer la microstructure de la SB dans l'autisme, la question d'anomalies diffuses ou localisées restait jusqu'alors sans réponse. A notre connaissance, notre étude suggère pour la première fois chez l'enfant que les différences micro-structurelles de SB sont localisées dans des réseaux spécifiques et non de manière totalement diffuse. En comparaison avec les enfants témoins, les enfants avec TSA montrent une FA plus faible dans les régions temporales bilatérales, incluant le faisceau arqué droit et la partie temporale du faisceau longitudinal inférieur gauche. Ces faisceaux connectent le lobe temporal aux régions plus frontales, pariétales et limbiques. De façon intéressante, ces faisceaux passent par et connectent des régions hautement impliquées dans le traitement de l'information sociale comme le STS, l'amygdale ou le gyrus fusiforme (50,82,83). Or nous savons que ce traitement de l'information à caractère social est déficitaire chez les individus avec TSA. Cela suggère que les anomalies de la FA observées dans le groupe d'enfants avec TSA pourraient être associées au déficit social observé en clinique chez ces mêmes enfants (84). De plus, les enfants avec TSA présentent des plus faibles valeurs de FA comparés aux enfants témoins au niveau du corps calleux, du cingulum et du gyrus précentral droit. Tous ces résultats dans le groupe d'enfants avec TSA sont cohérents avec les études en IRM-DTI précédentes qui montrent des propriétés micro-architecturales altérées au

niveau du faisceau arqué, du corps calleux et du cingulum (85,86). En effet, la communication entre les deux hémisphères via le corps calleux est notamment nécessaire à l'intégration de l'information verbale et visuelle (86). Le cingulum quant à lui, constitue une voie intra-hémisphérique pour la communication entre le cortex cingulaire médial et le lobe temporal. De nombreuses études montrent une FA diminuée dans la partie frontale de cette région du cingulum. Enfin, le gyrus précentral est responsable de la planification et de l'exécution des mouvements. Il est une région clé du système neuronal miroir qui est supposé être un système pilier dans les TSA. La revue de la littérature récente d'Ameis et Catani (24), présente les données actuelles concernant les corrélats neuro-anatomiques des faisceaux de substance blanche impliqués dans le traitement des informations socio-émotionnelles complexes. Ils y recensent 3 systèmes de réseaux neuronaux complémentaires impliqués dans le traitement des stimuli socio-émotionnels par le cerveau humain : 1) le réseau limbique, 2) le réseau du traitement des visages et 3) le système neuronal miroir. Nous pouvons noter que notre étude retrouve une diminution de la FA chez les enfants avec TSA dans chacun de ces 3 réseaux.

Catani et Ameis (24) décrivent d'abord le système limbique comme des circuits fronto-temporaux en parallèle, impliqués dans les émotions, le comportement et la mémoire. L'un de ces circuits est antéro-ventral et constitue un réseau temporo-amygdalo-orbitofrontal connecté par le faisceau unciné reliant le lobe temporal à l'insula et au cortex orbito-frontal. L'intégrité du faisceau unciné a été mise en lien avec la reconnaissance des émotions complexes chez l'humain et semblerait prédire à 6 mois de vie la réponse à l'attention conjointe future, indicateur d'un bon potentiel de développement social. Le second circuit limbique recensé est dorso-médial. Il est représenté par le cingulum, faisceau de SB à longue distance connectant les cortex cingulaires antérieur et postérieur avec la partie médiale des lobes frontaux, pariétaux, occipitaux et temporaux (incluant les hippocampes). Une dysconnexion du

cingulum aurait un impact sur le fonctionnement psycho-social et motivationnel. Quant au système de traitement des visages, il fait intervenir le STS, la *fusiform face area* et l'amygdale. Ce système est connecté via le faisceau longitudinal inférieur (ILF) allant du cortex occipital aux régions temporales supérieure, moyenne et antérieure et le faisceau fronto-occipital inférieur (IFOF) allant quant à lui du cortex visuel vers le cortex orbito-frontal. Une lésion d'un de ces 2 faisceaux est associée à un déficit de traitement des expressions faciales.

Compte tenu de nos résultats, nous pouvons émettre l'hypothèse qu'un développement cérébral atypique dans l'autisme toucherait certes les structures corticales fonctionnelles mais aussi les voies de SB et la formation des réseaux neuronaux ayant un tropisme pour le traitement de l'information à caractère social. Or, agissant comme des autoroutes véhiculant l'information neuronale, l'ensemble de ces réseaux et leur intégrité sont indispensables au bon fonctionnement global du cerveau. A l'échelle du réseau, un problème de connectivité en amont ou en aval de la voie empruntée aboutit au même résultat : l'information n'est pas véhiculée, quand bien même la région corticale émettrice du signal est fonctionnelle. L'étude des propriétés micro-architecturales des faisceaux de SB au cours de l'enfance semble donc une voie particulièrement intéressante pour comprendre les substrats neuro-anatomiques sous-tendant les maladies neuro-développementales.

Parallèlement aux anomalies de pattern de regard en eye-tracking et de connectivité en IRM-DTI mises en évidence chez les TSA, des corrélations significativement différentes entre des données comportementales issues du regard et la connectivité anatomique ont été mises en évidence dans les deux groupes constitués au sein de notre étude. A notre connaissance, il s'agit des premiers travaux qui établissent une association entre des anomalies de microstructure de la SB et un symptôme clinique comportemental mesuré objectivement

grâce à l'eye-tracking.

Selon nos analyses, les deux groupes d'enfants ne semblent pas avoir à recruter dans les mêmes proportions les réseaux de SB impliqués dans le traitement de l'information sociale. Alors que les enfants témoins semblent recruter une partie localisée du faisceau arqué postérieur bilatéral au niveau de la jonction temporo-pariétale, les enfants avec TSA semblent avoir quant à eux à recruter un réseau beaucoup plus étendu comprenant l'ensemble du faisceau arqué bilatéral de sa partie temporale jusqu'à sa portion plus frontale. Par ailleurs, pour la corrélation qui diffère entre les deux groupes, nous mettons en évidence le pôle et la région antérieure du lobe temporal droit. Plus un enfant avec TSA regarde vers les yeux, plus sa FA est élevée en particulier dans la zone du STS antérieur droit alors que chez les enfants témoins, la FA dans cette zone semble stable quel que soit le nombre de fixations dans les yeux. Il pourrait s'agir là, chez les enfants avec TSA, d'un mécanisme de compensation par recrutement d'une région atypique différente de celle recrutée par les témoins et qui correspond au STS antérieur droit. Ceci suggère une possible plasticité cérébrale chez les enfants avec TSA. Il est intéressant de noter que des études récentes en IRM fonctionnelle (IRMf) apportent des preuves de plus en plus abondantes en faveur du rôle du pôle temporal antérieur dans les tâches d'identification et donc de traitement des visages (87).

Le pôle temporal antérieur droit semble être recruté par les enfants avec TSA tel un mécanisme compensatoire en lien avec le fait de fixer son regard vers les yeux. Ce regard vers les yeux peut être vu chez les enfants avec TSA comme un comportement appris au cours du temps posant la question de l'inné et de l'acquis. La localisation propre du pôle temporal juste derrière le cortex orbitofrontal et latéralement aux amygdales lui permet d'entretenir des connections étroites avec les régions limbiques et paralimbiques. Deux études (88,89) en

IRMf rapportent une augmentation de l'activité du STS antérieur droit en réponse au contact oculaire direct.

Ces données indiquent que le codage de la direction du regard pourrait se faire dans cette région temporale antérieure. Néanmoins, le modèle de Senju et Johnson (90), décrivant le contact oculaire et son atypicité dans les TSA, montrent que le traitement de l'information liée au regard implique un large réseau au-delà des portions antérieures et postérieures du STS mais incluant aussi le cortex pariétal latéral, le cortex préfrontal médial, le cortex orbito-frontal, l'amygdale et le gyrus fusiforme.

Cette étude de corrélation nous apporte donc des informations supplémentaires en ajoutant qu'à l'hétérogénéité observée pour le regard dans les yeux, correspond une variabilité dans l'intégrité de la SB de réseaux plus ou moins étendue, que l'on appartienne au groupe des enfants témoins ou des enfants avec TSA.

Dans ce sens, Poustka et collègues en 2012 (91), ont déjà rapporté que les valeurs de FA du faisceau arqué droit sont corrélées négativement avec des symptômes en lien avec un déficit de la communication chez les enfants avec TSA. C'est à dire que plus un enfant avec TSA a des troubles sévères de la communication, plus ses valeurs de FA dans le faisceau arqué droit sont basses. En 2017, Chiang et collègues (85), ont également montré une corrélation négative entre les valeurs de FA dans le faisceau arqué droit et dans le cingulum droit et les capacités à comprendre les intentions et les ressentis d'autrui, capacités appréhendées via les échelles de quotient autistique : Autism Quotient (AQ) et le sous-score de conscience sociale de la SRS (Social Responsiveness Scale). Cette étude chez les hommes avec TSA montre donc que, plus ils ont des difficultés à comprendre les intentions d'autrui et donc plus ils ont un déficit en théorie de l'esprit, plus leurs valeurs de FA dans le faisceau arqué et le cingulum droit sont basses. Cependant il est important de noter par rapport notre étude, que toutes ces échelles

d'évaluation clinique ne sont pas objectives et dépendent fortement du jugement du clinicien qui fait passer l'échelle.

De plus, concernant les traits autistiques, très étudiés dans la population générale, nos résultats sont concordants avec l'étude récente de Blanken et collègues en 2017 (92), qui montre, en utilisant la même approche méthodologique, c'est à dire TBSS, que les valeurs de FA d'un cluster au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche du faisceau longitudinal inférieur (ILF) sont corrélées négativement avec les scores de traits autistiques mesurés dans la population générale par l'échelle SRS. Ces données suggèrent une association entre les traits autistiques et la microstructure de la SB le long d'un continuum allant du normal au pathologique.

Malgré tout l'apport des travaux en IRM-DTI sur la connectivité anatomique cérébrale, des limites méthodologiques doivent néanmoins être prises en compte. Les valeurs dérivées du modèle du tenseur de diffusion telle la FA doivent être interprétées avec précautions (93). Des valeurs basses de FA peuvent être le reflet de divers processus pathologiques différents tout comme des variations anatomiques normales dans le cas de fibres qui se croisent ou qui sont divergentes. Moins d'axones, des axones plus fins, de l'œdème ou moins de myéline sont autant de raisons différentes à l'origine d'une baisse des valeurs de FA.

Enfin, parce que les TSA sont des troubles du neuro-développement il est nécessaire d'étudier la trajectoire développementale des faisceaux de SB et leur évolution avec l'âge des participants. Notre étude étant transversale nous ne pouvons envisager d'étudier la trajectoire développementale des faisceaux de SB et des études longitudinales de grande ampleur sont encore nécessaires.

Des explorations complémentaires avec un plus grand nombre de participants restent nécessaires. Nous pouvons citer l'analyse d'autres indices de diffusion tels que la diffusivité moyenne, diffusivité axiale et radiale (MD, AD et la RD). Il serait également intéressant de

confronter les résultats de corrélation du nombre de fixations avec ceux que l'on obtiendrait pour le % de temps passé dans chaque AOI afin de vérifier que les mêmes régions sont mises en évidence.

En résumé, le traitement des stimuli sociaux est lié à une bonne intégrité des faisceaux de substance blanche au niveau temporal allant du pôle temporal au STS postérieur puis jusqu'au cortex orbito-frontal. Or, selon nos résultats, la FA est diminuée chez les enfants avec autisme par rapport aux témoins tout le long du STS ainsi que dans le prolongement des faisceaux de substance blanche vers le cortex orbito-frontal. Ces résultats pourraient ainsi être en lien avec les difficultés rencontrées par les patients avec TSA dans le traitement des informations sociales au quotidien. Néanmoins, ces résultats et notamment les corrélations avec les données en eye-tracking sont encourageants. Ils semblent montrer que le réseau qui traite du « social » chez les enfants avec TSA n'est pas totalement lésé ou « coupé ». En effet, la grande variabilité des paramètres (FC et %VD) au sein des enfants avec TSA, l'apparente évolution avec l'âge et le fait que l'indice de connectivité étudié qu'est la FA covarie avec le comportement de regard, suggèrent que ce réseau nécessite d'être stimulé davantage et semble doté d'une plasticité. Ce résultat laisse présager un grand espoir pour de nouvelles approches thérapeutiques telle la stimulation magnétique transcranienne (TMS).

7 BIBLIOGRAPHIE

1. Davis HWC, others. Aristotle's Politics. At the Clarendon Press; 1920.
2. Nabi RL, Prestin A, So J. Facebook Friends with (Health) Benefits? Exploring Social Network Site Use and Perceptions of Social Support, Stress, and Well-Being. *Cyberpsychology Behav Soc Netw*. oct 2013;16(10):721-7.
3. Ellison NB, Steinfield C, Lampe C. The Benefits of Facebook "Friends:" Social Capital and College Students' Use of Online Social Network Sites. *J Comput-Mediat Commun*. 1 juill 2007;12(4):1143-68.
4. Klin A, Shultz S, Jones W. Social visual engagement in infants and toddlers with autism: early developmental transitions and a model of pathogenesis. *Neurosci Biobehav Rev*. mars 2015;50:189-203.
5. Leduc C, Bouffard T. The impact of biased self-evaluations of school and social competence on academic and social functioning. *Learn Individ Differ*. 1 avr 2017;55(Supplement C):193-201.
6. Valenza E, Simion F, Cassia VM, Umiltà C. Face preference at birth. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*. août 1996;22(4):892-903.
7. Hood BM, Willen JD, Driver J. Adult's Eyes Trigger Shifts of Visual Attention in Human Infants. *Psychol Sci*. mars 1998;9(2):131-4.
8. Simion F, Regolin L, Bulf H. A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proc Natl Acad Sci*. 15 janv 2008;105(2):809-13.
9. Bardi L, Regolin L, Simion F. Biological motion preference in humans at birth: role of dynamic and configural properties: Biological motion preference. *Dev Sci*. mars 2011;14(2):353-9.

10. Troje NF, Westhoff C. The inversion effect in biological motion perception: evidence for a « life detector »? *Curr Biol CB*. 18 avr 2006;16(8):821-4.
11. Klin A, Lin DJ, Gorrindo P, Ramsay G, Jones W. Two-year-olds with autism orient to non-social contingencies rather than biological motion. *Nature*. 14 mai 2009;459(7244):257-61.
12. Frith CD, Frith U. Implicit and Explicit Processes in Social Cognition. *Neuron*. nov 2008;60(3):503-10.
13. Frith CD, Frith U. Social Cognition in Humans. *Curr Biol*. août 2007;17(16):R724-32.
14. Ristic J, Friesen CK, Kingstone A. Are eyes special? It depends on how you look at it. *Psychon Bull Rev*. sept 2002;9(3):507-13.
15. Langton SRH. The mutual influence of gaze and head orientation in the analysis of social attention direction. *Q J Exp Psychol Sect A*. août 2000;53(3):825-45.
16. Kobayashi H, Kohshima S. Unique morphology of the human eye. *Nature*. 19 juin 1997;387(6635):767-8.
17. MI P. Orienting of attention. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 27 août 2017]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7367577>
18. Baio et al. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *Morb Mortal Wkly Rep Surveill Summ Wash DC* 2002. 28 mars 2014;63(2):1-21.
19. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | DSM Library [Internet]. [cité 31 août 2017]. Disponible sur: <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
20. Klin A, Jones W, Schultz R, Volkmar F, Cohen D. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with

autism. Arch Gen Psychiatry. sept 2002;59(9):809-16.

21. Saitovitch, A. , Bargiacchi, A. , Chabane, N. , Phillipe, A. , Brunelle, F. , Boddaert, N. , Samson, Y. and Zilbovicius, M. Studying gaze abnormalities in autism: Which type of stimulus to use? Open Journal of Psychiatry. 2013;32-8.

22. Adolphs R. Cognitive neuroscience of human social behaviour. Nat Rev Neurosci. mars 2003;4(3):165-78.

23. Le Bihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. Int Congr Ser. juin 2006;1290:1-24.

24. Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav. 5 nov 2015;62:158-81.

25. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. NeuroImage. 15 avr 2006;31(4):1487-505.

26. Carrey NJ. Itard's 1828 mémoire on « Mutism caused by a lesion of the intellectual functions »: a historical analysis. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. déc 1995;34(12):1655-61.

27. McGlashan TH. Eugen Bleuler: centennial anniversary of his 1911 publication of Dementia Praecox or the group of schizophrenias. Schizophr Bull. nov 2011;37(6):1101-3.

28. Kanner L. [Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. 1971]. Psychiatr Infant. 1995;38(2):421-61.

29. Wing L. Asperger's syndrome: a clinical account. Psychol Med. févr 1981;11(1):115-29.

30. Andronikof A, Fontan P. Grounia Efimovna Soukhareva : la première description du syndrome dit d'Asperger. *Neuropsychiatr Enfance Adolesc.* 1 janv 2016;64(1):58-70.
31. cnsa-dta-2016_web.pdf [Internet]. [cité 31 oct 2017]. Disponible sur: http://www.cnsa.fr/documentation/cnsa-dta-2016_web.pdf
32. Roxane Odoyer. Bilan qualitatif des dix ans de fonctionnement des centres ressources autisme [Thèse de médecine]. UPEC; 2016.
33. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord.* oct 1994;24(5):659-85.
34. Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, et al. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord.* juin 1989;19(2):185-212.
35. DiLavore PC, Lord C, Rutter M. The pre-linguistic autism diagnostic observation schedule. *J Autism Dev Disord.* août 1995;25(4):355-79.
36. Mazet P, Houzel D, Burzstejn C. Autisme infantile et psychoses précoces de l'enfant. [Httpwwwem-Premiumcomdoc-Distantuniv-Lille2frdatas/traitements/37-07848](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2/fr/datas/traitements/37-07848) [Internet]. [cité 9 nov 2017]; Disponible sur: [http://www.em-premium.com.doc-distant.univ-lille2.fr/article/20759/resultatrecherche/2](http://www.em-premium.com/doc-distant.univ-lille2.fr/article/20759/resultatrecherche/2)
37. Weintraub K. The prevalence puzzle: Autism counts. *Nat News.* 11 févr 2011;479(7371):22-4.
38. Pelphrey KA, Sasson NJ, Reznick JS, Paul G, Goldman BD, Piven J. Visual scanning of faces in autism. *J Autism Dev Disord.* août 2002;32(4):249-61.
39. Dalton KM, Nacewicz BM, Johnstone T, Schaefer HS, Gernsbacher MA, Goldsmith HH, et al. Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nat Neurosci.*

avr 2005;8(4):519-26.

40. Saitovitch, A. , Bargiacchi, A. , Chabane, N. , Phillipe, A. , Brunelle, F. , Boddaert, N. , Samson, Y. and Zilbovicius, M. Studying gaze abnormalities in autism: Which type of stimulus to use? 2013;32-8.
41. Chita-Tegmark M. Social attention in ASD: A review and meta-analysis of eye-tracking studies. Res Dev Disabil. 6 nov 2016;48:79-93.
42. Pierce K, Conant D, Hazin R, Stoner R, Desmond J. Preference for Geometric Patterns Early in Life as a Risk Factor for Autism. Arch Gen Psychiatry. 3 janv 2011;68(1):101.
43. Shi L, Zhou Y, Ou J, Gong J, Wang S, Cui X, et al. Different visual preference patterns in response to simple and complex dynamic social stimuli in preschool-aged children with autism spectrum disorders. PloS One. 2015;10(3):e0122280.
44. Pierce K, Marinero S, Hazin R, McKenna B, Barnes CC, Malige A. Eye Tracking Reveals Abnormal Visual Preference for Geometric Images as an Early Biomarker of an Autism Spectrum Disorder Subtype Associated With Increased Symptom Severity. Biol Psychiatry. 15 avr 2016;79(8):657-66.
45. Boddaert N, Chabane N, Gervais H, Good CD, Bourgeois M, Plumet M-H, et al. Superior temporal sulcus anatomical abnormalities in childhood autism: a voxel-based morphometry MRI study. NeuroImage. sept 2004;23(1):364-9.
46. Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H. Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. Hum Brain Mapp. 1 mai 2007;28(5):441-9.
47. Schumann CM, Barnes CC, Lord C, Courchesne E. Amygdala enlargement in toddlers with autism related to severity of social and communication impairments. Biol Psychiatry. 15 sept 2009;66(10):942-9.
48. Nordahl CW, Scholz R, Yang X, Buonocore MH, Simon T, Rogers S, et al. Increased

rate of amygdala growth in children aged 2 to 4 years with autism spectrum disorders: a longitudinal study. *Arch Gen Psychiatry*. janv 2012;69(1):53-61.

49. Stigler KA, McDonald BC, Anand A, Saykin AJ, McDougle CJ. Structural and functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Brain Res*. 22 déc 2011;1380:146-61.

50. Zilbovicius M, Boddaert N, Belin P, Poline JB, Remy P, Mangin JF, et al. Temporal lobe dysfunction in childhood autism: a PET study. *Positron emission tomography. Am J Psychiatry*. déc 2000;157(12):1988-93.

51. Ohnishi T, Matsuda H, Hashimoto T, Kunihiro T, Nishikawa M, Uema T, et al. Abnormal regional cerebral blood flow in childhood autism. *Brain J Neurol*. sept 2000;123 (Pt 9):1838-44.

52. Gendry Meresse I, Zilbovicius M, Boddaert N, Robel L, Philippe A, Sfaello I, et al. Autism severity and temporal lobe functional abnormalities. *Ann Neurol*. sept 2005;58(3):466-9.

53. Kanwisher N, McDermott J, Chun MM. The fusiform face area: a module in human extrastriate cortex specialized for face perception. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1 juin 1997;17(11):4302-11.

54. Critchley HD, Daly EM, Bullmore ET, Williams SC, Van Amelsvoort T, Robertson DM, et al. The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain J Neurol*. nov 2000;123 (Pt 11):2203-12.

55. Schultz RT, Gauthier I, Klin A, Fulbright RK, Anderson AW, Volkmar F, et al. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. avr 2000;57(4):331-40.

56. Corbett BA, Carmean V, Ravizza S, Wendelken C, Henry ML, Carter C, et al. A functional and structural study of emotion and face processing in children with autism. *Psychiatry Res.* 30 août 2009;173(3):196-205.
57. Pierce K, Redcay E. Fusiform function in children with an autism spectrum disorder is a matter of « who ». *Biol Psychiatry.* 1 juill 2008;64(7):552-60.
58. Pierce K, Haist F, Sedaghat F, Courchesne E. The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain J Neurol.* 19 août 2004;127(Pt 12):2703-16.
59. Philip RCM, Dauvermann MR, Whalley HC, Baynham K, Lawrie SM, Stanfield AC. A systematic review and meta-analysis of the fMRI investigation of autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 11 nov 2012;36(2):901-42.
60. Honey CJ, Kötter R, Breakspear M, Sporns O. Network structure of cerebral cortex shapes functional connectivity on multiple time scales. *Proc Natl Acad Sci.* 12 juin 2007;104(24):10240-5.
61. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry.* févr 2004;55(3):323-6.
62. Cheon K-A, Kim Y-S, Oh S-H, Park S-Y, Yoon H-W, Herrington J, et al. Involvement of the anterior thalamic radiation in boys with high functioning autism spectrum disorders: a Diffusion Tensor Imaging study. *Brain Res.* 12 oct 2011;1417:77-86.
63. Jou RJ, Mateljevic N, Kaiser MD, Sugrue DR, Volkmar FR, Pelphrey KA. Structural neural phenotype of autism: preliminary evidence from a diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *AJNR Am J Neuroradiol.* oct 2011;32(9):1607-13.
64. Shukla DK, Keehn B, Müller R-A. Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging

show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. mars 2011;52(3):286-95.

65. Ben Bashat D, Kronfeld-Duenias V, Zachor DA, Ekstein PM, Hendler T, Tarrasch R, et al. Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *NeuroImage*. 1 août 2007;37(1):40-7.

66. Weinstein M, Ben-Sira L, Levy Y, Zachor DA, Ben Itzhak E, Artzi M, et al. Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Hum Brain Mapp*. avr 2011;32(4):534-43.

67. Sundaram SK, Kumar A, Makki MI, Behen ME, Chugani HT, Chugani DC. Diffusion tensor imaging of frontal lobe in autism spectrum disorder. *Cereb Cortex N Y N 1991*. nov 2008;18(11):2659-65.

68. Barnea-Goraly N, Kwon H, Menon V, Eliez S, Lotspeich L, Reiss AL. White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*. 1 févr 2004;55(3):323-6.

69. Fletcher PT, Whitaker RT, Tao R, DuBray MB, Froehlich A, Ravichandran C, et al. Microstructural connectivity of the arcuate fasciculus in adolescents with high-functioning autism. *NeuroImage*. 1 juill 2010;51(3):1117-25.

70. Knaus TA, Silver AM, Kennedy M, Lindgren KA, Dominick KC, Siegel J, et al. Language laterality in autism spectrum disorder and typical controls: a functional, volumetric, and diffusion tensor MRI study. *Brain Lang*. févr 2010;112(2):113-20.

71. Courchesne E, Campbell K, Solso S. Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*. 22 mars 2011;1380:138-45.

72. Wolff JJ, Gu H, Gerig G, Elison JT, Styner M, Gouttard S, et al. Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J*

Psychiatry. juin 2012;169(6):589-600.

73. Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, Howells H, Thiebaut de Schotten M, Froudist-Walsh S, et al. Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain*. 1 févr 2016;139:616-30.

74. Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, Howells H, Thiebaut de Schotten M, Froudist-Walsh S, et al. Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain*. févr 2016;139(2):616-30.

75. Eyeseer. Eye Tracking Through History [Internet]. 2014 [cité 15 oct 2017]. Disponible sur: <http://eyeseer-research.com/blog/eye-tracking-history/>

76. Tobii Pro X2-30 screen-based eye tracker [Internet]. 2015 [cité 11 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.tobiiipro.com/product-listing/tobii-pro-x2-30/>

77. Gredebäck G, Johnson S, von Hofsten C. Eye tracking in infancy research. *Dev Neuropsychol*. 2010;35(1):1-19.

78. Falck-Ytter T, Bölte S, Gredebäck G. Eye tracking in early autism research. *J Neurodev Disord*. 26 sept 2013;5(1):28.

79. Salvucci DD, Goldberg JH. Identifying fixations and saccades in eye-tracking protocols. In ACM Press; 2000 [cité 7 nov 2017]. p. 71-8. Disponible sur:

<http://portal.acm.org/citation.cfm?doid=355017.355028>

80. This is eye tracking [Internet]. 2015 [cité 11 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.tobii.com/group/about/this-is-eye-tracking/>

81. Jellison BJ, Field AS, Medow J, Lazar M, Salamat MS, Alexander AL. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *Am J Neuroradiol*. 1 mars 2004;25(3):356-69.

82. Saitovitch A, Bargiacchi A, Chabane N, Brunelle F, Samson Y, Boddaert N, et al.

Social cognition and the superior temporal sulcus: Implications in autism. *Rev Neurol (Paris)*. oct 2012;168(10):762-70.

83. Brunelle F, Bargiacchi A, Chabane N, Saitovitch A, Grevent D, Zilbovicius M, et al. [Brain imaging of infantile autism]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr*. mai 2012;19(5):547-50.

84. Lo Y-C, Chen Y-J, Hsu Y-C, Tseng W-YI, Gau SS-F. Reduced tract integrity of the model for social communication is a neural substrate of social communication deficits in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. mai 2017;58(5):576-85.

85. Chiang H-L, Chen Y-J, Lin H-Y, Tseng W-YI, Gau SS-F. Disorder-Specific Alteration in White Matter Structural Property in Adults With Autism Spectrum Disorder Relative to Adults With ADHD and Adult Controls: ASD-Specific Alteration in White Matter Tracts. *Hum Brain Mapp*. janv 2017;38(1):384-95.

86. Brittany G. Travers, Nagesh Adluru, Chad Ennis, Do P. M. Tromp, Dan Destiche, Sam Doran, Erin D. Bigler, Nicholas Lange, Janet E. Lainhart, and Andrew L. Alexander. Diffusion Tensor Imaging in Autism Spectrum Disorder: A Review. 2012;

87. Pyles JA, Verstynen TD, Schneider W, Tarr MJ. Explicating the face perception network with white matter connectivity. *PloS One*. 2013;8(4):e61611.

88. Carlin JD, Calder AJ, Kriegeskorte N, Nili H, Rowe JB. A head view-invariant representation of gaze direction in anterior superior temporal sulcus. *Curr Biol CB*. 8 nov 2011;21(21):1817-21.

89. Carlin JD, Rowe JB, Kriegeskorte N, Thompson R, Calder AJ. Direction-sensitive codes for observed head turns in human superior temporal sulcus. *Cereb Cortex N Y N 1991*. avr 2012;22(4):735-44.

90. Senju A, Johnson MH. Atypical eye contact in autism: Models, mechanisms and

development. *Neurosci Biobehav Rev.* 1 sept 2009;33(8):1204-14.

91. Poustka L, Jennen-Steinmetz C, Henze R, Vomstein K, Haffner J, Sieltjes B. Fronto-temporal disconnectivity and symptom severity in children with autism spectrum disorder.

World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry. avr 2012;13(4):269-80.

92. Blanken LME, Muetzel RL, Jaddoe VWV, Verhulst FC, van der Lugt A, Tiemeier H, et al. White matter microstructure in children with autistic traits. *Psychiatry Res.* 30 mai

2017;263:127-34.

93. Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: the do's and don'ts of diffusion MRI. *NeuroImage.* juin 2013;73:239-54.

94. O. Coulon, J.-L. Anton, M. Roth. Traiter les images de diffusion du centre IRMf avec FSL et TBSS [Internet]. [cité 15 juin 2016]; CNRS, Université Aix Marseille. Disponible sur:

<https://www.google.fr/search?q=tbss+Coulon&client=firefox->

[b&dcr=0&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjMuOjtprbXAhURoKQK](https://www.google.fr/search?q=tbss+Coulon&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjMuOjtprbXAhURoKQKHXzyAz8QsAQILQ&biw=1440&bih=738&dpr=2#imgrc=0tvqv65DQUTWYM:)

[HXzyAz8QsAQILQ&biw=1440&bih=738&dpr=2#imgrc=0tvqv65DQUTWYM:](https://www.google.fr/search?q=tbss+Coulon&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&tbo=u&source=univ&sa=X&ved=0ahUKEwjMuOjtprbXAhURoKQKHXzyAz8QsAQILQ&biw=1440&bih=738&dpr=2#imgrc=0tvqv65DQUTWYM:)

8 ANNEXES

8.1 Annexe n°1: ARTICLES (en cours de rédaction)

Article n°1: Etude en eye-tracking et IRM-DTI chez les enfants témoins

TITLE PAGE

Classification :

Major Category : Biological Sciences

Minor category : Neurosciences

TITLE :

Typically developing children neural basis of individual variability in eye-gaze perception: an Eye-tracking and Diffusion MRI study

Title for for mobile devices and RSS feeds:

A spectrum in normal social perception and its neural basis

AUTHOR AFFILIATION

A. Vinçon-Leite^{a,c}, A. Saitovitch^a, H. Lemaitre^a, E. Rechtman^a, J. M. Tacchella^a, D.

Grevent^{a,b}, R. Calmon^{a,b}, F. Brunelle^{a,b}, N. Boddaert^{a,b} and M. Zilbovicius^a

a IMAGINE Institute, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France and INSERM UMR 1000, Paris Sud University, Paris, France

b Department of Pediatric Radiology, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France

c University of Lille Nord de France, Droits et santé, Lille, France

Corresponding author

Alice Vinçon-Leite

Service de Radiologie Pédiatrique, Hôpital Necker

149 rue de Sèvres 75015 Paris, France.

Phone: +33 688979115

Email: avinconleite@gmail.com

Key words : autism spectrum disorder | eye-tracking | DTI-MRI | social perception

ABSTRACT (250 WORDS)

Eye perception strongly facilitates our social communication, revealing intentions and dispositions of others. Here we ask whether typically developing (TD) children exhibit an heterogeneous propensity in how they use eye-fixation, which can be viewed as an objectively assessed social perception indicator thanks to the recent eye-tracking technology. To what extent eye-gaze perception in TD childhood could constitute a broad spectrum of strategies to glean social cues, already remaining in the “normality”. Moreover, recent advances in brain research highlight the necessary collaboration between different brain areas in order to lead to coherent human behaviours. Here, the second question was whether brain anatomical connectivity approached by WM microstructure and fractional anisotropy (FA) measured with diffusion tensor imaging (DTI), correlates with this tendency in eye-fixation. The first result shows that the number of fixations to the eyes vary following a normal distribution among TD children (mean = 57.6; sd = 26.8; range = 14-106, Shapiro-test, $p > 0.05$) indicating great variability in gaze pattern to the eyes in healthy children. Moreover, the DTI results show a significant positive correlation between FA and number of fixations to the eyes in bilateral temporo-parietal junction near posterior superior temporal sulcus known to be key areas in biological movement perception. Taken together, these results point to a common “spectrum of normality” as well as in eye-gaze behaviour and in its neural underpinnings. (221 words)

SIGNIFICANCE STATEMENT (120 WORDS MAX)

Here, we show that, even if Humans have in common social skills; social engagement like eye-gaze fixation, objectively assessed by eye-tracking, vary broadly along a continuum of normality. Furthermore, we know that the brain networking capacities, supported by white matter (WM) anatomical connectivity, permits social human behaviors. Using a whole-brain strategy, we demonstrate that fractional anisotropy, a WM microstructural index, around the bilateral tempo-parietal junction predicts individual gaze behavior. For the first time, we demonstrate an association between WM microstructure and an objective measurement of social behavior in healthy children. Our results are important to understand the brain-behavior relationship in normal social functioning, and are a step further to investigate neurobiological underpinnings impaired in neurodevelopmental disorders, like autism spectrum disorders.

INTRODUCTION

Human every day life is fundamentally social in nature. The first description of this social characteristic of human people could be date back to the greek philosopher, Aristotle, who written “Man is by nature a social animal” (1). Functioning successfully in society could constitute a survival issue and has a strong impact in our quality of life, conditioning our relationship formation (2, 3). Establishing the first communicational contact with his caregiver, constitutes a survival challenge for the new-born. Prioritising our attention towards our conspecifics, and specifically their faces, help us in this survival task and is an innate mechanism (4, 5). In dyadic face-to-face interactions, mutual gaze establishes first social interactions and may be the driving force behind infants’ interest in human faces (6). The process of social engagement is very early-emerging and automatic in new-borns (7, 8). This social attention permits us to later develop a strong real-life “social expertise” and to build representations of others’ mental states. Moreover, the variety and the richness of emotional expressions seem to be unique to humans comparing to other species and even to non-human

primates (9). During social interactions, humans must glean social cues from the face of their interlocutors to infer their mental states. One major social cue in faces is represented by the eye area and more precisely by eye-gaze direction (10). Indeed, conveying a wealth of important information for social exchange (11), the eyes play a key role in social interactions (12). This eye-gaze perception allows us to predict where our interlocutor's attention is directed to and thus redirects our own attention and helps us to engage an adapted behavioural response (13). Thus, reading in the eyes constitutes the most basic and primary form of social contact and forms the basis of joint attention, which in turn allows us to develop "mentalizing" capacity (9, 14). This so-called "gaze-cueing effect" and the emotional expression perception by face visual exploration strongly facilitates our social communication.

Whereas the social human skill is very ubiquitous, the quantitative and the qualitative propensity to engage in social interaction is very heterogeneous, individual and subjective. It extends from extreme shyness to extreme extroversion. Indeed, people differ in their degree of sociality. Whereas some people enjoy and easily interact with others, some people avoid social interactions and have difficulty in dealing with people (15, 16). However, acquiring an objective indicator of such inter-variability in social skills is still a challenge. Indeed, most of studies addressing this issue remains based on subjective questionnaires or self-report measurements (17–19).

As well as with empathy experience variability, individuals vary substantially in how much they experience eye-contact in everyday life. Since eye-gaze cueing is one of the first and basic step to engage social interactions, evaluating eye-gaze behaviour could provide an objective indicator of this social inter-individual variability.

The recent technological advances in eye-tracking methodology make it possible to quantify precisely and objectively the number of fixations to the eyes of characters while passively viewing a social scene presented in a screen. Thus, this new technology enables us to study one objective, unique and precious component of social perception, namely the number of fixations to the eyes. During typical development (TD), investigation of eye-gaze patterns with eye-tracking have shown that very young infants are spontaneously attracted by social signals of their caregivers and particularly by their faces (7, 20–22). More specifically, the relative frequency with which humans use eye-gaze fixation strategies to glean social cues vary widely. Spontaneous eye-gaze fixation seems to be sensitive for inter-individual differences in social abilities (23).

In parallel, neuro-imaging allows to record individual differences in brain structures, responsible for social traits and skills (24). In the social neuroscience field, network approaches and white matter (WM) microstructure developmental trajectory studies gained in prominence to understand social neural underpinnings. While the neural systems identified to support social perception and social cognition rely on the coupling of activity between distant brain regions, the factors behind the eye-gaze pattern heterogeneities in the healthy, as well as in the pathologic populations, are only poorly understood. The neural mechanisms that enable or not, the crucial step of social perception engagement by the eyes during the development, remain largely unknown.

While linking WM microstructure with behavioural outcomes has recently received increasing attention, most research has focused on the consequences of WM dysconnectivity associated with lesions or developmental disorders like schizophrenia, autism spectrum disorders (ASD) or preterm alcohol exposure (25–27). To our best knowledge, no study has evaluated an objective indicator of social engagement and its correlations with WM

microstructure in a large sample of children with a TD. Moreover, only few studies make a link between WM microstructure and eye-gaze behaviour in children or adults with developmental pervasive disorders (27–31), an very few studies in typically developing (TD) children or in adults (18, 19, 32, 33).

The present study sought to examine the association between objective measures of inter-individual variability in eye-gaze contact as a function of social competence within a population of children with typical development and their brain WM microstructure. The data were issued from eye-tracking method and from diffusion magnetic resonance imaging (dMRI) of 25 children and adolescents with TD aged from 6 to 17 years. Firstly, this study sought to improve the understanding of the mechanism underlying social perception processes measured with eye-tracking in TD children. Secondly, we sought to investigate whether FA values in specific brain regions could be associated with a specific individual eye-gaze behaviour as a brain WM signature.

RESULTS

Eye-tracking results

The number of fixations to the eyes largely differed among participants (mean = 57.6; sd = 26.8; range = 14-106) indicating great variability in gaze pattern to the eyes in healthy children when perceiving passively social stimuli. The number of fixations to the eyes follows a normal distribution ($W= 0.96$, $p = 0.3$, Shapiro-test) in healthy children with a typical development (Figure 1). Due to the large age range, it is important to note that in this sample, we don't find any correlation between the number of fixations to the eyes and the age of the children ($p = 0.1$).

Brain imaging results

Whole brain voxel-by-voxel correlation analyses between the number of fixations to the eyes and FA showed only a significant positive correlation along WM tracts as identified by JHU atlases (34) and illustrated in Figure 2. Participants who looked more to the eyes during passive visualization of the social movies were those who had significantly higher FA values in the WM tracts near the bilateral (but with a preeminence in the left side) posterior superior temporal sulcus (STS) and temporo-parietal junctions (TPJ), regions that corresponds to the superior longitudinal fasciculus (SLF) and the posterior part of the arcuate fasciculus ($p_{FWE} < 0.05$, FWE corrected for multiple comparisons, see figure 3, 4). We did not find any significant correlation between mean diffusivity (MD) and number of fixations to the eyes.

DISCUSSION

Our findings describe major behavioral inter-individual differences, along a continuum, in the fundamental early stage of social perception related to eye-gaze fixation. While viewing social scenes, some children look more to the eyes of characters while others look less, all remaining within the spectrum of “normal” social functioning. In addition, as we have hypothesized, the inter-individual differences in eye-gaze fixation correlates with brain WM microstructure during childhood. Indeed, children who looked more to the eyes of characters were those who presented higher FA values around the bilateral posterior superior temporal sulcus (pSTS) and temporo-parietal junction. Moreover, children who looked less to the eyes were those who presented lower FA values around these same regions.

Even though gaze perception abnormalities have been described in different psychiatric disorders, the normal variability in social perception outside of the scope of pathology has rarely been addressed.

Taking a step further into the understanding of brain-behavior association in TD children, our findings indicate not only a great variability in how healthy children look at the eyes, but also a corresponding variability in brain WM microstructure, suggesting the existence of an individual cerebral signature as regards to social behavior.

To the best of our knowledge, this is the first study in healthy children and adolescents with typical development that focused on brain WM microstructure and on an objective index of social behavior. Neural correlates of normal variation of social behavior have recently become a hot topic within the field of social neuroscience. However, the few results showing correlations between inter-individual variability in social behavior and brain parameters have been largely based on subjective self-reported measures (17–19) and/or in cohort of children or adults with a limited age-range (18, 19, 32, 33). Moreover most studies have usually been limited to single regions or specific tracts (19, 32) whereas in our study we adopt a whole-brain approach without any *a priori* region of interest.

It is important to note that in the relative heterogeneity of the literature results, our findings were coherent previous knowledge about the physiological role of the bilateral STS. Indeed, Puce and Mc Carthy (35) showed that the eyes and mouth movements are selectively linked with the STS activation bilaterally. In addition, our results were consistent with a very recent study (18). Indeed, Blanken et al. (2017), included in a very large cohort, 604 healthy children, 6-to-10 year old, with typical development. In this large cohort, the children autistic traits were measured by the Autism Quotient (AQ) which is a subjective auto-questionnaire. Using the TBSS whole-brain approach, they found a small significant cluster in the left superior longitudinal fasciculus where children with more “autistic” traits (but still remaining in the “normal spectrum”) showed lower FA. So using the same DTI method (TBSS),

Blanken et al., using a subjective auto-questionnaire about social functioning and our lab, using an objective index of social viewing engagement found coherent overlapping results. Nevertheless, in our study, we found more bilateral results.

So rather than describing variability based on subjective data of complex social behavior, our findings point toward inter-individual differences in eye-gaze fixation, a very early step of social engagement, and therefore a key component of social behavior and social perception.

Moreover, as we conjectured, FA, which does not change over short periods of time, could constitute a cerebral indicator of the human brain maturation linked with social eye-gaze development across the typical developmental trajectory as well as across pathological evolution and even probably across plasticity mechanism. A next step will be to further explore the pathological mechanisms of the behavioural social engagement that could be disrupted in developmental disorders like autism spectrum disorders (ASD) or schizophrenia.

CONCLUSION

In this study, using objective data, we have shown that FA values around the bilateral posterior STS and TPJ predicts individual gaze behavior in a social context. We have therefore demonstrated for the first time, an association between brain WM microstructure and an objective measurement of social behavior variability in a large range of healthy children, suggesting the existence of an individual WM brain signature. These findings bear direct implications for the understanding of the neurobiological mechanisms underpinning impaired social behaviors in neurodevelopmental disorders, mainly in autism spectrum disorder. Finally, our results are very important to understand the relationship between brain and behavior in normal social functioning.

Materials and methods

Participants

MRI data and behavioral data of twenty-five healthy and normally developing children (16 males, 9 females; mean age: 10.4, sd: 2.9; range: 6.0 to 17.4) were analyzed. All children were free of psychiatric, neurological and general health problems, as well as any learning disabilities. All of them have a normal scholarship. All children presented no contraindication for the MRI scan and had normal or corrected-to-normal vision. The included children were volunteers recruited using an advertisement. Written informed consent to participate to this study was obtained from each participant parent (s) or legal guardian and adhere to the principles of the Helsinki Declaration. The study was approved by the Ethical Committee of Necker Hospital.

Characteristics of the participants are listed in table 1.

Eye-tracking study

Experimental design: The study was performed using the Tobii™ T120 eye-tracker equipment, based on infra-red technology, consisting of a 17-inch TFT monitor with a resolution of 1280 × 1024 pixels, from which the stimuli were presented in full screen, and the gaze behaviour was simultaneously recorded. The eye-tracking system was completely non-invasive with little indication that the eye-movements were being tracked. No artificial constraints of the head or body movements were necessary. The system tracked both eyes to a rated accuracy of 0.5 degrees with a sampling rate of 60 Hz. The Tobii™ equipment was connected to an HP pavillon dv6 laptop computer (Windows 7 Professional).

The participants were individually tested and were seated facing the eye-tracker monitor at approximately 60 cm; the experimenter sat next to the participant to control the computer without interfering with the viewing behavior. A calibration test consisting of five registration points was performed before each set of stimuli. The calibration test was repeated if the examiner considered one of the five points not valid according to the eye-tracker criteria. All

participants included in this study matched general recording quality criteria, based on the amount of valid and missing data, as indicated by Tobii studio™ software. The participants were instructed that they would see a sequence of movie fragments and that all they had to do was to watch them. The stimuli creation, the calibration procedures and the data acquisition and visualization were performed using Tobii Studio™ software.

Apparatus and Stimuli: To investigate the individual variability in eye-gaze behaviour across a group of healthy children and adolescent aged from 6 to 17 years, we used an eye-tracking paradigm developed by Saitovitch et al. (2013). The eye-tracking task was a passive visualization of naturalistic social movies, namely two characters engaging peer-to-peer social interactions. To provide an ecological and naturalistic setting, we used short movie fragments (10 seconds) extracted from a commercial film. So, similar to a previous study conducted in our lab (36), a total of seven movie fragments, 10s each, were selected and assembled. Five fragments displayed social scenes with 2 characters engaged in peer to peer social interactions (Le Petit Nicolas®), and 2 fragments displayed a simple nonsocial scene with a red balloon flying against a blue sky (Le ballon rouge®), to control for non-biological movement perception. Factors as scene background, characters' position, balloon size, or speed were not controlled for. No specific task performance was required. We measured the number of fixations to the eyes of characters for all participants.

Statistical analyses: Gaze patterns were analyzed with dynamic area of interest (AOI) allowing "frame by frame" measurements throughout the film. For each movie fragment, the dynamic AOI selected for analysis: the eyes regions of the characters in the social fragments and the balloon in the non-social fragment. Eye-tracking software interpolates the shape and position of the AOI, so that it moves smoothly from one frame to the next. More importantly, AOIs sizes and shapes remained stable across measurements. The number of fixations in the AOI was recorded using the Tobii Studio™ software. Number of fixations was selected since

it is an absolute variable that informs on exploratory behavior toward a defined region: higher number of fixations indicates that people further explore the region.

MRI-DTI Study

To investigate whether the inter-individual variability in the tendency to look to the eyes is associated with an individual pattern of WM microstructure, we studied the imaging data set of the same sample of 25 healthy children. Separately from the eye-tracking session, participants underwent an MRI in which diffusion tensor imaging (DTI) was used to measure FA and MD, as index of brain WM organization and connectivity. To see in which brain regions WM structure is involved, we conducted a tract-based spatial statistics (TBSS) analysis projecting the children's FA and MD values to a common WM skeleton to carry out voxel-wise statistics without any hypothesis a priori.

Data Acquisition and settings: All brain images were acquired with a GE-Signa 1.5 Tesla MR scanner located at Necker Hospital, Paris, using a 12-channel head coil. Clinical sequences were acquired (coronal T2 and coronal FLAIR) and allowed us to exclude any cerebral anatomical damage for all participants. The diffusion weighted image sequence was acquired using an echo-planar imaging sequence (echo time ≈ 93 ms, 40 diffusion encoding directions with $b\text{-value}=1500$ s/mm², 52 axial slices, $2 \times 1.8 \times 1.8$ mm³ voxels).

Data processing and preprocessing: Diffusion data preprocessing was performed using FMRIB Diffusion Toolbox (FDT) in FMRIB Software Library (FSL) (www.fmrib.ox.ac.uk/fsl) and consisted of affine registration to the first $b=0$ image for head motion and eddy currents correction, brain extraction using the Brain Extraction Tool (BET), and voxel-wise diffusion tensor fitting to obtain images of fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD). Voxel-wise statistical analysis of the FA data was carried out using TBSS, part of FSL. All participants' FA data were aligned into a common space using the nonlinear

registration tool FNIRT. Next, the mean FA image was created and thinned to create a mean FA skeleton, which represents the centers of all tracts common to the group. This skeleton was then thresholded to $FA > 0.3$ to keep only the main tracts. Each adolescent's aligned FA, MD were then projected onto the skeleton and the resulting data fed into voxel-wise cross-individual statistics. All diffusion images passed a quality control to identify and discard images in case of head movement, poor tensor computation or defective spatial normalization. Statistical Analysis: Voxel-wise group comparisons on FA and MD maps were tested in the framework of the general linear model (GLM) using a randomization-based method (5,000 permutations). Analyses were conducted including FA and MD as the dependent variables, and the number of fixations in the eyes as the independent variable. Statistical thresholds were set at $p < 0.05$ family-wise error (FWE) corrected and Threshold-Free Cluster Enhancement (TFCE) corrected. The ICBM-DTI-81 white matter labels atlas and the Johns Hopkins University (JHU) tractography atlas were used within FSLview to locate the tracts that displayed significant differences.

Linear regression between the number of fixations in the eyes and extracted mean FA values was performed within R cran using a general linear model adding age, sex and IQ as covariates. Normality of the eye tacking data was tested the Shapiro and Wilk's W test.

ACKNOWLEDGMENTS

This research was supported by Orange Foundation and “Fondation de France”.

REFERENCES

1. Davis HWC, others (1920) *Aristotle's Politics* (At the Clarendon Press).
2. Ellison NB, Steinfield C, Lampe C (2007) The Benefits of Facebook “Friends:” Social Capital and College Students' Use of Online Social Network Sites. *J Comput-Mediat Commun* 12(4):1143–1168.
3. Nabi RL, Prestin A, So J (2013) Facebook Friends with (Health) Benefits? Exploring

Social Network Site Use and Perceptions of Social Support, Stress, and Well-Being.

Cyberpsychology Behav Soc Netw 16(10):721–727.

4. Gibson EJ (1988) Exploratory Behavior in the Development of Perceiving, Acting, and the Acquiring of Knowledge. *Annu Rev Psychol* 39(1):1–42.
5. Valenza E, Simion F, Cassia VM, Umiltà C (1996) Face preference at birth. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 22(4):892–903.
6. Gliga T, Csibra G (2007) Seeing the face through the eyes: a developmental perspective on face expertise. *Progress in Brain Research, From Action to Cognition.*, eds von Hofsten C, Rosander K (Elsevier), pp 323–339.
7. Hood BM, Willen JD, Driver J (1998) Adult’s Eyes Trigger Shifts of Visual Attention in Human Infants. *Psychol Sci* 9(2):131–134.
8. Simion F, Regolin L, Bulf H (2008) A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proc Natl Acad Sci* 105(2):809–813.
9. George N (2016) A neuroimaging point of view on the diversity of social cognition: evidence for extended influence of experience- and emotion-related factors on face processing. *Cult Brain* 4(2):147–158.
10. Ristic J, Friesen CK, Kingstone A (2002) Are eyes special? It depends on how you look at it. *Psychon Bull Rev* 9(3):507–513.
11. Langton SRH (2000) The mutual influence of gaze and head orientation in the analysis of social attention direction. *Q J Exp Psychol Sect A* 53(3):825–845.
12. Kobayashi H, Kohshima S (1997) Unique morphology of the human eye. *Nature* 387(6635):767–768.
13. MI P Orienting of attention. - PubMed - NCBI. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7367577> [Accessed August 27, 2017].
14. Baron-Cohen S, Leslie AM, Frith U (1985) Does the autistic child have a “theory of

mind"? *Cognition* 21(1):37–46.

15. Li J, et al. (2015) Association of Oxytocin Receptor Gene (OXTR) rs53576 Polymorphism with Sociality: A Meta-Analysis. *PLOS ONE* 10(6):e0131820.
16. Ebstein RP, Israel S, Chew SH, Zhong S, Knafo A (2010) Genetics of Human Social Behavior. *Neuron* 65(6):831–844.
17. Leduc C, Bouffard T (2017) The impact of biased self-evaluations of school and social competence on academic and social functioning. *Learn Individ Differ* 55(Supplement C):193–201.
18. Blanken LME, et al. (2017) White matter microstructure in children with autistic traits. *Psychiatry Res* 263:127–134.
19. Iidaka T, Miyakoshi M, Harada T, Nakai T (2012) White matter connectivity between superior temporal sulcus and amygdala is associated with autistic trait in healthy humans. *Neurosci Lett* 510(2):154–158.
20. Rose-Krasnor L (1997) The Nature of Social Competence: A Theoretical Review. *Soc Dev* 6(1):111–135.
21. Kylliäinen A, Hietanen JK (2004) Attention orienting by another's gaze direction in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 45(3):435–444.
22. Rigato S, Menon E, Gangi VD, George N, Farroni T (2013) The role of facial expressions in attention-orienting in adults and infants. *Int J Behav Dev* 37(2):154–159.
23. Hayward DA, Ristic J (2017) Feature and motion-based gaze cuing is linked with reduced social competence. *Sci Rep* 7:44221.
24. Kanai R, Rees G (2011) The structural basis of inter-individual differences in human behaviour and cognition. *Nat Rev Neurosci* 12(4):231–242.
25. Catani M, Mesulam M (2008) What is a disconnection syndrome? *Cortex* 44(8):911–913.

26. Jou RJ, et al. (2011) Diffusion Tensor Imaging in Autism Spectrum Disorders: Preliminary Evidence of Abnormal Neural Connectivity. *Aust N Z J Psychiatry* 45(2):153–162.
27. Paolozza A, Treit S, Beaulieu C, Reynolds JN (2017) Diffusion tensor imaging of white matter and correlates to eye movement control and psychometric testing in children with prenatal alcohol exposure. *Hum Brain Mapp* 38(1):444–456.
28. Ameis SH, Catani M (2015) Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav* 62:158–81.
29. Billeci L, Calderoni S, Tosetti M, Catani M, Muratori F (2012) White matter connectivity in children with autism spectrum disorders: a tract-based spatial statistics study. *BMC Neurol* 12:148.
30. Brittany G. Travers, Nagesh Adluru, Chad Ennis, Do P. M. Tromp, Dan Destiche, Sam Doran, Erin D. Bigler, Nicholas Lange, Janet E. Lainhart, and Andrew L. Alexander (2012) Diffusion Tensor Imaging in Autism Spectrum Disorder: A Review.
31. Groen WB, Buitelaar JK, van der Gaag RJ, Zwiers MP (2011) Pervasive microstructural abnormalities in autism: a DTI study. *J Psychiatry Neurosci JPN* 36(1):32–40.
32. Ethofer T, Gschwind M, Vuilleumier P (2011) Processing social aspects of human gaze: a combined fMRI-DTI study. *NeuroImage* 55(1):411–419.
33. Stjerna S, et al. (2015) Visual Fixation in Human Newborns Correlates with Extensive White Matter Networks and Predicts Long-Term Neurocognitive Development. *J Neurosci* 35(12):4824–4829.
34. Mori S, Oishi K, Faria AV (2009) White matter atlases based on diffusion tensor imaging. *Curr Opin Neurol* 22(4):362–369.

35. Puce A, Allison T, Bentin S, Gore JC, McCarthy G (1998) Temporal cortex activation in humans viewing eye and mouth movements. *J Neurosci Off J Soc Neurosci* 18(6):2188–2199.
36. Saitovitch A, et al. (2016) Tuning Eye-Gaze Perception by Transitory STS Inhibition. *Cereb Cortex N Y N 1991* 26(6):2823–2831.

FIGURE LEGENDS

Figure 20: Frequency in number of fixations to the eyes in typically developing children: a normal distribution. (A) and (C) Examples of close-up heatmap from group data of TD children (N = 25), warm colors denote a greater number of fixations and cold colors denote fewer fixations to the eyes. Scenes were selected for illustrative purposes. (B) The barplot shows the frequency of number of fixations to the eyes in TD children (N=25).

Figure 3 : Distribution of children’s mean FA in the significant clusters where a correlation was found between FA and number of fixations to the eyes (N=25). Data are depicted as an histogram in which the density line is given (N =25). The Shapiro-test in R demonstrate the normal distribution of the data with $W = 0.979$ and $p\text{-value} = 0.87$. ?????

Figure 2: TBSS analysis. Regions in which FA correlated positively with the healthy children’s number of fixations to the eyes (N = 25) : white matter close to the bilateral TPJ and pSTS. Reported coordinates are transformed to MNI (Montreal Neurological Institute) space. The results were significant at $p < 0.05$ corrected for multiple comparison.

Figure 2bis: Positive correlation between the mean FA in the significant cluster and the number of fixations to the eyes (Pearson correlation, $r = 0.73$, $p < 0.001$)

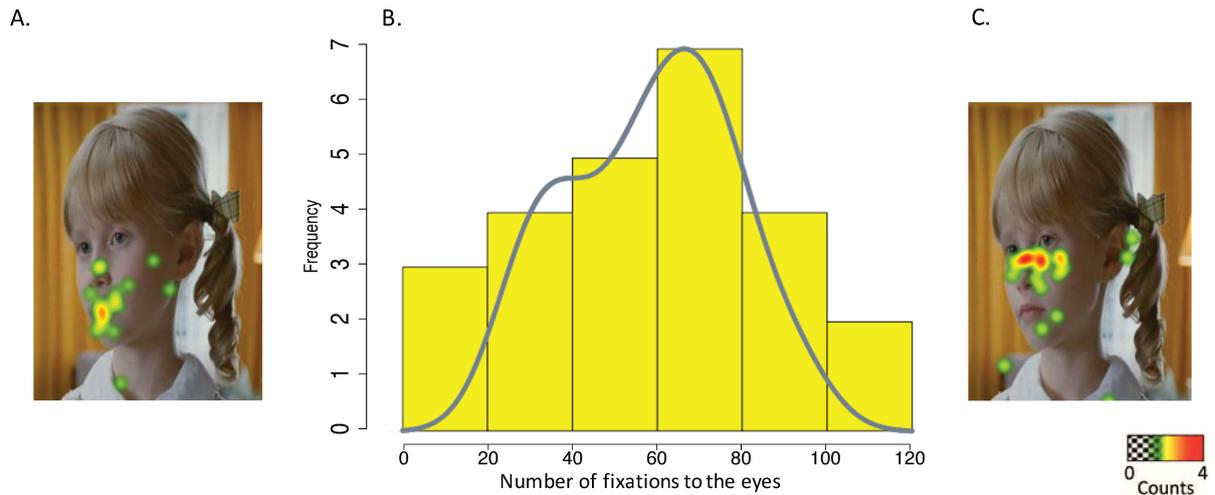


Figure 21: Frequency in number of fixations to the eyes in typically developing children: a normal distribution. (A) and (C) Examples of close-up heatmap from group data of TD children ($N = 25$), warm colors denote a greater number of fixations to the eyes and cold colors denote fewer fixations to the eyes. Scenes were selected for illustrative purposes. (B) Distribution of children's number of fixations to the eyes ($N=25$). Data are depicted as an histogram in which the density line is given ($N = 25$, frequency = n_i/N , n_i = number of children with number of fixations to the eyes in class i).

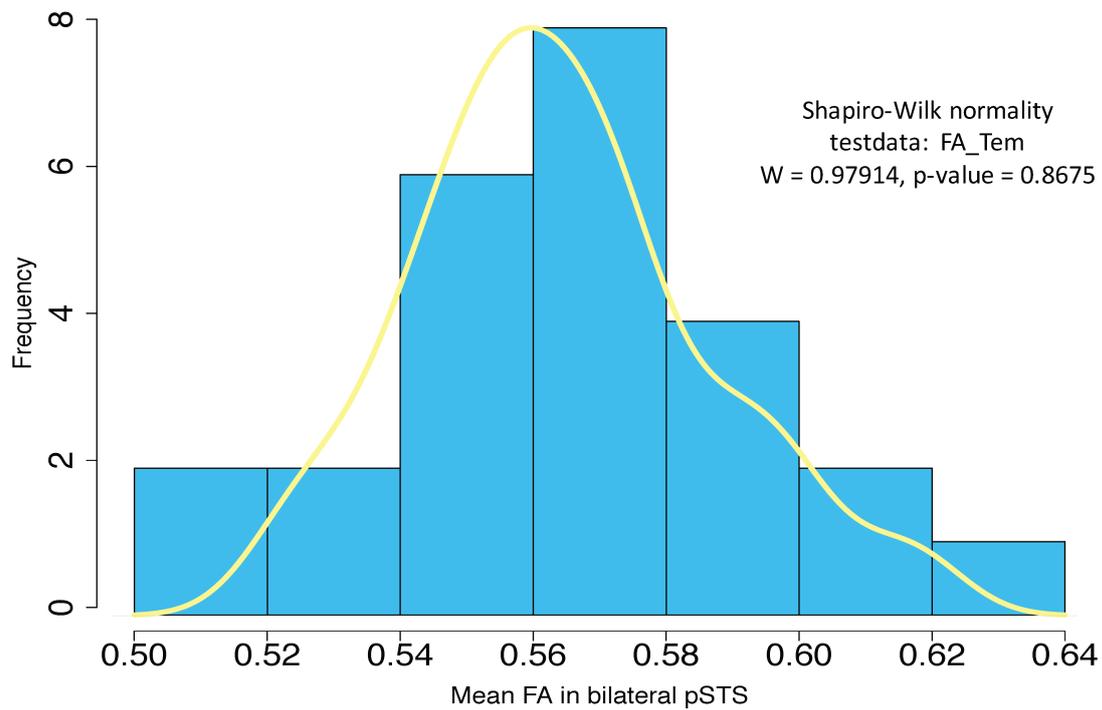


Figure 2 : Distribution of children’s mean FA in the significant clusters (the bilateral STS) where a correlation was found between FA and number of fixations to the eyes (N=25). Data are depicted as an histogram in which the density line is given (N =25). The Shapiro-test in R demonstrate the normal distribution of the data with $W = 0.979$ and $p\text{-value} = 0.87$. Frequency = n_i/N , n_i = number of children with FA values in class i .

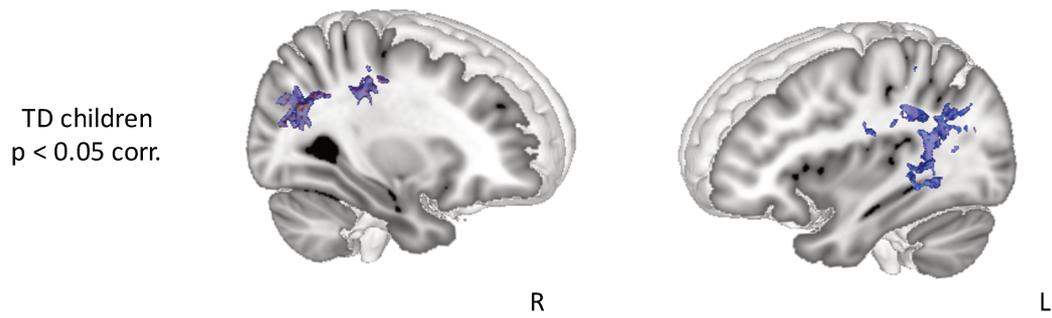


Figure 4: TBSS analysis. Regions in which FA correlated positively with the healthy children's number of fixations to the eyes ($N = 25$): white matter close to the bilateral TPJ and pSTS. Reported coordinates are transformed to MNI (Montreal Neurological Institute) space. The results were significant at $p < 0.05$ corrected for multiple comparison.

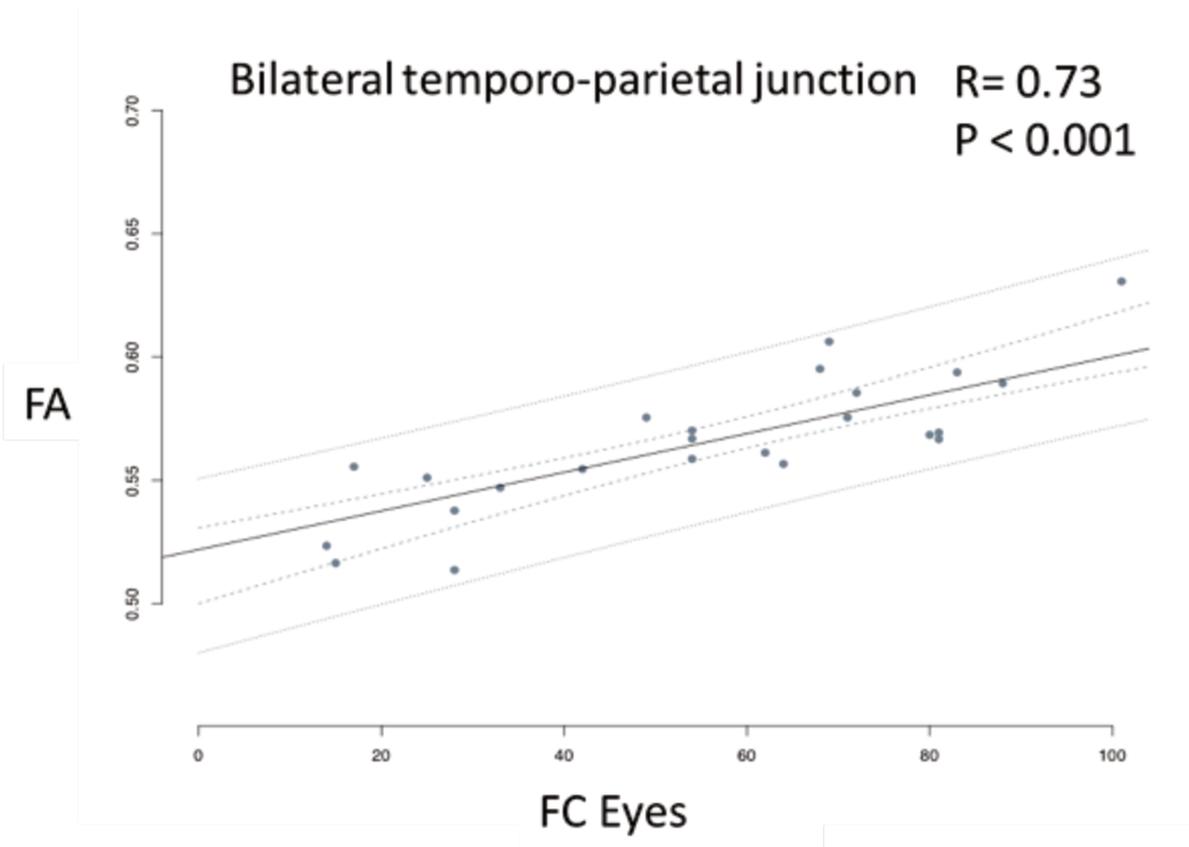


Figure 5: Positive correlation between the mean FA in the significant cluster and the number of fixations to the eyes (Pearson correlation, $r = 0.73$, $p < 0.001$)

Article n°2: Etude en eye-tracking et IRM-DTI chez des enfants avec TSA

Abnormal white matter connectivity and social perception in ASD:

a DTI-MRI and eye-tracking study

A. Vinçon-Leite^{a,c}, A. Saitovitch^a, H. Lemaitre^a, E. Rechtman^a, J. M. Tacchella^a, D.

Grevent^{a,b}, R. Calmon^{a,b}, F. Brunelle^{a,b}, N. Boddaert^{a,b} and M. Zilbovicius^a

a IMAGINE Institute, INSERM UMR 1163, Paris Descartes University, Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France and INSERM UMR 1000, Paris Sud University, Paris, France

b Department of Pediatric Radiology, Hôpital Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France

c University of Lille Nord de France, Droits et santé, Lille, France

Name and address of the corresponding author

Alice Vinçon-Leite

Interne en Psychiatrie, Université Lille Nord de France Droit et Santé

Service de Radiologie Pédiatrique, Hôpital Necker

149 rue de Sèvres 75015 Paris, France.

Phone: +33 688979115

Email: avinconleite@gmail.com

Abstract

Importance:

Converging evidence indicates that autism spectrum disorder (ASD) involves brain abnormalities such as atypical functional network and anatomical connectivity, but it is unclear whether this connectivity concerns specific brain white matter (WM) tracts and specially those implicated in social perception and social cognition.

Objective : To determine whether WM structure is aberrant in children and adolescents with ASD compared to typically developing controls, and to investigate whether white matter structure is correlated with an ASD behavior measured objectively by eye-tracking method

Design, setting and participants: This study constitute a cross-sectional, case-control, voxel-based, whole-brain DTI analysis using Tract-Based Spatial Statistics. It takes place in Necker Hospital university research center. The sample studied is a sample of 53 children and adolescents : 27 subjects with autism and 25 typically developing controls, between the ages of 2.5 and 18 years

Main Outcome and Measures: Statistical parametric maps test the degree of whole brain Fractional anisotropy (FA) difference between the two groups. In addition, behavioral correlation analyses were conducted using eye-tracking indices (the number of fixations to the eye region) and the FA values, indice of anatomical connectivity.

Results : Compared with the TD group, the autistic group had significantly reduced white matter FA values ($p < 0,05$, corrected) in the frontal parietal and temporal lobe and particularly in arcuate fasciculus witch connect frontal to temporal regions known to be important for social perception and cognition. Moreover, there were significant correlations between autism eye-tacking indices and white matter FA in the bilateral arcuate fasciculus.

Conclusions and relevance : en cours

Key words : autism spectrum disorder, eye-tracking, DTI-MRI, social perception

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a complex and severe neurodevelopmental condition. It affects approximately one in every 68 children¹ (Center for Disease Control, 2014) and is diagnosed four times more often in males than in females². ASD is characterised by early-onset difficulties in communication and social interactions as well as restrictive, repetitive and

stereotyped behaviours³ (American Psychiatry Association, DSM-5, 2013). ASD is highly heterogeneous and can widely differ in clinical severity, language abilities, intellectual performances, medical and psychiatric comorbidities⁴. However, deficits in social aspect of interactions and communication constitutes the main characteristic across the autism spectrum, distinguishing it from other developmental disorders and unifying this condition.

Among social behaviours, eye-contact plays a central role in social interactions and communication between humans⁵⁻⁷. Actually, eye-gaze information processing constitutes a key step to engage an interaction with a congener. Whereas in human infants with typical development, preference to the eyes is observed very early⁸⁻¹⁰; in children with ASD, this ability to engage eye-contact is commonly disrupted¹¹. For several years now, these abnormalities in gaze pattern have been objectively measured and better characterized using the eye-tracking technology. Based on dark pupil/corneal reflection method, the majority of eye-tracking studies confirm that subjects with ASD look significantly less to the eyes of characters and significantly more to non-social background, relative to typically developing subjects, while watching social movies (for review Chita-Tegmarck, 2016)¹². This abnormality in eye-gaze perception seems to have a strong impact on ASD social developmental trajectory and on their ability to read other's mental states "in the eyes"¹³.

Over the past decade, integration of both structural and functional neuro-imaging research points to an emerging model of abnormal developmental connectivity trajectory in ASD¹⁴. Indeed, shifting the focus from a regional to a network point of view, ASD appears to be associated with atypical development of multiple interconnected brain networks rather than isolated brain regions.

For the last 10 years, diffusion tensor imaging (MRI-DTI) has been very helpful to investigate *in vivo* white matter (WM) microstructure, which is the support of anatomical connectivity.

The water molecular diffusion in the WM is constrained by spatial orientations of the WM tracts and fractional anisotropy (FA), the most common diffusion indices studied, provide indirect information about the underlying WM anatomical connectivity. Indeed, lower FA values could reflect decreased myelination, decreased axonal coherence and/or decreased axonal calibre¹⁵.

In the literature, we can observe that multiple studies investigate WM microstructure in ASD using DTI technology. A recent review¹⁶ shows that the majority of previous DTI studies are mainly hypothesis driven, limited to single regions or specific tracts and, therefore, operator-dependent. Also, the results of these studies remain heterogeneous without any consensus. On the other hand, since the pioneer DTI studies in ASD^{17,18}, data processing underwent major methodological advances over initial VBM methods. Indeed, tract-based spatial statistics (TBSS) (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/tbss/>, FMRIB, Oxford, UK), optimized for DTI and up to date method, allows all brain voxel-wise comparison with a totally operator-independent process, without any *a priori* hypothesis. However, only 20% of DTI studies in the last decade used TBSS method and sample sizes remain small¹⁶. Abnormally reduced FA is one of the most consistent biological findings in ASD¹⁶. However, a key issue remains unclear. Are these abnormalities in ASD diffuse across widespread unspecific WM tracts or localized and specific within certain tracts preferentially linking areas of the social brain? It is important to note that Catani et al.¹⁹, in 2016, already ask this question and point toward localized FA abnormalities in frontal lobe in a cohort of adult with ASD. Therefore, more DTI studies using a rigorous methodology are needed in order to answer this question particularly in the population of children with ASD with a large age-range. Indeed, as ASD is now largely considered a neuro-developmental disease, in order to understand the

neuropathology and the abnormalities in ASD brain development, it is very important to study cohorts of children with a wide age range and ideally to carry out longitudinal protocol.

In addition, a link between connectivity abnormalities and objectively measured behavioral symptoms in ASD has not yet been established. Indeed, should severity of ASD social symptoms be predicted by FA indices among social brain networks.

This study aimed to investigate WM integrity in a large cohort of children and adolescents with ASD compared with typically developing (TD) children using DTI-MRI and the TBSS method. We addressed the question that remains unanswered in children population with ASD, namely, whether WM abnormalities in ASD are diffuse or localized to specific tracts and does exist correlations between WM microstructure assessed by FA values and an index of social perception (number of fixations to the eyes), objectively measured by eye-tracking method

Methods

Participants

Twenty-five TD controls (16 males, 9 females; mean age: 10.4 +/- 2.9; range: 6.0 to 17.4) and twenty-eight children with ASD (22 males, 6 females; mean age: 8.4 +/- 3.9; range: 2.4 to 16.0) participated in this study. There was a significant group difference in age ($p = 0.04$, t -test) so we have introduced age as a covariate in the between-group comparison.

Children with ASD were recruited in university children hospitals, designated as reference centres for autism diagnosis by the French Health Ministry. ASD diagnosis was established by a multidisciplinary team, including child psychiatrists, child psychologists and speech therapists. The clinician judgment was informed by the DSM-IV-R and DSM-5 criteria (diagnosis statistical manual, APA, 2000 and 2013) as well as by the autism diagnostic interview-revised (ADI-R, Lord 2004). Exclusion criteria were any medical condition accounting for the autistic symptoms (e.g. epilepsy).

TD children were volunteers recruited using an advertisement. All TD children were free of psychiatric, neurological and general health problems, as well as any learning disabilities. All TD children have a normal scholarship.

All children presented no contraindication for the MRI scan and had normal or corrected-to-normal vision. Written informed consent to participate to this study was obtained from each participant parent(s) or legal guardian according to ethical and legal guidelines. The study was approved by the Ethical Committee of Necker Hospital.

Characteristics of the participants are listed in table 1.

Eye-tracking study

Experimental design: The study was performed using the Tobii™ T120 eye-tracker equipment, based on infra-red technology, consisting of a 17-inch TFT monitor with a

resolution of 1280×1024 pixels, from which the stimuli were presented in full screen, and the gaze behaviour was simultaneously recorded. The eye-tracking system was completely non-invasive with little indication that the eye-movements were being tracked and with no artificial constraints of the head or body movements. The system tracked both eyes to a rated accuracy of 0.5 degrees with a sampling rate of 60 Hz. The Tobii™ equipment was connected to an HP pavillon dv6 laptop computer (Windows 7 Professional).

The participants were individually tested and were seated facing the eye-tracker monitor at a distance of approximately 60 cm; the experimenter sat next to the participant to control the computer without interfering with the viewing behavior. A calibration test consisting of five registration points was performed before each set of stimuli. The calibration test was repeated if the examiner considered one of the five point not valid according to the eye-tracker criteria. All participants included in this study matched general recording quality criteria, based on the amount of valid and missing data, as indicated by Tobii studio™ software. The participants were instructed that they would see a sequence of movie fragments and all they had to do was to watch them. The stimuli creation, the calibration procedures and the data acquisition and visualization were performed using Tobii Studio™ software.

Stimuli: Similar to a previous study conducted in our lab , a total of seven movie fragments, 10s each, were selected and assembled. Five fragments displayed social scenes with 2 characters engaged in peer to peer social interactions (Le Petit Nicolas®), and 2 fragments displayed a simple nonsocial scene with a red balloon flying against a blue sky (Le ballon rouge®), to control for non-biological movement perception. Factors as scene background, characters' position, balloon size, or speed were not controlled for.

Statistical analyses: Gaze patterns were analyzed with dynamic area of interest (AOI) allowing "frame by frame" measurements throughout the film. For each movie fragment, the following dynamic AOIs were selected for analysis: the face, eyes and mouth regions of the

characters as well as the non-social background named « not-AOI » in the social fragments and the balloon in the non-social fragment. Eye-tracking software interpolates the shape and position of the AOI, so that it moves smoothly from one frame to the next. More importantly, AOIs sizes and shapes remained stable across measures. The number of fixations in each AOI was recorded using the Tobii Studio™ software. Number of fixations was selected since it is an absolute variable that informs on exploratory behavior toward a defined region: higher number of fixations indicates that people further explore the region. We used a general linear model (GLM) using R software, in order to study the number of fixations in each AOI (face, eyes, mouth and not-AOI) as a function of diagnosis (ASD or control) and adding age as cofactor. We present our results with an at least significant threshold at $p < 0.05$.

MRI-DTI Study

Data Acquisition and settings: All brain imaging were acquired with a GE-Signa 1.5 Tesla MR scanner located at Necker hospital in Paris, using a 12-channel head coil.

Anatomical scans were acquired using a three-dimensional T1-weighted sequence (TE = 7.2ms, TR = 16.42ms, field of view = 220mm, matrix 288×224). At the same time, other clinical sequences were acquired (coronal T2 and coronal FLAIR) and permit us to exclude any cerebral anatomical damage for all participants.

The diffusion weighted image sequence was acquired using an echo-planar imaging (40 diffusion gradient, b-value = 1500 s/mm^2 , $2 \times 1.8 \times 1.8 \text{ mm}^3$ voxels) and diffusion gradients were applied on either side of the radiofrequency pulse.

Standard premedication protocol (7.5 mg/kg of pentobarbital per rectum) was applied only to children with ASD when required (12 out of 28 children).

All preprocessing, processing, and MRI data statistical analyses were performed using FMRIB software library (FSL) and its module tract-based spatial statistics (TBSS) that is specifically dedicated to diffusion data.

Diffusion tensor MRI processing: First, all participant diffusion-weighted images were corrected for eddy current and head motion artefacts. Next a “brain extraction” was performed using FSL brain extraction tool (BET) in order to select only the cerebral tissue. In this way, we obtain FA maps created by fitting a tensor model from raw diffusion data only on the cerebral tissue selected. We have explored in our study the FA diffusion indices, the most described diffusion parameter in the literature. FA extends from 0 to 1, modelling water diffusion “directionality” that should represent a general marker of axonal integrity.

Using FSL nonlinear registration tool (FNIRT), FA maps of each subject were aligned to a FA template from the Montreal Neurology Institute 152 (MNI152). Later, a mean FA map was created in order to produce a mean FA skeleton, representing the center of white matter bundle tracts. The next step was a projection stage in order to create an individual skeleton for each participant. Therefore, each subject’s spatially normalized FA data were projected onto the mean skeleton choosing the maximal individual FA value surrounding each voxel of this mean skeleton. Voxel-wise statistics were performed on these individual skeletons obtained.

DTI statistical Analysis: Voxel-wise analyses were performed non-parametrically with permutation-based-analysis using Randomise, option in FSL, and the threshold-free cluster enhancement method (TFCE) to obtain more powerful results (Smith and Nichols 2009). Statistical maps were then threshold at a p value < 0.05 . For each results, we mention if it survives at correction for multiple comparisons across space using family-wise error (FWE). The most probable anatomic localization of each significant cluster was determined using gray matter, WM, and the John Hopkins University WM tractography atlas tools in FSL.

Between-group comparison

We used the GLM in conjunction with 5000 permutation tests using Randomise. This analysis compares all voxel-wise FA values without any a priori between ASD and TD children.

This analysis aimed at testing for between-group differences in FA values within the WM tracts in ASD versus TD children. Patient's age was used as a covariate in the linear regression tests as previous studies in typically developing children have clearly shown the age-dependence of FA. (Mukherjee et al. 2001; Schneider et al. 2004). So the linear regression model was FA values as independent variables explained by the group (ASD or TD) and age as a cofactor. The significance for the main effect (group) were examined. A *P* value of 0.05 was used as the threshold for determining statistical significance of the tests performed.

Correlations between FA values and eye-tracking data

To assess specific associations between eye-tracking indices and WM microstructure, an analysis with a GLM was performed using the number of fixations in the eyes, as an independent variable trying to explain the FA values (variable of interest) variation across subjects.

Results

Behavioral eye-tracking results

Children with ASD presented significantly fewer fixations to the eyes and faces in the social scenes ($p < 0.01$, ANOVA: $Df=1$, $\text{Sum Sq}=5014.9$, $\text{Mean Sq}=5014.9$, $F=8.3868$, $p\text{-value}=0.007741$ **) compared to TD children and controlling for age, sexe and IQ. Children with ASD also presented significantly more fixations to non-social background AOI ($p < 0.001$, ANOVA: $Df=1$, $\text{Sum Sq} = 3074.4$, $\text{Mean Sq} = 3074.41$ $F = 29.9092$ $p\text{-value} = 1.113e-$

05) compared to TD children, controlling for age, sex and IQ. No difference was found in number of fixations to the mouth.

DTI-MRI results

- Between group comparison

We compared voxel by voxel, the FA measures between 28 children with ASD and 25 children with typical development taking into account the whole brain FA skeleton by TBSS method and adding age as a covariate.

In comparison to TD children, children with ASD exhibited significantly lower FA values bilaterally in the temporal lobe ($p < 0.05$, corrected). More precisely, on the right side, the entire fronto-temporal network, the arcuate fasciculus (composed by the right superior longitudinal fasciculus = SLF and the inferior longitudinal fasciculus = ILF and the inferior fronto-occipital fasciculus = IFOF and the uncinate fasciculus) exhibited lower FA values in children with ASD compared with TD children ($p < 0.05$, corrected). On the left side, only temporal part of the arcuate fasciculus exhibited lower FA values in children with ASD compared to TD children ($p < 0.05$, corrected) (figure 3). We also found FA significant differences in corpus callosum with lower FA values in children with ASD compared to TD children ($p < 0.05$, corrected).

- DTI and eye-tracking correlations

A whole brain analysis: For children with ASD, we found a significant positive correlation between FA values and the number of fixations to the eyes in widespread regions, localized in the bilateral arcuate fasciculus ($r =$, $p < 0.05$, corrected). Children with autism who have higher number of fixations to the eyes have also higher mean FA values in bilateral arcuate fasciculus.

For TD children, we also found a significant positive correlation between FA values and the number of fixations to the eyes. However, this correlation only concerned a more restricted and specific region in the posterior part of the arcuate fasciculus ($r = p < 0.05$, corrected) localized in the temporo-parietal junction (TPJ). Children with typically development who have higher number of fixations to the eyes have also higher FA values in a restricted part of the posterior arcuate fasciculus in the TPJ.

Moreover, we found a significant interaction between group and number of fixations to the eyes in the right anterior temporal pole ($p < 0.05$, uncorrected). In this right anterior temporal region, FA values correlation with eye fixations is significantly different in ASD and in children with typically development. Whereas FA values increase with the number of fixation to the eyes in the group with ASD; in the group with typically development, FA values remain constant regardless any number of fixations to the eyes.

Finally, a significant negative correlation was found between FA values of the anterior part of the STS and the sub-score B of ADI-R scale for children with autism ($r = -0.43$, $p < 0.05$, Pearson correlation test). Children with higher FA values in the anterior part of the STS have lower scores in the ADI-B subscale that is to say that children with higher FA values in the anterior part of the STS have less difficulties in social interactions.

Discussion

Even tough, multiple DTI studies investigated WM microstructure in ASD, a major issue remained unanswered. Are FA abnormalities in ASD diffuse or localized ? And if they are specific, which WM tracts are concerned ? This study investigated WM microstructure integrity, hypothesised to support anatomical connectivity, in children with ASD compared to children with typically development. First, our results confirm, in a large sample of children

and adolescents, that, in ASD, FA values indexing WM integrity, are significantly lower than in TD children. To the best of our knowledge, for the first time, our study point that the differences found in FA between ASD and TD children are localized within specific regions of the brain and are not totally diffuse, question that previously remained unclear from the literature in the field.

In comparison to TD children, children with ASD exhibited significantly lower FA values in the bilateral temporal regions, including the right arcuate fasciculus and the left inferior longitudinal fasciculus (temporal part). These tracts connect the temporal lobe to more frontal, parietal and limbic regions. Interestingly, they pass through and connect specific brain regions highly implicated in social information processing as the STS, the amygdala and the fusiform face area (Zilbovicius et al., 2006). This could suggest that the abnormalities of FA values observed in children with ASD could be associated to the social deficits (Yu-Chun Lo et al., 2016). In addition, children with ASD also exhibited significantly lower FA values compared with TD children in corpus callosum, cingulum bundle, and in the right precentral gyrus.

These all findings in the ASD group are congruent with earlier DTI studies, showing altered microstructural properties in the arcuate fasciculus (Travers et al., 2012, Chiang et al., 2017) in the corpus callosum (Onnink et al., 2015 ; Travers et al., 2015, Chiang et al., 2017) and in the cingulum bundle (Travers et al., 2012, Chiang et al., 2017). Indeed, communication between the two hemisphere via corpus callosum is absolutely needed to integrate verbal and visual information (Levy et al., 2011; Travers et al., 2012; Watson et al., 2014). The cingulum bundle constitutes intrahemispheric pathways for the medial cingulate cortex and temporal lobe structures and multiple studies found decreased FA in the frontal part of this region. Finally, the precentral gyrus is responsible for planning and executing movement and is a key region within the mirror neuron system, which is hypothesized as one of the core system involved in ASD.

Moreover, we investigated correlations between FA values and an objective behavioural measure of social perception (number of fixations to the eyes), obtained using eye-tracking method, both in children with typically development and children with ASD. To our knowledge, no study so far has established a direct correlation between WM abnormalities and ASD clinical symptoms objectively assessed.

Whereas multiple eye-tracking studies show that children with ASD look significantly less to the eyes of human characters in social movies than children with typically development, we can observe a large inter-individual variability in the number of fixations to the eyes under the two groups. Highlighting correlation between FA values and eyes fixations, our results suggest that this eye-tracking variability is linked to a variability in WM integrity. Moreover, WM substrate highlighted in the correlation study are specific and distinct under the two group. Indeed, in children with typically development, we found a significant positive correlation between FA values and the number of fixations to the eyes in specific regions corresponding to the posterior part of the arcuate fasciculus in the bilateral TPJ. TD Children who look significantly more to the eyes are those with significantly larger FA values in bilateral TPJ. In the ASD group, we found a significant positive correlation between FA values and the number of fixations to the eyes in the bilateral arcuate fasciculus linking temporal to prefrontal cortex. Children with ASD who look significantly more to the eyes are those with larger FA values in bilateral arcuate fasciculus. Thus, this study provides the first evidence that number of fixation to the eyes is associated with WM micro-structural substrates along a spectrum. In this direction, Pouska et al., in 2012 already reported that FA of the right arcuate fasciculus correlate negatively with the severity of communication symptoms in children with autism. ASD children who have more deficits in social communication are those with significantly lower FA in the right arcuate fasciculus. In a recent study, Chiang et al, in 2017 shown also a negative correlation between FA in right

arcuate fasciculus and right cingulum and the ability to understand others' intentions and feeling, using the Autism quotient (AQ) and the social awareness subscale of the Social responsiveness scale (SRS). Male adults with ASD who have more deficits in understanding others' intentions and feeling are those with significantly lower FA in right arcuate fasciculus and right cingulum. But it is important to note that these indices of autistic severity (AQ and SRS) are not objective and are dependent on the clinician judgement.

Also one of our hypothesis could be that in children with ASD, face processing brain network is not recruited at the same degree or by the same manner as in children with typical development. Indeed, children with ASD seems having to recruited the entire and bilateral arcuate fasciculus when they are submitted to social dynamic stimuli, while children with typical development recruited only a very restricted and localized part of the posterior arcuate fasciculus predominantly on the left side. This result concurs with White et al. study in 2017, that showed, using the TBSS approach, a cluster in the left ILF where autistic traits in general population was negatively associated with FA values. These findings points toward localized associations between autistics traits on a continuum and WM microstructure. Therefore, it also suggest a continuum of the neurobiology and autistic spectrum atypicalities.

In addition, our study found that in the right temporal pole, FA values significantly correlate with fixations in the eyes in children with ASD but not in TD. Indeed, in this specific region, FA values of children with ASD strongly correlate with the number of fixation to the eyes whereas in contrast, FA of TD children in this same region remains constant and does not vary with the number of fixations to the eyes.

Interestingly, anterior temporal lobe is a region recently identified as playing an important role in face processing (REFERENCE). Recent fMRI studies have provided accumulating

evidence that anterior temporal lobe is crucial for the task of identifying faces (Pyles et al., 2013).

Concerning the right anterior temporal pole, it may be recruited by ASD children as a compensatory mechanism related to fixation to the eyes. Eye-fixation could be viewed as a learned compensatory behavior. Indeed, temporal pole has tight connectivity to limbic and paralimbic regions with a location posterior to the orbitofrontal cortex and lateral to the amygdala. Two studies, which explicitly instructed participants to actually attend to the eye region, have reported increased activity in the right anterior STS region in response to direct gaze. These findings indicate that instructed attention to the eyes and the preference of eye contact facilitate the coding of gaze direction in this region. Recent work has demonstrated that gaze processing involves a large network of brain regions encompassing anterior and posterior section of the STS, lateral parietal cortex and medial prefrontal cortex (Senju and Johnson 2009).

Nonetheless, methodological limits must be into account. DTI scalar metrics should be interpreted with caution (Jones et al., 2013). Lower FA values may indicate various different abnormal processes as well as normal anatomical variation, including crossing or diverging fibers. Less axons, thinner axons, oedema or less myelination may be represented by lower FA values.

Finally, because ASD is a developmental disorder, it is necessary to study the developmental trajectories of WM tracts and the evolution with age of the participants, when interpreting DTI findings. Some authors have found a rapid and early brain growth that could explain the larger head circumference of young children with ASD and may cause a transient increased FA. Further, as our study was cross-sectional, we could not evaluate the developmental trajectory of white matter development and so longitudinal studies remain needed. Indeed, only extended longitudinal designs can directly examine if a difference exists between

developmental trajectory of WM integrity in subjects with ASD and with typical development.

Conclusion

Our results highlight that the consistent pattern of decreased FA in ASD concerns more WM tracts than others, such as the corpus callosum, the cingulum and WM tracts connecting regions of the temporal lobe. These tracts are associated with diverse functions: motor skills and complex information processing, social perception and social cognition as well as executive functioning. These results point toward a neurobiological WM continuum underlying an eye gaze pattern spectrum extending from normal to pathological condition.

Acknowledgment

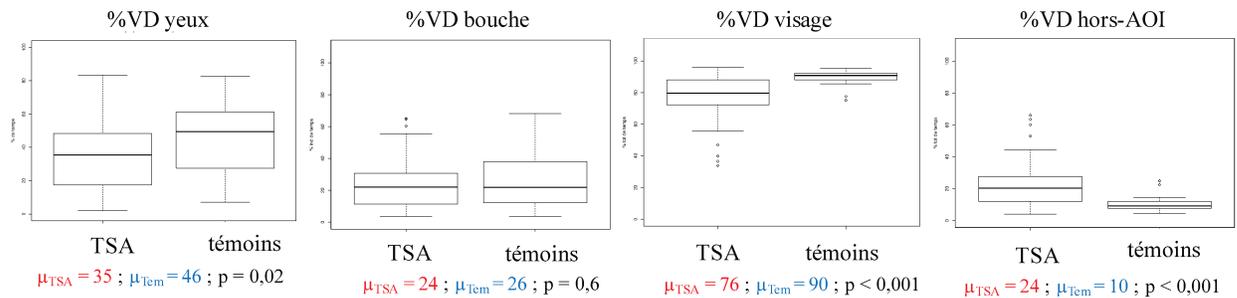
Bibliography

1. Facts About ASDs. *CDC - Facts about Autism Spectrum Disorders - NCBDDD*
Available at: <http://www.cdc.gov/ncbddd/autism/facts.html>. (Accessed: 31st August 2017)
2. Fombonne, E. Epidemiological surveys of autism and other pervasive developmental disorders: an update. *J. Autism Dev. Disord.* **33**, 365–82 (2003).
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders | DSM Library. Available at: <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>. (Accessed: 31st August 2017)
4. Howlin, P., Goode, S., Hutton, J. & Rutter, M. Adult outcome for children with autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* **45**, 212–229 (2004).
5. Ristic, J., Friesen, C. K. & Kingstone, A. Are eyes special? It depends on how you look at it. *Psychon. Bull. Rev.* **9**, 507–513 (2002).
6. Langton, S. R. H. The mutual influence of gaze and head orientation in the analysis of social attention direction. *Q. J. Exp. Psychol. Sect. A* **53**, 825–845 (2000).

7. Kobayashi, H. & Kohshima, S. Unique morphology of the human eye. *Nature* **387**, 767–768 (1997).
8. Fantz, R. L. Pattern Vision in Newborn Infants. *Science* **140**, 296–297 (1963).
9. Hood, B. M., Willen, J. D. & Driver, J. Adult's Eyes Trigger Shifts of Visual Attention in Human Infants. *Psychol. Sci.* **9**, 131–134 (1998).
10. Simion, F., Regolin, L. & Bulf, H. A predisposition for biological motion in the newborn baby. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **105**, 809–813 (2008).
11. Kanner, L. [Follow-up study of eleven autistic children originally reported in 1943. 1971]. *Psychiatr. Infant* **38**, 421–61 (1995).
12. Chita-Tegmark, M. Social attention in ASD: A review and meta-analysis of eye-tracking studies. *Res. Dev. Disabil.* **48**, 79–93 (2016).
13. Jones, W. & Klin, A. Attention to eyes is present but in decline in 2–6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature* **504**, 427–431 (2013).
14. Ameis, S. H. & Szatmari, P. Imaging-Genetics in Autism Spectrum Disorder: Advances, Translational Impact, and Future Directions. *Front. Psychiatry* **3**, (2012).
15. Beaulieu, C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* **15**, 435–455 (2002).
16. Ameis, S. H. & Catani, M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* **62**, 158–81 (2015).
17. Barnea-Goraly, N. *et al.* White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol. Psychiatry* **55**, 323–326 (2004).
18. Ben Bashat, D. *et al.* Accelerated maturation of white matter in young children with autism: A high b value DWI study. *NeuroImage* **37**, 40–47 (2007).
19. Catani, M. *et al.* Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain* **139**,

8.2 Annexe n°2 : RESULTATS COMPLEMENTAIRES EN EYE-TRACKING

A) Analyse de la variable % de temps passé (%VD) dans chaque AOI pour les FILMS



B) Analyse de la variable nombre de fixations (FC) dans chaque AOI pour les DESSINS ANIMES

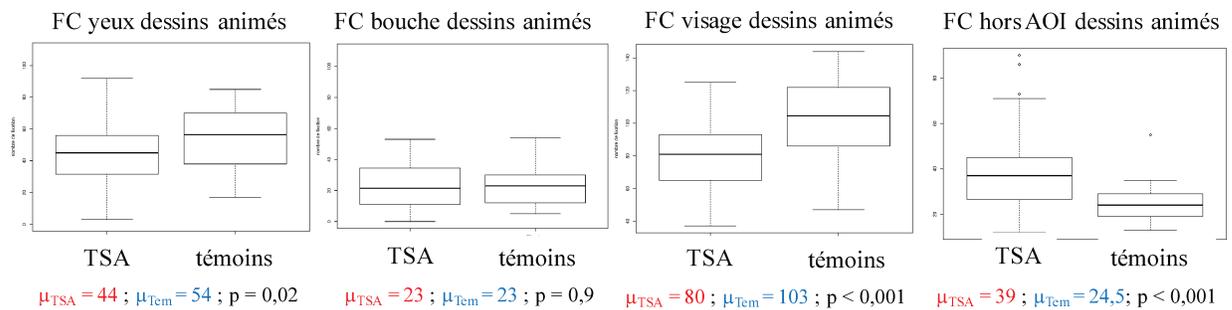


Figure 22 : Corrélation des données de regard entre films et dessins animés

Une corrélation positive significative est observée entre le nombre de fixation dans les yeux dans les films et celui dans les dessins animés (Figure 23). Les enfants qui regardent davantage les yeux dans les dessins animés, sont ceux qui regardent davantage les yeux dans les films. Une telle corrélation significative positive est retrouvée pour chaque AOI, que ce soit chez les enfants témoins ou chez les enfants avec TSA (Figure 23).

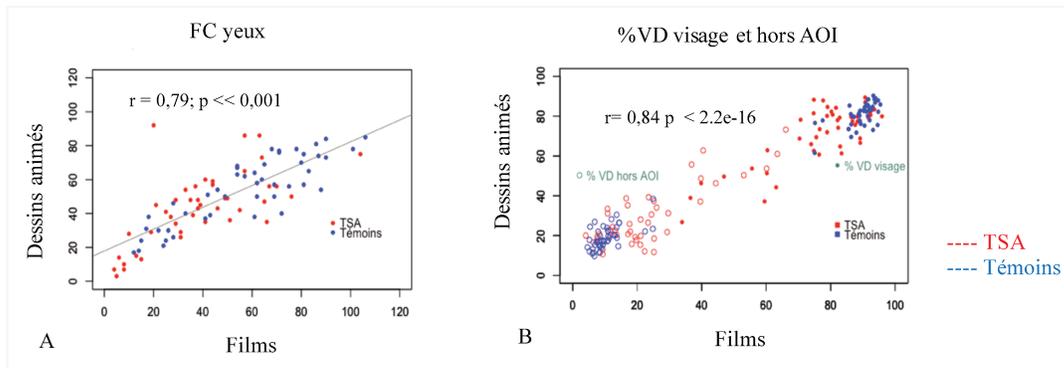


Figure 3 : FC yeux ,% VD visage et hors-AOI dans les dessins animés et les films

Figure 23 : FC yeux ,% VD visage et hors-AOI dans les dessins animés et les films

8.3 Annexe n°3 : SCHEMA ILLUSTRATIF METHODE TBSS

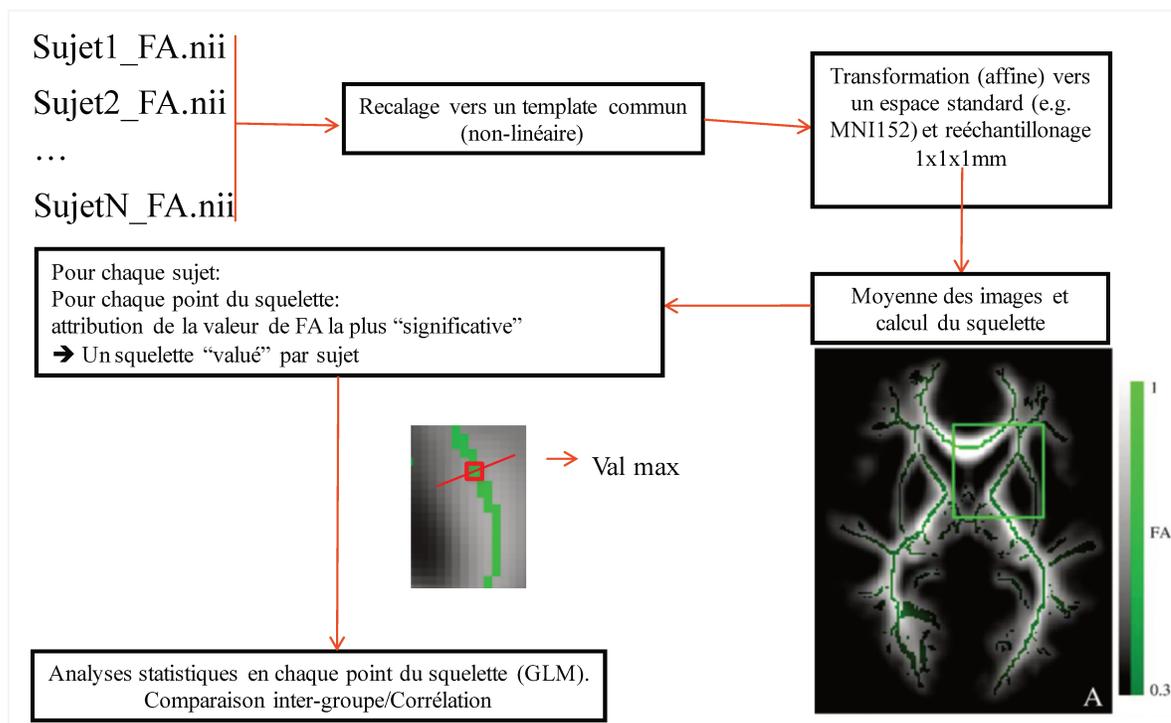


Figure 24 : Schéma récapitulatif de l'approche TBSS d'après (94)

9 TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1: D'après Weintraub, 2011 : Evolution de la prévalence des TSA depuis les années 1970.....	30
Figure 2: Frise chronologique de l'histoire de l'eye-tracking (à partir du document Eyesee) .	42
Figure 3: Appareil utilisé pour photographier les mouvements oculaires	43
Figure 4: Eye-tracker et données issues de l'eye-tracker de Yarbus	44
Figure 5: Un eye-tracker dans les années 1990	45
Figure 6: Un eye-trackeur portatif de nos jours	46
Figure 7: Méthode de l'eye-tracking.....	47
Figure 8: Organisation de la SB et modèle du tenseur de diffusion.	50
Figure 9 : Schéma de passation du protocole de l'eye-tracking tiré des travaux au sein du laboratoire U1000.	54
Figure 10 : Différence du nombre de fixations entre les enfants avec TSA et les enfants témoins pour chaque AOI (yeux, bouche, visage, hors AOI) dans les films.....	62
Figure 11 : Distribution du nombre de fixations dans les yeux dans la population d'enfants témoins.....	64
Figure 12 : Distribution du nombre de fixations dans les yeux dans la population d'enfants avec TSA.....	65
Figure 13 : Corrélacion entre le nombre de fixations dans les yeux et le sous-score B de l'ADI-R chez les enfants avec TSA.....	66
Figure 14 : % de temps passé dans le visage en fonction de l'âge	67
Figure 15 : Différences de FA entre les enfants avec TSA et les enfants témoins, avec l'âge en covariable. Les clusters où la FA est significativement différente entre les deux groupes sont indiqués par l'échelle de couleur rouge orangé ($p < 0.05$).....	68
Figure 16 : Zones de SB différentes entre les enfants avec TSA et les témoins ($FA_{\text{tem}} > FA_{\text{TSA}}$).....	69
Figure 17 : Corrélacion FA et nombre de fixations dans les yeux chez les enfants témoins et chez les enfants avec TSA	70
Figure 18 : Corrélacion différente entre les enfants avec TSA et les enfants témoins pour le FA et le nombre de fixations dans les yeux	71
Figure 19 : FA dans le cluster comprenant le pôle temporel droit en fonction du sous-score B à l'ADI-R ($p < 0.05$, $r = -0.43$).	72
Figure 20: Frequency in number of fixations to the eyes in typically developing children: a normal distribution.....	108
Figure 21: Frequency in number of fixations to the eyes in typically developing children: a normal distribution.....	109
Figure 22 : Corrélacion des données de regard entre films et dessins animés	131
Figure 23 : FC yeux ,% VD visage et hors- AOI dans les dessins animés et les films.....	132
Figure 24 : Schéma récapitulatif de l'approche TBSS.....	132

10 TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Critères diagnostiques recherche de la CIM-10 pour l'autisme infantile F84.0	25
Tableau 2 : Récapitulatif des critères du DSM-5 pour les troubles du spectre de l'autisme	27
Tableau 3: récapitulatif des études en IRM-DTI ayant utilisées la méthode TBSS depuis 2010..	41
Tableau 4: Statistiques descriptive des populations d'études	60
Tableau 5 : Récapitulatif des valeurs et différences de nombre de fixations (FC) et de % de temps passé (%VD) dans chaque AOI (Visage, Yeux, Bouche, Hors AOI, Ballon).....	63

AUTEUR : Vinçon-Leite

Prénom : Alice

Date de Soutenance : 11 décembre 2017

Titre de la Thèse : Perception sociale et connectivité anatomique cérébrale chez l'enfant avec trouble du spectre de l'autisme : une étude en eye-tracking et en IRM-DTI

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Psychiatrie

DES + spécialité : DES de psychiatrie

Mots-clés : autisme, perception sociale, eye-tracking, imagerie cérébrale, IRM-DTI

Résumé

Contexte : L'IRM de diffusion (IRM-DTI) permet d'appréhender la microstructure de la substance blanche (SB) et donc la connectivité anatomique cérébrale. Dans les troubles du spectre de l'autisme (TSA), diverses études soutiennent l'existence d'une connectivité anatomique atypique entre les aires cérébrales liées au traitement des stimuli sociaux. Ces résultats restent néanmoins contradictoires. Peu d'études étudient les rapports entre connectivité anatomique et symptômes comportementaux ou leur sévérité clinique. Par ailleurs, les études en eye-tracking mettent en évidence de manière objective un pattern comportemental de regard atypique chez les enfants avec TSA.

Méthodes : Nous étudions un échantillon de 28 enfants avec TSA et 25 enfants au développement typique (TD), âgés de 2 à 17 ans, en analysant des données anatomiques cérébrales issues de l'IRM-DTI et des données comportementales issues de l'eye-tracking. Pour les analyses statistiques d'imagerie, nous avons utilisé la méthode Tract-Based Spatial Statistics incluant d'un modèle linéaire général et pour les comparaisons en eye-tracking des tests t.

Résultats : Cette étude réplique les résultats montrant une atypicité du regard chez les enfants avec TSA : moins de regard vers les yeux ([-37.6, -11.0], $p < 0.001$) et les visages ([-44.7, -19.8], $p < 0.001$) et plus de regard vers les détails non socialement pertinents ([8.7, 25.1], $p < 0.001$) chez les enfants avec TSA comparativement aux témoins. Puis, cette étude montre des anomalies de connectivité anatomique chez les enfants avec TSA comparés à des enfants TD avec une fraction d'anisotropie (FA), indice de connectivité, diminuée chez les enfants avec TSA ($p < 0.05$, corrigé). Les réseaux concernés sont principalement fronto-temporaux et ces anomalies de connectivité sont corrélées à la manière dont les enfants avec TSA regardent dans les yeux des personnages. Plus un enfant avec TSA regarde les yeux, plus sa FA dans le réseau fronto-temporal est élevée. Par ailleurs, la région du sillon temporal supérieur antérieur droit apparaît très différente entre les enfants TD et TSA. Dans cette région, chez les enfants avec TSA, il existe une corrélation positive significative ($p < 0.05$, non corrigé) entre FA et regard dans les yeux qui n'existe pas chez les témoins.

Conclusion : Ces résultats soutiennent des capacités de plasticité cérébrale ayant un caractère adaptatif chez les enfants avec TSA. Les mesures thérapeutiques s'en trouvent fortement encouragées.

Composition du Jury :

Président : Monsieur le Pr Pierre Thomas

Assesseurs : Monsieur le Pr Olivier Cottencin, Monsieur le Dr Emmanuel Damville

Directeurs de thèse : Monsieur le Pr Renaud Jardri et Madame le Pr Zilbovicius Monica