



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2024

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Traitement sensoriel dans le syndrome autistique et la balance
neuronale excitation - inhibition : une revue de la littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 01/10/24 à 13h00
au Pôle Formation
par **Daphné PETIT**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Renaud JARDRI

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Benoît GRANON

Directeur de thèse :

Madame le Docteur Géraldine KECHID

AVERTISSEMENTS

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

PREAMBULE

Le directeur de thèse et le candidat déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec ce travail de thèse.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	7
I. 1. GENERALITES SUR LE TROUBLE DU SPECTRE DE L’AUTISME.....	7
I. 2. COMORBIDITES EPILEPTIQUES	8
I. 3. L’HOMEOSTASIE NEURONALE	9
I. 3. 1. Définition	9
I. 3. 2. Equilibre de la balance GABA - glutamate au sein de la mini-colonne	9
I. 3. 3. Physiopathologie épileptique et autistique	12
I. 3. 4. Différentes pistes thérapeutiques.....	14
I. 4. LES TROUBLES SENSORIELS DANS LE TROUBLE DU SPECTRE DE L’AUTISME	16
I. 4. 1. Généralités.....	16
I. 4. 2. Liens avec les autres composantes du TSA	17
I. 4. 3. Descriptions des troubles auditifs et visuels	18
I. 4. 4. Profils de Dunn.....	19
I. 5. THEORIES EXISTANTES ; QUESTIONNEMENTS ET HYPOTHESES	20
II. METHODE.....	23
II. 1. RECHERCHE D’ARTICLES DE LA LITTERATURE	23
II. 2. CRITERES D’INCLUSION	24
II. 3. CRITERES D’EXCLUSION	26
III. RESULTATS	28
III. 1. FLOWCHART	28
III. 2. CARACTERISTIQUES DES PARTICIPANTS	29
III. 3. METHODES ET MATERIELS UTILISES DANS LES DIFFERENTS ARTICLES	35
III. 3. 1. Électrodes et régions cérébrales d’intérêt	35
III. 3. 2. Généralités sur l’EEG.....	37
III. 3. 3. Généralités sur le MEG	38
III. 3. 4. Utilisation de l’ERG dans l’article 1.....	38
III. 3. 5. Techniques de diminution des artefacts	39
III. 3. 6. Stimuli.....	40
III. 3. 7. EEG et potentiels évoqués	41
III. 3. 8. EEG et potentiels évoqués visuels.....	44
III. 3. 9. EEG et fréquence des signaux.....	44
III. 3. 10. MEG et entropie multi-échelle	47
III. 3. 11. Signal ERG.....	48
III. 3. 12. Autres examens complémentaires réalisés.....	49
III. 4. ANALYSES STATISTIQUES	51
III. 5. RESULTATS ET INTERPRETATIONS	56
III. 5. 1. Résultats généraux	56
III. 5. 2. Articles avec fratrie d’individus TSA.....	59
III. 5. 3. Corrélations entre les résultats et les données démographiques, cliniques et phénotypiques.....	60
III. 5. 4. Hypothétiques marqueurs électroencéphalographiques du TSA.....	65
III. 6. DISCUSSIONS ET LIMITES ABORDEES DANS LES ETUDES.....	67
III. 6. 1. Remarques concernant l’augmentation de l’excitation.....	67
III. 6. 2. Remarques concernant le défaut d’habituation	67
III. 6. 3. Concernant l’utilisation du MSE.....	68
III. 6. 4. Concernant la différenciation TSA, déficience intellectuelle.....	69
III. 6. 5. Concernant la balance au niveau périphérique	70
III. 6. 6. Ouvertures proposées dans les différents articles	70
IV. DISCUSSION	72

IV. 1. RESUME DES RESULTATS OBTENUS.....	72
IV. 2. TENDANCES	73
IV. 3. EVOLUTION DES MARQUEURS EEG AU FIL DES AGES.....	78
IV. 4. LIENS AVEC LES CLASSIFICATIONS DIAGNOSTIQUES.....	80
IV. 5. LIMITES ET OUVERTURES.....	82
IV. 6. CONCLUSION GENERALE	84

I. Introduction

I. 1. Généralités sur le trouble du spectre de l'autisme

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) fait parti des troubles du neurodéveloppement dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux et psychiatriques, 5ème version révisée (DSM-5-TR) ; et dans la classification internationale des maladies, 11ème édition (CIM-11). Les troubles du neurodéveloppement sont définis dans le DSM-5-TR comme un groupe de maladies commençant durant la période développementale, souvent avant que l'enfant n'entre à l'école et sont caractérisés par des déficits ou des différences au niveau des processus cérébraux ayant un retentissement dans la vie personnelle, sociale ou scolaire. Selon le DSM-5-TR, les critères diagnostics du TSA sont généralisables en 2 dimensions qui sont les déficits persistants de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés ainsi que le caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités. Les signes et symptômes retrouvés dans ces 2 dimensions sont plus ou moins sévères chez les sujets atteints. L'incidence du TSA, en France, représente entre 0,9% et 1,2% des naissances chaque année.

« Les troubles autistiques du contact affectif » sont décrits dès 1943 par Kanner chez onze enfants « d'intelligence normale ». Il note chez ces enfants « un repli sur soi » vis à vis de leur relation aux autres et du temps ; « ils ont besoin de ne pas être dérangés », « de ne subir aucun changement » (Hjalmarsson, 2014).

I. 2. Comorbidités épileptiques

Kanner, dans sa description des onze enfants autistes, rapporte que l'un d'eux souffrait d'épilepsie. Actuellement, on estime que 26 à 45% des individus souffrant de TSA ont en effet été touchés par des crises avérées d'épilepsie, le plus souvent sans cause identifiée. Quarante % des enfants ayant un TSA présentent des anomalies à l'électroencéphalogramme (EEG) standard (ce pourcentage augmentant encore lorsque ce dernier est enregistré durant le sommeil). La prévalence d'une maladie épileptique est estimée à environ 8% chez les individus TSA n'ayant pas de déficience intellectuelle contre 21% chez les individus ayant une déficience mentale (contre 1% en population générale) (Hjalmarsson, 2014). Dans une méta-analyse, réalisée en 2022 par Liu et al. , issue de 53 articles, la prévalence globale actualisée de la maladie épileptique chez les individus TSA était de 10% (de 19% dans les études transversales basées sur les échantillons cliniques, 7% dans les études de cohorte, 9% dans les études transversales basées sur la population). La prévalence globale de l'épilepsie est plus élevée chez les adultes (19% contre 7% chez les enfants, avec une augmentation de la prévalence chez les adolescents par rapport aux plus jeunes). La prévalence est plus élevée chez les femmes atteintes de TSA.

Lors d'une crise d'épilepsie, schématiquement, il est remarqué qu'un taux d'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neurotransmetteur inhibiteur, au niveau synaptique est inférieur au taux habituel, tandis que celui du glutamate, neurotransmetteur exciteur, est anormalement élevé. L'activité neuronale est alors intense (hyperexcitabilité) et anormalement synchrone dans les réseaux neuronaux impliqués (INSERM, Epilepsie, 2017).

I. 3. L'homéostasie neuronale

I. 3. 1. Définition

L'homéostasie, concept décrit pour la première fois par Claude Bernard (1813 - 1878) et développé par la suite par Walter B. Cannon (1871 - 1945), est un processus physiologique permettant le maintien constant du milieu intérieur de l'organisme afin d'en assurer le bon fonctionnement selon le dictionnaire médical de l'Académie de Médecine.

I. 3. 2. Equilibre de la balance GABA - glutamate au sein de la mini-colonne

Au niveau cérébral, un équilibre électrique, entre l'excitation et l'inhibition, est continuellement maintenu. Schématiquement, celui-ci est permis grâce à des neurones excitateurs et des neurones inhibiteurs. Ces derniers vont réguler l'excitation, grâce à leur rétro-action inhibitrice.

Les neurones excitateurs et inhibiteurs sont organisés en mini-colonnes au niveau cortical : ce sont les unités fondamentales du cortex. Elles sont composées de 80 à 120 neurones, placées de façon perpendiculaire à la surface du cortex, traversant les différentes couches corticales, structurant le cortex de façon cristalline. Les neurones excitateurs sont au centre de la mini-colonne tandis que les neurones inhibiteurs sont à l'extérieur, **Figure 1.** .

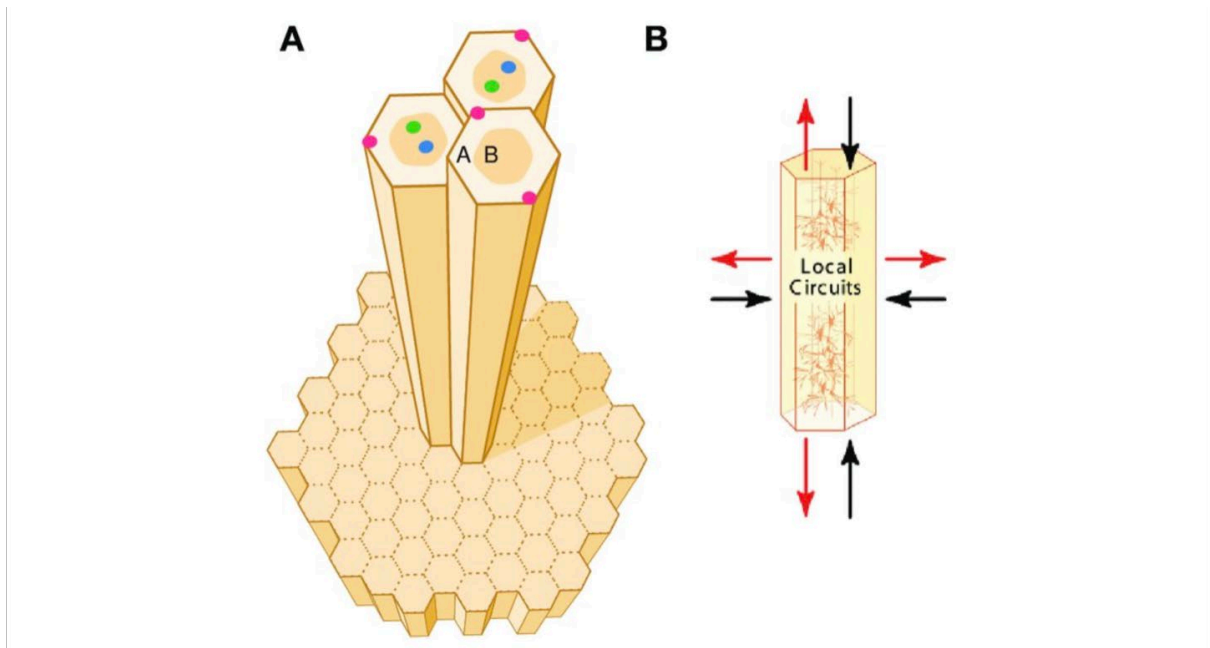


Figure 1. Représentation schématique des mini-colonnes (Casanova et al., 2003)

- (A) Plusieurs mini-colonnes avec zoom sur 3 d'entre elles ; les cercles bleus et verts représentent des faisceaux myélinisés pyramidaux et des cellules étoilées épineuses ; les cercles roses représentent les faisceaux des cellules en double bouquet ; la zone A représente la zone périphérique (composée principalement de neurones inhibiteurs) ; la zone B représente la zone centrale (composée principalement de neurones excitateurs).
- (B) Entrées et sorties des mini-colonnes : l'information est reçue et envoyée dans toutes les dimensions de la colonne : en haut via les fibres de la couche corticale la plus superficielle (couche I), en bas via les principaux chemins thalamiques, d'association et commissuraux, à l'intérieur et entre les mini-colonnes via la connectivité horizontale.

Les principaux neurones inhibiteurs corticaux comprennent : les cellules en panier formant des terminaisons nerveuses en forme de panier autour des corps cellulaires des neurones excitateurs, surtout présentes dans le cortex et le cervelet ; les cellules en chandelier autour des axones des cellules pyramidales (ces 2 types de cellules expriment la parvalbumine, une protéine liant le calcium ; elles sont souvent appelées « cellules à la parvalbumine ») ; les cellules en double bouquet avec des faisceaux autour des dendrites des neurones pyramidaux ; les cellules de Martinotti, situées dans les couches profondes du cortex, avec des axones se projetant dans les couches superficielles.

Les principaux neurones excitateurs sont : les neurones pyramidaux, reliant les régions corticales et sous-corticales ; les cellules étoilées épineuses, impliquées

dans le traitement sensoriel, recevant des afférences directes des noyaux thalamiques.

Les neurones pyramidaux, les cellules étoilées épineuses, les interneurons en Panier peuvent communiquer avec d'autres mini-colonnes que celles où ils se trouvent grâce à des projections horizontales plus ou moins longues (Casanova et al., 2003), **Figure 2.** .

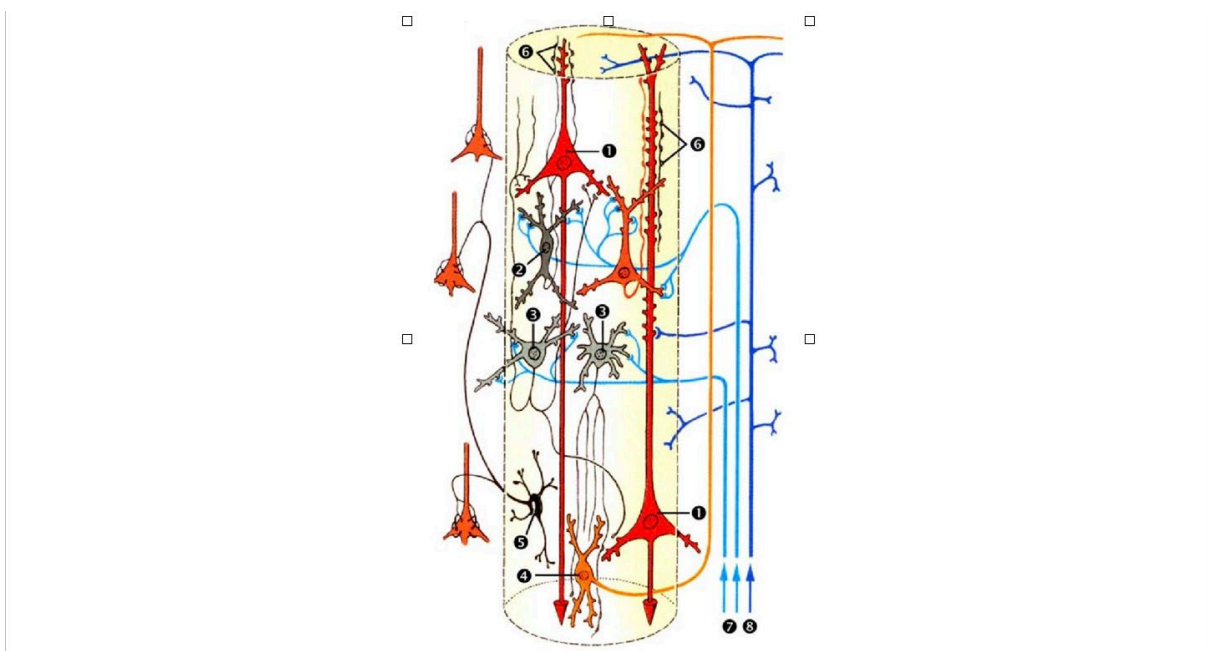


Figure 2. Modèle simplifié d'une mini-colonne corticale (Joachim H. R. Lübke et al. 2007)

1: cellules pyramidales; 2: cellules en double bouquet; 3: cellules étoilées épineuses; 4: cellules de Martinotti; 5: cellules en panier; 6: axones des cellules en double bouquet établissant des connexions synaptiques avec les dendrites apicales des neurones pyramidaux; 7: afférences thalamiques; 8: fibres associatives

Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur chez l'adulte mais excitateur chez le fœtus et en post-natal précoce. Dans la fente synaptique, le GABA est relargué par les interneurons à la parvalbumine (entre autres) et est capté par le récepteur post-synaptique : GABA-A (ionotrope, perméable aux anions) et GABA-B (métabotrope, relié à une protéine G). Le GABA est fabriqué à partir de glutamate

grâce à l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD) avec de la vitamine B6. Il est ensuite dégradé en acide semi aldéhyde succinique par la gaba transaminase.

Le glutamate est chargé négativement, hydrophile, il ne passe pas la barrière hémato-encéphalique. Relargué par les neurones pyramidaux, entres autres, il active des récepteurs ionotropes : AMPA (acide aminométhylphosphonique) ; NMDA (N-méthyl-D-Aspartate) ; kaïnate et des récepteurs métabotropes (couplés à des protéines G). Il y a 2 façons de produire du glutamate : à partir de la glutamine avec l'enzyme glutaminase, ou à partir de l'acide succinique (lui même provenant de l'acide semi aldéhyde succinique), qui rentrant dans le cycle de Krebs va permettre la production d'alpha cétooglutarate qui grâce à la transaminase va devenir du glutamate (Ghit et al., 2021).

I. 3. 3. Physiopathologie épileptique et autistique

Ce trouble de l'homéostasie neuronale observé lors d'une crise d'épilepsie pourrait être une base neurodéveloppementale commune aux troubles épileptiques et autistique, au vu de la prévalence des crises d'épilepsie dans le trouble du spectre de l'autisme. L'hypothétique déséquilibre de la balance excitation inhibition chronique dans le trouble du spectre de l'autisme pourrait favoriser la formation de crises d'épilepsie.

Il est d'ailleurs retrouvé dans la revue de la littérature de Bozzi et al. 2017, un dysfonctionnement gabaergique dans le TSA comme dans l'épilepsie : un défaut de conduction des interneurones gabaergiques est depuis longtemps reconnu comme un mécanisme clé de l'épileptogénèse avec une diminution des niveaux de GABA, de l'activité de la glutamate décarboxylase, du nombre d'interneurones gabaergiques et de la liaison des ligands aux récepteurs GABA-A.

De nombreux gènes associés au TSA ont été impliqués dans l'épilepsie ; le syndrome Dup15q, par exemple, est caractérisé par la co-occurrence de symptômes de TSA et d'épilepsie, et résulte de la surexpression de gènes reliés à des sous-unités de récepteurs GABA-A (Schroer et al. , 1999).

Dans des études post-mortem, on retrouve chez des individus TSA, des niveaux inférieurs de glutamate decarboxylase au niveau des aires pariétales, entre autres (Fatemi et al. , 2002), des niveaux réduits de l'ARN messager donnant des sous-unités des récepteurs GABA-A au niveau du cortex frontal supérieur (Fatemi et al. , 2010), des niveaux inférieurs de récepteurs GABA-A au niveau du cortex cingulaire postérieur et du gyrus fusiforme (Oblack et al. 2011), des niveaux inférieurs de sous-unités GABA-B dans le cortex cingulaire (Oblack et al. , 2010) ainsi qu'une réduction du nombre de mini-colonnes (Casanova et al. 2002), par rapport aux patients sains.

Les personnes atteintes de TSA présentent une incidence marquée d'activité épileptiforme à l'EEG comme rapporté précédemment. De plus, des oscillations altérées de la bande gamma γ sont décrites (Van Diessen et al. , 2014), suggérant un dysfonctionnement des interneurons à la parvalbumine. Des études d'imagerie fonctionnelle ont montré, chez les individus TSA, des niveaux réduits de récepteurs GABA-A dans le cortex frontal (Mori et al. , 2012), des niveaux réduits de GABA associés à des déficits de perception visuelle dans le cortex visuel (Robertson et al. , 2016).

En post-natal précoce, le GABA est excitateur. Il devient inhibiteur grâce à la réduction de la concentration intracellulaire d'ion chlorure. Des modèles animaux de TSA et d'épilepsie montrent une action excitatrice du GABA dans certaines régions cérébrales comme l'hippocampe, car le transporteur NKCC1, augmentant le taux

intracellulaire de Cl⁻ est à la hausse, tandis que NKCC2, expulsant le Cl⁻ à l'extérieur de la cellule, est diminué (Ben-Ari, 2014). L'ocytocine réduit temporairement la concentration intracellulaire de Cl⁻ dans les neurones hippocampiques à la naissance, ce processus est aussi perturbé dans les modèles animaux de TSA (Leonzino et al. 2016).

Il est aussi retrouvé un dysfonctionnement du glutamate dans le TSA et l'épilepsie. Les troubles monogéniques caractérisés par la comorbidité TSA-épilepsie (tels que le syndrome X fragile, la sclérose tubéreuse de Bourneville, le syndrome de Pelant-McDermid) sont causés par des mutations dans des gènes régulant la signalisation des récepteurs au glutamate (Fmr1, Tsc et Shank3 respectivement). Le gène Fmr1 code pour la protéine FMRP, dont la mutation provoque le syndrome de l'X fragile (FXS), une affection caractérisée par une déficience mentale et un TSA. FMRP régule négativement la production du récepteur métabotrope du glutamate 5 (mGluR5) : dans le FXS, l'absence de FMRP entraîne une synthèse accrue des protéines synaptiques mGluR5. Une régulation à la hausse de mGluR5 a été détectée dans des échantillons de cerveau post-mortem de patients TSA (Bear et al. , 2004); une expression réduite de FMRP a été rapporté chez des souris ayant une plus grande susceptibilité aux crises épileptiques (Provenzano et al. , 2015).

I. 3. 4. Différentes pistes thérapeutiques

D'après Bozzi et al., 2017, ces différentes observations ont donné naissance à différentes pistes thérapeutiques, testées chez les animaux et parfois déjà chez les humains.

Le bumétamide, testé actuellement chez l'enfant, est un bloqueur de NKCC1 et montre des résultats prometteurs (chez des patients TSA et ayant un syndrome de

l'X fragile) en améliorant la reconnaissance des expressions faciales chez les adolescents. Dans Zhang et al. en 2020, il est montré une amélioration du score total de la CARS (échelle d'évaluation de l'autisme chez l'enfant) et du score de 6 sous échelles de la CARS (relations sociales, affects inappropriés, bizarreries motrices et stéréotypies, particularités d'utilisation des objets, particularités de la réponse visuelle), chez des enfants de 3 à 6 ans ayant pris la bumétamide pendant 3 mois.

Les agonistes du GABA-A tel que le CLONAZEPAM, ont montré des améliorations comportementales chez les souris mutées SCN1A (Han et al. , 2012). Certaines benzodiazépines, comme le DIAZEPAM ont pu montrer des effets paradoxaux, vraisemblablement dus à la non-inversion de l'effet du GABA, restant excitateur (Marrosu et al., 1987). Il a été suggéré que des molécules agissant spécifiquement sur le récepteur GABA-A pouvait être plus efficaces (Han et al., 2014). Le R-BACLOFENE, pourtant agoniste des récepteurs GABA-B a pu montrer une amélioration des symptômes chez des souris mutées Fmr1 (Henderson et al., 2012) et d'autres modèles de TSA (Silverman et al., 2015). Chez l'enfant, le R-BACLOFENE a montré une amélioration de certains symptômes (Berry-Kravis et al., 2012; Veenstra-VanderWeele et al., 2016). Les preuves soutenant l'effet bénéfique des médicaments GABAergiques dans le TSA restent limitées et controversées (Brondino et al., 2016).

Le GANALOXONE, un neurostéroïde (analogue de la progestérone), agissant comme un récepteur allostérique modulateur de GABA-A, montre une réduction des crises d'épilepsie (Yum et al., 2014) et des déficits neurodéveloppementaux (Braat et al., 2015) chez des modèles murins de spasmes infantiles et de TSA, respectivement.

Des antagonistes des récepteurs du glutamate ont été testés chez l'Homme (syndrome de l'X fragile surtout) montrant tantôt une correction des déficits d'apprentissage et comportementaux, tantôt aucune amélioration. L'amantadine, antagoniste des récepteurs de la NMDA a montré une réduction de l'anxiété, de l'irritabilité; mais pas d'efficacité sur les symptômes typiques du TSA (Brignell et al., 2022).

I. 4. Les troubles sensoriels dans le trouble du spectre de l'autisme

I. 4. 1. Généralités

En plus des troubles concernant la communication, les interactions sociales, le langage et les comportements restreints, la sémiologie autistique comprend des signes sensoriels ; ces atypicités ont été observées dès les premières descriptions cliniques de Kanner en 1943.

Ces particularités sensorielles, contribuant peu au diagnostic de trouble du spectre de l'autisme jusqu'au DSM-5, ont été explicitement incluses dans ce dernier dans la dimension de la restriction des comportements, des intérêts et des activités. On y retrouve les « stéréotypies motrices ou verbales, ou comportements sensoriels inhabituels »; « une adhérence extrême à des routines et rituels ou rigidité et résistance importantes face aux changements (ex : mêmes aliments, rituels de gestes moteurs, détresse extrême lors de petits changements) » et une « hypo- ou hyperréactivité à certaines stimulations sensorielles ou intérêts pour la nature sensorielle de l'environnement (réactions aversives à certains bruits et/ou textures,

touche ou sent les objets de façon excessive, ne semble pas percevoir la douleur ou les changements de température, fascination pour les lumières)».

I. 4. 2. Liens avec les autres composantes du TSA

Dans l'étude des films familiaux, réalisée par Baranek et al. en 2006, les particularités sensorielles sont retrouvées dès l'âge de 9 mois avec une pauvreté de l'interaction visuelle, une aversion pour le contact physique, une moins bonne poursuite oculaire des objets ou des personnes en mouvement, un développement d'un intérêt marqué pour leurs mains, des mouvements des doigts devant les yeux, des balancements (comportements dits d'autostimulation).

Malgré la petitesse des cohortes utilisées induisant un biais de recrutement important et la multiplicité des méthodes utilisées, plusieurs études montrent une corrélation entre l'intensité des signes sensoriels et celle des autres symptômes composant le syndrome autistique. Hilton et al. en 2007 montre que l'intensité des particularités sensorielles est positivement corrélée aux troubles de la communication et des interactions sociales (lien statistique retrouvé entre le défaut d'habileté sociale et le score au profil sensoriel chez 36 enfants d'âge scolaire présentant un TSA de haut niveau). Gabriels et al. en 2008 a montré que les particularités sensorielles sont corrélées à l'intensité des comportements répétitifs et stéréotypés en croisant les résultats du Repetitive Behavior Scale-Revised (RBS-R) et ceux du profil sensoriel de 70 enfants ayant un TSA. Baker et al. en 2008 ont eux corrélé le profil sensoriel à la sous-échelle « maladaptative behavior » (incluant les stéréotypies motrices) de la Vineland Adaptive Behaviour Scale (VABS) à partir de 22 enfants atteints de TSA. L'hypothèse que les comportements stéréotypés correspondent à des

autostimulations sensorielles ou à des réactions atypiques suite à certains stimuli reste entière.

I. 4. 3. Descriptions des troubles auditifs et visuels

La revue Cruveiller et al. en 2019, rassemble des données de la littérature montrant qu'au niveau de la modalité tactile, visuelle, auditive, gustative, olfactive et proprioceptive, il existe des arguments en faveur d'une hypersensibilité (une perception importante et une réponse comportementale importante) et d'autres en faveur d'une hyposensibilité (une absence de perception et l'absence de réponse comportementale) aux stimuli sensoriels.

Par exemple, pour l'ouïe qui est la modalité sensorielle la plus étudiée, il est rapporté une hyposensibilité, lorsque la personne atteinte ne se retourne pas à l'appel de son nom, lorsqu'elle manque de conscience du ton de la voix, lorsque son temps de réaction à un stimulus auditif est allongé (Rosenthal et coll., 2003). Il est aussi rapporté une hypersensibilité, lorsque la personne présente une intolérance au bruit à certaines fréquences. On retrouve une augmentation de la fréquence de l'oreille dite absolue chez les individus autistes. Les capacités retrouvées concernant la discrimination auditive sont mesurées comme supérieures lors de tâches dans plusieurs études (Nieto Del Rincon et al., 2008; Samson et al. , 2006; Järvinen-Pasley et al. , 2008; Heaton et al. , 2008). « Les sons glissaient les uns sur les autres pour se mélanger. Je n'arrivais à les exclure pour mettre la voix de la maîtresse au premier plan. » rapporte Gunilla Gerland en 2004.

Pour la vue, il est là aussi rapporté des comportements allant dans un sens paradoxal : méconnaissance d'obstacles, difficultés à identifier les visages, évitement du regard ; une attirance pour la brillance, les reflets, les scintillements mais aussi un intérêt pour certains détails de l'environnement pouvant absorber l'attention de l'individu et constituer un intérêt restreint (Caucal et Brunod, 2010). Plusieurs auteurs ont montré une perception accrue des détails visuels avec un retentissement négatif sur la capacité à effectuer des tâches visuelles complexes (Bertone, 2005). Les personnes souffrant de TSA présenteraient des capacités de traitement diminuées pour les stimuli visuels dynamiques alors qu'elles seraient intactes voire exacerbées pour les stimuli fixes (Vlamings et al., 2010; Mottron et al., 2006).

I. 4. 4. Profils de Dunn

Dunn en 1999, dans *Sensory Profile: User's Manual*, a classé les signes sensoriels en 4 profils réagissant différemment à un stimulus. La réaction à un stimulus selon lui dépend à la fois du seuil de réceptivité et des stratégies de réponse (passive ou active). Les 4 profils sensoriels sont : l'hypo-réactivité (haut seuil de réceptivité et réponse passive) ; recherche de sensation (haut seuil de réceptivité et réponse active) ; l'hyper-réactivité (bas seuil et réponse passive) ; et l'évitement de sensation (bas seuil et réponse active). Plusieurs études réalisées retrouvent la présence de ces 4 profils de façon significativement plus grande chez les sujets TSA que chez les sujets sains. Mais dans les études réalisées, il n'a pas été possible de trouver une seule direction pour les individus TSA au niveau de leur profil sensoriel. Une méta-analyse met en évidence une hyper-réactivité et une hypo-réactivité prédominantes chez les individus TSA parmi les 4 profils sensoriels (Rapin et Tuchman, 2008). Dans Ben Sasson et al., 2009, le profil hyper-réactif est le plus

important chez les individus TSA. Plusieurs études montrent pourtant un seuil de perception plus élevé chez les individus TSA (Dawson et coll., 2004 ; Loveland, 2001; Mundy et Markus, 1997; O'Connor et coll., 2000). Des études montrent une hyper- et une hypo-réactivité chez une même personne en fonction de la modalité sensorielle étudiée (Rogers et Ozonoff, 2005, Hirstein et coll., 2001).

Nous pouvons apercevoir dans ces troubles sensoriels regroupés en profils une similarité avec les hypothèses neurobiologiques évoqués plus haut du déséquilibre de la balance neuronal excitation-inhibition.

I. 5. Théories existantes ; questionnements et hypothèses

Des théories neurobiologiques tentent d'expliquer ces altérations sensorielles en utilisant des modèles computationnels.

Selon Gustafsson et al. en 1997, le cortex cérébral organise les informations sensorielles en « cartes corticales » basées sur les caractéristiques des stimuli sensoriels ; les neurones voisins sur la carte réagissent de manière similaire à des stimuli similaires, organisant les informations de façon topographique. L'apprentissage dans ces cartes est basé sur le principe Hebbien qui stipule que les connexions entre les neurones se renforcent lorsqu'ils sont activés ensemble, conduisant à une organisation de plus en plus précise des informations dans le cortex. Les caractéristiques du TSA seraient liées à des « cartes corticales inadéquates » selon Gustafsson, qui décrit une inhibition latérale excessive entraînant des difficultés à traiter les informations sensorielles de manière flexible et adaptative, entraînant une hypersensibilité (les mini-colonnes étant dans l'incapacité

de traiter une large gamme d'informations de par l'inhibition excessive), et entraînant une focalisation accrue sur des détails spécifiques (les mini-colonnes deviennent extrêmement sensibles aux détails spécifiques des stimuli). Cette théorie n'explique pas la prévalence importante des crises d'épilepsie.

Selon Favorov et Kelly en 1994, le cortex s'organise en groupements, ou groupes de macro-colonnes s'activant en fonction des différents stimuli présentés (entrées thalamo-corticales excitatrices propagées par les excitations latérales des cellules pyramidales, inhibées ou non par les interneurons). Dans un cortex somatosensoriel normal, les mini-colonnes ne sont pas toutes activées simultanément. Elles répondent de manière sélective à différentes entrées thalamocorticales grâce à l'inhibition fournie par les neurones gabaergiques. Les connexions thalamiques aux mini-colonnes ne sont pas prédéterminées par des schémas fixes, elles sont façonnées par les interactions historiques des mini colonnes avec les stimuli sensoriels reçus. Ce processus dynamique permet une organisation auto-organisée des mini colonnes au sein des regroupements, modulée par l'inhibition latérale. Par exemple, si un stimulus dans une certaine direction active une mini-colonne (disons « x »), cette minicolonne inhibera ses voisines (« y » et « z »), empêchant ainsi leur activation par le même stimulus. Si le stimulus change de direction, une autre mini-colonne (« y ») s'active et inhibe « x ». Dans le TSA, lorsque l'inhibition est trop forte, les mini-colonnes au sein d'un groupement deviennent désordonnées, répondant de manière trop précise aux stimuli ; contribuant à des réponses atypiques comme l'hypersensibilité ou l'augmentation de la discrimination. Si l'inhibition est trop faible, les groupements de mini-colonnes

peuvent se fondre les uns dans les autres, conduisant à un traitement sensoriel peu précis et donc une hyposensibilité ; voire une crise d'épilepsie.

La difficulté est de trouver un modèle regroupant les différentes observations réalisées dans le trouble du spectre de l'autisme. Les signes, les symptômes et les données biologiques sont globalement disparates, paraissent souvent paradoxaux. Il est par exemple difficile de corréliser l'hyper- et l'hyposensibilité observées, ainsi que les crises d'épilepsie. Ce modèle pourrait prendre en compte plusieurs profils répondant à des caractéristiques particulières et à un traitement donné, médicamenteux ou non. A l'image des profils cliniques de Dunn, une mesure objective de la sensorialité pourrait aider à la création des profils et des traitements répondant spécifiquement à l'hyper-inhibition ou l'hyperexcitation.

Pour tenter de répondre à cette problématique, il est ici réalisé une revue de la littérature, ayant pour objectif de récapituler les données en lien avec la mesure directe de la balance excitation inhibition grâce à des explorations fonctionnelles de la sensorialité chez des enfants ayant un trouble du spectre de l'autisme, comparées aux données des enfants neurotypiques. L'hypothèse est qu'il existe chez les individus TSA, plusieurs profils de sensorialité différents, ceux-ci pouvant être impactés par la présence de crises d'épilepsie, de catatonie, ou d'un retard de développement intellectuel.

II. Méthode

II. 1. Recherche d'articles de la littérature

La base de données PubMed a été utilisée pour la recherche d'articles à inclure dans cette revue de la littérature. Il était prévu d'utiliser une autre base de données en plus de PubMed, telles que Google Scholar ou Scopus, mais le nombre d'articles à trier s'est avéré abondant sur PubMed. L'algorithme suivant a été utilisé, afin de trouver des articles les plus en rapport avec le sujet souhaité : **((*excitat** OR *inhibit** OR *GABA* OR *Glutam** OR *parvalbumin* OR *interneuron* OR *homeostas** OR "critical period" OR "critical window" OR *minicolumn*) AND (*autis** OR *ASD*) AND (*sensor** OR *percept** OR *audi** OR *hear** OR *tact** OR *olphact** OR *visual**))**

L'algorithme proposé sur PubMed permet de retrouver un mot écrit dans la barre de recherche dans les titres et résumés des articles proposés. Grâce au "OR" placé entre 2 mots dans la barre de recherche nous pouvons ajouter des termes synonymes, des termes appartenant au même thème de recherche souhaité ; ainsi, la sensibilité de la recherche est augmentée. Grâce au "AND" il est possible de lier 2 mots ou 2 groupes de mots, c'est à dire 2 thèmes ; ces 2 thèmes doivent être retrouvés dans le résumé de l'article. Cette recherche avancée permet d'augmenter la spécificité de la recherche ; elle permet de directement s'intéresser aux différents thèmes clés souhaités, ensemble.

A cet algorithme, ont été ajoutés, grâce aux fonctionnalités PubMed, des filtres, permettant de centrer un peu plus la recherche, en l'occurrence sur des sujets humains les plus jeunes possibles.

Les filtres étaient :

- *HUMANS*
- *NEWBORN : birth - 1 months*
- *Infant: birth - 23 months*
- *Infant: 1- 23 months*
- *Preschool Child: 2 - 5 years*

L'étude présentée s'intéressait à tous les articles parus avant la date du 20 janvier 2024.

II. 2. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des articles étaient les suivants :

- *Sont inclus dans la population de l'étude des enfants ayant un âge inférieur ou égal à 11 ans pour les enfants de sexe féminin et inférieur ou égal à 12 ans pour les enfants de sexe masculin OU des enfants plus âgés et/ou des adultes si la méthode d'analyse statistique des résultats prend en compte l'âge en tant que covariable (1) ;*
- *Les sujets ont un diagnostic de TSA établi ; ou un diagnostic d'un syndrome génétique (mutation génétique connue) avec une symptomatologie "TSA like" (2) ;*
- *L'article s'intéresse à la balance neuronale excitation, inhibition ;*

- *Il est réalisé dans l'étude une tâche sensorielle, c'est à dire une mesure électro-physiologique pendant laquelle les sujets sont en train de réaliser une tâche stimulant leur système sensoriel.*

(1) L'objectif dans cette étude était de comparer la balance neuronale lors d'entrées sensorielles à un âge le plus précoce possible. Avec des enfants plus âgés, le risque est de mesurer des différences qui peuvent être des conséquences plus avancées du trouble ou des conséquences liés à l'âge de développement. Les filtres utilisés se limitaient donc aux enfants âgés de moins de 6 ans. Or il n'était pas rare que des articles apparaissent dans les résultats PubMed alors qu'ils incluaient aussi des sujets ayant plus de 6 ans. Pour ne pas réduire de façon extrême le nombre d'articles, il a été décidé d'inclure aussi les articles incluant des enfants ayant un âge inférieur à 11 ans pour les enfants de sexe féminin et inférieur à 12 ans pour les enfants de sexe masculin. En effet, ce sont les âges moyens du début de la puberté chez les 2 sexes. Ils ont été retenus car la période pubertaire marque une période critique dans le développement cérébral. Il a lieu à ce moment en particulier un remodelage cérébral plus important que durant les années précédant la puberté, avec entre autres, une augmentation du volume de la substance blanche : une myélinisation accrue des connections interhémisphériques et cortico-sous-corticales et une diminution du volume la substance grise en rapport avec le phénomène d'élagage synaptique qui affecte la matière grise corticale et sous-corticale en commençant par les aires sensori-motrices primaires et s'achevant dans le cortex pré-frontal. Ce phénomène permet la « spécialisation » des circuits neuronaux, à la différence des périodes dites « critiques » où il existe une prolifération synaptique, où les fonctions de base des aires cérébrales émergent (Holzer et al. 2009). Ces

différents phénomènes sont susceptibles de modifier les résultats concernant les mesures de la balance excitation inhibition. Il est préférable, dans la mesure du possible de comparer des sujets ayant des stades développementaux cérébraux similaires afin de contrôler au maximum des différences pouvant être liées à une différence d'âge développemental. Si l'article incluait des enfants d'âge inférieur à 6 ans, ainsi que des enfants plus vieux ou des adultes, mais que les résultats étaient traités en prenant en compte l'âge en tant que co-variable, alors l'article était inclus ; l'utilisation d'une covariable permettant de contrôler l'âge vis à vis des résultats obtenus.

(2) Ce qui est nommé ici la symptomatologie "TSA like" est par exemple retrouvée dans les syndromes de l'X fragile; de Rett; de Phelan-McDermid; d'Angelman ou le complexe de la Sclérose Tubéreuse de Bourneville. Dans ces pathologies, une mutation provoquant la perte de fonction d'un gène a été retrouvée; celle-ci a pu être associée à une symptomatologie autistique chez le patient atteint, c'est-à-dire des anomalies de la communication et des interactions sociales, ainsi qu'un caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts, des activités restreintes et des particularités sensorielles.

II. 3. Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion des articles étaient les suivants :

- *L'article est une revue de la littérature ;*

- *Certains sujets de l'article ont un âge supérieur à 12 ans pour les sujets de sexe masculin et 11 ans pour les sujets de sexe féminin et l'âge n'est pas utilisé comme covariable dans l'analyse statistique des résultats ;*
- *Les sujets inclus n'ont pas de diagnostic de TSA établi ou d'un syndrome génétique comprenant une symptomatologie "TSA like" ;*
- *L'article ne fait pas de liens avec la balance excitation inhibition ;*
- *Aucune tâche sensorielle n'est réalisée dans l'étude.*

III. Résultats

III. 1. Flowchart

Après tri et sélection des articles à partir des mots clés et des filtres choisis et appliqués sur PubMed, 7 articles ont été inclus dans cette revue. L'inclusion des articles a eu lieu de la façon suivante : **Figure 3**.

Finalement, les 7 articles intégrés dans cette étude se sont servis de l'électro-encéphalogramme, de l'électrorétinogramme et du magnétoencéphalogramme pour mesurer la réponse cérébrale ou rétinienne à un stimulus auditif ou visuel. Aucune étude en lien avec les sens autres que visuel ou auditif n'a pu être incluse, quelques études portaient sur d'autres modalités sensorielles mais ne rentraient pas dans les critères d'inclusion. Aucune étude dans les tranches d'âges sélectionnées, utilisant d'autres moyens de mesures, comme l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) ou la Résonance Magnétique Spectrométrique (MRS) n'a été trouvé avec l'algorithme utilisé. Ceci peut sûrement s'expliquer par la durée de l'examen (de 30 minutes à une heure) où l'enfant doit rester éveillé et immobile pour effectuer la tâche sensorielle. Une molécule sédatrice est difficilement utilisable (bien que d'autres études préliminaires pourraient s'affranchir de son effet), celle-ci pouvant interférer avec les mesures de la balance excitation-inhibition réalisées.

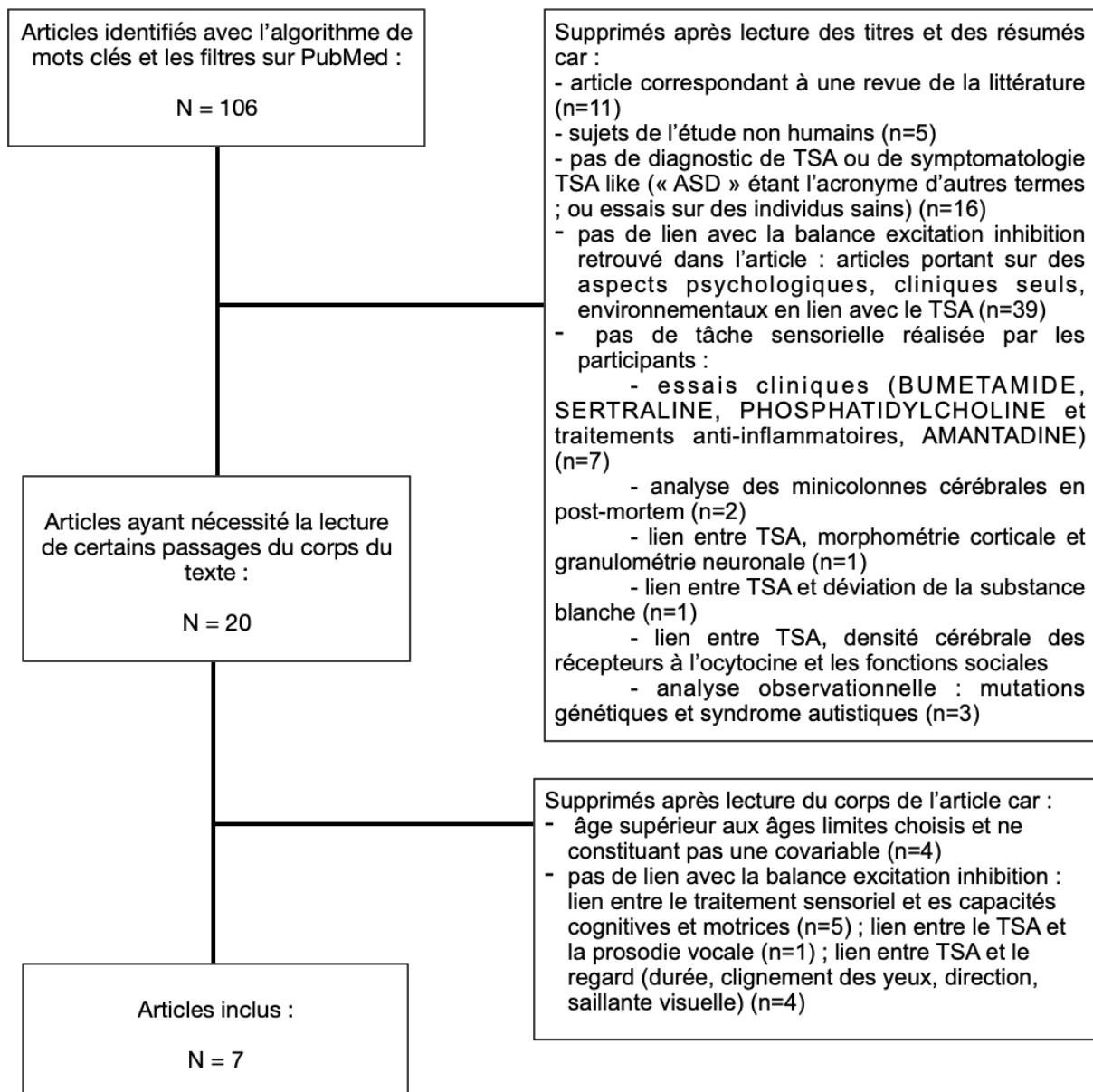


Figure 3. Flowchart

III. 2. Caractéristiques des participants

Cette étude a porté son intérêt plus particulièrement sur certaines caractéristiques dans les différentes études choisies, en plus des informations concernant la population choisies (nombre de participants, sexe, âge moyen, pathologie principale) : les critères diagnostiques du TSA, les échelles réalisées pour

caractériser le TSA et sa sévérité, le niveau de développement intellectuel des participants, les antécédents d'épilepsie ainsi que les traitements médicamenteux au moment de l'étude, **Tableau 1.** .

Dans une étude incluse (*article 1 (1)*), un groupe de sujets diagnostiqués trouble déficit de l'attention et hyperactivité (TDAH) était comparé aux sujets TSA et aux sujets neurotypiques (NT). Dans 3 articles (*2, 4, 5*) des sujets frère ou soeur de personnes TSA étaient inclus dans l'étude (appelés groupe « HR-Atyp » et « HR-NT » dans l'*article 2*, groupe « SIBS » dans l'*article 4*, individus déficients intellectuels (DI) dans l'*article 5*). L'inclusion de ces sujets peut permettre d'observer un continuum entre les sujets TSA et sains.

Une de ces études (*2*) est prospective et observe le devenir de sujets à haut risque (ayant un frère ou une soeur diagnostiqué TSA) ; les données électroencéphalographiques enregistrées au 8ème mois de vie des patients sont examinées et comparées au 36ème mois, après évaluation clinique et passation de l'ADOS-2.

Dans l'*article 5*, la symptomatologie TSA était en lien avec une mutation connue du génome (mutations des gènes ANK3, NLGAX et GLBRB).

Seule l'*étude 2* a pu être réalisée chez des sujets ayant tous moins de 6 ans; toutes les autres études incluent des sujets plus âgés : 4 incluent des sujets allant jusque 9 ans ; la première inclut des sujets allant jusque 27 ans, mais utilise l'âge en tant que covariable ; la 5ème inclut 2 sujets de sexe masculin atteints de TSA qui ont 8,5 et 12 ans.

Quatre études ont utilisé les critères du Manuel Diagnostic et Statistique des troubles mentaux (DSM-IV, DSM-IV-TR, DSM-V) ou de la Classification Internationale des Maladies (CIM-10) (*1, 4, 6, 7*) pour le diagnostic des sujets TSA. Dans toutes les

études, des questionnaires cliniques ont pu être réalisés afin de diagnostiquer et/ou caractériser le trouble : l'échelle d'observation diagnostique de l'autisme (l'ADOS, 1ère et 2ème version) (1, 2, 3, 4), qui est un outil standardisé (mallette avec matériel) permettant l'observation des comportements sociaux et non sociaux de l'enfant ; l'entretien diagnostique pour l'autisme (l'ADI, 1ère version et version révisée) (2, 4, 5), qui est un entretien structuré pour les parents (ou personnes proches de l'enfant), afin d'évaluer les éléments de retard de développement, la communication, le comportement social ainsi que les comportements restreints et répétitifs chez les enfants ; l'entretien diagnostique pour les troubles sociaux et de communication (DISCO, première édition et édition plus concise et ciblée, dite DISCO-10) (3, 6, 7) qui est un entretien diagnostique pour évaluer les troubles de la communication et sociaux liés au TSA ; l'échelle de réactivité sociale (SRS 1ère et 2ème version) (2, 4) ; l'échelle d'évaluation de l'autisme chez l'enfant (CARS), qui est une échelle d'évaluation comportementale (5, 7) ; l'entretien développement, dimensionnel et diagnostique (3Di) (1) qui est un questionnaire standardisé destiné aux parents, portant sur les symptômes du TSA; l'échelle de comportement adaptatif de Vineland (VABS) (2, 4, 7) qui est une échelle d'évaluation des comportements adaptatifs : communication, vie quotidienne, motricité (réalisé en lien avec un test psychométrique) ; le Behavioral Summarized Evaluation-Revised (BSE-R) (5) qui est un outil d'évaluation des symptômes comportementaux autistiques, il aide les cliniciens à identifier les comportements typiques de l'autisme et à mesurer leur sévérité.

Quatre études incluent des sujets avec retard de développement ou déficience intellectuelle : 1 individu sur les 2 individus souffrant de TSA et 3 autres individus ayant une déficience intellectuelle seule étaient inclus dans l'étude 5 ; 10 sujets (sur

21) dans le groupe TSA ont été inclus dans l'étude 6 ; les sujets TSA avaient en moyenne un retard de développement de 23% par rapport aux sujets sains dans l'étude 7 ; dans l'étude 4, le QI verbal et non verbal des individus TSA descendaient respectivement jusqu'à 42 et 40. Seul l'article 5 inclut des sujets ayant une déficience intellectuelle sans TSA (le détail des tests utilisés pour mesurer le développement intellectuel est disponible dans le **Tableau 1.**).

En ce qui concerne les antécédents d'épilepsie, seule une étude (5) rapporte des antécédents de pointes-ondes (spikes) sur les enregistrements électroencéphalographiques pour 1 participant, traduisant une hyper-excitabilité neuronale (mais il n'est pas précisé si le sujet présente des antécédents cliniques de crises d'épilepsie) ; 3 études ne précisent pas les antécédents d'épilepsie des participants (2, 3, 4), 3 études incluent des sujets sans antécédents d'épilepsie (les antécédents neurologiques étant des facteurs d'exclusion) (6, 7, 1).

Aucune étude ne fait part d'antécédent de syndrome catatonique chez les sujets TSA inclus.

Des sujets étaient sous traitement médicamenteux dans 3 études (1, 6, 7); ces derniers étaient : des IRSR, des antihistaminiques, des antagonistes dopaminergiques, de la MELATONINE, des agonistes alpha-2, des anti-épileptiques (1, 7) ; le traitement utilisé chez 1 sujet dans l'article 6 n'était pas précisé. L'utilisation de traitements médicamenteux n'étaient pas précisés dans l'article 3.

Numéro de l'article dans cette étude Auteurs Année de publication Journal de parution Lieu(x) géographique(s) de l'étude	Nombres de sujets inclus (nombre de sujets de sexe masculin ; nombre de sujets de sexe féminin si précisé) ; [nombre de sujets TSA ou TSA like ; nombre de sujets NT] Étendu de l'âge ; âge moyen (écart type) lorsque spécifié	Critères diagnostic TSA si précisés Autres échelles cliniques en lien avec le TSA si réalisées	Test psychométriques et résultats si réalisés	Antécédents d'épilepsie	Prise de traitements médicamenteux si précisé
<p>1</p> <p>Irene O. Lee et coll.</p> <p>2022</p> <p>Journal of Neurodevelopmental Disorders (BMC)</p> <p>University College London, Great Ormond Street Hospital Hospital for Children NHS Trust, London, UK ; Finders University, University of South Australia, Adelaide, Australie</p>	<p>131 (82 ; 49)</p> <p>[57 ; 59] + 15 sujets TDAH</p> <p>5 - 27 ans ; 13,71 ans (4,59 ans) (âge est une covariable)</p>	<p>DSM-IV; DSM-V; CIM-10</p> <p>Par pédiatres, pédopsychiatres, psychologues cliniciens</p> <p>3Di ; ADOS</p> <p>-Score de sévérité de l'autisme pour patients TSA (questionnaires donnés aux prenant soins, parents, professeurs des écoles)</p> <p>-Score de sévérité de l'ADHD avec sous scores : hyperactivité, impulsivité, inattention pour TDAH et TSA (questionnaires donnés)</p>	<p>FSIQ : pas de déficience intellectuelle chez les participants ; TSA avaient un QI de 92,9 en moyenne (\pm 14,2)</p>	<p>Non</p>	<p>Chez TSA: -4 avec inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; dont 2 avec méthylphénydate ; dont 1 avec anti-histaminique et inhalateur anti-asthmatique -1 avec un antagoniste dopaminergique et antihistaminique et inhalateur anti-asthmatique -2 avec alpha-2 agonistes -1 avec traitement anti-épileptique</p>
<p>2</p> <p>A. Kolesnik et coll.</p> <p>2019</p> <p>Transl Psychiatry. (Nature)</p> <p>Université de Londres, King's College UK ; clinique de consultation à Cambridge, UK ; Université de Cambridge</p>	<p>143 (78 ; 65)</p> <p>[sujets à haut risque (HR) de développer TSA = 116 ; sujets à bas risque (BR) de développer TSA = 27]</p> <p>Dans les sujets HR, après avoir réalisé les tests cliniques à 36 mois [17 diagnostiqués TSA (HR-TSA); 32 avec atypicités de développement (HR-Atyp) ; 67 NT (HR-NT)]</p> <p>8 - 36 mois</p>	<p>groupe d'expert ; ADOS-2 ; ADI-R ; SRS ; VABS (réalisés à 36 mois)</p>	<p>MSEL : moyenne (écart type) : langage réceptif ; langage expressif</p> <p>A 8 mois : - BR : 49 (11) ; 58 (9) - HR-NT : 51 (10); 55 (9) - HR-Atyp : 49 (7); 53 (11) - HR-TSA : 47 (9); 56 (12) A 36 mois : - BR : 59 (10); 60 (11) - HR-NT : 57 (10); 57 (10) - HR-Atyp : 44 (15) ; 46 (13) - HR-TSA : 40 (17) ; 39 (16)</p>	<p>Non précisé</p>	<p>Non précisé</p>

Article	N (M;F) (TSA ; NT) âge min - âge max ; moyenne (SD)	Diagnostic TSA et échelles cliniques	Test psychométriques et résultats	Epilepsie	Traitement médicamen- teux
3 Tetsuya Takahashi et coll. 2016 Human Brain Mapping Université de Kanazawa, Japon	115 (85 ; 30) [43 ; 72] 3,3 - 9,2 ans ; 5,6 ans (1,2 an)	ADOS ; DISCO Enfants en dessous du seuil diagnostic de l'ADOS mais au dessus pour le DISCO étaient tout de même inclus dans le groupe TSA	K-ABC (et score composite MPC); MSEL ; QI entre 99 et 101 pour l'ensemble des participants	Non précisé	Non précisé
4 Paige M. Siper et coll. 2016 Plos One Icanh School of Medicine at Mount Sinai, Yeshiva University, Hunter College, Now York, USA	96 (65 ; 31) [37 ; 36] + 23 frères et soeurs non affectés (SIBS) 6,69 ans (2,63 ans)	DSM-5 Par pédopsychiatre ou psychologue clinicien ADOS-2 ; ADI-R ; SRS-2 ; VABS-II	SB-5 DAS-II MSEL Participants TSA moyenne (SD): QI non verbal : 88,92 (23,51) QI verbal : 80,22 (25,23)	Non précisé	Pas de traitements utilisés au moment des tests
5 F Bonnet-Brilhault et coll. 2015 Molecular Psychiatry (Nature) INSERM Tours, France	9 (5 ; 4) : 2 familles : <u>famille 1</u> (n=8): -1 garçon TSA (mutations NLGAX + GLBRB) ; -1 garçon asymptotique sans mutation (sujet contrôle, du même âge que sujets TSA) -3 garçons avec déficience intellectuelle (DI) (mutation NLGAX seule) ; -4 filles asymptotiques (mutation NLGAX) <u>famille 2</u> (n=1) : -1 garçon TSA et DI (mutation ANK3 et NLGAX) + 15 résultats de sujets contrôles NT d'une étude précédente pour comparaison des résultats EEG (Gomot, 2010) 8,5 ans et 12 ans pour les 2 sujets TSA	CARS ; ADI-R BSE-R + reprise de l'histoire du développement	Individu F1 : pas de déficience intellectuelle : WPPSI: QI non verbal à 88, QI verbal à 37 Individu F2 : déficience intellectuelle : Brunet-Lezine quotient global de développement à 16 avec quotients de développement verbal et non verbal à 14 + 3 individus non TSA avec déficience intellectuelle	EEG normal pour individu F1 Individu F2 : spike à l'EEG	Non précisé

Article	N (M;F) (TSA ; NT) âge min - âge max ; moyenne(SD)	Diagnostic TSA et échelles cliniques	Test psychométriques et résultats	Epilepsie	Traitements médicamen- teux
6 E.V.Orekhova et coll. 2008 Neuroscience Letters Université de Sahlgrenska, Göteborg, Sweden ; Academy of Education et Université de Moscou, Russie	42 (35 ; 7) [21 ; 21] 3 - 8 ans 6 ans (1,52 ans)	DSM-IV-TR; CIM-10 DISCO-10	WPPSI-R WISC III GMDS Groupe avec un diagnostic de TSA: -QI < 70 (n=11) -QI > 70 (n=10)	Non	1 sujet avec traitement (molécule non précisée)
7 E. V. Orekhova et coll. 2007 Biological Psychiatry Université de Sahlgrenska, Göteborg, Sweden ; Université de Moscou, Russie	80 (80 ; 0) [40 ; 40] Dans 2 échantillons différents : 1 à Göteborg (40 sujets avec 20 sujets TSA) ; 1 à Moscou (40 sujets avec 20 sujets TSA) 3 - 8 ans ; 5,21 ans (1,35 ans)	DSM-IV-TR; CIM-10 Par clinicien expérimenté DISCO ou CARS VABS	WPPSI R GMDS K-ABC K-ABC en moyenne 23,45% de retard par rapport à l'âge chronologique pour le groupe TSA	Non	groupe TSA: 1 sujet sous SERTRALIN E 1 sujet sous RISPERIDO NE + MELATONIN E 1 sujet sous MELATONIN E

III. 3. Méthodes et matériels utilisés dans les différents articles

Dans les 7 articles choisis, l'électroencéphalogramme (EEG), pour 5 articles, le magnéto-encéphalogramme (MEG) (*article 3*) ou l'électrorétinogramme (ERG) (*article 1*) ont été utilisés lors d'une tâche auditive ou visuelle, **Tableau 2** .

III. 3. 1. Électrodes et régions cérébrales d'intérêt

Dans les articles sélectionnés, les électrodes, plus ou moins nombreuses (de 19 à 128) sont placées au niveau du scalp. Elles forment les régions cérébrales d'intérêt (RCI). Elles sont rapportées à titre indicatif, permettant la reproductibilité des

résultats dans de futures études, car la résolution spatiale étant médiocre dans l'EEG et le MEG, elles ne font que peu de lien avec les structures cérébrales adjacentes.

Les principales électrodes utilisées dans les études sont :

- Frontales : F3 (gauche), F4 (droite), Fz (centrale);
- Temporales : T7 (gauche), T8 (droite) ;
- Pariétales : P7 (gauche), P8 (droite) ;
- Occipitale : Oz (centrale) ;
- Centrale : Cz (vertex).

Elles sont représentées dans la **Figure 4** .

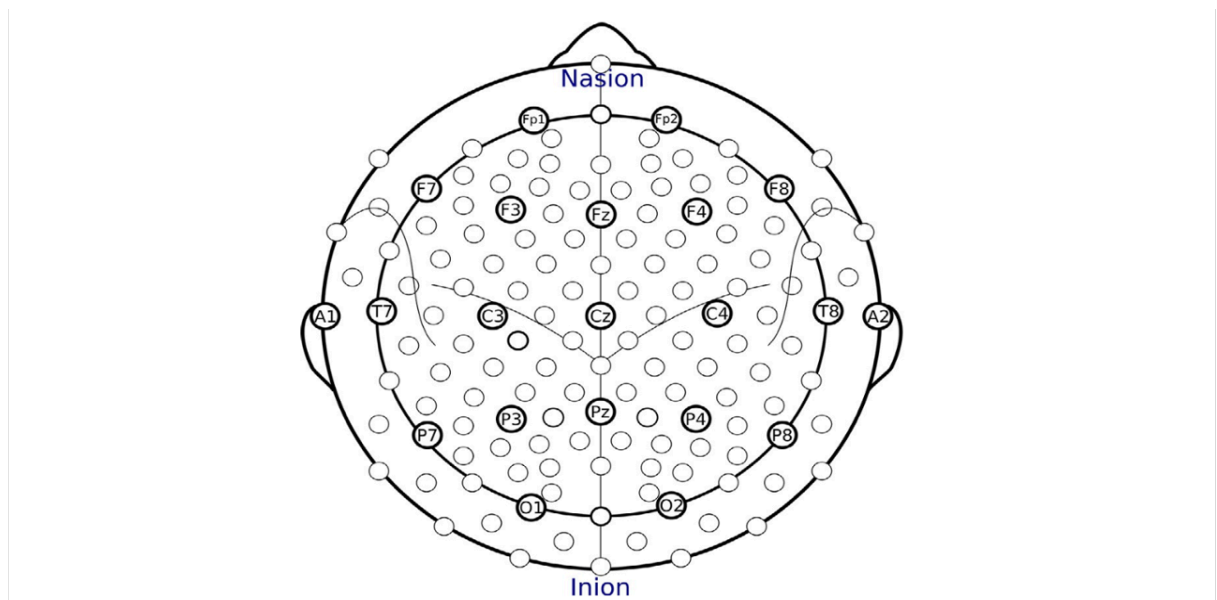


Figure 4. Numérotation et positionnement des électrodes au niveau du scalp (Handbook of Clinical Neurology, Muller-Putz, 2020)

III. 3. 2. Généralités sur l'EEG

L'EEG permet la mesure des fluctuations électriques cérébrales, résultant des courants ioniques à travers les neurones, créant des différences de potentiels d'action enregistrés au niveau des électrodes de l'EEG : le potentiel d'action mesuré au niveau d'une électrode de masse (ou « contrôle ») est soustrait à celui mesuré au niveau d'une électrode d'intérêt.

Le courant cérébral circulant, détectable à l'EEG, résulte de la mise en synchronie dans le temps et l'espace d'assemblées de cellules comportant au minimum environ 10 puissance 5 neurones dans quelques millimètre cube de cortex ; ces assemblées sont typiquement contenues dans des macrocolonnes fonctionnelles. Les courants résultant de l'activité d'une macrocolonne sont modélisés par un dipôle de courant dont la direction est donnée par l'orientation principale des dendrites. Celles-ci sont orientées de façon perpendiculaire à la surface de la tête au niveau des gyri du cortex (source radiale) ou de façon tangentielle à la surface du crâne au niveau des sillons du cortex (source tangentielle) ou de façon mixte entre les 2. La sensibilité de l'EEG est accrue pour la source radiale et est plus grande que celle du MEG pour des sources profondes. Pendant longtemps depuis son invention en 1929, l'analyse EEG n'a concerné que les propriétés temporelles des signaux. En effet il dispose d'une bonne résolution temporelle à l'inverse de la résolution spatiale. Il est difficile de relier mathématiquement les nombreuses sources des potentiels enregistrés, provenant de différentes régions sous-corticales et corticales, s'additionnant ou s'annulant, au peu d'électrodes utilisées. De plus les mesures EEG sont affectées par la conductivité

des différents tissus (dont le tissu osseux) entre les sources neuronales et les électrodes de mesure (Kibler et al. 2006).

III. 3. 3. Généralités sur le MEG

C'est avec l'avènement du MEG en 1972, grâce à l'apparition de capteurs de champ magnétique très sensibles, que des algorithmes de localisation ont été développés et que le besoin d'un nombre accru de capteurs s'est fait sentir, le champ magnétique étant moins impacté par les différents milieux. Dans l'article 3, le MEG est utilisé avec un casque composé de 151 électrodes tout autour du scalp. Lorsqu'un potentiel d'action se propage le long d'un neurone, un champ magnétique est généré autour du trajet, de façon perpendiculaire à la direction du courant. Le MEG mesure ce champs magnétique au niveau des électrodes (Kibler et al. 2006).

III. 3. 4. Utilisation de l'ERG dans l'article 1

Dans l'article 1, l'ERG est utilisé, les électrodes d'intérêt sont positionnées quelques millimètres sous les paupières inférieures des sujets et ce sont les potentiels d'action des cellules bipolaires, horizontales et ganglionnaires au niveau de la rétine qui sont mesurés. Il est intéressant de pouvoir, autant que possible, comparer des mesures provenant de différents niveaux, permettant de cibler les régions altérées. L'inclusion de cette étude nous permet d'inclure des résultats provenant du système nerveux périphérique.

III. 3. 5. Techniques de diminution des artefacts

Réduire au maximum la captation de signaux électro-magnétiques ne provenant pas de ce qui est mesuré est l'un des enjeux dans l'utilisation de l'EEG et du MEG. Dans l'*article 7*, 19 électrodes aux positions standards autour du scalp sont utilisées, mais seulement les électrodes centrales Fz, Cz, Pz sont utilisées pour les calculs ultérieurs dans l'article ; les artefacts myogéniques étant moins présents au niveau de ces localisations, les plus éloignées des muscles de la face, du cou et des membres.

Des électrodes dites de masse ou de référence sont utilisées dans chacun des articles, généralement au niveau des lobes d'oreilles, des os mastoïdiens, du nez, du vertex. La mesure du signal électrique au niveau de l'électrodes de masse est soustraite à la mesure au niveau de chaque électrode, permettant une diminution du « bruit » qui est la production d'un signal électriques par des sources indésirables comme des muscles, des sources électriques proches (appareils électroniques, lumières fluorescentes) ou magnétiques (lignes électriques, appareils électroniques).

L'utilisation d'une salle blindée peut permettre de réduire les interférences électro-magnétiques (cette dernière est utilisée pour l'un des échantillon de sujets « Moscou » de l'*étude 7* et pour l'*étude 3*).

L'utilisation d'un enregistrement vidéo (précisé dans *4, 6 et 7*) ou de l'électro-oculogramme (précisé dans *6 et 7*) pour relier de potentiels mouvements à des évènements sur l'EEG ou l'EMG est au mieux réalisé.

Les morceaux de tracés contenant des artefacts peuvent être manuellement ou automatiquement supprimés.

III. 3. 6. Stimuli

Les enregistrements ont lieu pendant une tâche d'écoute dans 3 des 7 articles sélectionnés :

Les tâches d'écoute correspondent à l'écoute par les sujets de sons blancs (composés de toutes les fréquences à la même intensité), les nourrissons étant particulièrement sensibles aux bruits blancs (Kushnerenko et al. 2007), répétés par paires (*article 6*). Dans *l'article 2*, la tâche d'écoute se résume à l'écoute d'un son pur (son composé d'une seule fréquence), d'un son blanc (à une fréquence moindre) et d'un autre son pur (à une fréquence moindre aussi), constituant l'« Oddball paradigm », utilisé par Guiraud et al. en 2011 montrant une mauvaise habitude chez les participants TSA aux mêmes sons. Dans *l'article 5*, 2 sons purs avec des fréquences légèrement différentes sont utilisés.

Les enregistrements ont lieu pendant une tâche visuelle dans 4 des 7 articles sélectionnés :

Les tâches visuelles correspondent à la présentation d'un stimulus visuel discontinu ou continu : des flashes d'intensité randomisée ou standardisée (*article 1*), un film sur écran (*article 3*), des motifs en damier de carrés contrastés (*article 4*), des bulles de savon soufflées par un intervenant ou écran d'ordinateur avec poissons en mouvement (*article 7*). L'utilisation de motifs en damier contrastés repose, entre autres, sur les observations avancées dans l'article de Zemon et al. de 2009 : les motifs à contraste réversible ont induit des réponses plus fortes dans certaines

bandes de fréquences spécifiques par rapport aux motifs statiques, suggérant que le cerveau traite les changements de contraste de manière unique, offrant une perspective plus fine et détaillée des dynamiques des réponses visuelles.

III. 3. 7. EEG et potentiels évoqués

Les très faibles voltages retrouvés à l'EEG après un stimuli, sont des « potentiels évoqués » (ERP, de l'anglais Event-Related Potential), **Figure 5**. Ils correspondent à une amplitude par rapport à la ligne de base mesurée en Volt (V) en fonction du temps.

Quelques ERP décrits et étudiés sont (Sur and Sinha, 2009):

- **P50** : onde positive, observée entre 40 et 75 ms après la présentation d'un stimulus ; elle est utilisée pour étudier les mécanismes de filtrage sensoriel, c'est à dire la capacité à supprimer les informations répétitives ou non pertinentes, c'est à dire la capacité d'habituation : la quantité d'atténuation dans la réponse neuronale au deuxième des deux stimuli identiques indexe la force de la voie inhibitrice. Elle est principalement étudiée dans le contexte auditif (utilisée dans l'*article 6*).

- **N1 (ou N100)** : onde négative entre 90 et 200 ms après le stimulus ; son amplitude maximale est retrouvée au niveau de Cz, on l'appelle « potentiel du vertex ».

- **P2 (ou P200)** : onde positive survenant entre 100 et 250 ms après le stimulus. Elle est associée à la reconnaissance d'un stimulus pertinent.

- **N2 (ou N200)** : déflexion négative à environ 200 ms ; il en existe 3 composantes :

- **N2a ou Mismatch Negativity (MMN)** : réponse automatique à un changement inattendu dans une séquence de stimuli auditifs répétés. Il est calculé en soustrayant la réponse moyenne (latence et amplitude) aux stimuli standards de la réponse moyenne aux stimuli déviants. Il est utilisé dans l'*article 5* et dans d'autres articles incluant des sujets atteints d'autisme (Gomot et al., 2011; Ceponiene et al. 2003) ou de schizophrénie, par exemple : le MMN est l'un des moyens d'étudier le codage prédictif, qui est une théorie selon laquelle le cerveau anticipe constamment les événements sensoriels en générant des prédictions basées sur les expériences passées. Lorsque dans une séquence de stimuli présentés, un stimulus diffère des autres, une erreur de prédiction survient, déclenchant des réponses neurales comme le MMN.

- **N2b** : survient légèrement plus tard que la N2a et apparaît lorsque les changements dans la propriété physique du stimulus sont pertinents pour la tâche.

- **N2c** : apparaît lorsque le cerveau doit classer ou distinguer des stimuli disparates au même moment.

- **P3 (ou P300)** : entre 250 et 400 ms ; il est associé à la reconnaissance consciente d'un stimuli nouveau ou inattendu (P3a) ; il est associé à la mise à jour de la mémoire de travail (P3b).

- **N3 (ou N300)** : survenant entre 250 et 350 ms, il serait associé à la congruité sémantique et à l'attente sémantique dans des tâches de traitement du langage. Il serait aussi impliqué dans le traitement des stimuli visuels dans les tâches où les participants doivent faire correspondre des objets visuels à des catégories préétablies.

Les potentiels évoqués suscités sont surtout retrouvés et étudiés à l'aide de tâches auditives. Lorsqu'une tâche visuelle est réalisée, nous obtenons à l'EEG des potentiels évoqués visuels (VEP).

Les ERP seraient la somme des potentiels post-synaptiques produits lorsqu'un grand nombre de neurones pyramidaux corticaux sont orientés de manière similaire et déchargent au même moment. Les neurones inhibiteurs permettent de limiter l'excitation à un point précis. Les ondes précoces proviendraient plutôt de régions bas situées au niveau cérébral, et sont nommées « sensorielles » ou « exogènes », en référence à la captation directe du stimulus sensoriel exogène (comme par exemple les composantes des potentiels évoqués auditifs du tronc cérébral (BAEPs) ou ABR (Auditory Brainstem Responses), ou le P50). Les ondes plus tardives, à partir de 100 ms après le stimuli, provenant du cortex plutôt, sont nommées « cognitives » ou « endogènes », reflétant le traitement cortical de l'information.

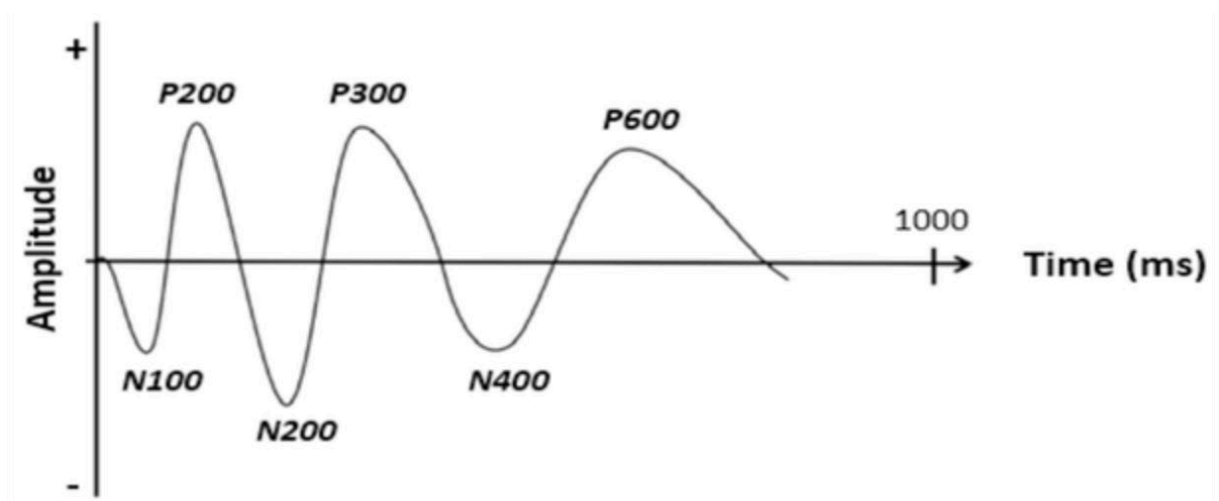


Figure 5. Plusieurs ERP à la suite d'un stimulus (Camarrone et al. 2019)

III. 3. 8. EEG et potentiels évoqués visuels

Les potentiels évoqués visuels sont différents en fonction des tâches visuelles réalisées (Odom et al. 2016), qui sont standardisées. Il existe 3 tâches visuelles principales : la tâche en motif réversible (comme dans l'*article 4*, la plus couramment utilisée) donnant P60, N75, P100 et N135 ; la tâche en flash (*article 1*, utilisée chez les nourrissons ou les sujets incapables de fixer un motif) avec des pics et des creux mesurables de 30 ms à 300 ms ; et la tâche en motif échelonné (apparition et disparition de motifs visuels, damier ou grilles) donnant P75, N125, P150. Dans l'*article 4*, P60 reflèterait l'activation du cortex visuel primaire à partir du noyau géniculé latéral ; N75 reflèterait la dépolarisation de l'activité post-synaptique glutamatergique se propageant aux couches superficielles du cortex visuel primaire et P100, l'hyperpolarisation superficielle GABAergique.

III. 3. 9. EEG et fréquence des signaux

Une composante des ondes cérébrales, non prise en compte dans l'étude des ERP est la fréquence des signaux. Le signal complexe peut être décomposé par la transformation de Fourier (fonction mathématique) en différentes fréquences cérébrales. Ces différentes oscillations (ou fréquences) sont ainsi nommées et décrites (seules les fréquences correspondant aux états de veille sont décrites ici, Handbook of Clinical Neurology, Muller-Putz, 2020):

- **Ondes delta** : de 8 à 13 Hertz (Hz) : ondes retrouvées lors d'un état de veille détendue chez les adultes en bonne santé, yeux ouverts ou fermés. L'amplitude de ces oscillations est généralement très grande (pouvant atteindre plusieurs dizaine de millivolt (mV), observée dans les *articles 2 et 4*).

- **Ondes bêta** : de 13 à 30 Hz : elles sont liées à divers états mentaux tels que la concentration active, l'engagement dans une tâche, l'excitation, l'anxiété, l'attention ou la vigilance. C'est aussi un marqueur de l'activité sensori-motrice. L'amplitude de ces ondes sont généralement dans la plage des milli Volt (celle-ci est utilisée dans les articles 2, 4 et 7).

- **Ondes gamma** : de 30 à 200 Hz : associées à l'éveil et aux mécanismes de liaison perceptuelle, c'est à dire à l'intégration des divers aspects d'un stimulus dans une perception globale cohérente. Elle est retrouvée lors de la résolution de problème, la mémoire de travail. Elles peuvent être spontanées ou déclenchées par un stimulus. Les amplitudes sont assez petites, généralement entre 1 et 2 mV (ce sont ces oscillations, donnant les puissances spectrales gamma, qui nous intéressent dans l'article 2, 4, 6 et 7).

La puissance spectrale est une mesure quantitative de l'énergie des différentes fréquences dans un signal EEG. Elle est mesurée en Volt par Hertz, c'est une mesure de l'amplitude des ondes électriques en fonction de la fréquence de l'oscillation du signal.

Dans l'*article 2*, l'amplitude des oscillations gamma (amplitude gamma évoquée et puissance spectrale gamma) est observée au fil des essais. Il est attendu une diminution de l'amplitude gamma, voire une suppression de la réponse gamma évoquée, au fil des essais chez les individus sains, montrant une habituation au son connu, permettant à l'individu de se focaliser sur des sons nouveaux. La mesure de la suppression de l'amplitude gamma évoquée se fait dans l'article, par la mesure de la suppression de répétition normative (RS) qui est la réduction de l'amplitude gamma entre la 1ère et la 3ème répétition d'un stimulus.

Toujours dans l'*article 2*, la fréquence est incluse dans le calcul de la cohérence inter-essai (inter-trial coherence (ITC) en anglais), qui est l'évaluation de la cohérence de phase, c'est à dire la constance temporelle, entre les essais pour des bandes de fréquences spécifiques (en l'occurrence de 10 à 20 Hz, fréquences appartenant à la bande delta et bêta) en utilisant une fenêtre temporelle précise de plusieurs millisecondes (ms) après le stimulus. L'ITC évalue si les oscillations électriques atteignent leurs pics et leurs creux aux mêmes moments à travers plusieurs présentations d'un même stimulus. Sa valeur varie entre 0 (aucune cohérence) et 1 (cohérence parfaite). Cette mesure offre une vue plus complète des dynamiques cérébrales en réponse aux stimuli, en tenant compte à la fois des aspects temporels et fréquentiels, Makeig et al. 2004. Dans l'*article 2* encore, l'ITC est utilisé pour mesurer l'index de réactivité cortical (cortical reactivity index (CRI) en anglais) lorsque ce dernier se combine aux mesures de suppression des ondes gamma évoquées.

Les puissances spectrales au niveau d'autres bandes de fréquence sont utilisées dans les *articles 4* (bande de fréquences delta et bêta en plus de la bande gamma, de 6 jusque'à 84 Hz), 6 et 7 (bande de fréquences bêta en plus de la bande gamma). Dans l'*article 4*, la puissance spectrale dans les différentes bandes de fréquences découpées par la transformée de Fourier, permet de calculer la cohérence au carré de la magnitude (Magnitude-Squared Coherence (MSC) en anglais). Celle-ci est une mesure la fiabilité de la réponse entre 2 séries temporelles dans une bande de fréquence donnée : elle quantifie la relation de phase et d'amplitude entre 2 signaux en prenant en compte le bruit, elle est comprise entre 0 (aucune cohérence : bruit prédominant par rapport au signal) et 1 (cohérence parfaite : signal relativement pur, très peu de bruit). Bien que l'ITC et la MSC partagent des

concepts similaires en cohérence et synchronisation, elles ne sont pas calculées de la même manière et ne mesurent pas exactement la même chose ; l'ITC se concentre sur la stabilité de la phase d'un signal à travers plusieurs essais, tandis que la MSC se concentre sur la corrélation (en phase et en amplitude) entre deux séries temporelles pour des fréquences spécifiques.

III. 3. 10. MEG et entropie multi-échelle

Dans l'*article 3*, c'est le calcul de l'entropie multi-échelle (Multi-Scale Entropie (MSE) en anglais) qui est effectué pour comparer les différents groupes. L'entropie est la mesure de l'imprévisibilité ou de la complexité d'un signal électrique. Une entropie élevée signifie théoriquement que le signal est complexe et variable. Un niveau optimal (ni trop bas, ni trop élevé) de la variabilité des signaux est nécessaire pour faciliter l'apprentissage et l'adaptation aux exigences changeantes d'un environnement dynamique. La MSE est calculée à partir de l'entropie d'échantillon (SampEn) qui évalue la probabilité qu'un motif de données reste similaire dans la suite de la série (avec m : longueur du motif à comparer (dans l'*article 3*, $m = 2$), et r : la tolérance pour considérer 2 motifs comme similaires (ici $r = 0,2$), qui sont les valeurs appliquées dans plusieurs études précédemment réalisées, Takahashi et al., 2009, entre autres). L'entropie multi-échelle analyse les signaux en les décomposant en différentes échelles de temps (en appliquant un processus de moyenne et de rééchantillonnage selon un facteur d'échelle (SF) qui capture l'irrégularité à court terme lorsqu'il est faible et à long terme lorsqu'il est élevé, pour capturer la complexité à chaque niveau. L'EEG et le MEG ayant une bonne résolution temporelle, l'utilisation du MSE semble pertinente. La complexité de l'activité neuronale est explorée dans plusieurs troubles neuro-psychiatriques, les résultats

observés ne sont pas toujours cohérents, et leur traduction physiopathologique reste difficile à établir, comme rapporté dans une revue de la littérature du même auteur, Takahashi, 2013.

III. 3. 11. Signal ERG

Dans l'article 1, sont observés, via l'électrorétinogramme des signaux électriques provenant de neurones périphériques ; ce sont les cellules rétiniennees qui sont étudiées, **Figure 6**. . L'arrivée de la lumière sur les cellules photoréceptrices provoque la sortie de glutamate dans les synapses ; le glutamate se liant aux récepteurs iGLUR4 des cellules dites « OFF » provoque une hyperpolarisation rapide (onde négative nommée a-wave), et une dépolarisation plus tardive (onde positive nommée b-wave) en se liant aux récepteurs mGLUR6 des cellules dites « ON ». Une dernière onde négative « Photopic Négative Response » (PhNR) est l'addition des 2 activations précédentes. La latence et l'amplitude de l'onde a, de l'onde b, de PhNRmin, ainsi que l'amplitude à P72 (ms) sont mesurés et comparés entre les groupes. La méthode de cet article suit les protocoles et les critères de l'ERG clinique à champs complet établis par la Société internationale d'électrophysiologie clinique de la vision, précisés par L. McCulloch et al., 2014.

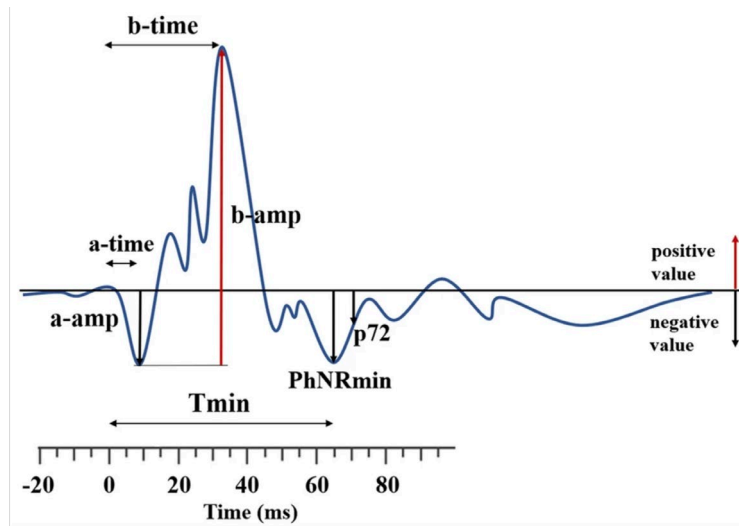


Figure 6. Signal ERG après stimulus au temps 0 ms
(article 1)

III. 3. 12. Autres examens complémentaires réalisés

Il est à la suite précisé si d'autres examens complémentaires ont été réalisés dans l'étude. Dans l'*article 3*, le périmètre crânien (PC) a été mesuré, permettant de s'assurer que l'espacement des électrodes avec l'augmentation du PC n'ait pas d'incidence sur les résultats. Des analyses génétiques par microarray dans l'*article 4* ont été réalisés chez les participants TSA afin d'éliminer toute cause génétique connue au TSA. Dans l'*article 5*, des analyses génétiques par microarray et WES ont été réalisées afin de diagnostiquer les individus atteints d'un syndrome autistique au sein d'une famille avec anomalies génétiques connues. En plus des recherches génétiques, une IRM pour les individus TSA, n'ayant pas relevé d'anomalie morphométrique, et un EEG ont été réalisées. L'EEG a pu déceler des spikes anormaux pour l'un des 2 individus TSA. Dans l'*article 7*, la fréquence cardiaque a été mesurée au moment de la tâche réalisée, afin de savoir si l'activation sympathique pouvait avoir un impact sur la réactivité cérébrale.

N°	Enregistrement	Stimulus	RCI	Mesures	Autres examens
1	ERG	Visuel : 9 flashes de lumière blanche d'intensité différente randomisée, suivis par des flash standards, fréquence de 2 Hz pour les 2, sur un fond blanc ; sur lumière ambiante	Quelques mm sous la paupière inférieure du participant	- latence et amplitude de l'onde a et b (a-amp ; b-amp ; a-time ; b-time) - Tmin - PhNRmin - p72 - p-ratio - w-ratio	/
2	EEG (à 8 mois)	Auditif : son pur standard de 500 Hz (77%) ou son blanc déviant (11,5%) ou son pur de 650 Hz (11,5%) durant 100 ms ; intervalle inter-sons de 700 ms ; entre 450 et 500 essais = « oddball paradigm »	F3, F4 ; T7, T8 ; P7, P8	- RS - ITC - CRI	/
3	MEG	Visuel : films choisis par les participants : la plupart ont choisi un film d'animation japonais populaires ; 2 ont choisi des vidéos de trains en marche ; sur grand écran ; le son a été stoppé durant l'enregistrement MEG	casque avec 151 électrodes placées tout autour du scalp (subdivisées par la suite en 5 régions : frontale, centrale, pariétale, temporale, occipitale)	- MSE : SampEn en fonction de SF	Périmètre crânien
4	EEG	Visuel : 2 motifs en damier : 1 grille 32x32 carrés noirs et blancs et 1 autre grille « inversée » (les carrés noirs deviennent blancs et les noirs blancs) affichées de façon alternée (changement 1 fois par seconde) pendant 60 s (condition standard) ou 3 s x 10 (condition courte)	Oz	- VEP (latences : P60, N75, P100 ; amplitudes P60 à N75 et N75 à P100) - MSC dans 6 bandes de fréquence de 6 à 84 Hz	Analyses génétiques par microarrays (pour éliminer étiologie génétique au TSA)

5	EEG	Auditif : son pur de 1000Hz ou 1100 Hz (=ton déviant avec une probabilité d'occurrence de 0,15); 70 dB; 50 ms; 1000 stimuli présentés	Fz, Cz, Pz, T3, T4	- MMN : soustraction des réponses aux sons standards des réponses sons déviants (amplitude et latence de l'onde obtenue autour de 230 ms +/- 30 ms)	- Analyses génétiques par micro-array et WES - IRM - EEG
6	EEG	Auditif : sons blancs de 4 ms, 90 dB répétés (100 paires ; 500 ms intra-paire ; 7,5 à 9,5s inter-paires) pendant un dessin animé silencieux ou 1 personne faisant des bulles	Cz ; Fz ; Pz	- P50 (latence, amplitude, pourcentage de suppression) en Cz - Puissance gamma en Cz, Fz, Pz	/
7	EEG	Visuel : un expérimentateur qui soufflait des bulles ou une vidéo avec des poissons en train de bouger sur un écran d'ordinateur ; pendant 2 minutes	19 électrodes aux positions standards tout autour du scalp	- SP (moyenne au niveau des 19 électrodes) dans 3 bandes de fréquence : bêta (13,2-24 Hz), gamma 1 (24,4-44,0 Hz) et gamma 2 (56,0 - 70 Hz)	- mesure de la fréquence cardiaque au moment de la tâche enregistrée pour l'échantillon Göteborg (reflétant l'excitation émotionnelle)

III. 4. Analyses statistiques

Les études sélectionnées sont des études épidémiologiques analytiques cas-témoins. Elles sont toutes rétrospectives, sauf l'étude 2 qui est prospective. Le détail des analyses statistiques se trouve dans la première colonne du **Tableau 3**. Différentes études d'associations ont été réalisées comme énoncé ci-après.

Dans les *articles 1, 3 et 4*, les résultats ont été analysés en fonction du sexe, dans les *articles 1, 3, 4, 6, 7*, en fonction de l'âge.

Les auteurs de 3 articles (1, 2, 3) ont analysé leurs résultats en fonction des scores cliniques réalisés, c'est à dire : les scores de gravité cliniques (questionnaires donnés aux prenant soin, aux parents, aux instituteurs des enfants inclus) du TDAH (au niveau de l'inattention et de l'impulsivité) et du TSA ainsi que le score totale de l'ADOS pour l'*article 1*, le SRS total et le score total de l'ADOS pour l'*article 2*, l'ADOS (avec son score total, son score de communication, son score interaction sociale) pour l'*article 3*.

Dans tous les articles, le développement intellectuel est pris en compte : score de développement, pourcentage de retard de développement par rapport aux sujets neurotypiques, quotient intellectuel ou antécédent de diagnostic de déficience intellectuelle. Mais il existe une différence significative au niveau des scores de développement entre les sujets TSA (avec des sujets ayant et n'ayant pas de retard intellectuel) dans les articles 2, 4, 5, 6, 7.

Les auteurs de l'*article 3* ont aussi analysé ses résultats en fonction du périmètre crânien (celui-ci pouvant avoir un impact sur l'écart entre les électrodes utilisées et donc sur les résultats de l'enregistrement).

Dans l'*article 7* les auteurs ont analysé les résultats en fonction du rythme cardiaque (intervalle R-R), analysant ainsi si le système nerveux sympathique peut avoir un impact significatif sur les données EEG.

Dans l'*article 1*, les auteurs se sont surtout intéressés aux intensités de flash à utiliser dans l'expérience pour avoir les résultats les plus significatifs. Ils ont aussi analysé les résultats en fonction de la prise de méthylphénidate : ceci ne concernait que les enfants dans le groupe « TDAH ».

Dans l'article 6, les auteurs ont confronté les résultats de 2 mesures différentes : la suppression du P50 et la puissance gamma.

N°	Analyses statistiques des mesures entre les groupes Analyse de corrélation	Résultats	Corrélations
1	<p>Comparaisons multiples non paramétriques des groupes pour chaque intensité de flash avec effet aléatoire : participant et effets fixes (covariables): âge; couleur de l'iris; localisation de l'électrode; latéralité de l'oeil; sexe; traitement médicamenteux; intensité du flash</p> <p>Création d'une fonction colline photopique pour observation de b-amp en fonction du flash avec 5 paramètres : a-amp / b-amp / largeur de a-wave / intensité du flash / intensité du flash pour laquelle on obtient la moitié de b-amp</p> <p>Et comparaison des résultats par ANOVA robuste à 1 facteur entre les groupes</p> <p>Courbe ROC pour b-amp entre les 3 groupes aux 2 intensités lumineuses montrant les différences les plus significatives entre les 3 groupes</p> <p>Corrélation de Pearson et représentation en « corrélation plot network » pour les mesures et les scores de gravité TDAH et TSA ; ADOS et FSIQ</p>	<p>b-amp : plus faible pour ASD que NT et TDAH (en moyenne pour toutes les intensités de flash testées)</p> <p>b-time : plus grande pour ASD que pour NT et TDAH (en moyenne pour toutes les intensités de flash testées) (pas de différence retrouvée pour les autres mesures pour le groupe ASD)</p>	<p>Pas de modification des résultats en changeant le sexe et l'âge</p> <p>Pas de corrélation entre les scores cliniques et psychométriques et les mesures ERG mais le corrélation plot network montre une tendance : b-wave et l'amplitude de p72 sont reliées au score de sévérité et sous scores du TDAH</p> <p>Courbe ROC montre une bonne capacité avec b-amp à distinguer entre TDAH et ASD (aire sous la courbe à 0,86 et 0,88 pour les 2 intensités de flash)</p>
2	<p>Test apparié pour comparaison des réponses gamma entre le 1er et le 3ème stimulus (bande 20-40 Hz et 40-60Hz, régions temporo-pariétales droite et gauche) dans le groupe BR</p> <p>ANOVA pour comparaison RS des HR-NT, HR-Atyp et HR-ASD (bande 40-60Hz, région temporo-pariétale droite)</p> <p>ANOVA pour comparaison des ITC (région temporo-pariétale droite ; 10-20 Hz et 4-8 Hz) des HR-ASD et HR-NT</p> <p>ANOVA pour comparaison des CRI : RS bande 40-60 Hz + ITC 10-20 Hz par ANOVA</p> <p>Régression logistique sur CRI et groupe</p>	<p>Amplitude gamma évoquée (entre 1er et 3ème essai) : diminuée pour les sujets BR, HR-NT et HR-Atyp au niveau temporo-pariétal droit pour des bandes de fréquence élevée (40-60Hz) ; augmentée pour HR-TSA (différence significative entre HR-TSA et les 2 autres groupes)</p> <p>ITC : significativement plus élevée (bande 10 à 20 Hz) dans le groupe HR-TSA par rapport à HR-NT ; pas de différence entre les groupes dans la bande thêta (4-8 Hz)</p> <p>CRI : scores plus élevés dans le groupe HR-TSA que dans le groupe HR-NT</p>	<p>Régression logistique classe correctement 93% des HR-NT ; 50 % des HR-ASD</p> <p>IRC associé au langage réceptif ; aux scores totaux SRS : tendance à la diminution du score langage réceptif avec augmentation du CRI et à l'augmentation du SRS avec augmentation du CRI</p>

	Régression linéaire CRI - scores cliniques (SRS (scores totaux) ; score langage réceptif et expressif MSEL (soustraction score à 8 mois du score à 36 mois); ADOS (score de sévérité total))	et HR-Atyp	
3	<p>ANCOVA (groupe x SF x ROI) pour comparaison des valeurs de SampEn entre les groupes et les sexes, en prenant en compte l'âge (en tant que covariable)</p> <p>Corrélations de Spearman pour associations entre les valeurs MSE, l'âge, le périmètre crânien, le QI et le score ADOS (total ; score de communication ; score des interactions sociales)</p> <p>Séparation des groupes TSA et NT en 2 (avec sujets < et > à 70 mois) ; ANCOVA (groupe x SF x ROI) pour comparaison des valeurs de SampEn</p>	Valeurs MSE plus élevées pour les régions centrales, temporales et pariéto-occipitales chez TSA, pour des SF plus élevés	<p>Pas d'association entre le sexe et le MSE</p> <p>Pas d'association entre le périmètre crânien et le MSE</p> <p>Groupe TD : valeurs MSE augmentent significativement avec l'âge (SF autour de 10, région temporo-pariéto-occipitales)</p> <p>Séparation des sujets : < ou > à 70 mois : résultats significatifs seulement chez les plus jeunes avec MSE plus élevé chez TSA (SF plus élevés, région pariétale surtout)</p> <p>Pas de lien entre valeurs MSE et QI (mais sujets TSA ayant tous un QI autour de 100)</p> <p>Corrélation négative entre MSE (régions centro-frontales, SF haut) et score de communication de l'ADOS (score MSE réduit lorsque score communication augmenté = mauvaise communication)</p>
4	<p>MANOVAs pour comparaison de l'amplitude et de la latence des différents VEP et des MSC (groupe x bande de fréquence), entre les 3 groupes</p> <p>Covariables : âge, sexe</p> <p>Test de Pearson pour corrélation dans le groupe TSA entre le QI, l'âge et les amplitudes des VEP</p>	<p>Pas de différence pour la latence des VEPs entre les groupes</p> <p>Amplitude des VEP pour le TSA significativement plus petite que pour les groupes SIBS et NT ensemble (SIBS tendant à se situer entre TSA et NT) dans les 2 conditions testées (durée standard et durée courte) surtout pour les 2 premières composantes du VEP (P60-N75 et N75-P100)</p> <p>MSC significativement plus faible pour TSA dans plusieurs bandes de fréquence gamma (de 12 à 64 Hz)</p>	<p>Résultats inchangés en introduisant les covariables âge et sexe</p> <p>Pas de corrélation significative QI ou âge avec les mesures des amplitudes des VEP</p>

5	<p>Comparaison des MMN des individus asymptotiques, DI et TSA de la famille 1 ; de l'individu TSA et DI de la famille 2 ; et de 15 individus contrôles sains entre les différents RCI</p> <p>Peu d'explications données quant aux analyses statistiques</p>	<p>Latences des MMN significativement raccourcies pour les sujets TSA de la famille 1 et 2</p> <p>Amplitudes moins importantes de la MMN (onde négative) pour les sujets TSA, surtout pour la région Fz</p>	<p>Pas d'altération de la MMN pour les sujets DI sans TSA</p>
6	<p>ANOVA (groupe x stimulus (1er et 2eme)) pour comparaison de l'amplitude, latence et pourcentage de suppression du P50 entre les 2 groupes ; âge introduit comme covariable</p> <p>Test de Wilcoxon: comparaison de la modulation du P50 entre TSA et NT appariés en âge, séparément dans les groupes « faible QI (<70) » et « QI normal (>70) »</p> <p>ANOVA (groupe x RCI) pour comparaison de la puissance spectrale gamma entre les groupes ; âge introduit comme covariable</p> <p>Analyse de régression : variable dépendante : scores de suppression P50 ; variables indépendantes : âge, puissance gamma</p>	<p>Pas de différence significative retrouvée entre les groupes au niveau du score de suppression du P50</p> <p>Latences du P50 : significativement plus courtes chez TSA ; ne dépendaient ni de l'âge ni du développement</p> <p>Plus grande puissance gamma évoquée (25-44 Hz) chez les TSA (surtout retrouvée au niveau Fz)</p>	<p>Amélioration de la suppression du P50 avec l'âge dans les 2 groupes; amplitude du P50 au 2ème clic tend à moins diminuer au fil du temps chez TSA</p> <p>Faible QI corrélé avec une absence de filtrage du P50 chez TSA (significativement différent des témoins appariés en âge par le test de Wilcoxon)</p> <p>Analyse de régression : Scores de suppression du P50 sont liés à l'âge et à la puissance gamma en Fz (de façon indépendante) chez TSA : plus grande puissance gamma Fz est corrélée avec des capacités de filtrage sensoriel P50 plus faibles chez NT : plus grande puissance spectrale gamma (Pz) est associé à un meilleur filtrage sensoriel P50</p>
7	<p>Test non paramétrique de Mann-Whitney pour comparaison des puissances spectrales entre les 4 groupes</p> <p>Corrélation de Spearman : âge et hautes puissances spectrales à toutes les positions d'électrode</p> <p>Régression linéaire : Variable dépendante : SP gamma1 en Fz, Cz, Pz Variables prédictives : pourcentage de retard de développement, intervalle R-R</p>	<p>Puissance spectrale chez TSA significativement plus élevée pour les 2 échantillons : bande bêta (13,2 - 24 Hz), gamma 1 (24,4 - 44 Hz), gamma 2 (56 - 70 Hz) pour Moscou et bêta et gamma 1 pour Göteborg</p>	<p>Corrélation négative entre l'âge et la mesure de la SP principalement pour les individus NT (positions P7, P3, C4, C3, P4, Fz, Cz pour les 2 échantillons) ; pour les individus TSA : corrélations seulement dans l'échantillon Moscou en T7</p> <p>Effet du retard de développement sur les mesures SP avec un plus grand retard de développement en lien avec une plus grande quantité d'activité gamma1 à l'EEG</p> <p>Corrélation entre la puissance gamma1 et intervalle R-R (aux positions Cz et Pz) : plus grande activité haute fréquence lorsque la fréquence cardiaque est élevée Mais contrôle de l'intervalle R-R moyen a augmenté la corrélation entre la puissance gamma 1 et le retard de développement pour l'échantillon Göteborg</p>

III. 5. Résultats et interprétations

III. 5. 1. Résultats généraux

Des 7 articles sélectionnés, la majorité (4 articles) montrent une augmentation de l'excitation neuronale chez des individus TSA enfants au moment d'une tâche sensorielle auditive ou visuelle.

Trois articles sur les 4, s'intéressant aux fréquences des signaux électriques (2, 6 et 7), montrent une excitation neuronale. Dans l'*article 2*, l'amplitude gamma, entre l'essai 1 et 3 de la présentation d'un même stimulus auditif, est augmentée chez les individus à 8 mois qui ont un diagnostic de TSA à 36 mois, à l'inverse des individus n'ayant pas de diagnostic de TSA à 36 mois. L'ITC est lui aussi augmenté chez les individus diagnostiqués TSA à 36 mois, montrant une cohérence de phase bêta et alpha plus importante chez les individus qui seront diagnostiqués TSA à 36 mois (mesuré en région temporo-pariétale droite). Le CRI, par continuité, est lui aussi augmenté chez ces mêmes individus par rapport aux HR-NT. Ces 3 marqueurs électroencéphalographiques montrent une hyper-réactivité corticale par une altération de l'habituation aux stimuli auditifs répétitifs, à 8 mois de vie, avant la possibilité de diagnostiquer cliniquement un TSA ; avant l'apparition des troubles comportementaux et relationnels symptomatiques du TSA.

Dans les *articles 6 et 7*, la puissance spectrale gamma (24 - 44 Hz) au niveau des régions cérébrales médianes, est plus importante chez les individus TSA par rapport aux individus sains suggérant une hyperexcitabilité neuronale lors d'une

tâche visuelle ou auditive répétitive chez les individus TSA par rapport aux individus sains. Dans l'*article 7*, 2 échantillons différents étaient utilisés (un incluant des enfants de Moscou et ses environs, et un de Göteborg et ses environs). Pour l'échantillon de Moscou, des résultats significatifs sur une plus grande bande de fréquences étaient retrouvés (13,2 - 70 Hz). Ceux-ci pouvaient s'expliquer par une différence au niveau de l'âge des échantillons (les individus de Moscou étaient légèrement plus jeunes, d'un an en moyenne) et par les méthodes employées : la salle d'enregistrement à Moscou était blindée, l'isolant électriquement. Cette puissance spectrale gamma élevée pourrait refléter dans le TSA des réseaux corticaux « bruyants » et instables, mal différenciés et susceptibles de provoquer des crises d'épilepsie, rendant la modulation neuronale plus difficile lors de tâches mentales.

Dans les *articles 5 et 6*, les ERPs (MMN et P50 respectivement) sont modifiés chez les sujets TSA, par rapport aux sujets neurotypiques, en faveur d'une excitation. Dans l'*article 5*, on retrouve une latence du MMN diminuée ; son amplitude (qui est négative) est elle aussi diminuée (mesure en faveur donc d'une hyper-excitation), surtout au niveau de la région frontale médiane. Or la présence du MMN serait le témoin d'une prédiction réalisée au niveau cérébral, le MMN étant présent seulement lorsque le stimulus est changeant par rapport à d'autres identiques entendus précédemment. Selon Wacongne, Changeux et Dehaene, 2012, la latence diminuée de la survenue du MMN montrerait un excès de l'excitation glutamatergique, et la diminution de l'amplitude du MMN, une diminution de la stimulation inhibitrice gabaergique, reflétant une mauvaise adaptation perceptive au stimulus changeant, avec en plus d'une défaillance de l'habituation, une réponse prédictive altérée.

Dans l'*article 6*, la latence d'apparition de l'onde P50 est plus courte chez les sujets TSA par rapport aux individus sains reflétant là aussi une atypie des processus pré-attentifs de modulation sensorielle chez les enfants souffrant de TSA. Dans ce même article, il n'a pas été retrouvé de différence significative au niveau des groupes concernant la suppression ou la diminution de l'amplitude de l'onde P50 au deuxième clic (les stimuli, auditifs, étant des paires de click répétées), même si une tendance dans ce sens se révèle au niveau du groupe TSA. Lorsque le groupe TSA est divisé en 2 (individus ayant un QI inférieur et supérieur à 70), les résultats dans le groupe avec déficience intellectuelle montrent une différence significative dans la suppression du P50 (avec absence de suppression du P50) par rapport à leur témoin neurotypique apparié en âge. L'altération de la suppression du P50 semble donc d'avantage spécifique du retard de développement intellectuel plutôt que du TSA.

Un article (3) montre une augmentation de la variabilité des signaux, c'est à dire des valeurs MSE plus élevées chez les sujets TSA (surtout jeunes) surtout dans les régions cérébrales liées aux fonctions perceptuelles.

Deux articles (1 et 4) rapportent une augmentation de l'inhibition par rapport à l'excitation. Dans l'article 1, l'amplitude de l'onde b (positive) est diminuée et la latence d'apparition de l'onde b est augmentée chez les individus TSA par rapport aux individus sains et TDAH. Ceci traduit une diminution de la dépolarisation des cellules bipolaires au niveau de la rétine, médiée par le glutamate, traduisant une anomalie probable des récepteurs et transporteurs au glutamate au niveau des synapses des cônes, des cellules bipolaires et des cellules horizontales de la rétine. Les autres mesures (toutes réalisées à partir des premières ondes après un stimulus

visuel) de cet article ne donnent pas de résultats significativement différents entre le groupe TSA et le groupe contrôle.

Dans l'*article 4*, l'amplitude des VEP est plus faible chez les individus TSA que chez les individus sains et SIBS lors d'une tâche visuelle, surtout pour la première onde reflétant l'activité excitatrice, et aussi la deuxième reflétant l'activité inhibitrice. Mais cette dernière (qui est normalement le reflet de l'excitation précédente) reste proportionnelle à l'activité excitatrice diminuée. Seul l'apport excitateur au cortex semble ici altéré ; ce qui est cohérent avec l'étude électrorétinographique (1). La latence de la réponse n'est pas altérée. Ceci montre qu'il n'y a pas de retard dans la transmission des informations au cortex. Les mesures MSC sont plus faibles chez les individus TSA tout au long de l'enregistrement par rapport aux 2 autres groupes montrant une variabilité de réponse plus grande dans les bandes de fréquence bêta et gamma chez les individus TSA. La corrélation entre l'altération des VEP et la variabilité retrouvée par une perte d'activité à haute fréquence au niveau des fréquences gamma, montrant un mécanisme cérébral commun à ces deux observations, est hypothétique (Porcaro et al. 2011); elle reste à explorer d'avantage.

III. 5. 2. Articles avec fratrie d'individus TSA

Les mesures concernant le groupe SIBS dans l'article 4, cohérentes avec les résultats précédents dans la littérature (Arutiunian et al. 2024, Kuwakubo et al. 2009, entre autres Tiede et Walton, 2020). Les amplitudes des VEP dans le groupe SIBS se sont révélées non différentes significativement des mesures concernant le groupe contrôle mais une tendance a clairement été identifiée avec des résultats compris entre ceux du groupe contrôle et du groupe TSA. La diminution de l'amplitude des VEP est de ce fait un hypothétique phénotype du trouble du spectre de l'autisme.

Dans l'article 2, il n'est pas retrouvée de tendance claire pour le groupe HR-TD, celui-ci étant comparé au groupe HR-ASD et HR-Atyp, et non au groupe BR.

Dans l'article 5, les auteurs ne se sont pas non plus intéressés à une éventuelle tendance concernant les résultats des apparentés aux individus TSA par rapport aux individus sains.

Il est, grâce à ces 3 articles, difficile de conclure à une tendance concernant les apparentés au premier degré d'individus TSA.

III. 5. 3. Corrélations entre les résultats et les données démographiques, cliniques et phénotypiques

III. 5. 3. 1. Concernant le sexe :

Des études d'association réalisées, on ne retrouve pas d'association entre le sexe et les résultats. Les résultats MSE sont inchangés lorsque l'on introduit la covariable sexe dans l'article 3 ; les résultats concernant les VEP sont inchangés en introduisant la variable sexe dans l'article 4 ; les résultats concernant les mesures ERG ne sont pas modifiés par le sexe dans l'article 1.

III. 5. 3. 2. Concernant l'âge :

Des articles sélectionnés, 5 étudient l'association des mesures à l'âge. Trois d'entre eux montrent une association entre les 2.

La suppression du P50 augmente avec l'âge (dans le groupe TSA comme dans le groupe contrôle), ceci faisant part d'une maturation des circuits inhibiteurs avec l'âge (6).

Peu de preuves dans l'*article 7* sont retrouvées quant à l'association de la puissance spectrale avec l'âge chez les individus TSA: il existe une puissance spectrale plus élevée chez les TSA sur une bande plus étendue de fréquences dans l'échantillon où les individus sont les plus jeunes (mais l'âge n'est pas la seule variable pouvant expliquer cette différence entre les 2 échantillons) ; et il existe une association entre la puissance spectrale gamma 1 dans l'échantillon Moscou au niveau de l'électrode T7 (corrélation de Spearman) et l'âge : la puissance gamma est diminuée avec l'âge. Chez les individus neurotypiques en revanche, on observe une forte corrélation négative entre l'âge et la puissance gamma, au niveau de plusieurs électrodes et dans les 2 échantillons.

Dans l'*article 3*, les valeurs du MSE dépendent de l'âge : les valeurs augmentent au fil du temps pour les individus neurotypiques. Cette tendance est largement retrouvée dans la littérature : la courbe des valeurs MSE est dite en U inversée au fil du temps, les valeurs augmentent puis se stabilisent à l'âge adulte, pour diminuer par la suite. Tandis que pour les sujets TSA, on remarque une variabilité accrue pour les plus jeunes, avec une différence nette entre les groupes au niveau des valeurs MSE pour les TSA < 70 mois, qui n'est pas retrouvée dans pour les sujets TSA > 70 mois (bien que la variation de l'âge dans le groupe TSA ne soit pas très étendue, allant de 3 ans et 4 mois à 7 ans et 8 mois).

A l'inverse de tous les résultats précédents, dans l'*article 4* et dans l'*article 1*, il n'a pas été retrouvé d'association entre les mesures à l'EEG et à l'ERG (respectivement) lors d'une tâche visuelle et l'âge.

III. 5. 3. 3. Concernant les scores cliniques :

On retrouve une association entre 2 mesures et des scores cliniques relatifs au TSA dans 2 études sur les 3 ayant réalisé des études d'association : le MSE ainsi que le CRI semblent tous deux en lien avec 2 scores de la communication.

Dans l'*article 2*, le CRI est associé au score total de la réponse sociale (SRS): plus le CRI est élevé, plus sévère sont les troubles de la communication sociale.

Dans l'*article 3*, le MSE n'est pas corrélé au score total de l'ADOS ni au score des interactions sociales mais est négativement corrélé au score de communication de l'ADOS. Lorsque le MSE est élevé (dans les régions centro-frontales, avec un SF haut), la communication se révèle plus sévèrement altérée, semblant paradoxal. Ceci rejoint la théorie selon laquelle les capacités de communication, comme les capacités cognitives peuvent ne pas être associées linéairement à la variabilité du signal.

Dans l'*article 1*, il n'a pas été retrouvé de lien entre les mesures sur le signal ERG et les scores cliniques réalisés à savoir les scores de sévérité du TSA (mesurés par des questionnaires aux aidants principaux), et l'ADOS.

III. 5. 3. 4. Concernant le niveau de développement intellectuel :

Il est retrouvé, dans 3 articles sur 7, une association entre le niveau de développement intellectuel et les résultats des mesures ; on note que dans ces 3 articles sur 5, le retard de développement est associé à une hyperexcitation neuronale, lors de 2 tâches d'écoute et une tâche visuelle.

Dans l'*article 2*, on retrouve une association entre le CRI et le score de langage réceptif du MSEL avec une altération plus grande du langage réceptif avec l'augmentation du CRI. L'*article 2* étant prospectif, on note que l'altération du CRI est

antérieure à la dégradation du score du langage réceptif du MSEL chez les individus diagnostiqués TSA à 36 mois ; l'altération du CRI est antérieure à l'apparition du TSA et du retard de développement.

Dans les *articles 6 et 7*, la suppression du P50 et la puissance spectrale gamma, respectivement, sont en lien avec le retard de développement. Dans l'*article 6*, plus le QI est bas et plus la suppression du P50 est déficitaire ; celle-ci n'est pas altérée chez les enfants TSA de haut niveau intellectuel. De même, plus le retard de développement intellectuel est sévère chez les individus TSA et plus il est retrouvé de rythmes gamma à l'EEG dans les 2 échantillons de l'*article 7*.

Dans les *articles 4 et 5*, à l'inverse, les mesures choisies à l'EEG ne semblent pas en lien avec le retard de développement.

Dans l'*étude 5*, le MMN n'est affecté que chez les individus ayant un TSA ; les individus ayant une déficience intellectuelle seule ne montrent pas d'anomalie au niveau du MMN par rapport aux individus sains. Cependant, il est important de noter que les individus avec déficience intellectuelle ont un âge plus élevé (supérieur à celui de la puberté) que les individus TSA et NT ; une différence liée à l'âge ne peut être éliminée.

Dans l'*article 4*, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le niveau de développement intellectuel et les amplitudes des VEP, suggérant que cette mesure pourrait être plus spécifique du TSA (bien qu'aucun individu ayant un retard de développement sans TSA n'ait été inclus).

Il n'a pas été retrouvé de différence au niveau du signal ERG en fonction du QI dans l'*article 1*, pas non plus de différence dans les mesures du MSE en fonction

du QI dans l'*article 3*, cependant les individus se trouvaient tous dans la norme intellectuelle (de façon plus ou moins étendue).

III. 5. 3. 5. Concernant l'association entre les ERP et la fréquence :

Lors d'une tâche auditive (écoute de sons par paires), on retrouve dans l'*article 6*, une association de la suppression du P50 avec la puissance spectrale gamma : chez les enfants TSA, moins importante est la suppression du P50 et plus importante est la puissance spectrale gamma. Il existerait un lien direct entre le P50 et la puissance spectrale gamma ; le probable mécanisme commun à l'altération des 2 repose sur peut être sur l'altération des circuits inhibiteurs. A l'inverse, chez les enfants neurotypiques, plus la puissance spectrale gamma est forte, plus la suppression du P50 est importante.

III. 5. 3. 6. Concernant le périmètre crânien :

Il n'est pas retrouvé de lien entre MSE et périmètre crânien (3).

III. 5. 3. 7. Concernant 2 mutations génétiques :

Les liens obtenus entre les analyses génétiques, cliniques et électroencéphalographiques dans l'*articles 5* montrent qu'un assemblage de mutations sont nécessaires (2 mutations repérées, au moins) pour faire apparaître une symptomatologie autistique et une altération du MMN. Chez les individus avec 1 mutation seule, du gène ANK3 (codant pour une protéine permettant la formation et le maintien de l'axone, des dendrites, des épines glutamatergiques) ou du gène GLRB (codant pour une protéine des récepteurs post-synaptiques inhibiteurs), une symptomatologie déficitaire (déficience intellectuelle) ou une absence de symptômes

sont observés. Lorsque la mutation du gène NLGNAX (codant pour une protéine aidant à la transmission synaptique) est ajoutée à l'une des 2 mutations précédemment citées, une symptomatologie autistique est retrouvée (avec plus ou moins un retard intellectuel).

III. 5. 3. 8. Concernant l'association entre rythme gamma et rythme cardiaque :

Dans l'*article 4*, il est retrouvé une différence entre les groupes concernant le niveau d'excitation autonome (évalué via l'intervalle moyen R-R à l'électrocardiogramme), mais il est peu probable que cette différence explique la quantité anormalement élevée de rythmes rapides à l'EEG. En effet, le contrôle du rythme cardiaque augmente la corrélation entre la puissance gamma et le retard de développement dans l'un des 2 échantillons (Gothenburg).

III. 5. 4. Hypothétiques marqueurs électroencéphalographiques du TSA

Des marqueurs électroencéphalographiques ont été repérés comme pouvant aider au diagnostic des individus à risque en dépistant certains déséquilibres précocement. Selon l'*article 2*, le CRI, corrélé au langage réceptif et à la communication sociale, pourrait être un biomarqueur potentiel pour le fonctionnement du langage dans le TSA, lui-même fort prédicteur du développement cognitif global.

Dans l'*article 6*, la latence du P50 semble permettre une différenciation précoce entre individus sains et atteints de TSA. Elle semble montrer précocement une hyperexcitation neuronale chez les individus TSA, indépendamment de l'âge ou du niveau de développement.

Selon l'*article 1*, l'amplitude de l'onde b sur l'électrorétinogramme lors d'une tâche visuelle (9 flashes de lumière blanche) différencie de façon performante les individus TSA des individus TDAH : l'aire sous la courbe ROC (Receiver Operating Characteristic, représentant la relation entre la sensibilité et la spécificité de l'amplitude de l'onde B en fonction de l'intensité du flash, ayant une meilleure sensibilité et spécificité lorsqu'elle se rapproche de 1) est égale à 0,86 et 0,88 pour 2 intensités de flash.

Dans l'*article 4*, 2 conditions de tâches visuelles (de damiers contrastés) ont été testées, l'une permettant des pauses au besoin, et nécessitant seulement 3 secondes d'attention visuelle soutenue par essai, permettant une accessibilité plus importante aux enfants TSA avec troubles sévères du neurodéveloppement. Environ 30 secondes de test sous cette condition ont montré des données VEP comparables en termes d'amplitude, de latence et d'activité fréquentielle par rapport à la condition standard de 60 secondes, sans pause possible. Les données dans la condition courte ont permis d'obtenir 24% de résultats en plus chez les individus TSA testés. Cette condition de tâche visuelle, permettant une mesure facile des VEP, différenciant dans l'étude les TSA des SIBS et des sujets neurotypiques, tend vers la constitution d'un test diagnostic.

III. 6. Discussions et limites abordées dans les études

III. 6. 1. Remarques concernant l'augmentation de l'excitation

L'hyperexcitabilité retrouvée pose question (2) : est-elle seulement transitoire ; montre-t-elle un retard de développement de l'inhibition, se résolvant par la suite mais laissant des traces sur le développement précoce ?

Au niveau structuro-fonctionnel, il est retrouvé une surconnectivité significative entre les régions frontales et temporales (Orekhova et al. 2014), entraînant une croissance structurelle excessive, les processus de développement internes étant basés sur l'activité contribuant à la croissance du cerveau (Redcay et al. 2005); existe-il un lien avec l'hyperexcitation neuronale dans ces régions cérébrales sensorielles ?

L'une des conséquences de l'hyper-excitabilité moléculaire pourrait être un stress oxydatif délétère dans les zones cérébrales où elle a lieu. Un effet convergent pourrait être observé si d'autres facteurs environnementaux délivrent un stress oxydatif cérébral. Ceci pourrait amplifier le renouvellement synaptique (déjà induit par l'hyper-excitabilité en elle-même) délétère. De plus, les interneurons inhibiteurs sont particulièrement sensibles au stress oxydatif, ceci pouvant augmenter l'excitabilité (Steullet et al. 2017).

III. 6. 2. Remarques concernant le défaut d'habituation

Par le défaut de l'habituation cérébrale aux stimuli répétés, voire de la prédiction des stimuli répétés, comme montré dans l'*article 2 et 5*, la trajectoire de

spécialisation cérébrale des aires sensorielles auditives semble altérée. L'attention à la nouveauté et au changement semble de ce fait impactée. Dans le prolongement, la sensibilité attendue aux sons humains (plus complexes et changeants) et par extrapolation aux stimulus visuels humains comme les visages, pourrait être altérée. Quelques études s'intéressent à ce phénomène comme celle de Lloyd-Fox et al en 2013 ou celle de Webb et al. en 2017 montrant un retard dans la réponse cérébrale attendue chez les enfants TSA par rapport aux enfants neurotypiques par la spectroscopie fonctionnelle dans le proche infrarouge (fNIRS) et par l'EEG, respectivement, face à des stimuli humains auditifs et visuels.

III. 6. 3. Concernant l'utilisation du MSE

Dans l'article 3, la faible plage d'âge des sujets TSA étudiés, ainsi que la non-inclusion de sujets ayant un retard intellectuel limitent les résultats obtenus. De plus, l'utilisation du MSE se servant d'un grand nombre de fenêtres temporelles et du MEG se servant d'un grand nombre d'électrodes autour du scalp, certains étant très possiblement exposés aux artefacts myogéniques, a possiblement augmenté le risque d'erreur de type I, c'est à dire le risque de trouver une différence entre les groupes alors qu'il n'y en a pas. Il est possible que la diminution des résultats MSE liée à l'âge pour les individus TSA soit reliées à l'augmentation des artefacts myogéniques des individus plus jeunes. De plus, le stimulus utilisé, un film sans son ne permettait pas de contrôler la condition, c'est à dire ne permettait pas de vérifier si les sujets étaient attentifs ou non au stimulus présenté. Dans l'article 7, utilisant la même famille de stimulus (film ou individus faisant des bulles), un enregistrement

vidéo ainsi qu'un EOG permettait de repérer au mieux les moments pendant lesquels le sujet testé n'était pas attentif au stimulus présenté.

III. 6. 4. Concernant la différenciation TSA, déficience intellectuelle

La différenciation entre déficience intellectuelle et TSA est parfois difficile à repérer tant sur le plan clinique que paraclinique. En effet, il existerait des biais de confusion diagnostic : la même mutation peut avoir un effet pléiotrope et différentes mutations du même gène peuvent avoir des conséquences différentes. Au niveau paraclinique, certains résultats rencontrés, comme l'altération de la suppression du P50 dans l'*article 6*, semblait d'avantage spécifique d'un retard de développement intellectuel plutôt que d'un TSA. L'élévation de la puissance spectrale gamma dans l'*article 7* semblait elle aussi, peu spécifique du TSA, étant associée au retard de développement intellectuelle. Le MMN par contre, était spécifique du TSA (5), altéré lorsque le diagnostic de TSA était présent (avec déficience intellectuel ou non); soutenant qu'il existe des mécanismes cellulaires et donc une association de gènes spécifiques du TSA. Selon Parikshak et al. en 2013, ayant réalisé des réseaux de co-expression des gènes en lien avec le TSA et la déficience intellectuelle, montre que lorsqu'il y a diagnostic de TSA (avec déficience intellectuel ou non), on retrouve une expression des mutations géniques surtout au niveau cortical (en l'occurrence concernant plutôt les projections glutamatergiques), à l'inverse de la déficience intellectuelle seule où l'expression des altérations est sous-corticale. Le P50, onde précoce, n'est peut-être pas spécifique du TSA mais plutôt de la déficience intellectuelle car intègre des mécanismes sous-corticaux.

III. 6. 5. Concernant la balance au niveau périphérique

Il est noté dans l'article 1, une différence au niveau périphérique entre les individus sains et TSA : au niveau de la rétine, l'amplitude de la première onde positive en lien avec un flash visuel est moins grande que celle des individus sains et des individus TDAH (qui présenteraient un bruit de fond plus important au niveau rétinien, abaissant le seuil d'excitabilité des cellules rétiniennes). Cette diminution de l'excitation serait en lien avec une altération de la transmission glutamatergique (contrôlant au niveau rétinien l'excitation neuronale). D'autres études vont dans ce sens (Constable et al. 2016 et 2020). Il est intéressant de noter l'altération de la balance neuronale, lors d'une tâche visuelle, au niveau périphérique, allant dans un sens différent d'autres études au niveau central (vers l'inhibition).

La principale limite retrouvée dans l'étude 1 est le biais de sélection : les individus ayant un diagnostic avec un TSA et un TDAH comorbides n'ont pas pu être inclus. Or plus de 50% des personnes qui ont un TSA répondent aux critères du TDAH et jusqu'à 50% des enfants ayant un TDAH ont des traits de TSA.

III. 6. 6. Ouvertures proposées dans les différents articles

Pour répondre à ces interrogations et limites, d'autres études sont nécessaires, comme des études longitudinales avec un phénotypage électroencéphalographique répété tout au long de l'enfance puis durant l'adolescence. Il serait pertinent d'inclure des sujets ayant des phénotypes différents au niveau du développement intellectuel ainsi que des groupes contrôles incluant des sujets ayant un retard de développement intellectuel seul, sans TSA (*articles 6 et*

7). Afin d'éliminer les artefacts myogéniques, il pourrait aussi être intéressant de mêler des mesures du signal électrique durant le sommeil paradoxal (surtout dans l'objectif de mesurer le bruit de fond).

Dans la pratique clinique, il est intéressant de combiner les expertises cliniques et génétiques en réalisant des consensus d'experts, permettant d'éviter le biais diagnostic et permettant ainsi d'isoler les syndromes et symptômes afin de pouvoir agir spécifiquement sur ces derniers.

Par ces hypothèses et résultats, des traitements pharmacologiques sont considérés comme hypothétiquement adaptés aux mécanismes observés. Par exemple, l'Arbaclofène, agoniste sélectif des récepteurs GABA-B a montré des améliorations des déficits sociaux et des comportements répétitifs dans plusieurs modèles murins de troubles neurodéveloppementaux ; il a montré une amélioration du filtrage sensoriel chez des rats avec mutation d'un gène associé au TSA (Cntnap2) par suppression du sursaut acoustique et amélioration de l'habituation (Möhrle et al. 2021). Des études sont actuellement en cours chez l'Homme ; des études réalisées chez des enfants souffrant d'un syndrome X fragile avec trouble du spectre de l'autisme montrent seulement une amélioration de l'irritabilité (Berry-Kravis et al. 2017).

L'utilisation de certains marqueurs EEG, comme la puissance spectrale pourrait révéler des sous-types de TSA génétiquement différents, répondant de façon distincte aux traitements. Porjesz et al, 2002 ont relié la puissance spectrale gamma au bras court du chromosome 4, et plus précisément au gène GABRB1 (codant pour la sous-unité bêta-1 du récepteur GABA-A) grâce à une mesure de variabilité des génomes (analyse de liaison SOLAR) en fonction de la variabilité du phénotype EEG.

IV. Discussion

IV. 1. Résumé des résultats obtenus

En conclusion, l'homéostasie neuronale semble impactée dans le trouble du spectre de l'autisme. Ceci est mis en évidence dans cette revue de la littérature par l'enregistrement EEG, MEG et ERG lors de tâches visuelles et auditives chez de jeunes enfants ayant un TSA (de 8 mois, jusqu'à l'âge moyen du début de la puberté). Il est montré un déséquilibre de la balance excitation inhibition dans les 7 études sélectionnées chez les participants TSA par rapport aux participants sains, au niveau central (6 études) et au niveau périphérique (1 étude). Il en est déduit une altération du traitement sensoriel au niveau central et périphérique chez les enfants ayant un trouble du spectre de l'autisme.

Des 7 articles étudiés, 4 montrent une augmentation de l'excitation neuronale. Cette hyperexcitation est retrouvée lors d'une tâche visuelle non contrôlée (examineur soufflant des bulles, film de poissons sur un écran d'ordinateur), en se basant sur la mesure de la puissance spectrale (augmentée chez les sujets TSA pour les fréquences 25-44 Hz) tout autour du scalp (19 électrodes). L'hyperexcitabilité est aussi retrouvée lors de tâches auditives : paires de click ; son pur mêlé à son déviant ; paradigme oddball, en se basant, respectivement, sur l'amplitude gamma évoquée (40-60 Hz), l'ITC (10-20Hz), le CRI (augmentés chez les individus TSA, au niveau temporel-pariétal droit) ; la latence et l'amplitude du MMN (diminuées chez les individus TSA au niveau frontale) ; la puissance spectrale gamma (25-44 Hz) (augmentée chez les individus TSA au niveau frontal). Il est à noter que dans les 2 articles retrouvant une augmentation de l'amplitude gamma, cette augmentation était

surtout reliée au niveau de développement de l'individu, non pas aux symptômes cliniques autistiques.

Un article montre une augmentation de la variabilité des réponses électriques lors d'une tâche visuelle non contrôlée (film sur écran) avec augmentation du MSE chez les sujets TSA dans les régions centrales, temporales et pariéto-occipitales (pour des SF élevés).

Enfin, deux articles montrent une hyper-inhibition, tous deux lors d'une tâche visuelle contrôlée : flash et damiers contrastés, au niveau périphérique (rétine) et central (occipital), respectivement, en se basant sur la diminution de l'amplitude de l'onde b ainsi que l'augmentation de sa latence au niveau rétinien ; et sur la diminution de l'amplitude des VEP et du MSC (12-64 Hz) au niveau occipital.

IV. 2. Tendances

Au vu du très petit nombre d'articles inclus, et au vu de la disparité des méthodes utilisées, il est impossible d'établir une tendance en fonction des mesures réalisées vers une excitation ou une inhibition majoritaire au niveau du système nerveux central ou périphérique dans le trouble du spectre de l'autisme. Nous remarquons qu'il est, de même, difficile d'établir une tendance avec d'autres revues de la littérature citées après.

On remarque que l'hyper-inhibition dans cette revue survient pour des tâches visuelles contrôlées au niveau périphérique comme au niveau central, mais il n'est pas possible d'extrapoler davantage. Dans 3 études récentes (Sayorwan et al. 2018,

Kovarski et al. 2019, Hamdan et al. 2022) portées sur la mesure des VEP chez des enfants autistes, il est montré que les latences sont plus longues et les amplitudes moins grandes pour les individus TSA par rapport aux individus neurotypiques ; allant dans le même sens que l'article 4 dans cette revue. De même pour l'onde b au niveau des enregistrements ERG : celle-ci est d'amplitude moins grande chez les individus TSA que chez les individus neurotypiques dans d'autres articles (Constable et al. 2016, 2020), survenant après un temps de latence plus long (Constable et al. 2020).

Dans 2 articles (2 et 6) il est souligné que l'habituation passive à un même stimulus sonore est altérée, en lien avec l'hyper-réactivité cérébrale. En effet, le potentiel gamma évoqué dans l'*article 2* augmente chez les individus TSA, dès 8 mois de vie, entre le 1er et le 3ème essai. Dans l'*article 6*, la suppression du P50 au 2ème click est déficitaire chez les individus TSA avec retard intellectuel (QI < 70). Dans l'*article 5*, il est ajouté à cette notion, une altération de la prédiction cérébrale. En effet, la réactivité à un nouveau son, traduite par l'amplitude et la latence du MMN, est plus grande chez les individus TSA (et pas chez les individus ayant un retard intellectuel seul), amenant dans cet article la supposition que la prédiction (le « top down ») est aussi altérée chez des individus TSA ayant 8,5 et 12 ans. Dans une méta-analyse réalisée en 2018 par Schwartz et all., une tendance vers une diminution de l'amplitude du MMN chez les individus TSA est aussi retrouvée, surtout pour les sujets plus jeunes, surtout pour des sons non verbaux. Cette dernière donnée va à l'encontre de l'hypothèse qu'une mauvaise prédiction pour des sons simples entraîne de façon logique une mauvaise prédiction pour des sons complexes, vocaux. Dans les études incluses dans la méta-analyse, nous ne

retrouvons pas d'enfants ayant moins de 5 ans. Il est rapporté une comparabilité difficile du fait du peu de méthodes standardisées appliquées dans les tâches réalisées ; de plus, des petits groupes de sujets TSA ont souvent été inclus, ne montrant alors pas de différence avec les sujets sains.

D'autres études prospectives à l'image de l'étude 2 ont été réalisées, comme celle de The BASIS team et al. en 2014, montrant, durant le visionnage d'une vidéo plus de régions cérébrales ayant la même fréquence alpha, en phase décalée, chez les enfants diagnostiqués comme ayant un TSA plusieurs mois après. Cette cohérence décalée en fréquence alpha, surtout au niveau des régions frontales et centrales, montre une hyperconnectivité (par probable maturation précoce de la substance blanche) et donc une hyperexcitation corrélée ensuite à un diagnostic de TSA et au degré de sévérité des comportements répétitifs à 3 ans. Huberty et al. ont réalisé une étude en 2021, reprenant dans la plateforme internationale d'intégration, des données EEG de nourrissons (entre 3 et 36 mois de vie) ; 222 à haut risque de TSA (frères ou soeurs de personnes diagnostiquées TSA) et 210 témoins. Les trajectoires de la puissance spectrale (avec ici une puissance spectrale réduite à 3 mois pour les sujets à haut risque, et augmentée à 36 mois pour les enfants ASD, pour toutes les bandes de fréquence) sont prédites par le risque familial ; mais la puissance spectrale ne prédit pas le résultat diagnostique au-delà du statut de risque familial.

Dans une méta-analyse réalisée en 2022 par Williams et al. reprenant 45 études chez des enfants d'un âge médian situé entre 10 et 12 ans, la réponse à des sons purs, des paires de clicks et des films silencieux mesurée à l'EEG montre : une

latence prolongée de P1, une diminution de l'amplitude de N1c et de N2 ainsi qu'une réduction de la capacité de filtrage sensoriel avec une diminution de la suppression de P1 et N1b, bien que cette réduction de suppression soit liée à des réponses plus faibles au premier click. Il n'a pas été retrouvé de différence pour les latences P2 ou N2, ni pour les amplitudes P1, N1 ou P2. Il est donc principalement montré des altérations au niveau du traitement auditif précoce, avec un traitement sensoriel plus tardif et une inhibition diminuée par diminution des ondes négatives et diminution du filtrage sensoriel. Les échantillons inclus restaient petits (33/45 études avaient moins de 30 sujets dans leur groupe « TSA ») ; les protocoles peu harmonieux ; et les âges des sujets inclus disparates (de l'enfance à l'adulte jeune). Ce dernier point pourrait expliquer la différence importante, qu'est l'augmentation de la latence P1, avec les résultats des études incluses dans cette présente revue (principalement une diminution des latences précoces pour les stimuli auditifs).

Dans Gurau et al. publié en 2017, une revue de la littérature regroupant 21 études chez des sujets TSA de 66 mois jusque l'adolescence, les résultats les plus reproduits concernent l'augmentation de la puissance spectrale gamma chez les individus TSA (durant des tâches de relaxation yeux ouverts, tâche visuelle et tâche cognitive).

Les résultats MSE pour les sujets TSA sont variables d'une étude à l'autre, et les résultats obtenus parfois paradoxaux (Takahashi, 2013). La variabilité des valeurs MSE pourrait s'expliquer par la variabilité des régions cérébrales étudiées, la variabilité de l'échelle utilisée et du développement intellectuel des sujets dans les études. Mais la théorie reliant la majorité des résultats retrouvés à travers la

littérature et dans l'étude 3 est qu'un niveau optimal (ni trop bas, ni trop élevé) de fluctuations de signal, en fonction de la complexité de la tâche demandée, peut contribuer à faciliter le traitement cognitif. Par conséquent, une variabilité des signaux excessivement élevée pourrait engendrer des incapacités.

Dans Parallada et al. 2024, une revue de la littérature concernant 940 biomarqueurs testés (755 de façon unique, c'est à dire dans une seule étude), 50 marqueurs EEG ont été évalués, sans précision à propos des conditions de mesure, ne révélant pas de tendance précise. Le plus testé a été le rythme alpha (marqueur non analysé dans notre étude), montrant chez les individus TSA des résultats parfois en faveur d'une inhibition, parfois en faveur d'une excitation et parfois inchangés par rapport aux individus neurotypiques. Différents ERP ont aussi été testés, sans étude de réplication. De part ces résultats à la reproductibilité non testée, ou faible concernant les différents biomarqueurs, aucun n'est reconnu par la CDER BPQ (Biomarker Qualification Program du Center for Drug Evaluation and Research Biomarker Qualification Program). Les biomarqueurs testés ont été associés à des échelles ou sous-échelles comportementales du TSA. Ces liens restent hypothétiques, les résultats ayant des directions d'effet variables lorsque répliqués. De plus, très peu ont pu être répliqués. Les résultats répertoriés dans cette étude ne prennent pas en compte le retard de développement ; il existe de ce fait une probable confusion dans les symptômes évalués et reliés aux biomarqueurs du TSA.

IV. 3. Evolution des marqueurs EEG au fil des âges

D'après les résultats des études sélectionnées, chez les individus neurotypiques, de façon développementale, on observe : une augmentation de l'habituation aux mêmes stimuli au fil du temps, c'est à dire une augmentation de la suppression du P50 avec l'âge à la présentation d'un même stimulus auditif (*article 6*, incluant des enfants ayant de 3 à 8 ans); une diminution des puissances spectrales à la présentation d'un stimulus visuel non contrôlé (film ou bulles) au fil du temps (*article 7*, incluant des enfants ayant de 3 à 8 ans) au niveau pariéto-centro-frontal.

Yordanova et al. et Herrmann et al. , montrent des réponses gamma précoces associées à des processus sensoriels de bas niveau, tels que le traitement sensoriel et l'intégration perceptive lors de la petite enfance. Celles-ci, avec l'âge, oscillent de façon plus synchronisée, mieux verrouillées en phase avec l'âge, réduisant leur localisation à la région frontale. Celles-ci, avec l'âge permettent la réalisation de tâches cognitives de haut niveau, les ondes alpha et beta prenant le relais (à partir de 8 ans environ) dans le traitement sensoriel. Ceci va dans le sens d'une localisation et d'une spécialisation accrue du traitement cortical avec l'âge (Johnson, 2001).

Concernant les ERP précoces, de filtrage dit perceptuel, impliquant des processus automatiques, pré ou inconscients, surtout ascendants, ont tendance à diminuer avec l'âge. De 5 ans jusqu'au début de l'adolescence, leurs latences diminuent, reflétant l'augmentation de la vitesse de traitement cognitif, comme leurs

amplitudes, reflétant une amélioration de l'efficacité des processus de traitement et des processus inhibiteurs. Chez le nourrisson et l'enfant jeune, ce filtrage perceptuel, immature, est peu utilisé ; l'information produisant une charge cognitive trop importante est filtrée par le stade ultérieur, dit « de réponse », où le processus est descendant, décrit ci-dessous.

Concernant les ERP tardifs de sélectivité attentionnelle active (impliquant des processus conscients, lorsqu'il est demandé de répondre à un stimuli pertinent pour la tâche en cours), on observe : des précurseurs de P300 visibles dès les premiers mois de vie, un P3a qui devient apparent à partir de l'âge de 2 ans ; son amplitude décroît jusque l'âge de 7 ans puis est changeante jusqu'à se stabiliser vers 30 ans. La latence et l'amplitude de P3a sont les témoins d'un traitement plus rapide et d'une meilleure maîtrise cognitive. La latence de P3b, et son amplitude, surtout dans les régions frontales, augmentent jusque l'âge de 25 ans. Les augmentations d'amplitude de P3b montrent l'étendue de l'encodage mnésique.

Concernant les ERP tardifs de sélectivité attentionnelle passive (lorsqu'une série de stimuli auditifs présente un stimulus changeant), on observe une diminution des latences des MMN surtout entre 3 et 14 ans et des amplitudes des MMN changeantes de la naissance à l'âge adulte qu'il n'a pas été possible de généraliser. La comparaison des mesures concernant l'amplitude du MMN des individus sains et autistes n'est peut être pas la plus fiable.

Finalement, les résultats les plus constants concernent les latences, montrant une décroissance au fil de l'âge (Karakas, 2024).

On peut s'attendre à ce que la dynamique liée à l'âge des oscillations de haute fréquence dans l'autisme soit moins évidente en raison de l'impact du trouble du développement sur les ERP et l'activité gamma. En effet, dans l'*article 6*, le P50 diminue aussi au fil du temps chez les individus TSA, et la puissance spectrale gamma, dans l'*article 7*, diminue moins au fil des âges que chez les individus sains.

Concernant la mesure de la variabilité du signal mesurée par la MSE, la dynamique observée pour les individus sains, de la naissance jusqu'à la fin de vie, ressemble à une courbe en U inversée : ceci serait lié à l'amélioration des capacités cognitives avec l'âge puis à sa diminution (McIntosh et al. 2008). Le cadre conceptuel pouvant en partie expliquer ce phénomène est celui de la résonance stochastique qui prédit que des fluctuations imprévisibles du signal à un niveau modéré peut augmenter la qualité de la transmission ou de la détection du signal, ce qui faciliterait le traitement de l'information dans un système neural. Pour les individus ayant un diagnostic de TSA, cette courbe serait, à l'inverse, en forme de U : ceci reflèterait la « théorie de la connectivité neuronale aberrante », passant de l'hyper-connectivité intrinsèque à l'hypo-conectivité pendant la puberté (Uddin et al. 2013).

IV. 4. Liens avec les classifications diagnostiques

Toutes les études incluses semblent avoir suivi un protocole stricte concernant l'inclusion des sujets TSA mise à part dans l'*article 3*, où un enfant avec un score à

l'ADOS ne dépassant pas le seuil requis pouvait être inclus dans le groupe TSA si et seulement si son score au DISCO était positif. Quatre sur les 7 études incluses rapportent un (re)questionnement du diagnostic des enfants inclus dans le groupe TSA par un clinicien expérimenté (1, 4, 2, 7) et 4/7 études rapportent un (re)questionnement du diagnostic par l'utilisation des critères du DSM-IV, ou IV-TR, ou V, ou la CIM-10 (1, 4, 6, 7). Dans l'article 5, pour les 2 sujets TSA inclus, plus vieux (8,5 et 12 ans), déjà diagnostiqués par le passé, l'histoire développementale a pu être reprise. Les tendances établies ne semblent pas avoir de lien avec les classifications diagnostiques utilisées. Les tendances établies ne semblent pas avoir de lien avec la sévérité des symptômes mesurés par les scores autistiques utilisés (disparates dans les études).

Il est pertinent de pouvoir comparer les résultats obtenus en fonction des classifications utilisées pour établir le diagnostic. L'utilisation de l'EEG pourrait d'ailleurs être un moyen de rediscuter les diagnostics établis ou de subdiviser des diagnostics, ceux-ci regroupant des symptômes cliniques changeants, plus ou moins sévères, en fonction des individus. Il est encore difficile de relier des mesures EEG aux symptômes cliniques évalués par les différentes sous échelles de questionnaires, comme rapportés dans les études sélectionnées et les revues de la littérature citées, les groupes de symptômes cliniques créés n'étant peut-être pas représentatifs des fonctionnements neuronaux internes. De ce fait, l'utilisation de marqueurs plus spécifiques du traitement neuronal, comme les différents paramètres EEG pourrait permettre de catégoriser plus simplement des groupes d'individus TSA, pour lesquels telle ou telle thérapeutique fonctionnerait au mieux.

IV. 5. Limites et ouvertures

Le nombre d'articles inclus dans cette revue de la littérature qualitative est petit. L'exhaustivité concernant les études se servant de l'EEG, de l'EMG, de l'ERG ou d'autres techniques d'imagerie, dans la littérature est mauvaise ; cela étant imputable à la recherche ayant seulement été réalisé sur PubMed et à l'algorithme précis utilisé. Il existe de ce fait un biais important de sélection des articles (ceci pouvant amener dans les résultats des différences entre les individus TSA et sains, comme retrouvé dans cette revue, n'existant pas dans la réalité).

Les puissances respectives des articles inclus restent petites, avec un nombre de sujets inclus dans le groupe TSA ne dépassant pas 57 (sauf pour l'*article 2*, seule étude prospective, dans lequel 116 individus à haut risque ont été inclus), un article n'inclut que 2 sujets TSA (*article 5*), la médiane du nombre de participants s'élève à 38,5 (en retirant l'*étude 2*). De plus, dans les articles sélectionnés, les méthodes utilisées sont toutes différentes (mise à part la mesure de la puissance spectrale gamma retrouvée dans l'*article 6* et dans l'*article 7*, mais lors de tâches différentes, ces 2 articles ayant été écrits par les mêmes auteurs).

Ces 2 observations limitent la généralisation des résultats obtenus ici. Pour améliorer la comparabilité des articles, il aurait fallu spécifier dans l'algorithme de départ une méthode plus précise à utiliser, un unique marqueur EEG, ERG ou MEG. Il pourrait être intéressant de réaliser une méta-analyse par marqueur EEG pour plusieurs tâches sensorielles, au fil des âges, en prenant en compte les comorbidités fréquentes telles que la déficience intellectuelle, le TDAH (où il est retrouvé une augmentation de l'excitation, *article 1*), les antécédents d'épilepsie ou de syndrome

catatonique, pour pouvoir créer des profils électrophysiologiques en fonction des caractéristiques des participants.

Des recommandations pour la recherche de biomarqueurs du TSA sont précisées dans Parellada et al. 2024 telles que des valeurs individuelles de biomarqueurs partagées pour plusieurs échantillons, enregistrées selon des schémas standards et des atlas anatomiques (établis à l'avance pour chaque biomarqueur), répliquées de façon indépendante ; avec des données démographiques et phénotypiques devant être détaillées pour chaque participant (l'âge, le sexe, l'ascendance génotypique, les médicaments, les conditions comorbides).

De plus, on pourrait relier ces études d'activation neuronale à d'autres études portant sur d'autres caractéristiques retrouvées dans l'autisme à un âge précoce. L'utilisation de techniques bio-structuro-fonctionnelles comme par exemple la fNIRS, l'IRM fonctionnelle, la MRS, et de techniques génétiques, couplées aux mesures électriques ou magnétiques permettrait de relier les troubles de la dynamique électrique à des régions cérébrales, plus ou moins impactées morphologiquement, et à des marqueurs biologiques.

Il pourrait aussi être important de mêler à ces études traitant du traitement sensoriel central, plus d'études traitant du traitement sensoriel périphérique comme l'étude 1 incluse ici. Pouvoir repérer des anomalies au niveau périphérique influencerait les recherches au niveau central.

Enfin, il y aurait un intérêt à répéter des mesures avant et après des thérapeutiques médicamenteuses, développementales et comportementales afin de

pouvoir mesurer une amélioration des marqueurs testés en même temps que l'amélioration symptomatique.

On observe qu'avec notre algorithme, aucun article dans les études sélectionnées, n'inclut de sujets ayant des antécédents de crise d'épilepsie (seul l'article 5 inclut 1 sujet TSA montrant à l'EEG des spikes épileptiformes, mais cette donnée n'est pas incluse dans l'analyse des résultats) ; il aurait été intéressant de comparer les résultats obtenus avec ces sujets, permettant ou non d'observer une différence dans le profil électrophysiologie présenté par les personnes ayant un antécédent d'épilepsie et les autres. Aucun article ne rapporte, ou n'inclut, de sujets ayant des antécédents de syndrome catatonique.

IV. 6. Conclusion générale

Bien que cette étude n'inclut que peu d'articles, elle semble représentative à minima des études contemporaines sur la balance excitation-inhibition utilisant des marqueurs électriques lors de tâches sensorielles. A l'image des revues de la littérature ainsi que des méta-analyses préexistantes, cette revue amène de nouveaux arguments pour une altération de l'homéostasie neuronale ; de la balance excitation-inhibition dans le trouble du spectre de l'autisme. Il est intéressant de noter que les tendances sont impactées par l'âge (comme l'épilepsie) et les troubles du développement intellectuel. Il n'est pas possible, au vu du peu de données obtenues, et du peu de caractéristiques rapportées (à propos de l'épilepsie, du retard de développement ou du syndrome catatonique) dans les études, d'établir ou non des profils sensoriels, d'hyper-inhibition ou d'hyper-excitation, impactés par les caractéristiques intellectuelles, épileptiques, catatoniques, autistiques (sévérité des

symptômes). Un recueil de données plus systématique concernant les participants, ainsi que des protocoles systématisés concernant les mesures sensorielles doivent être réalisés dans les prochaines études d'exploration fonctionnelle chez les individus TSA enfants.

Bibliographie

Articles composant la revue :

1. Lee IO, Skuse DH, Constable PA, Marmolejo-Ramos F, Olsen LR, Thompson DA. The electroretinogram b-wave amplitude: a differential physiological measure for Attention Deficit Hyperactivity Disorder and Autism Spectrum Disorder. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*. 6 mai 2022;14(1):30.
2. Kolesnik A, Begum Ali J, Gliga T, Guiraud J, Charman T, Johnson MH, et al. Increased cortical reactivity to repeated tones at 8 months in infants with later ASD. *Transl Psychiatry*. 30 janv 2019;9(1):1-11.
3. Takahashi T, Yoshimura Y, Hiraishi H, Hasegawa C, Munesue T, Higashida H, et al. Enhanced brain signal variability in children with autism spectrum disorder during early childhood. *Human Brain Mapping*. 2016;37(3):1038-50.
4. Siper PM, Zemon V, Gordon J, George-Jones J, Lurie S, Zweifach J, et al. Rapid and Objective Assessment of Neural Function in Autism Spectrum Disorder Using Transient Visual Evoked Potentials. *PLoS One*. 7 oct 2016;11(10):e0164422.
5. Bonnet-Brilhault F, Alirol S, Blanc R, Bazaud S, Marouillat S, Thépault RA, et al. GABA/Glutamate synaptic pathways targeted by integrative genomic and electrophysiological explorations distinguish autism from intellectual disability. *Mol Psychiatry*. mars 2016;21(3):411-8.
6. Orekhova EV, Stroganova TA, Prokofyev AO, Nygren G, Gillberg C, Elam M. Sensory gating in young children with autism: Relation to age, IQ, and EEG gamma oscillations. *Neuroscience Letters*. 28 mars 2008;434(2):218-23.
7. Orekhova EV, Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, Posikera IN, Gillberg C, et al. Excess of High Frequency Electroencephalogram Oscillations in Boys with Autism. *Biological Psychiatry*. 1 nov 2007;62(9):1022-9.

Articles composant la thèse :

Baker AEZ, Lane A, Angley MT, Young RL. The Relationship Between Sensory Processing Patterns and Behavioural Responsiveness in Autistic Disorder: A Pilot Study. *J Autism Dev Disord*. 1 mai 2008;38(5):867-75.

Baranek GT. Autism During Infancy: A Retrospective Video Analysis of Sensory-Motor and Social Behaviors at 9–12 Months of Age. *J Autism Dev Disord*. 1 juin 1999;29(3):213-24.

Bear MF, Huber KM, Warren ST. The mGluR theory of fragile X mental retardation. *Trends Neurosci*. juill 2004;27(7):370-7.

Ben-Ari Y. The GABA excitatory/inhibitory developmental sequence: a personal journey. *Neuroscience*. 24 oct 2014;279:187-219.

- Ben-Sasson A, Hen L, Fluss R, Cermak SA, Engel-Yeger B, Gal E. A meta-analysis of sensory modulation symptoms in individuals with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* janv 2009;39(1):1-11.
- Berry-Kravis E, Hagerman R, Visootsak J, Budimirovic D, Kaufmann WE, Cherubini M, et al. Arbaclofen in fragile X syndrome: results of phase 3 trials. *J Neurodev Disord.* 2017;9:3.
- Berry-Kravis EM, Hessel D, Rathmell B, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, et al. Effects of STX209 (arbaclofen) on neurobehavioral function in children and adults with fragile X syndrome: a randomized, controlled, phase 2 trial. *Sci Transl Med.* 19 sept 2012;4(152):152ra127.
- Bertone A, Mottron L, Jelenic P, Faubert J. Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain.* oct 2005;128(Pt 10):2430-41.
- Bozzi Y, Provenzano G, Casarosa S. Neurobiological bases of autism–epilepsy comorbidity: a focus on excitation/inhibition imbalance. *European Journal of Neuroscience.* 1 mars 2018;47(6):534-48.
- Braat S, D’Hulst C, Heulens I, De Rubeis S, Mientjes E, Nelson DL, et al. The GABAA receptor is an FMRP target with therapeutic potential in fragile X syndrome. *Cell Cycle.* 2015;14(18):2985-95.
- Brignell A, Marraffa C, Williams K, May T. Memantine for autism spectrum disorder. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022 [cité 15 août 2024];(8). Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013845.pub2/full>
- Brondino N, Fusar-Poli L, Panisi C, Damiani S, Barale F, Politi P. Pharmacological Modulation of GABA Function in Autism Spectrum Disorders: A Systematic Review of Human Studies. *J Autism Dev Disord.* mars 2016;46(3):825-39.
- Camarrone F, Hulle MMV. Measuring brand association strength with EEG: A single-trial N400 ERP study. *PLOS ONE.* 10 juin 2019;14(6):e0217125.
- Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the Inhibitory Architecture of the Cell Minicolumn: Implications for Autism. *Neuroscientist.* déc 2003;9(6):496-507.
- Caucal D, Brunod R. Les aspects sensoriels et moteurs de l’autisme. *AFD;* 2010. 215 p.
- Čeponienė R, Lepistö T, Shestakova A, Vanhala R, Alku P, Näätänen R, et al. Speech–sound-selective auditory impairment in children with autism: They can perceive but do not attend. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 29 avr 2003;100(9):5567-72.
- Constable PA, Gaigg SB, Bowler DM, Jägle H, Thompson DA. Full-field electroretinogram in autism spectrum disorder. *Doc Ophthalmol.* 1 avr 2016;132(2):83-99.
- Constable PA, Ritvo ER, Ritvo AR, Lee IO, McNair ML, Stahl D, et al. Light-Adapted Electroretinogram Differences in Autism Spectrum Disorder. *J Autism Dev Disord.* 1 août 2020;50(8):2874-85.
- Cruveiller V. Sémiologie sensorielle dans les troubles du spectre autistique : revue de la littérature. *La psychiatrie de l’enfant.* 2019;62(2):455-70.
- Dawson G, Toth K, Abbott R, Osterling J, Munson J, Estes A, et al. Early social attention impairments in autism: social orienting, joint attention, and attention to distress. *Dev Psychol.* mars 2004;40(2):271-83.
- Duhaut P, Schmidt J. CHAPITRE V LES ETUDES CAS-TEMOINS.
- Dunn W. *Sensory Profile: User’s Manual.* Psychological Corporation; 1999. 146 p.
- Fatemi SH, Halt AR, Stary JM, Kanodia R, Schulz SC, Realmuto GR. Glutamic acid decarboxylase 65 and 67 kDa proteins are reduced in autistic parietal and cerebellar cortices. *Biol Psychiatry.* 15 oct 2002;52(8):805-10.

Fatemi SH, Reutiman TJ, Folsom TD, Rooney RJ, Patel DH, Thuras PD. mRNA and Protein Levels for GABAA α 4, α 5, β 1 and GABABR1 Receptors are Altered in Brains From Subjects With Autism. *J Autism Dev Disord.* juin 2010;40(6):743-50.

Gabriels RL, Agnew JA, Miller LJ, Gralla J, Pan Z, Goldson E, et al. Is there a relationship between restricted, repetitive, stereotyped behaviors and interests and abnormal sensory response in children with autism spectrum disorders? *Research in Autism Spectrum Disorders.* 1 oct 2008;2(4):660-70.

Ghit A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABAA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *Journal of Genetic Engineering and Biotechnology.* 21 août 2021;19(1):123.

Gomot M, Blanc R, Clery H, Roux S, Barthelemy C, Bruneau N. Candidate Electrophysiological Endophenotypes of Hyper-Reactivity to Change in Autism. *J Autism Dev Disord.* juin 2011;41(6):705-14.

Guiraud JA, Kushnerenko E, Tomalski P, Davies K, Ribeiro H, Johnson MH, et al. Differential habituation to repeated sounds in infants at high risk for autism. *Neuroreport.* 16 nov 2011;22(16):845-9.

Gurau O, Bosl WJ, Newton CR. How Useful Is Electroencephalography in the Diagnosis of Autism Spectrum Disorders and the Delineation of Subtypes: A Systematic Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 12 juill 2017 [cité 3 août 2024];8. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2017.00121/full>

Hamdan F, Shareef H, Jasim H. Visual evoked potential findings and correlation between visual evoked potential and clinical severity in children with autism spectrum disorder. *Med J Babylon.* 2022;19(2):133.

Han S, Tai C, Jones CJ, Scheuer T, Catterall WA. Enhancement of inhibitory neurotransmission by GABAA receptors having α 2,3-subunits ameliorates behavioral deficits in a mouse model of autism. *Neuron.* 19 mars 2014;81(6):1282-9.

Han S, Tai C, Westenbroek RE, Yu FH, Cheah CS, Potter GB, et al. Autistic-like behaviour in *Scn1a*^{+/-} mice and rescue by enhanced GABA-mediated neurotransmission. *Nature.* sept 2012;489(7416):385-90.

Heaton P, Davis RE, Happé FGE. Research note: exceptional absolute pitch perception for spoken words in an able adult with autism. *Neuropsychologia.* 2008;46(7):2095-8.

Henderson C, Wijetunge L, Kinoshita MN, Shumway M, Hammond RS, Postma FR, et al. Reversal of disease-related pathologies in the fragile X mouse model by selective activation of GABAB receptors with arbaclofen. *Sci Transl Med.* 19 sept 2012;4(152):152ra128.

Herrmann CS, Lenz D, Junge S, Busch NA, Maess B. Memory-matches evoke human gamma-responses. *BMC Neuroscience.* 13 avr 2004;5(1):13.

Hilton C, Wente L, LaVesser P, Ito M, Reed C, Herzberg G. Relationship between motor skill impairment and severity in children with Asperger syndrome. *Research in Autism Spectrum Disorders.* 1 oct 2007;1(4):339-49.

Hirstein W, Iversen P, Ramachandran VS. Autonomic responses of autistic children to people and objects. *Proc Biol Sci.* 22 sept 2001;268(1479):1883-8.

Hjalmarsson L. Brève histoire de la notion d'autisme. In: *À la découverte de l'autisme* [Internet]. Paris: Dunod; 2014 [cité 9 août 2024]. p. 81-93. (Santé Social). Disponible sur: <https://www.cairn.info/a-la-decouverte-de-l-autisme--9782100713073-p-81.htm>

Holzer L, Halfon O, Thoua V. La maturation cérébrale à l'adolescence. *Archives de Pédiatrie.* mai 2011;18(5):579-88.

Huberty S, Leno VC, Noordt SJR van, Bedford R, Pickles A, Desjardins JA, et al. Association between spectral electroencephalography power and autism risk and diagnosis in early development. *Autism Research.* 1 juill 2021;14(7):1390-403.

- Hüpen P, Groen Y, Gaastra GF, Tucha L, Tucha O. Performance monitoring in autism spectrum disorders: A systematic literature review of event-related potential studies. *International Journal of Psychophysiology*. 1 avr 2016;102:33-46.
- International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol*. août 2016;133(1):1-9.
- Järvinen-Pasley A, Wallace GL, Ramus F, Happé F, Heaton P. Enhanced perceptual processing of speech in autism. *Dev Sci*. janv 2008;11(1):109-21.
- Johnson MH. Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci*. juill 2001;2(7):475-83.
- Karakas S. A Review of Childhood Developmental Changes in Attention as Indexed in the Electrical Activity of the Brain. *Brain Sciences*. 1 mai 2024;14:458.
- Kibler MR. La Physique pour la Santé: du diagnostic à la thérapie.
- Kovarski K, Malvy J, Khanna RK, Arsène S, Batty M, Latinus M. Reduced visual evoked potential amplitude in autism spectrum disorder, a variability effect? *Transl Psychiatry*. 18 déc 2019;9(1):1-9.
- Kushnerenko E, Winkler I, Horváth J, Näätänen R, Pavlov I, Fellman V, et al. Processing acoustic change and novelty in newborn infants. *Eur J Neurosci*. juill 2007;26(1):265-74.
- Leonzino M, Busnelli M, Antonucci F, Verderio C, Mazzanti M, Chini B. The Timing of the Excitatory-to-Inhibitory GABA Switch Is Regulated by the Oxytocin Receptor via KCC2. *Cell Rep*. 5 avr 2016;15(1):96-103.
- Liu X, Sun X, Sun C, Zou M, Chen Y, Huang J, et al. Prevalence of epilepsy in autism spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *Autism*. 1 janv 2022;26(1):33-50.
- Lloyd-Fox S, Blasi A, Elwell CE, Charman T, Murphy D, Johnson MH. Reduced neural sensitivity to social stimuli in infants at risk for autism. *Proc Biol Sci*. 7 mai 2013;280(1758):20123026.
- Loveland K. Toward an ecological theory of autism. *The development of autism: Perspectives from theory and research*. 1 janv 2001;17-37.
- Lübke J, Feldmeyer D. Excitatory signal flow and connectivity in a cortical column: Focus on barrel cortex. *Brain structure & function*. 1 août 2007;212:3-17.
- Makeig S, Debener S, Onton J, Delorme A. Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*. mai 2004;8(5):204-10.
- Marrosu F, Marrosu G, Rachel MG, Biggio G. Paradoxical reactions elicited by diazepam in children with classic autism. *Funct Neurol*. 1987;2(3):355-61.
- McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*. 1 févr 2015;130(1):1-12.
- McIntosh AR, Kovacevic N, Itier RJ. Increased brain signal variability accompanies lower behavioral variability in development. *PLoS Comput Biol*. 4 juill 2008;4(7):e1000106.
- Möhrle D, Wang W, Whitehead SN, Schmid S. GABAB Receptor Agonist R-Baclofen Reverses Altered Auditory Reactivity and Filtering in the Cntnap2 Knock-Out Rat. *Front Integr Neurosci*. 2021;15:710593.
- Mori T, Mori K, Fujii E, Toda Y, Miyazaki M, Harada M, et al. Evaluation of the GABAergic nervous system in autistic brain: (123)I-iodozepam SPECT study. *Brain Dev*. sept 2012;34(8):648-54.
- Mottron L, Dawson M, Soulières I, Hubert B, Burack J. Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*. janv 2006;36(1):27-43.

- Müller-Putz GR. Electroencephalography. In: Handbook of Clinical Neurology [Internet]. Elsevier; 2020 [cité 27 juin 2024]. p. 249-62. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444639349000184>
- Mundy P, Markus J. On the nature of communication and language impairment in autism. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 1997;3(4):343-9.
- Nieto Del Rincón PL. Autism: alterations in auditory perception. *Rev Neurosci*. 2008;19(1):61-78.
- O'Connor TG, Rutter M, Beckett C, Keaveney L, Kreppner JM. The effects of global severe privation on cognitive competence: extension and longitudinal follow-up. English and Romanian Adoptees Study Team. *Child Dev*. 2000;71(2):376-90.
- Oblak AL, Gibbs TT, Blatt GJ. Decreased GABAB Receptors in the Cingulate Cortex and Fusiform Gyrus in Autism. *J Neurochem*. 1 sept 2010;114(5):1414-23.
- Oblak AL, Gibbs TT, Blatt GJ. Reduced GABAA receptors and benzodiazepine binding sites in the posterior cingulate cortex and fusiform gyrus in autism. *Brain Res*. 22 mars 2011;1380:218-28.
- Orekhova EV, Elsabbagh M, Jones EJ, Dawson G, Charman T, Johnson MH, et al. EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *J Neurodev Disord*. 2014;6(1):40.
- Parellada M, Andreu-Bernabeu Á, Burdeus M, San José Cáceres A, Urbiola E, Carpenter LL, et al. In Search of Biomarkers to Guide Interventions in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *AJP*. janv 2023;180(1):23-40.
- Parikshak NN, Luo R, Zhang A, Won H, Lowe JK, Chandran V, et al. Integrative Functional Genomic Analyses Implicate Specific Molecular Pathways and Circuits in Autism. *Cell*. 21 nov 2013;155(5):1008-21.
- Porcaro C, Ostwald D, Hadjipapas A, Barnes GR, Bagshaw AP. The relationship between the visual evoked potential and the gamma band investigated by blind and semi-blind methods. *NeuroImage*. 1 juin 2011;56(3):1059-71.
- Porjesz B, Almasy L, Edenberg HJ, Wang K, Chorlian DB, Foroud T, et al. Linkage disequilibrium between the beta frequency of the human EEG and a GABAA receptor gene locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 19 mars 2002;99(6):3729-33.
- Provenzano G, Sgadò P, Genovesi S, Zunino G, Casarosa S, Bozzi Y. Hippocampal dysregulation of FMRP/mGluR5 signaling in engrailed-2 knockout mice: a model of autism spectrum disorders. *NeuroReport*. 16 déc 2015;26(18):1101.
- Rapin I, Tuchman RF. Autism: definition, neurobiology, screening, diagnosis. *Pediatr Clin North Am*. oct 2008;55(5):1129-46, viii.
- Redcay E, Courchesne E. When is the brain enlarged in autism? A meta-analysis of all brain size reports. *Biol Psychiatry*. 1 juill 2005;58(1):1-9.
- Robertson CE, Ratai EM, Kanwisher N. Reduced GABAergic Action in the Autistic Brain. *Curr Biol*. 11 janv 2016;26(1):80-5.
- Rogers SJ, Ozonoff S. Annotation: what do we know about sensory dysfunction in autism? A critical review of the empirical evidence. *J Child Psychol Psychiatry*. déc 2005;46(12):1255-68.
- Rosenthal U, Nordin V, Brantberg K, Gillberg C. Autism and auditory brain stem responses. *Ear Hear*. juin 2003;24(3):206-14.
- Samson F, Mottron L, Jemel B, Belin P, Ciocca V. Can spectro-temporal complexity explain the autistic pattern of performance on auditory tasks? *J Autism Dev Disord*. janv 2006;36(1):65-76.

Sayorwan W, Phianchana N, Permpoonputtana K, Siripornpanich V. A Study of the Correlation between VEP and Clinical Severity in Children with Autism Spectrum Disorder. *Autism Research and Treatment*. 2018;2018(1):5093016.

Schroer RJ, Phelan MC, Michaelis RC, Crawford EC, Skinner SA, Cuccaro M, et al. Autism and maternally derived aberrations of chromosome 15q. *American Journal of Medical Genetics*. 1998;76(4):327-36.

Schwartz S, Shinn-Cunningham B, Tager-Flusberg H. Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. avr 2018;87:106-17.

Steullet P, Cabungcal JH, Coyle J, Didriksen M, Gill K, Grace AA, et al. Oxidative stress-driven parvalbumin interneuron impairment as a common mechanism in models of schizophrenia. *Mol Psychiatry*. juill 2017;22(7):936-43.

Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview. *Ind Psychiatry J*. 2009;18(1):70-3.

Takahashi T. Complexity of spontaneous brain activity in mental disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 août 2013;45:258-66.

The BASIS Team, Orekhova EV, Elsabbagh M, Jones EJ, Dawson G, Charman T, et al. EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *J Neurodevelop Disord*. déc 2014;6(1):40.

Tiede GM, Walton KM. Social endophenotypes in autism spectrum disorder: A scoping review. *Dev Psychopathol*. oct 2021;33(4):1381-409.

Uddin LQ, Supekar K, Menon V. Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:458.

van Diessen E, Senders J, Jansen FE, Boersma M, Bruining H. Increased power of resting-state gamma oscillations in autism spectrum disorder detected by routine electroencephalography. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. sept 2015;265(6):537-40.

Veenstra-VanderWeele J, Cook EH, King BH, Zarevics P, Cherubini M, Walton-Bowen K, et al. Arbaclofen in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: A Randomized, Controlled, Phase 2 Trial. *Neuropsychopharmacology*. juin 2017;42(7):1390-8.

Vlamings PHJM, Jonkman LM, van Daalen E, van der Gaag RJ, Kemner C. Basic abnormalities in visual processing affect face processing at an early age in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 15 déc 2010;68(12):1107-13.

Wacongne C, Changeux JP, Dehaene S. A Neuronal Model of Predictive Coding Accounting for the Mismatch Negativity. *J Neurosci*. 14 mars 2012;32(11):3665-78.

Webb SJ, Jones EJH, Merkle K, Venema K, Greenson J, Murias M, et al. Developmental change in the ERP responses to familiar faces in toddlers with autism spectrum disorders versus typical development. *Child Dev*. 2011;82(6):1868-86.

Williams ZJ, Abdelmessih PG, Key AP, Woynarowski TG. Cortical Auditory Processing of Simple Stimuli Is Altered in Autism: A Meta-analysis of Auditory Evoked Responses. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. août 2021;6(8):767-81.

Yordanova J, Kolev V, Heinrich H, Woerner W, Banaschewski T, Rothenberger A. Developmental event-related gamma oscillations: effects of auditory attention. *European Journal of Neuroscience*. 2002;16(11):2214-24.

Yum MS, Lee M, Ko TS, Velíšek L. A potential effect of ganaxolone in an animal model of infantile spasms. *Epilepsy Res*. nov 2014;108(9):1492-500.

Yvon D. À la découverte de l'autisme: Des neurosciences à la vie en société. Dunod; 2020. 283 p.

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders : Fifth Edition Text Revision DSM-5-TR™.

Inserm [Internet]. [cité 9 août 2024]. Épilepsie · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/epilepsie/>

Transient Visual Evoked Potentials (tVEPs) to Contrast-Reversing Patterns: A Frequency Domain Analysis | IOVS | ARVO Journals [Internet]. [cité 27 juin 2024]. Disponible sur: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2368238>

La stratégie nationale autisme et troubles du neurodéveloppement (2018-2022) | handicap.gouv.fr [Internet]. 2021 [cité 8 août 2024]. Disponible sur: [https://handicap.gouv.fr/la-strategie-nationale-autisme-et-troubles-du-neurodeveloppement-2018-2022`](https://handicap.gouv.fr/la-strategie-nationale-autisme-et-troubles-du-neurodeveloppement-2018-2022)

AUTEURE : Nom : PETIT

Prénom : Daphné

Date de soutenance : 01/10/24

Titre de la thèse : Traitement sensoriel dans le syndrome autistique et la balance neuronale excitation - inhibition : une revue de la littérature

Thèse - Médecine - Lille - 2024

Cadre de classement : *Psychiatrie*

DES + FST/option : *Psychiatrie – option psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent*

Mots-clés : TSA ; épilepsie ; balance excitation inhibition ; particularités sensorielles ; EEG

Résumé : L'incidence du trouble du spectre de l'autisme (TSA) en France se situe entre 0,9% et 1,2% des naissances chaque année. On estime que 26% à 45% des individus souffrant de TSA ont déjà souffert de crises avérées d'épilepsie ; nous amenant à l'hypothèse, comme dans plusieurs études précédentes, d'un déséquilibre de l'homéostasie neuronale dans le TSA. Les particularités sensorielles ont été explicitement incluses dans les critères diagnostics du DSM-5. Les données concernant la balance excitation inhibition ainsi que les particularités sensorielles sont disparates dans les études précédemment réalisées. Une mesure objective de la sensorialité pourrait aider à la création de profils et de traitements répondant spécifiquement à l'hyper-inhibition ou l'hyperexcitation neuronale. Il est ici réalisé une revue de la littérature, ayant pour objectif de récapituler les données en lien avec la mesure directe de la balance excitation inhibition grâce à des explorations fonctionnelles de la sensorialité chez des enfants ayant un trouble du spectre de l'autisme. Les résultats, sur le moteur de recherche PubMed ont permis l'inclusion dans cette revue de 7 études portant sur l'électroencéphalogramme (EEG), le magnéto-encéphalogramme (MEG) ainsi que l'électrorétinogramme (ERG) durant des tâches d'écoute et visuelles. Il est montré un déséquilibre de l'homéostasie neuronale dans les 7 études sélectionnées chez les participants TSA, sans pouvoir établir de tendance vers une hyper- ou hypo-excitation. Les tendances semblent cependant impactées par l'âge et les troubles du développement intellectuel. Il n'est pas possible, au vu du peu de données obtenues, et du peu de caractéristiques rapportées concernant les participants dans les différentes études d'établir des profils sensoriels, d'hyper-inhibition ou d'hyperexcitation, impactés par les caractéristiques intellectuelles, épileptiques, catatoniques, autistiques (sévérité des symptômes). Un recueil de données plus systématique concernant les participants, ainsi que des protocoles systématisés doivent être réalisés dans les prochaines études d'exploration fonctionnelle chez les individus TSA enfants.

Composition du Jury :

Président : Pr Renaud JARDRI

Assesseurs : Dr Benoît GRANON

Directeur de thèse : Dr Géraldine KECHID