

Université de Montréal

**Variabilité individuelle de l'allocation fonctionnelle des
régions cérébrales perceptives dans l'autisme**

par

Marie-Pier Poulin-Lord

Département de Psychologie

Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Arts et Sciences
en vue de l'obtention du grade de M.Sc.
en Psychologie

Octobre, 2014

© Marie-Pier Poulin-Lord, 2014

Résumé

Introduction : Une augmentation de la plasticité cérébrale est susceptible d'être impliquée dans la réallocation des régions corticales et dans les nombreuses altérations microstructurelles observées en autisme. Considérant les nombreux résultats démontrant un surfonctionnement perceptif et un fonctionnement moteur atypique en autisme, l'augmentation de la plasticité cérébrale suggère une plus grande variabilité individuelle de l'allocation fonctionnelle chez cette population, plus spécifiquement dans les régions perceptives et motrices.

Méthode : Afin de tester cette hypothèse, 23 participants autistes de haut-niveau et 22 non-autistes appariés pour l'âge, le quotient intellectuel, les résultats au test des Matrices de Raven et la latéralité, ont réalisé une tâche d'imitation visuo-motrice dans un appareil d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Pour chaque participant, les coordonnées du pic d'activation le plus élevé ont été extraites des aires motrices primaires (Aire de Brodmann 4 (BA4)) et supplémentaires (BA6), du cortex visuo-moteur pariétal supérieur (BA7) ainsi que des aires visuelles primaires (BA17) et associatives (BA18+19) des deux hémisphères. L'étendue des activations, mesurée en fonction du nombre de *voxels* activés, et la différence d'intensité des activations, calculée en fonction du changement moyen d'intensité du signal ont également été considérées. Pour chaque région d'intérêt et hémisphère, la distance entre la localisation de l'activation maximale de chaque participant par rapport à celle de la moyenne de son groupe a servi de variable d'intérêt. Les moyennes de ces distances individuelles obtenues pour chaque groupe et chacune des régions d'intérêt ont ensuite été soumises à une ANOVA à mesures répétées afin de déterminer s'il existait des différences de variabilité dans la localisation des activations entre les groupes. Enfin, l'activation fonctionnelle générale à l'intérieur de chaque groupe et entre les groupes a également été étudiée.

Résultats : Les résultats démontrent qu'une augmentation de la variabilité individuelle en terme de localisation des activations s'est produite à l'intérieur des deux groupes dans les aires associatives motrices et visuelles comparativement aux aires primaires associées. Néanmoins, malgré le fait que cette augmentation de variabilité dans les aires associatives soit partagée, une comparaison directe de celle-ci entre les groupes a démontré que les autistes présentaient une plus grande variabilité de la localisation des activations fonctionnelles dans le cortex visuo-moteur pariétal supérieur (BA7) et les aires associatives visuelles (BA18+19) de l'hémisphère gauche.

Conclusion : Des stratégies différentes et possiblement uniques pour chaque individu semblent être observées en autisme. L'augmentation de la variabilité individuelle de la localisation des activations fonctionnelles retrouvée chez les autistes dans les aires associatives, où l'on observe également davantage de variabilité chez les non-autistes, suggère qu'une augmentation et/ou une altération des mécanismes de plasticité est impliquée dans l'autisme.

Mots-clés : autisme, Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), plasticité cérébrale, aires primaires, aires associatives.

Abstract

Background: An enhanced plasticity is suspected to play a role in various microstructural alterations, as well as in regional cortical reallocations observed in autism. Combined with multiple indications of enhanced perceptual functioning in autism, and indications of atypical motor functioning, enhanced plasticity predicts a superior variability in functional cortical allocation, predominant in perceptual and motor regions.

Method: To test this prediction, we scanned 23 high-functioning autistic and 22 typical participants matched on age, FSIQ, Raven scores and handedness during a visuo-motor imitation task. For each participant, the coordinates of the strongest activation peak were extracted in the primary (Brodmann Area 4) and supplementary (BA6) motor cortex, the visuomotor superior parietal cortex (BA7), and the primary (BA17) and associative (BA18+19) visual areas. Mean signal changes for each ROI in both hemispheres, and the number of voxels composing the strongest activation peak were individually extracted to compare intensity and size of the signal between groups. For each ROI, in each hemisphere, and for every participant, the distance from their respective group average was used as a variable of interest to determine group differences in localization variability using repeated measure ANOVAs. Between-group comparison of whole-brain activation was also performed.

Results: Both groups displayed a higher mean variability in the localization of activations in the associative compared to the primary visual or motor areas. However, despite this shared increased variability in associative cortices, a direct between-group comparison of the individual variability in localization of the activation revealed a significantly greater variability in the autistic than in the typical group in the left visuo-motor superior parietal cortex (BA7) and in the left associative visual areas (BA18+19).

Conclusion: Different and possibly unique strategies are used by each autistic individual. That enhanced variability in localization of activations in the autistic group is found in regions typically more variable in non-autistics raises the possibility that autism involves an enhancement and/or an alteration of typical plasticity mechanisms.

Keywords : autism, fMRI, plasticity, primary areas, associative areas.

Table des matières

Introduction.....	1
Contexte Théorique.....	2
Caractéristiques de l'autisme	2
Hétérogénéité clinique et génétique.....	3
Théories explicatives de l'autisme.....	4
Variabilité individuelle de l'activation cérébrale.....	9
Objectifs et hypothèses	13
Spécification concernant la méthodologie	15
Justification de la tâche.....	15
Caractéristiques des participants autistes.....	15
Article: Increased Topographical Variability of Task-related Activation in Perceptive and Motor Associative Regions in Adult Autistics	17
Abstract.....	19
Introduction.....	22
Methods	25
Participants.....	25
Stimuli and procedure.....	26
Image Acquisition.....	27
Image analysis.....	27
Preprocessing.....	28
Statistical modeling.....	28
Computing parameters of individual variability.....	29
Group analysis: whole brain task-related activity.....	31
Voxel-Based Morphometry	31
Results.....	32
Individual variability differences.....	32
Group analysis: whole brain task-related activity.....	33
Voxel-Based Morphometry	34
Discussion	35
Validity and sensitivity of individual variability measurements	35
Individual variability in localization of visual and motor activations	36
Mechanisms of topographical variability.....	38

Methodological consequences of variability	39
Conclusion	40
References.....	41
Conclusion Générale.....	59
Retour sur les hypothèses et résultats	60
Implications théoriques de l'étude et présentation du modèle TTT	62
Implications méthodologiques de l'étude de la variabilité individuelle	64
Implications cliniques des résultats	66
Forces et limites de la présente étude et ouverture	66
Références du mémoire.....	69
Annexe I : Certificat d'éthique	i
Annexe II : Curriculum Vitae abrégé.....	iii

Liste des tableaux

Table 1. Participant characteristics	46
Table 2. Mean distances from the individual activation peak to the group mean activation peak, and standard deviation for each group, ROI and hemisphere	48
Table 3. Activity associated with the visuo-motor imitation task in each group.....	49
Table 4. Between-group differences in the visuo-motor imitation task.....	51

Liste des figures

Figure Legend	53
Figure 1. Two different sample stimuli from the visuo-motor imitation task	54
Figure 2. Mean distances in millimeters from the group mean activation peak in the motor and visual ROIs in autistic and typical groups during the visuo-motor imitation task.....	54
Figure 3. Localization of all individual peaks of activation in the left visual ROIs	55
Figure 4. Localization of all individual peaks of activation in the left motor ROIs	56
Figure 5. Mean signal change in motor and visual ROIs in autistic and typical individuals during the visuo-motor imitation task.....	57
Figure 6. Mean size of activation in motor and visual ROIs in autistic and typical groups during the visuo-motor imitation task.....	58

Liste des sigles et abréviations

ADI-R: Autism Diagnostic Interview – Revised

ADOS: Autistic Diagnostic Observation Schedule

ALE: Activation Likelihood Estimation

BA: Brodmann Area

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EPF: Enhanced Perceptual Functioning

FSIQ: Full Scale Intelligence Quotient

FWE: Family Wise Error

IQ: Intelligence Quotient

IRMf: Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

ROI: Region of Interest

TED: Trouble Envahissant du Développement

TTT: Trigger-Threshold-Target

WAIS-III - Wechsler Adult Intelligence Scale III

WISC-III - Wechsler Intelligence Scale for Children III

Remerciements

Je tiens d'abord à remercier mon directeur de recherche, Laurent Mottron, de m'avoir transmis avec tant d'enthousiasme sa passion pour la recherche en neurosciences, mais surtout de nous avoir toujours encouragées, étudiantes, à entreprendre et poursuivre des projets de recherche ambitieux et originaux. Merci d'avoir donné le souffle à ce projet de recherche et de m'avoir laissé toute cette latitude pour le mener à terme. Merci d'être ce chercheur novateur et inspirant. Merci de partager vos idées et vos intuitions; de susciter débats et questionnements.

Un remerciement tout particulier à Élise, sans qui la réalisation de ce projet m'aurait pris au moins 5ans de plus! Merci d'avoir été cette super *mentor* pour moi! Merci de m'avoir appris toute la base de la recherche (Oh oui... tout!), pour ta patience et ces nombreuses heures passées à tenter de comprendre nos données sur SPM et SPSS. Un gros merci pour ton support et ton aide!!! Merci également à Julien Doyon et Habib Benali pour votre expertise!

Merci à toute l'équipe : Isabelle et Fabienne pour votre sagesse et votre expertise en neuroimagerie, Valérie pour avoir partagé les hauts et les bas de la recherche ensemble! Merci aussi à Patricia, Andrée-Anne, Jessica et tous les autres pour tous ces beaux moments passés ensemble, que ce soit à la table ronde d'HRDP ou dans les rues festives de Toronto ou de San Sébastian! C'est un réel plaisir de vous avoir comme collègues et amies!

À mes ami(e)s de Québec, merci d'avoir toujours été présents pour moi, de partager de si bons moments dans la joie et l'allégresse! La distance n'aura jamais été un frein à cette belle amitié qui dure depuis une bonne dizaine d'années maintenant! Merci d'être dans ma vie, de contribuer à mon bonheur et mon épanouissement!

À mon père, pour m'avoir toujours supporter dans mes études et encourager à persévérer. Merci!

Enfin, merci Chloé d'être la femme merveilleuse et inspirante que tu es. Merci de ta présence, ta patience et de ta compréhension. Merci de croire en moi et de m'avoir toujours encourager à poursuivre mes rêves, même lorsqu'ils impliquent de partir quelques mois en Mongolie ou de commencer Médecine à 25ans! Merci de faire partie de ma vie, de contribuer à mon bonheur et mon équilibre! Merci d'être ma complice depuis toutes ces années.

INTRODUCTION

Contexte théorique

Caractéristiques de l'autisme

L'autisme est un trouble neurodéveloppemental apparaissant en bas âge et caractérisé par des déficits touchant les habiletés sociales, la communication verbale et non verbale ainsi que par la présence d'intérêts restreints et/ou de comportements stéréotypés (American Psychiatric Association, 2013). Au niveau du fonctionnement social, les personnes autistes présentent d'importantes difficultés à entrer en relation avec leur entourage, à démontrer une réciprocité sociale ainsi qu'à utiliser et traiter de manière appropriée les comportements verbaux et non verbaux tels que le contact visuel et les expressions faciales. L'atteinte de la communication est souvent caractérisée d'abord par un retard de langage qui sera typiquement suivi d'un usage répétitif et stéréotypé du langage oral, ou dans de rares cas par l'absence totale de son développement. Enfin, au niveau comportemental, les autistes présentent une grande rigidité quant au respect des habitudes intégrées à leur routine quotidienne. Ils développent également des intérêts spécifiques et restreints pour certains objets (forme/couleur/texte) ou sujets particuliers et peuvent présenter des mouvements répétitifs. Actuellement, la prévalence spécifique de l'autisme prototypique est estimée à 1/400 et présente un ratio moyen de 5 hommes pour 1 femme (Fombonne, 2012).

En dépit du fait que l'autisme ait historiquement été associé à la déficience intellectuelle et que cette idée soit encore présente dans l'opinion publique, les études épidémiologiques révèlent que seulement 30% des autistes présentent un niveau d'intelligence sous la normale (Chakrabarti & Fombonne, 2005). Ainsi, une majorité de personnes autistes ne présentent pas de déficience intellectuelle et sont appelées « autistes de haut-niveau ».

Toutefois, il est important de considérer le fait que l'évaluation standard de l'intelligence se fait majoritairement à l'aide de tests faisant appel à des composantes verbales, ce qui semble désavantager les autistes. En effet, il a été démontré que lorsque l'intelligence est mesurée en utilisant des outils d'évaluation intellectuelle basés sur le raisonnement perceptif visuel tel que le test des Matrices de Raven (Raven et al., 1998; Mackintosh, 1998), la capacité intellectuelle des autistes est largement supérieure à celle mesurée par les échelles de Weschler (Weschler, 1997), alors que la performance des non-autistes est comparable pour les deux tests (Dawson et al., 2007). Ainsi, il est dorénavant admis que le fonctionnement cognitif des autistes est différent des non-autistes et que les échelles d'évaluation standards encore largement utilisées sous-estiment les capacités intellectuelles réelles des personnes autistes (Courchesne et al., sous-presse).

Hétérogénéité clinique et génétique

À l'heure actuelle, aucun marqueur biologique spécifique ne permet de diagnostiquer l'autisme, c'est pourquoi le diagnostic repose sur l'évaluation clinique des déficits comportementaux (American Psychiatric Association, 2013). Même si ces critères diagnostiques mettent en lumière les principales caractéristiques de l'autisme, il existe depuis plusieurs années un consensus concernant la grande diversité des profils symptomatologiques et de l'importante hétérogénéité des trajectoires développementales présentes chez cette population (American Psychiatric Association, 2013; Happé, 1999). L'Association Américaine de Psychiatrie (2013) a d'ailleurs décidé d'intégrer cette caractéristique fondamentale de l'autisme en renommant la catégorie dont il fait partie, c'est à dire les troubles envahissants du développement en « troubles du spectre de l'autisme », afin que celui-ci s'inscrive dans un continuum. En effet, l'intensité et la présence des symptômes

varient non seulement d'un individu à l'autre, mais peuvent également être modulées dans le temps chez un même individu (Wiggins et al., 2012; Geschwind, 2009; Newschaffer et al., 2007). Ce caractère hétérogène de l'autisme ne semble pas favoriser des modèles étiologiques faisant résulter l'autisme d'une cause unique : l'environnement, l'intervention précoce et la génétique influenceraient la manifestation et l'intensité des symptômes (Newschaffer et al., 2007).

Le rôle de la génétique dans l'apparition du phénotype de l'autisme a maintes fois été démontré et on note un taux d'hérédité pouvant aller jusqu'à 90% (Folstein & Rosen-Sheidley, 2001; Monaco & Bailey, 2001). Même si aucun gène unique et présent chez tous les autistes n'a pu être identifié à ce jour, plusieurs mutations *de novo* ont récemment été découvertes (Ronemus et al., 2014; Gillis & Rouleau, 2011) et celles-ci affecteraient l'expression de certains gènes qui codent pour des protéines directement impliqués dans la neuroplasticité, plus spécifiquement au niveau synaptique (Baudouin et al., 2012; Kelleher & Bear, 2008). La plasticité synaptique concerne la construction des réseaux synaptiques lors du développement, mais également la modification de ceux-ci au cours de l'apprentissage (Abbott & Nelson, 2000). Cette plasticité ne dépend donc pas seulement des gènes, elle est également influencée par l'environnement dans lequel la personne évolue. La convergence des résultats démontrant une modification de l'expression des gènes impliqués dans cette plasticité mène à penser que l'organisation cérébrale des personnes autistes pourrait être différente de celle des non-autistes.

Théories explicatives de l'autisme

À la suite des premiers écrits scientifiques traitant de l'autisme par Léo Kanner (1943), de nombreuses théories explicatives ont été développées. Certaines, toujours actives en

Occident, ne sont toutefois pas parvenues à trouver des fondements scientifiques valides. C'est le cas, entre autres, de la théorie psychanalytique de Bettelheim (1967) et la théorie de l'origine vaccinale (Wakefield et al., 1998). Néanmoins, d'autres théories basées sur des observations cliniques ont bénéficié de données probantes obtenues à partir de rigoureuses études comportementales et en neuroimagerie, qui ont permis de les appuyer ou de les nuancer. Actuellement, différents constats au niveau du fonctionnement cérébral, comportemental et cognitif peuvent être exposés à la lumière de ces théories.

Tout d'abord, basée sur les différences observées entre autistes et non-autistes au cours de plusieurs études en neuroimagerie fonctionnelle, la théorie de la sous-connectivité fonctionnelle suggère une diminution de la synchronisation neurale entre les réseaux fonctionnels chez les autistes comparativement aux non-autistes (Just et al., 2012; Just et al. 2004). Les résultats les plus répliqués démontrent que la connectivité fonctionnelle entre les régions frontales et pariétales serait diminuée et ce, lors de tâches très variées incluant le langage (Mizuno et al., 2011; Mason et al., 2008; Kana et al., 2006; Just et al., 2004), le traitement social (Kana et al., 2009; Koshino et al., 2008), la mémoire de travail (Koshino et al., 2008; Koshino et al., 2005), les fonctions exécutives et motrices (Motofsky et al., 2009; Just et al., 2007) et le traitement visuospatial (Damarla et al., 2010). Toutefois, cette sous-connectivité n'est pas nécessairement associée à une diminution de la performance ou à un déficit, particulièrement lorsque la tâche implique un traitement visuo-spatial (Dakin & Frith, 2005; Damarla et al., 2010). Bien que la théorie de la sous-connectivité gagne en popularité et qu'elle trouve des appuis dans le domaine de la génétique (Wang et al., 2009), Müller et ses collaborateurs (2011) ont toutefois révélé que les résultats appuyant ou non cette théorie étaient largement dépendants des choix méthodologiques des chercheurs (voir aussi Jones et

al., 2010; Thai et al., 2009). D'ailleurs, des résultats nuanciant cette théorie ont été obtenus à la suite d'une étude démontrant l'existence d'une plus grande connectivité localement et entre les régions cérébrales liées à l'attention ainsi que pour les aires visuelles occipitales et les aires frontales chez les autistes lors d'une tâche de recherche visuelle (Keehn et al., 2012), où ceux-ci sont reconnus pour mieux performer que les non-autistes (Kaldy et al., 2011; Joseph et al., 2009; O'Riordan & Plaisted, 2001). Une augmentation de la connectivité cérébrale a aussi été observée par Mizuno et son équipe (2006) entre le thalamus et d'autres régions cérébrales ainsi que par Noonan et ses collègues (2009) à l'intérieur des aires frontales et occipitales. Également, une plus grande cohérence entre le cortex visuel et d'autres régions du cerveau a été observée à l'aide de l'électroencéphalogramme chez les autistes lors de la phase du sommeil paradoxal, au moment où les mouvements oculaires rapides sont enregistrés (Léveillé et al., 2010). Cette période lors de laquelle les stimuli externes sont complètement inhibés est susceptible de refléter le traitement de l'information effectué par les aires visuelles et ses connexions vers d'autres régions du cerveau chez les autistes. Enfin, Koshino et ses collaborateurs (2008) n'ont pas observé de sous-connectivité fonctionnelle dans les régions postérieures lors d'une tâche de reconnaissance des visages. Ces résultats laissent donc croire en une non-universalité de la théorie de la sous-connectivité cérébrale chez les autistes pour toutes les fonctions cognitives, particulièrement en ce qui a trait aux régions occipitales, où siègent les fonctions perceptives visuelles. En effet, contrairement au modèle initial suggéré par Just et ses collègues (2004), les données laissent plutôt présager une connectivité fonctionnelle atypique plutôt qu'exclusivement diminuée à l'intérieur et entre les régions du cerveau des personnes autistes.

Par ailleurs, outre l'atteinte des sphères sociales et comportementales qui est nécessaire au diagnostic de l'autisme, un traitement perceptif atypique lui est également associé (Dakin & Frith, 2005). En effet, dès la première description de l'autisme, des particularités perceptives ont été rapportées (Kanner, 1943) et ont largement été étudiées par la suite. Par exemple, lors de stimulations sensorielles visuelles et auditives, des réactions très variées des autistes ont été recensées, tels que l'hyperacousie (Gomes et al., 2004), se couvrir les oreilles avec les mains (Grandin & Scariano, 1986) ou regarder des objets du coin de l'œil ou entre leurs doigts (Mottron et al., 2007). Ces particularités sensorielles fréquemment observées en clinique chez des autistes démontrant des niveaux de fonctionnement variables (Behrmann et al., 2006) ont conduit Mottron et Burack (2001) à introduire le concept de traitement perceptif atypique au phénotype de l'autisme. De nombreuses études comportementales ont démontré que ces particularités perceptives rendaient les autistes plus performants que les non-autistes lors de diverses tâches visuelles ou auditives impliquant différents niveaux de traitement cognitif. C'est le cas notamment de la discrimination et la catégorisation de sons purs (Bonnell et al., 2010; Jones et al., 2009), la discrimination de l'orientation de stimuli visuels de premier ordre (Bertone et al., 2005), la recherche de cibles visuelles parmi des distracteurs (Joseph et al., 2009), la détection de changements dans une séquence musicale (Heaton, 2005) et la résolution des Matrices de Raven, une tâche impliquant des niveaux de raisonnements visuo-perceptifs variés (Soulières et al., 2009).

Le modèle de surfonctionnement perceptif (*Enhanced Perceptual Functioning*), développé par Mottron et ses collègues (2001, 2006) rassemble non seulement les données appuyant ces particularités et supériorités perceptives, il met également en lumière le rôle prépondérant de la perception au sein de la cognition des individus autistes. Selon ce modèle,

les autistes présenteraient une supériorité au niveau du traitement perceptif et cette dernière provoquerait un biais vers les processus perceptifs, entraînant ainsi une plus grande implication des mécanismes cérébraux associés à la perception lors de la réalisation de tâches cognitives diverses. Une rigoureuse méta-analyse incluant 26 études indépendantes utilisant la neuroimagerie fonctionnelle et lors desquelles de l'information visuelle variée (liée au langage, aux visages ou aux objets) a été présentée à des participants autistes et non-autistes vient appuyer ce modèle. En effet, les résultats ont démontré une plus grande activation des régions occipitales chez les autistes comparativement à une plus grande activité des aires frontales chez les non-autistes et ce, peu importe la catégorie des stimuli visuels et le niveau de traitement cognitif demandé par la tâche (Samson et al., 2011). De plus, pour 18 des 26 études incluses dans cette méta-analyse, les performances des autistes étaient comparables, sinon supérieures à celles observées chez les non-autistes. Les observations cliniques, les résultats d'études comportementales, l'augmentation de la connectivité fonctionnelle entre les aires visuelles et d'autres régions du cerveau ainsi que les différences d'activation cérébrale démontrant un plus grand engagement des régions visuelles chez les autistes fournissent tous des appuis au modèle de surfonctionnement perceptif en autisme. L'information présentée aux autistes serait traitée « par défaut » au niveau perceptif, entraînant par conséquent une plus grande implication et efficacité des processus perceptifs au sein de la cognition.

En résumé, tant les résultats des études génétiques démontrant la présence de mutations *de novo* affectant la neuroplasticité des personnes autistes que les différences retrouvées au niveau comportemental, des activations et de la connectivité fonctionnelles chez les autistes suggèrent la présence d'une organisation cérébrale différente chez ces derniers comparativement à celle retrouvée chez les individus non-autistes. Cette idée, supportée par

les conclusions de nombreuses études et qui se traduit par une utilisation atypique des ressources fonctionnelles, amène toutefois les chercheurs à considérer la question de la variabilité inter-individuelle. En effet, il est légitime de se demander si cette organisation cérébrale atypique se présente de la même manière pour tous les autistes. Une des méthodes permettant de répondre spécifiquement à cette question consiste à étudier la variabilité individuelle de l'allocation fonctionnelle des régions cérébrales entre les autistes et les non-autistes lors de diverses tâches.

Variabilité individuelle de l'activation cérébrale

En 2001, Pierce et ses collaborateurs ont été l'un des premiers groupes de recherche à s'intéresser à cette question et à démontrer qu'il existait une plus grande variabilité des activations cérébrales chez les autistes adultes comparativement aux non-autistes. Malgré le fait qu'au niveau comportemental les autistes performaient aussi bien et répondaient aussi rapidement que les individus du groupe contrôle lors d'une tâche de reconnaissance des visages, aucune des régions typiquement associées à cette tâche chez les non-autistes était significativement activée chez les autistes. Après avoir constaté des différences d'activation cérébrale entre les groupes, une localisation individuelle du site où l'intensité de l'activation était maximale, sans aucune restriction de zone cérébrale, a été effectuée pour chaque individu de chaque groupe. Les résultats qualitatifs ont démontré que toutes les activations des non-autistes se trouvaient dans une partie spécifique du gyrus fusiforme, l'aire fusiforme faciale, alors que celles des autistes se retrouvaient dans le lobe frontal ou occipital, dans le cervelet ou dans différentes parties du gyrus fusiforme. À la lumière de ces résultats, les auteurs ont conclu que les autistes semblaient traiter les visages dans un système neural différent des non-autistes et que ce système semblait également être unique pour chaque individu.

Quelques années plus tard, Müller et ses collègues (2003, 2004) ont poursuivi l'objectif de comparer la variabilité des activations individuelles entre les groupes autiste et non-autiste lors d'une tâche d'apprentissage visuo-motrice et ce, également après avoir découvert des différences d'activation entre les deux groupes. Cependant, ils ont élaboré une méthode permettant d'obtenir des données quantitatives de cette variabilité en mesurant, à l'aide des coordonnées stéréotactiques, la distance euclidienne entre la localisation moyenne des activations et la plus proche activation significative de chaque individu pour un groupe donné. Ce calcul a été effectué pour chaque hémisphère à l'intérieur de régions d'intérêts (ROIs) motrices définies individuellement; le cortex prémoteur (Aire de Brodmann 6, (BA6)), où une hyperactivation fonctionnelle avait préalablement été trouvée chez les autistes adultes comparativement aux non-autistes, ainsi que le cortex pariétal supérieur (BA7), où une hypoactivation a été découverte au niveau du groupe autiste. Les distances ainsi obtenues étaient ensuite soumises à des tests-t pour échantillons indépendants. Les résultats ont démontré que pour les deux ROIs et pour chaque hémisphère, la localisation des activations était plus variable chez les autistes comparativement à celle observée chez les non-autistes. Selon les auteurs, ces résultats appuient non seulement l'hypothèse d'une organisation différente des cartes corticales fonctionnelles chez les autistes, mais ils sont également compatibles avec l'idée d'une allocation fonctionnelle des régions cérébrales spécifique et unique pour chaque individu autiste contrairement aux non-autistes.

En 2010, Scherf et son équipe se sont également intéressés à l'étude de la variabilité des activations cérébrales à l'intérieur de ROIs spécifiquement associés à trois types de stimuli soit ; le gyrus fusiforme et l'aire faciale occipitale pour le traitement des visages, la région parahippocampale liée au traitement des lieux et la région occipitale latérale pour les stimuli

représentant des objets. En se basant sur la moyenne des activations de chaque individu dans ces ROIs définies individuellement pour chaque participant, Scherf et son équipe ont découvert que la localisation des activations chez les adolescents autistes était significativement plus variable lors du traitement des visages dans le gyrus fusiforme seulement, alors qu'aucune différence n'était observée dans les autres ROIs et pour les autres catégories de stimuli. Les différences d'activation préalablement observées entre les deux groupes démontraient une sous-activation fonctionnelle de cette région chez les autistes, résultats qui corroborent ceux obtenus par Humphreys et son équipe chez un échantillon adulte (2008). De plus, Scherf et ses collègues ont effectué une comparaison entre l'étendue des activations, mesurée en fonction du nombre de voxels activés, et la différence d'intensité des activations, calculée en fonction de la différence du poids beta moyen entre les conditions. Toutefois, aucune différence entre les deux groupes n'a été observée pour ces deux paramètres d'intérêts. Ainsi, la variabilité individuelle de l'activation cérébrale chez les autistes semble s'exprimer de manière significative uniquement en terme de localisation des activations. À la suite de ces résultats, les auteurs ont également indiqué que la sous-activation du gyrus fusiforme observée au niveau du groupe autiste pouvait être attribuable à la plus grande variabilité de la localisation des activations cérébrales retrouvée chez ce groupe.

La variabilité individuelle des cartes fonctionnelles a également été étudiée chez des participants neurotypiques adultes et il a été démontré que l'augmentation de cette dernière chez cette population dépend du niveau cognitif demandé par la tâche (Tahmasebi et al., 2012). Ainsi, plus une tâche exige un niveau d'engagement cognitif soutenu et complexe, plus la variabilité des activations cérébrales entre chaque individu d'un même groupe augmente. Cette tendance est d'ailleurs appuyée par les résultats d'une récente étude démontrant une

augmentation de la variabilité individuelle de la connectivité fonctionnelle dans les régions recevant de l'information complexe (aires associatives) comparativement aux régions traitant de l'information plus simple et brute (aires primaires) (Mueller et al., 2013). En résumé, plus l'information à traiter demande un grand niveau d'intégration, plus les aires associatives seront sollicitées et une plus grande variabilité des activations cérébrales est susceptible d'être observée dans ces régions.

Objectifs et hypothèses

Les études recensées portant sur la variabilité individuelle observée chez les autistes font toutes état d'une plus grande hétérogénéité dans la localisation des activations chez ces derniers et ce, pour deux modalités étudiées de manière distincte ; motrice et visuelle. De plus, à l'exception de Scherf et ses collègues (2010), chacune de ces études s'est penchée sur cette variabilité à la suite des différences d'activations découvertes entre les deux groupes sans toutefois explorer le possible lien entre ces deux observations. Également, dans la majorité des études, les ROIs étudiées ont été définies individuellement. Hors, sachant que la taille de telles ROIs dépend du niveau de signification de la réponse fonctionnelle et que celle-ci est directement dépendante de la variabilité et de l'amplitude de cette réponse à l'intérieur du groupe (Dinstein et al., 2010), il est possible d'affirmer que plus la variabilité sera grande à l'intérieur du groupe, plus les chances de découvrir des différences en terme de localisation des activations seront restreintes. D'un point de vue plus général, il a également été démontré que la variabilité de l'activation fonctionnelle chez les neurotypiques augmente en fonction du niveau cognitif demandé par la tâche et de la région qui traite l'information liée à la réalisation de cette tâche. Ainsi, afin d'étudier de manière rigoureuse l'hypothèse d'une organisation cérébrale atypique et plus variable chez les individus autistes, il est essentiel d'intégrer ces considérations méthodologiques et théoriques.

L'objectif de la présente étude vise donc à (a) comparer la variabilité individuelle de l'activation fonctionnelle cérébrale entre les autistes et les non-autistes lors d'une unique tâche impliquant les modalités visuelles et motrices, tout en distinguant les aires de traitement primaires et associatives et (b) déterminer si cette variabilité s'accompagne de différences d'activation entre les groupes. Afin de comparer la variabilité individuelle entre les groupes de

manière précise, trois paramètres seront étudiés; la localisation, l'intensité et l'étendue des activations et ce, à l'intérieur de ROIs définies fonctionnellement (aires de Brodmann) et qui se distinguent par leur niveau de traitement cognitif (aires primaires versus aires associatives).

Les hypothèses sont que (a) malgré l'augmentation de la variabilité individuelle typiquement associée au traitement plus complexe, les autistes présenteront davantage de variabilité individuelle en terme de localisation des activations dans les régions associatives que les neurotypiques et ce pour les deux modalités étudiées (visuelle et motrice) et (b) cette variabilité sera associée à des différences d'activation entre les deux groupes (hypo ou hyperactivation).

Spécification concernant la méthodologie

Justification de la tâche

Afin d'étudier simultanément la variabilité individuelle dans les régions motrices et visuelles, une tâche d'imitation visuo-motrice a été sélectionnée. Cette tâche a été développée par un collaborateur américain et elle vise une localisation précise des régions motrices, tout en exigeant un traitement modérément complexe de l'information visuelle par les aires visuelles primaires et associatives. Au cours de la tâche, les participants doivent imiter avec une main ou l'autre plusieurs séries de six signes de la main (voir section *Methods – Stimuli and procedure* de l'article pour plus de détails). Bien que cette tâche consiste en une imitation motrice, cette dernière ne fait pas l'objet de la présente étude. En effet, l'objectif n'est pas d'étudier l'imitation en elle-même, mais plutôt l'activation motrice et visuelle suscitée par cette tâche. Toutes les ROIs sélectionnées ont été activées chez la grande majorité des participants, justifiant ainsi l'utilisation de cette tâche afin de répondre à notre question de recherche.

Caractéristiques des participants autistes

Tel qu'abordé précédemment, l'entrée en vigueur du nouveau DSM-V en 2013 a modifié la manière dont sont diagnostiquées les personnes vivant avec un Trouble Envahissant du Développement (TED). En effet, avant l'arrivée de la nouvelle version du manuel diagnostique, une personne présentant un TED recevait un diagnostic précis répondant à des critères spécifiques; trouble autistique (autisme), syndrome d'asperger ou TED non-spécifié. Aujourd'hui, ces diagnostics se regroupent tous sous le même nom de « trouble du spectre de l'autisme » et ils sont classés selon un continuum de sévérité des atteintes du fonctionnement

normal de la personne. L'un de ces critères de sévérité est la présence ou non d'un retard ou d'un déficit du langage, qui était à l'ère de l'ancien DSM-IV-TR (2000), le critère majeur permettant de distinguer les personnes autistes de celles vivant avec un syndrome d'Asperger. Malgré le fait que la distinction entre les autistes, les Aspergers et les TED non-spécifiés ne soit cliniquement plus considérée comme pertinente, les participants inclus dans cette étude ont tous reçu un diagnostic d'autisme basé sur les critères du DSM-IV-TR et selon les méthodes d'évaluation décrites dans la section *Methods – Participants* du présent article. Cette précision et cette distinction quant aux diagnostics sont d'un intérêt majeur pour le domaine de la recherche, car de nombreuses études ont démontré d'importantes différences entre les profils cognitifs et les activations cérébrales des autistes et des Aspergers (Barbeau et al., 2013; Yu et al., 2011; Bonnel et al., 2010; Sahyoun et al., 2010; Jones et al., 2009; Sahyoun et al., 2009; Nader et al., soumis).

ARTICLE

Increased Topographical Variability of Task-related Activation in Perceptive and Motor Associative Regions in Adult Autistics

Poulin-Lord, Marie-Pier ^{a,b}, Barbeau, Elise B. ^{a,b,c}, Soulières, Isabelle ^{a,b,d}, Monchi, Oury ^{e,f}, Doyon, Julien ^h, Benali, Habib ^g & Mottron, Laurent ^{a,b,c*}.

In Neuroimage: Clinical (accepted 18/02/2014).

^a Centre d'Excellence en Troubles Envahissants du Développement de l'Université de Montréal (CETEDUM), Montréal, QC, Canada

^b Centre de recherche de l'Institut universitaire de santé mentale de Montréal, Montréal, QC, Canada

^c Département de Psychiatrie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

^d Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal, QC, Canada

^e Centre de Recherche, Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal, Montréal, QC, Canada

^f Département de Radiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

^g Laboratoire d'Imagerie Fonctionnelle - U678, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie - Pitié Salpêtrière, Paris, France

^h Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle (UNF) & département de psychologie de l'Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.

***Corresponding author**

Abstract

Background: An enhanced plasticity is suspected to play a role in various microstructural alterations, as well as in regional cortical reallocations observed in autism. Combined with multiple indications of enhanced perceptual functioning in autism, and indications of atypical motor functioning, enhanced plasticity predicts a superior variability in functional cortical allocation, predominant in perceptual and motor regions.

Method: To test this prediction, we scanned 23 high-functioning autistic and 22 typical participants matched on age, FSIQ, Raven scores and handedness during a visuo-motor imitation task. For each participant, the coordinates of the strongest activation peak were extracted in the primary (Brodmann Area 4) and supplementary (BA6) motor cortex, the visuomotor superior parietal cortex (BA7), and the primary (BA17) and associative (BA18+19) visual areas. Mean signal changes for each ROI in both hemispheres, and the number of voxels composing the strongest activation peak were individually extracted to compare intensity and size of the signal between groups. For each ROI, in each hemisphere, and for every participant, the distance from their respective group average was used as a variable of interest to determine group differences in localization variability using repeated measure ANOVAs. Between-group comparison of whole-brain activation was also performed.

Results: Both groups displayed a higher mean variability in the localization of activations in the associative compared to the primary visual or motor areas. However, despite this shared increased variability in associative cortices, a direct between-group comparison of the individual variability in localization of the activation revealed a significantly greater

variability in the autistic than in the typical group in the left visuo-motor superior parietal cortex (BA7) and in the left associative visual areas (BA18+19).

Conclusion: Different and possibly unique strategies are used by each autistic individual. That enhanced variability in localization of activations in the autistic group is found in regions typically more variable in non-autistics raises the possibility that autism involves an enhancement and/or an alteration of typical plasticity mechanisms.

Keywords: autism; fMRI; plasticity; primary areas; associative areas

Tables of Contents

1. Introduction
2. Methods
 - 2.1 Participants
 - 2.2 Stimuli and procedure
 - 2.3 Image Acquisition
 - 2.3.1 Image analysis
 - 2.3.1.1 Preprocessing
 - 2.4 Statistical modeling
 - 2.5 Computing parameters of individual variability
 - 2.6 Group analysis: whole brain task-related activity
 - 2.7 Voxel-Based Morphometry
3. Results
 - 3.1 Individual variability differences
 - 3.2 Group analysis: whole brain task-related activity
 - 3.3 Voxel-Based Morphometry
4. Discussion
 - 4.1 Validity and sensitivity of individual variability measurements
 - 4.2 Individual variability in localization of visual and motor activations
 - 4.3 Mechanisms of topographical variability
 - 4.4 Methodological consequences of variability
5. Conclusion

1. Introduction

Autism is characterized by social and communication alterations, as well as by repetitive behaviors and restrictive interests, combined with a large diversity among symptomatic profiles and individual developmental trajectories [1, 2]. The variability of autistic phenotype may result from the heterogeneity of environmental constraints and upbringing. However mechanisms for heterogeneity may also be intrinsic to what autism is. The most obvious factor for phenotypic heterogeneity is the wide range of chromosomal regions and the several hundreds of polymorphisms that have been associated with autism [3]. Whereas autism is understood as a final common pathway of these various mutations [4], each genetic alteration may produce its own footprint on the phenotype. For instance, in the case of “syndromic autism”, autism accompanied by Tuberous Sclerosis will differ from that accompanied by Fragile X. Another putative source of heterogeneity may be that the common effect of these mutations (either involved in syndromic or non syndromic autism) is an increase in synaptic plasticity, a mechanism which may increase the experience-dependant variability in brain functional allocation [5-8]. However, empirical arguments in favor of enhanced plasticity in autism are mostly indirect –based on examining in animal models the effect of genetic [9, 10] or environmental [5] alterations– and mostly related to *microstructural* alterations [5].

Enhanced *functional* plasticity should also be present at the macroscopic level, and predict a greater variability in the autism group in regional allocation of brain functions [11]. Spatial variability in functional allocation is not identically distributed on the surface of the cortex. In an fMRI resting state study in typical individuals, Mueller and collaborators [12]

demonstrated that functional connectivity in hetero-modal association cortices (lateral prefrontal regions, temporo-parietal junction) is substantially more variable than in unimodal perceptual and motor cortices. Regions of this increased inter-subject variability overlap with regions displaying more variable cortical folding, as well as with regions implicated in individual cognitive differences and regions displaying the largest evolutionary expansion between monkeys and humans. Autistics should therefore present more within-group variability in terms of functional allocation in associative regions, because these regions are intrinsically more variable and less genetically constrained in humans [13]. There are indications that an autistic-specific plasticity process favors these regions, as manifested by their enhanced gyrification [14], as well as by these regions being the primary locus of structural alterations, as revealed by the latest structural meta-analysis [15]. At the functional level, a recent ALE meta-analysis of 26 neuroimaging experiments using visual stimuli in autistic individuals revealed a material-specific functional reallocation of visual occipitoparietal associative areas, in the form of atypical spatial distribution of neural activity, and decreased activity in some frontal areas, in autistic relative to non-autistic individuals [16].

Pierce and collaborators [17] were the first to report a greater individual variability in localization of cerebral activations in autistics. Whereas hypo-activation of the fusiform gyrus was observed in autistics at the group level during a face perception task, each autistic participant had a unique functional hot spot in response to faces (ranging from frontal lobe to occipital lobe and fusiform gyrus), while locations in non-autistics all fell within the fusiform face area. Similar increased inter-individual spatial variability in functional activations was also found in autistic groups during a visuomotor sequence learning task [18, 19]. In these

studies, the 3D distance between the group's strongest activation peak in a specific region and each individual's closest peak was used as a direct measure of individual spatial variability. The premotor (BA6) and the superior parietal (BA7) cortices were used as target regions. Compared to typical individuals, autistics showed greater inter-individual spatial variability and decreased activation in the right superior parietal region (BA7) during the early learning stage, and greater variability and greater activation in the right premotor region (BA6) during the late learning stage. Scherf and collaborators [20] used a similar computation of the individual variability in a study involving face, object and place processing. Greater variability in localization of activations was observed within the autistic group, but only in the fusiform gyrus during face processing. Whereas these findings are consistent with our hypothesis of enhanced variability, they are post-hoc findings, and do not compare primary and associative perceptual and motor regions. This distinction is of interest because the main difference in variability reported in typical individuals involves contrasting primary and associative regions [12, 21].

The aim of the study was to use functional magnetic resonance imaging (fMRI) to determine whether there is increased inter-individual variability in the localization, intensity and size of cerebral activations within the primary and associative areas of both visual and motor modalities in autistic individuals, as compared to non-autistic individuals. Between-group comparisons of whole brain activations were also performed to determine if individual variability is associated with between-group differences in task-related activity. We distinguished primary and associative areas of visual and motor modalities recruited during a visuo-motor imitation task, using anatomical ROIs. An easy, visuo-motor task was chosen in order to produce a combined activation of visual and motor cortices. BA4 (primary motor

cortex), BA6 (premotor cortex and supplementary motor area, SMA), and BA7 (visuomotor superior parietal cortex) were selected as ROI to investigate motor functions. BA18 (V2: secondary visual cortex) and BA19 (associative visual cortex) were grouped together to represent the global associative areas of the visual cortex, and BA17 (V1: primary visual cortex) composed the visual ROI.

2. Methods

2.1 Participants

The initial experimental sample comprised 26 high-functioning autistic participants and 23 typically developing participants recruited from the research database of the Université de Montréal Autism Center of Excellence at the Rivière-des-Prairies Hospital (Montreal, Canada). The autistic and non-autistic groups were matched on age, gender, Wechsler Full-scale and Performance IQ (WISC-III or WAIS III, Canadian norms), Raven's Progressive Matrices (North American norms) [22] and manual preference estimated using the Edinburgh Handedness Inventory [23]. Two left handed autistics were not included in the analysis, in order to satisfy group matching in handedness. Most autistic participants were diagnosed using a multidisciplinary assessment that included a clinical evaluation based on DSM-IV criteria, the Autism Diagnostic Interview Revised (ADI-R) [24] and the Autistic Diagnostic Observation Schedule (ADOS-G module 3-4) [25]. However, some participants were characterized using expert interdisciplinary judgment only (one participant) or combined with either ADOS-G (two participants) or ADI-R (two participants). Typical participants were screened for personal or familial neurological or medical conditions known to affect brain

function. Exclusion criteria were uncorrectable visual impairment, current use of psychoactive or vasoactive medications and use of drugs or alcohol exceeding 2 drinks per day. All structural scans were reviewed by a neurologist to ensure that no participant had any anatomical abnormalities. Written informed consent was obtained from all participants in accordance with the Regroupement Neuroimagerie/Québec IRB approved protocol #08-09-003. All participants received monetary compensation for their participation.

2.2 Stimuli and procedure

The visuomotor imitation task included 15 different hand gestures drawn in black and white, each illustrated twice to represent both left and right hands. These visual stimuli were presented so that the participants saw the hands with the palm facing them and could distinguish clearly the configuration of the fingers (Fig.1). A practice session outside the scanner ensured that the participants familiarized themselves with the different gestures, understood the task and could imitate the gestures with their hand while minimizing movement of the rest of the body. During the fMRI scanning session, participants were lying on their back in the scanner with their hands on the sides of the body, palms facing up. No visual feedback could be used during the task, as participants had to look continuously at the stimuli presented. Visual stimuli were presented using the Matlab Psychtoolbox [26-28], on a screen at the back of the scanner bore. The participants saw the stimuli through an individually adjusted mirror attached in front of their eyes on the head coil. Vision correction with fMRI compatible lenses for participants with myopia or hyperopia was applied in concordance with their optometrist's prescription. A total of 96 hand gestures were presented during the session, in 16 blocks of 6 trials. The session started with a 10 seconds fixation cross. Then, each of the

16 blocks included a 2.5 second instruction slide indicating the hand to be used to imitate the hand gesture presented (left hand or right hand condition) for the following 6 trials. The stimuli were presented pseudo-randomly (3sec/stimulus) in the same visual field as the hand to be used to imitate. A fixation cross (9.5 second duration) ended each block and served as the baseline. The total duration of the session was 490 seconds.

2.3 Image Acquisition

Images were acquired on a Siemens Tim Trio 3T scanner with a 32 channels phased-array head coil at the “Unité de Neuroimagerie Fonctionnelle” (University of Montreal). The scanning session included anatomical T1-weighted structural brain images using an ME-MPRAGE 4-Echo sequence (176 slices, 1mm^3 voxels, TR = 2530 ms, TE = 1.64/3.5/5.36/7.22ms, flip angle = 7°). Acquisition of functional data used an echo planar imaging (EPI) pulse sequence (150 acquisitions, TR = 3330ms, 60 slices, matrix size 80x80, voxel size $2.5 \times 2.5 \times 2\text{mm}^3$, slice thickness: 2mm with a 0.5mm gap, TE = 30ms, flip angle = 90°). Gradient echo phase and magnitude field maps were then acquired (60 slices, matrix size = 80x80, voxel size $2.5 \times 2.5 \times 2.0\text{mm}^3$, slice thickness = 2mm with a 0.5mm gap, TR = 488ms, TE short = 4.92ms, TE long = 7.38ms, flip angle = 60°) to correct image distortions and improve co-registration accuracy using the field map toolbox in SPM.

2.3.1 Image analysis

SPM8, MRICRON and SPSS were respectively used for image preprocessing, visualization and statistical analysis.

2.3.1.1 Preprocessing

Image preprocessing steps started with a two-pass realignment involving initial registration of all images to the first image of the time series within the run, followed by registration of the images to the mean of the images computed after a first realignment, and then followed by resampling using 4th degree b-spline interpolation. Slice time correction was applied using interpolation between time points at each voxel taking the last slice of the EPI volume as reference. Images were then spatially transformed and spatially normalized into the ICBM152 MNI space. Normalized images were finally smoothed using 3D Gaussian filtering kernel of 8mm FWHM.

2.4 Statistical modeling

After inspection of functional activations (at uncorrected $p < .001$), participants were excluded if they presented an aberrant pattern of activation with no activation in the visual and motor-related areas (1 per group). The final sample included 23 autistic and 22 typical participants (Table 1). Head motion parameters during the functional scanning session were inspected and did not exceed 1.5 mm of translation and 0.05 degree of rotation for any of the participants. Independent-sample t -tests were performed on the translation and rotation parameters. The groups did not differ in the magnitude of maximal translation ($t(43) = .624, p = .536$) or rotation ($t(43) = -.724, p = .473$).

To allow longitudinal magnetization equilibration, the first two volumes of the session were discarded. Model specification of the first level analysis included a design matrix for each of the two active conditions (left/right hand) and the baseline condition (fixation cross) corresponding to the timing described above in the procedure section 2.2. Six head motion

estimates were included in the model as covariates of no interest. A high-pass temporal filter with a cutoff of 128 seconds was also used to remove low-frequency noise. A GLM model was used for statistical analysis. The hemodynamic response was modeled using the canonical hemodynamic function implemented as boxcar basis functions in SPM8. In the first-level analysis, the following contrasts were computed: left and right hand respectively vs. the fixation cross baseline. To allow inference at the population level, the mixed effect model included a second-level analysis where the first-level contrasts were entered in a random-effect model with three factors: Subject (55 levels), Group (2 levels), which was assumed to have unequal variance, and Condition (2 levels). The mixed effect model covers the first-level analysis (accounting for within-subject variability) followed by second level analysis (accounting for between-subject variability). The critical threshold was $t = 5.38$, $p < .05$, FWE with an extent threshold of $k = 20$ voxels.

2.5 Computing parameters of individual variability

Individual variability corresponds to the magnitude of the within-group variability, and is measured through three different parameters based on the strongest activation peak of task-related activity: its *localization*, its *mean signal change* between task and baseline and its *size*. In order to compute individual variability for these three parameters, regions of interest (ROIs), which were defined from a Brodmann area (BA) atlas using the WFU Pickatlas SPM Toolbox [29, 30], were used to measure the individual activations in the visual and motor regions involved in the task. Using these ROIs defined from a template rather than from each individual is justified for this study because the size of individually defined ROIs depends on the statistical significance of the functional responses, which were a function of the variability

and the response amplitude [31]. As the goal of this study is to investigate individual variability in autistic compared to typical individuals, the use of anatomically defined ROI masks gave us a legitimate comparison point. Computations of the three parameters determining individual variability were all based on the strongest activation peak for each ROI, within each hemisphere. Separate repeated measure ANOVAs were performed for the visual and motor modalities with Region (Primary, Associative), Side (Left, Right) and Group as factors. Significant main effects and interactions were then further investigated using two-tailed independent-samples t -tests. Since this measure of variability is associated with standard deviation of the parameters computed, Levene's tests (homogeneity of variance) were applied.

Localization. Coordinates of the strongest activation peak were extracted from the functional images with an uncorrected threshold ($p < .001$) for each participant, ROI and hemisphere. Using a lower uncorrected threshold is justified given our goal, as it does not affect the localization of the activation, only its intensity and its size. Based on the method used by Müller et al. [18], distances in three-dimensional stereotactic space were computed between the group mean maxima and the individual maxima. For example, if the strongest activation in the right BA17 for one participant was located at [20, -84, 10] and occurred at [18, -93, -4] for the group mean, the distance was $\sqrt{2^2 + 9^2 + 14^2} = 16.76\text{mm}$. The variable obtained was thus the geometric distance from the group mean activation, and was therefore used to measure intra-group variability in localization of activations, or spatial variability.

Mean signal change. To compare the intensity of the signal between groups, mean signal changes of activated voxels of each individual for each ROI and hemisphere were extracted

from the strongest activation peak [32]. Only those which reached the more conservative threshold of $p < .05$ FWE corrected were included in the analyses. An average of 2 measures was excluded in each group and ROI, except for the BA7 ROI; about 7 measures had to be excluded in each group.

Size of activation. The size of activation was determined by computing the number of voxels that reached the conservative threshold of $p < .05$ FWE corrected within the ROI.

2.6 Group analysis: whole brain task-related activity

In order to disentangle region-specific individual variability from group differences in whole brain activation, the latter was computed through repeated measures ANOVA with Subject, Group (typical or autistic) and Condition (left hand or right hand) as factors.

2.7 Voxel-Based Morphometry

Image Preprocessing. A Voxel-based morphometry (VBM) analysis was conducted using the SPM8 VBM-DARTEL procedure [33] to see whether the group differences observed in terms of functional variability could be explained by an anatomical difference in the same grey matter regions. First the T1 images were visually inspected for artifacts and 3 subjects were rejected at this level. The images were segmented into grey matter (GM), white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF) using the *New Segment* tool. The resulting grey matter images for each subject were then used in the DARTEL (create Templates) procedure. The resulting template files of each subject were smoothed, spatially normalized and Jacobian scaled to MNI space. A 10 mm FWHM Gaussian kernel was used.

Statistical Analysis. A t-test was performed to investigate whole-brain group differences in grey matter correcting for total intra-cranial volume (GM+WM+CSF) using global normalization.

3. Results

3.1 Individual variability differences

Spatial Localization (figure 2). Mean distances and their standard deviation for each group, ROI and hemisphere are presented in Table 2.

Visual areas. The repeated measure ANOVA revealed significant Region ($F(1,39) = 50.79, p < .001$) and Side ($F(1,39) = 5.15, p = .029$) main effects, as well as a Region X Group interaction ($F(1,39) = 6.38, p = .016$). In both groups the variability was more important in the left hemisphere. Independent *t*-tests showed that the variability of individual distances from the group mean activation peaks were greater in the autistic group than in the typical group in Left BA18+19 (associative visual regions: $t(43) = 3.67, p = .001$) but not in Left BA17 ($t(41) = .257, p = .799$). This group difference was not present for the right hemisphere (Right BA 18+19: $t(42) = .979, p = .333$, Right BA 17: $t(40) = -.821, p = .417$). See figure 3. The Levene's tests did not reach significance.

Motor-related areas. The repeated measure ANOVA revealed significant Region ($F(1,35) = 26.29, p < .001$) and Side ($F(1,35) = 11.72, p = .002$) main effects, a Side X Group interaction ($F(1,35) = 6.06, p = .019$) as well as a three-way Region X Side X Group interaction ($F(1,35) = 6.00, p = .019$). The independent *t*-tests revealed that autistics exhibited

greater variability than typical in BA7 only and on the left side only ($t(37) = 2.67, p = .014$) the latter being associated with a significant Levene's test ($p = .032$) as well. The independent t-tests and Levene's tests did not reach significance ($p > .05$) for the between-group differences in the primary motor ROIs (BA4, BA6) (see figure 4).

Mean signal change (figure 5). No significant between-group difference was observed in mean signal change ($p > .05$). Levene's tests were not significant, except for the left BA4 ($p = .039$).

Size of activation (figure 6). No significant between-group difference was observed in size of activation ($p > .05$). Levene's tests were not significant.

3.2 Group analysis: whole brain task-related activity

Within-group contrasts

In each group, every ROI showed functional engagement during the task. Both groups showed the same pattern of activation in the middle occipital gyrus, inferior semi-lunar lobule and middle frontal gyrus. However, unlike the autistic group, the typical group recruited frontal regions, including superior, inferior and superior frontal gyrus. The autistic group showed activations in the middle occipital gyrus, inferior semi-lunar lobule, nodule and caudate, regions that the typical group did not significantly recruit. Results are presented in Table 3.

Between-group contrasts

For the *left hand* condition, between-group contrasts revealed greater activation for the autistic compared to the typical group in the left lingual gyrus (BA19), while the typical group showed greater activation in the middle occipital gyrus (BA19) and the middle temporal gyrus (BA39) compared to autistics ($p < .05$, FWE). For the *right hand* conditions, typical individuals showed the same pattern of increased activity in the middle occipital gyrus (BA19) and the middle temporal gyrus (BA39) ($p < .05$, FWE). No region was significantly more active in the autistic group than in the typical group for the *right hand* condition. When *left and right hand* conditions were combined, typical individuals still showed greater activation in the middle occipital (BA19) and middle temporal gyrus (BA39) bilaterally, as well as in the left inferior occipital gyrus (BA18) ($p < .05$, FWE). These results are consistent with those obtained by Tanaka and Inui [34] and Mühlau and collaborators [35] in similar imitation tasks. The autistic group showed greater activity than the typical group in a number of regions involved in visual and motor processing: bilateral middle occipital gyrus (BA19 and BA18) in a more superior portion than the typical group's active region, left cuneus (BA18), lingual gyrus (BA18+BA19) and precuneus (BA31) bilaterally, right medial frontal gyrus (BA6) and superior frontal gyrus (BA6) and bilateral superior parietal lobule (BA7). Results are shown in Table 4.

3.3 Voxel-Based Morphometry

No significant difference was observed between groups in terms of regional grey matter increases or decreases (with a threshold of FWE $p < .05$).

4. Discussion

The aim of this study was to test the prediction that, given enhanced plasticity in autism, this group should display increased spatial variability of activations in motor and visual associative areas. We also investigated between-group differences in the magnitude of activation in these regions, which may interact with this variability. Consistent with our prediction, inter-individual variability in localization of activation was greater in the autistic, as compared to the typical group, in the left associative visual areas (BA18+19) and in the superior parietal cortex (BA7). These results are not likely to be explained by anatomical grey matter variability, since the VBM analysis did not reveal any group differences. No group differences in terms of variability of intensity and size of the activations were observed.

4.1 Validity and sensitivity of individual variability measurements

Individual variability in *localization* was measured using the Euclidean distance between the stereotactic coordinates of an individual's strongest activation peaks and that of the group mean. Compared to a surface-based analysis, drawing the most direct line between two activation peaks underestimates their actual distance, as it neglects the grey matter curvilinear morphology. However, despite its limits in precision, the use of Euclidean distance for this purpose has been well documented and validated. In addition, the effective slice thickness limits the resolution of spatial distances to 2 mm but this bias is shared by the two populations under study, and therefore should not mask group differences. The mean distances (between 4 and 23 mm) computed per regions and hemispheres were largely above the spatial resolution used in this study. Our technique can therefore be considered as a satisfying measure of localization variability.

The absence of behavioral measures prevents us from disentangling group differences in topographical brain activity from those associated with performance. However, whether or not the groups differed in terms of accuracy in the imitation task should not affect our results as we were interested in within-group individual variability. Since all participants trained successfully at the task before scanning, and since this elementary task is performed at ceiling level in adults of average measured intelligence [36, 37], the possible role of within-group difference in performance variability in our findings should be minimal.

Another limitation of this study is that individual variability was assessed using a single measure per subject. Mueller et al [12] used several measures taken 6 months apart and subtracted intra-subject variability from overall variability to obtain residual inter-subject variability. Our single-measure procedure may therefore overestimate inter-subject variability. However, it could not overestimate group differences in this regard, as the two groups shared this bias.

4.2 Individual variability in localization of visual and motor activations

Primary and associative visual areas. No difference related to localization of activation was observed in either left or right primary visual cortices (BA17). A similar magnitude of activation in primary visual areas (BA17) in both groups is concordant with Hadjikhani's [38] findings that the early sensory visual areas are typically organized in autistic adults. Although a greater variability could be influenced by a greater task-specific cognitive demand in autistic participants, greater variability parameters in the associative than in the primary areas was shared by both groups. The fact that mean variability in the localization of activations was higher in the associative than in the primary visual areas for both groups is

consistent with associative areas being more variable than primary perceptual ones [12]. It is also in line with the increase in variability of localization paralleling the hierarchy of levels of processing [21].

The main difference between groups in terms of variability resided in an even greater variability in localization of activation in autistic than in typical individuals in the left associative visual areas (BA18+19). The autistic group displayed greater bilateral activation in the middle occipital gyrus (BA18+BA19), lingual gyrus (BA18+BA19) and precuneus (BA31), as well as in the left cuneus (BA18). A greater variability in associative visual regions in the autistic group is consistent with the greater implication of the associative visual areas during tasks involving visual stimuli in autism [16], and particularly BA18 [39].

Primary and associative motor-related areas. Following a pattern similar to that for visual regions, mean distances between the individual activation peak and the group mean activation peak of each group drastically increased between BA4 and BA7. This trend is more pronounced in autistics, who showed greater spatial variability of activations in the left hemisphere in BA7, an associative visuomotor region, while no difference was observed in the primary motor area, BA4, and premotor cortex/SMA, BA6. BA7 is localized in the superior parietal cortex, and is involved in the integration of visual and motor information. This region receives afferences from the visual areas and sends information to the premotor areas (BA6). The second level analysis revealed that the autistic group showed greater activation than the typical group in the right medial and superior frontal gyrus (BA6) and in the bilateral superior parietal lobule (BA7). Increased activation in the superior parietal cortex was also reported in autism during a visuo-spatial task [40] and was associated with a greater functional

importance of the visuo-spatial processing in autistics compared to typicals. Our results are consistent with the behavioral literature of motor skills in autism, showing an atypical role of sensory-perceptual input/feedback in autistics when executing a motor task [41-43].

Effect of Lateralization. The three series of group differences reported here are all limited to the left hemisphere. This may at least partially result from autistics displaying an atypical reduction of lateralization in functions which are usually lateralized in typical individuals. In the autism literature, most differences in lateralized functions independent of handedness are in the form of an absence of asymmetry in language-related regions [44-47] and face processing areas [48-50]. However, since the visual and motor functions under study here are not known to be lateralized, and the variability under study in this paper is not directly associated with superior activation, we do not know if this explanation can be applied to the current set of findings.

4.3 Mechanisms of topographical variability

In the context of atypical microstructural plasticity and multiple de-novo mutations of genes involved in the construction of local neural networks in autism [9], an increased variability of cortical functional allocation may be attributed to the alteration of the neurobiological and experience-dependant plasticity mechanism responsible for this variability in typical individuals [6, 12] . Regions of enhanced variability in autistics are, at least partially (for visual tasks), overlapping with regions also displaying an enhanced activity, and are functionally associated with peaks of ability [39]. This suggests that this alteration of dominant functional allocation is related to one of the most specific aspect of autistic

cognition. Moreover, considering that perceptual peaks of performance are not found to the same extent in autistics people with and without speech onset delay [51, 52], this variability may also contribute to the difference between the autism and the Asperger subgroups, based on contrasted speech acquisition and perceptual performance [6].

4.4 Methodological consequences of variability

Finally, the fact that individual variability of the functional allocation of brain resources interferes with between-group differences in activations has important heuristic consequences for future fMRI studies of autistic people. Our results are consistent with those of Müller et al. [53] and Pierce et al. [17] in that the autism group is characterized by spatial inconsistencies in the activations across subjects, as can be observed in figure 3 and 4 of the present study; sites of activations specific to one individual are more numerous and distant in the autism group than in the typical group. Autistic-Control fMRI group differences are usually interpreted as evidence of functional deficits at the group level [54]. The current study suggests, rather, that hypo activation at the group level may result from each individual successfully completing a task using a unique brain allocation, even by comparison to his own group. This is confirmed by an ALE meta-analysis [16] demonstrating that heterotopic activation can coexist with typical group performance. This highlights the necessity to assume that, for fMRI second level analysis, autistic samples have unequal variance, particularly when the task involves motor and perceptive associative regions. We therefore encourage an investigation of individual variability, including its measurement using distance computation between individual activations and their group mean activations, or using surface-based analysis.

5. Conclusion

Preliminary investigations of autistic topographic variability in task-related brain activation [17, 20] reveal greater and more heterogeneous implication of the associative visual areas. Our study adds a new element to the interpretation of this variability: in the visual and motor-related domain, autistics display an increased functional variability in the regions where typical individuals also show enhanced topographical variability relative to other regions, raising the possibility that autism involves an enhancement and / or an alteration of typical plasticity mechanisms.

Acknowledgments

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, No. MOP-84243) to L. Mottron and a studentship from the CIHR to E.B. Barbeau. The authors want to thank the participants for their invaluable contribution to this project, Arnaud Boré for the images and Agnès Jacob for proof reading the article.

References

- [1] American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders DSM-5*: American Psychiatric Association; 2013.
- [2] Newschaffer CJ, Croen LA, Daniels J, Giarelli E, Grether JK, Levy SE, Mandell DS, Miller LA, Pinto-Martin J, Reaven J, Reynolds AM, Rice CE, Schendel D, Windham GC. The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annu Rev Public Health*. 2007;28:235-58.
- [3] Scherer SW, Dawson G. Risk factors for autism: translating genomic discoveries into diagnostics. *Hum Genet*. 2011;130:123-48.
- [4] Ben-David E, Shifman S. Networks of neuronal genes affected by common and rare variants in autism spectrum disorders. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002556.
- [5] Markram K, Markram H. The intense world theory - a unifying theory of the neurobiology of autism. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:224.
- [6] Mottron L, Bouvet L, Bonnel A, Samson F, Burack JA, Dawson M, Heaton P. Veridical mapping in the development of exceptional autistic abilities. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:209-28.
- [7] Chung L, Bey AL, Jiang YH. Synaptic plasticity in mouse models of autism spectrum disorders. *Korean J Physiol Pharmacol*. 2012;16:369-78.
- [8] Zoghbi HY, Bear MF. Synaptic dysfunction in neurodevelopmental disorders associated with autism and intellectual disabilities. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4.
- [9] Kelleher RJ, 3rd, Bear MF. The autistic neuron: troubled translation? *Cell*. 2008;135:401-6.
- [10] Baudouin SJ, Gaudias J, Gerharz S, Hatstatt L, Zhou K, Punnakkal P, Tanaka KF, Spooren W, Hen R, De Zeeuw CI, Vogt K, Scheiffle P. Shared synaptic pathophysiology in syndromic and nonsyndromic rodent models of autism. *Science*. 2012;338:128-32.
- [11] Barnes SJ, Finnerty GT. Sensory experience and cortical rewiring. *Neuroscientist*. 2010;16:186-98.
- [12] Mueller S, Wang D, Fox MD, Yeo BT, Sepulcre J, Sabuncu MR, Shafee R, Lu J, Liu H. Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. *Neuron*. 2013;77:586-95.

- [13] Brun CC, Leporé N, Pennec X, Lee AD, Barysheva M, Madsen SK, Avedissian C, Chou YY, de Zubicaray GI, McMahon KL, Wright MJ, Toga AW, Thompson PM. Mapping the regional influence of genetics on brain structure variability--a tensor-based morphometry study. *Neuroimage*. 2009;48:37-49.
- [14] Wallace GL, Robustelli B, Dankner N, Kenworthy L, Giedd JN, Martin A. Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain*. 2013;136:1956-67.
- [15] Nickl-Jockschat T, Habel U, Maria Michel T, Manning J, Laird AR, Fox PT, Schneider F, Eickhoff SB. Brain structure anomalies in autism spectrum disorder-a meta-analysis of VBM studies using anatomic likelihood estimation. *Hum Brain Mapp*. 2011.
- [16] Samson F, Mottron L, Soulières I, Zeffiro TA. Enhanced visual functioning in autism: an ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. 2012;33:1553-81.
- [17] Pierce K, Muller RA, Ambrose J, Allen G, Courchesne E. Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain*. 2001;124:2059-73.
- [18] Muller RA, Kleinmans N, Kemmotsu N, Pierce K, Courchesne E. Abnormal variability and distribution of functional maps in autism: an fMRI study of visuomotor learning. *Am J Psychiatry*. 2003;160:1847-62.
- [19] Muller RA, Cauich C, Rubio MA, Mizuno A, Courchesne E. Abnormal activity patterns in premotor cortex during sequence learning in autistic patients. *Biol Psychiatry*. 2004;56:323-32.
- [20] Scherf KS, Luna B, Minshew N, Behrmann M. Location, Location, Location: Alterations in the Functional Topography of Face- but not Object- or Place-Related Cortex in Adolescents with Autism. *Front Hum Neurosci*. 2010;4:26.
- [21] Tahmasebi AM, Davis MH, Wild CJ, Rodd JM, Hakyemez H, Abolmaesumi P, Johnsrude IS. Is the link between anatomical structure and function equally strong at all cognitive levels of processing? *Cereb Cortex*. 2012;22:1593-603.
- [22] Raven J. *Raven Progressive Matrices*. Toronto, Canada: The Psychological Corporation; 1976.
- [23] Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*. 1971;9:97-113.

- [24] Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994;24:659-85.
- [25] Lord C, Rutter M, Goode S, Heemsbergen J, Jordan H, Mawhood L, Schopler E. Autism diagnostic observation schedule: a standardized observation of communicative and social behavior. *J Autism Dev Disord*. 1989;19:185-212.
- [26] Brainard DH. The Psychophysics Toolbox. *Spatial Vision*. 1997;10:433-6.
- [27] Pelli DG. The VideoToolbox software for visual psychophysics: Transforming numbers into movies. *Spatial Vision*. 1997;10:437-42.
- [28] Kleiner M, Brainard D, Pelli D. What's new in Psychtoolbox-3 ? *Perception 36 ECVF Abstract Supplement*. 2007.
- [29] Maldjian JA, Laurienti PJ, Kraft RA, Burdette JH. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage*. 2003;19:1233-9.
- [30] Maldjian JA, Laurienti PJ, Burdette JH. Precentral gyrus discrepancy in electronic versions of the Talairach atlas. *Neuroimage*. 2004;21:450-5.
- [31] Dinstein I, Thomas C, Humphreys K, Minshew N, Behrmann M, Heeger DJ. Normal movement selectivity in autism. *Neuron*. 2010;66:461-9.
- [32] Chung SC, Sohn JH, Lee B, Tack GR, Yi JH, You JH, Kwon JH, Kim HJ, Lee SY. A comparison of the mean signal change method and the voxel count method to evaluate the sensitivity of individual variability in visuospatial performance. *Neurosci Lett*. 2007;418:138-42.
- [33] Ashburner J. *VBM Tutorial*; 2010.
- [34] Tanaka S, Inui T. Cortical involvement for action imitation of hand/arm postures versus finger configurations: an fMRI study. *Neuroreport*. 2002;13:1599-602.
- [35] Mühlau M, Hermsdörfer J, Goldenberg G, Wohlschläger AM, Castrop F, Stahl R, Röttinger M, Erhard P, Haslinger B, Ceballos-Baumann AO, Conrad B, Boecker H. Left inferior parietal dominance in gesture imitation: an fMRI study. *Neuropsychologia*. 2005;43:1086-98.
- [36] Salowitz NM, Eccarius P, Karst J, Carson A, Schohl K, Stevens S, Van Hecke AV, Scheidt RA. Brief report: visuo-spatial guidance of movement during gesture imitation and

mirror drawing in children with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:985-95.

[37] Williams JH, Whiten A, Singh T. A systematic review of action imitation in autistic spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2004;34:285-99.

[38] Hadjikhani N, Chabris CF, Joseph RM, Clark J, McGrath L, Aharon I, Feczko E, Tager-Flusberg H, Harris GJ. Early visual cortex organization in autism: an fMRI study. *Neuroreport.* 2004;15:267-70.

[39] Soulières I, Dawson M, Samson F, Barbeau EB, Sahyoun CP, Strangman GE, Zeffiro TA, Mottron L. Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Hum Brain Mapp.* 2009;30:4082-107.

[40] Damarla SR, Keller TA, Kana RK, Cherkassky VL, Williams DL, Minshew NJ, Just MA. Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res.* 2010;3:273-9.

[41] Izawa J, Pekny SE, Marko MK, Haswell CC, Shadmehr R, Mostofsky SH. Motor learning relies on integrated sensory inputs in ADHD, but over-selectively on proprioception in autism spectrum conditions. *Autism Res.* 2012;5:124-36.

[42] Linkenauger SA, Lerner MD, Ramenzoni VC, Proffitt DR. A perceptual-motor deficit predicts social and communicative impairments in individuals with autism spectrum disorders. *Autism Res.* 2012;5:352-62.

[43] Gowen E, Hamilton A. Motor abilities in autism: a review using a computational context. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:323-44.

[44] Herbert MR, Harris GJ, Adrien KT, Ziegler DA, Makris N, Kennedy DN, Lange NT, Chabris CF, Bakardjiev A, Hodgson J, Takeoka M, Tager-Flusberg H, Caviness VS, Jr. Abnormal asymmetry in language association cortex in autism. *Ann Neurol.* 2002;52:588-96.

[45] De Fosse L, Hodge SM, Makris N, Kennedy DN, Caviness VS, Jr., McGrath L, Steele S, Ziegler DA, Herbert MR, Frazier JA, Tager-Flusberg H, Harris GJ. Language-association cortex asymmetry in autism and specific language impairment. *Ann Neurol.* 2004;56:757-66.

[46] Rojas DC, Bawn SD, Benkers TL, Reite ML, Rogers SJ. Smaller left hemisphere planum temporale in adults with autistic disorder. *Neurosci Lett.* 2002;328:237-40.

[47] Rojas DC, Camou SL, Reite ML, Rogers SJ. Planum temporale volume in children and adolescents with autism. *J Autism Dev Disord.* 2005;35:479-86.

- [48] Conturo TE, Williams DL, Smith CD, Gultepe E, Akbudak E, Minshew NJ. Neuronal fiber pathway abnormalities in autism: an initial MRI diffusion tensor tracking study of hippocampo-fusiform and amygdalo-fusiform pathways. *J Int Neuropsychol Soc.* 2008;14:933-46.
- [49] Kleinhans NM, Richards T, Sterling L, Stegbauer KC, Mahurin R, Johnson LC, Greenson J, Dawson G, Aylward E. Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain.* 2008;131:1000-12.
- [50] Kleinhans NM, Richards T, Johnson LC, Weaver KE, Greenson J, Dawson G, Aylward E. fMRI evidence of neural abnormalities in the subcortical face processing system in ASD. *Neuroimage.* 2010;54:697-704.
- [51] Bonnel A, McAdams S, Smith B, Berthiaume C, Bertone A, Ciocca V, Burack JA, Mottron L. Enhanced pure-tone pitch discrimination among persons with autism but not Asperger syndrome. *Neuropsychologia.* 2010;48:2465-75.
- [52] Barbeau EB, Soulières I, Dawson M, Zeffiro TA, Mottron L. The level and nature of autistic intelligence III: Inspection time. *J Abnorm Psychol.* 2013;122:295-301.
- [53] Muller RA, Pierce K, Ambrose JB, Allen G, Courchesne E. Atypical patterns of cerebral motor activation in autism: a functional magnetic resonance study. *Biol Psychiatry.* 2001;49:665-76.
- [54] Gernsbacher MA. The eye of the beholder. *Observer.* 2007;20:5, 44.

Table 1

Participant characteristics

	TYPICAL	AUTISM	<i>p</i> value
Sample size (gender)	22 (3F, 19M)	23 (3F, 20M)	
Age (years)			
Mean (SD)	22.6 (5.56)	19.8 (4.72)	0.125
Range	15-35	14-30	
Full-scale IQ			
Mean (SD)	107.3 (12.51)	100.3 (10.48)	0.056
Range	87-127	86-118	
Performance IQ			
Mean (SD)	104.7 (13.14)	105.1 (11.74)	0.709
Range	82-122	92-127	
Verbal IQ			
Mean (SD)	108.7 (11.81)	99.8 (14.87)	0.017
Range	91-127	67-119	
Raven			
Mean (SD)	68.1 (25.41)	75.5 (15.99)	0.268
Range	25-96.5	50-100	
Handedness			
Mean (SD)	+74.05 (38.57)	+62.35 (59.06)	0.460
Range	-87.5 to +100	-80 to +100	
ADOS score			
Mean (cut-off)			
Communicative	-	4.95 (3)	
Social	-	9.57 (6)	
Social+communicative	-	14.52 (10)	
ADI score			
Mean (cut-off)			
Social	-	21,48 (10)	

Communicative	-	16,86 (8)
Behavior	-	6,14 (3)

Note. Groups were matched on gender, age, full scale IQ, performance IQ, Raven Progressive Matrices percentile scores and manual preference, which is reported as the Edinburgh score (from -100 completely left handed to +100 completely right handed). ADI: Autism Diagnostic Interview, ADOS: Autism Diagnostic Observation Schedule. Group differences were assessed using independent t-tests.

Table 2

Mean distances from the individual activation peak to the group mean activation peak, and standard deviation for each group, ROI and hemisphere.

	TYPICALS	AUTISTICS
Region and hemisphere	Mean (SD)	Mean (SD)
Visual		
BA17 Left	7.63 (3.22)	7.92 (4.08)
BA17 Right	6.08 (3.72)	5.32 (2.12)
BA18+19 Left *	9.37 (5.68)	15.41 (5.35)
BA18+19 Right	10.72 (5.39)	12.45 (6.40)
Motor		
BA4 Left	5.21 (3.69)	6.74 (3.56)
BA4 Right	5.96 (3.09)	7.09 (3.22)
BA6 Left	7.94 (6.89)	6.85 (6.13)
BA6 Right	9.75 (7.98)	7.69 (3.37)
BA7 Left *	7.49 (2.76)	12.44 (7.64)
BA7 Right	15.87 (9.61)	13.02 (7.74)

Note. Distances are in millimeters. Significant group differences ($p < .05$) are indicated by an asterisk (*).

Table 3

Activity associated with the visuo-motor imitation task in each group.

Region label	BA	Left					Right				
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t</i>	<i>d</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t</i>	<i>d</i>
TYPICALS											
Both conditions											
<i>Occipital</i>											
Middle occipital gyrus	18	-36	-86	-8	52.09	15.92	28	-86	-8	46.93	14.35
		-28	-86	4	47.20	14.42					
<i>Posterior</i>											
Inferior semi-lunar lobule		-26	-62	-52	13.30	4.07	30	-60	-52	10.33	3.16
		-20	-70	-50	11.41	3.49	20	-72	-48	10.11	3.09
<i>Frontal</i>											
Superior frontal gyrus	9	-42	42	32	12.39	3.78					
		-34	54	32	6.72	2.05					
Inferior frontal gyrus	46						52	40	12	9.48	2.89
Middle frontal gyrus	10						42	40	8	6.49	1.98
Superior frontal gyrus	9						38	48	34	9.44	2.88
AUTISTICS											
Both conditions											
<i>Occipital</i>											
Inferior occipital gyrus	18	-34	-84	-10	47.67	14.57					
Middle occipital gyrus	18	-30	-88	-2	40.21	12.29	28	-86	-8	45.91	14.03
<i>Posterior</i>											
Inferior semi-lunar lobule		-18	-62	-52	11.17	3.41	22	-64	-52	9.52	2.91
		-28	-58	-52	9.96	3.04	14	-76	-46	8.67	2.65
		-14	-72	-48	9.13	2.79					
<i>Frontal</i>											
Middle frontal gyrus	9						42	46	32	10.17	3.11
							36	38	28	6.95	2.14
<i>Anterior Lobe</i>											

Nodule					2	-56	-34	6.66	2.04
--------	--	--	--	--	---	-----	-----	------	------

Sub-Lobar

Caudate	-18	28	-4	6.89	2.11
---------	-----	----	----	------	------

Note: Specific activations for each group in both conditions (left+right hand). The coordinates are in MNI space. BA refers to Brodmann Area and d represents Cohen's effect size. The critical threshold was $t = 5.38, p < .05$, FWE. Extent threshold: $k = 20$ voxels.

Table 4

Between-group differences in the visuo-motor imitation task.

Region label	BA	Left					Right				
		<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t</i>	<i>d</i>	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	<i>t</i>	<i>d</i>
TYPICALS > AUTISTICS											
Both conditions											
<i>Occipital</i>											
Inferior occipital gyrus	18	-40	-86	-4	8.29	2.53					
Middle occipital gyrus	19	-30	-84	4	8.40	2.56	44	-74	0	8.48	2.59
<i>Temporal</i>											
Middle temporal gyrus	39	-44	-76	14	6.27	2.46	54	-72	10	7.41	2.26
							58	-62	4	6.66	2.03
Left hand condition											
<i>Occipital</i>											
Middle occipital gyrus	19						44	-74	0	6.68	2.59
<i>Temporal</i>											
Middle temporal gyrus	39						54	-72	10	6.20	2.26
Right hand condition											
<i>Occipital</i>											
Middle occipital gyrus	19	-30	-84	4	6.32	2.56					
		-38	-86	6	6.07	2.34					
<i>Temporal</i>											
Middle temporal gyrus	39	-46	-76	14	6.70	2.39					
AUTISTICS > TYPICALS											
Both conditions											
<i>Occipital</i>											
Middle occipital gyrus	19	-32	-84	18	8.55	2.61					
	18						38	-92	10	6.33	1.93
							14	-94	14	6.76	2.06
Precuneus	31	-20	-76	20	6.60	2.01	26	-78	22	7.67	2.34
Cuneus	18	-2	-86	18	6.58	2.01					

Lingual gyrus	19						30	-88	24	6.17	1.88
	18	-20	-70	-6	6.72	2.05	18	-72	-8	6.61	2.02
							20	-78	-16	6.25	1.91

Parietal

Superior parietal lobule	7	-22	-74	50	7.66	2.38	28	-70	52	6.96	2.12
Postcentral gyrus	2	-32	-28	38	6.21	1.89					

Sublobar

Caudate		-18	28	-4	6.61	2.02					
---------	--	-----	----	----	------	------	--	--	--	--	--

Frontal

Superior frontal gyrus	8						26	34	52	6.37	1.94
Medial frontal gyrus	6						6	-20	70	6.16	1.88

Left hand condition

Occipital

Lingual gyrus	19	-24	-68	-8	6.00	1.89					
---------------	----	-----	-----	----	------	------	--	--	--	--	--

Right hand condition

No significant loci

Note. Activity associated with group differences in both conditions (left + right hand), left hand condition and right hand condition. The coordinates are in MNI space. BA refers to Brodmann Area and *d* represents the Cohen's effect size. The critical threshold was $t = 5.38$, $p < .05$, FWE. Extent threshold: $k = 20$ voxels.

Figure legends

Figure 1. Two different sample stimuli from the visuo-motor imitation task.

Figure 2. Mean distances in millimeters from the group mean activation peak in the motor and visual ROIs in autistic and typical groups during the visuo-motor imitation task. Differences between groups reaching significance ($p < .05$) are indicated by an asterisk (*).

Figure 3. Localization of all individual peaks of activation in the left visual ROIs. Each peak is represented as a 1cm diameter sphere projected on the cortical surface using Freesurfer. The color scale represents the overlap of individual peaks, darker being 1 individual and brighter 5 and more. The primary area (BA 17) is in red and the associative area (BA 18-19) is in blue. The autism and typical groups are displayed separately.

Figure 4. Localization of all individual peaks of activation in the left motor ROIs. Each peak is represented as a 1cm diameter sphere projected on the cortical surface using Freesurfer. The color scale represents the overlap of individual peaks, darker being 1 individual and brighter 5 and more. The primary area (BA 4-6) is in red and the associative area (BA 7) is in blue. The autism and typical groups are displayed separately.

Figure 5. Mean signal change in motor and visual ROIs in autistic and typical individuals during the visuo-motor imitation task. No difference between groups was observed.

Figure 6. Mean size of activation in motor and visual ROIs in autistic and typical groups during the visuo-motor imitation task. No difference between groups was observed.

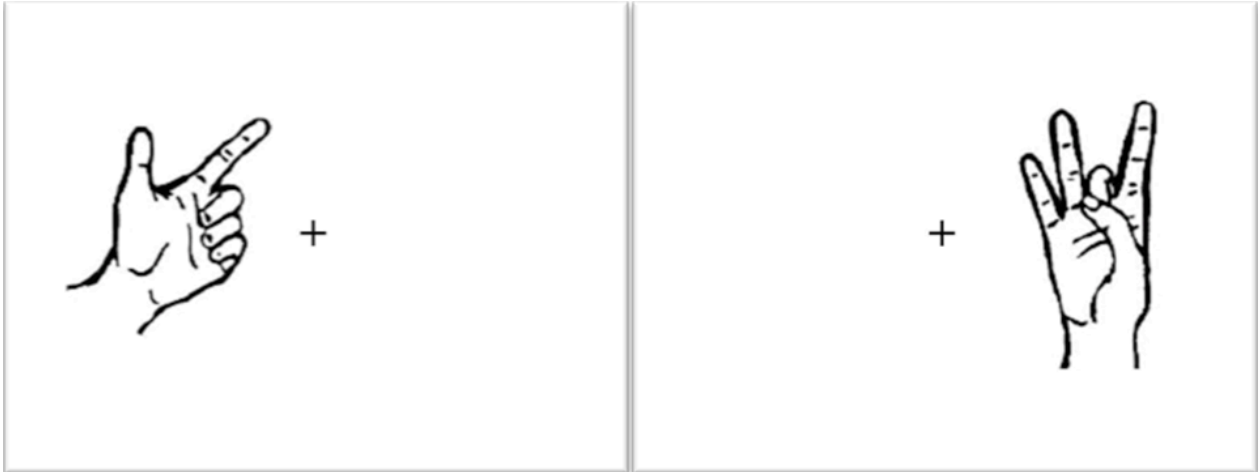


Figure 1

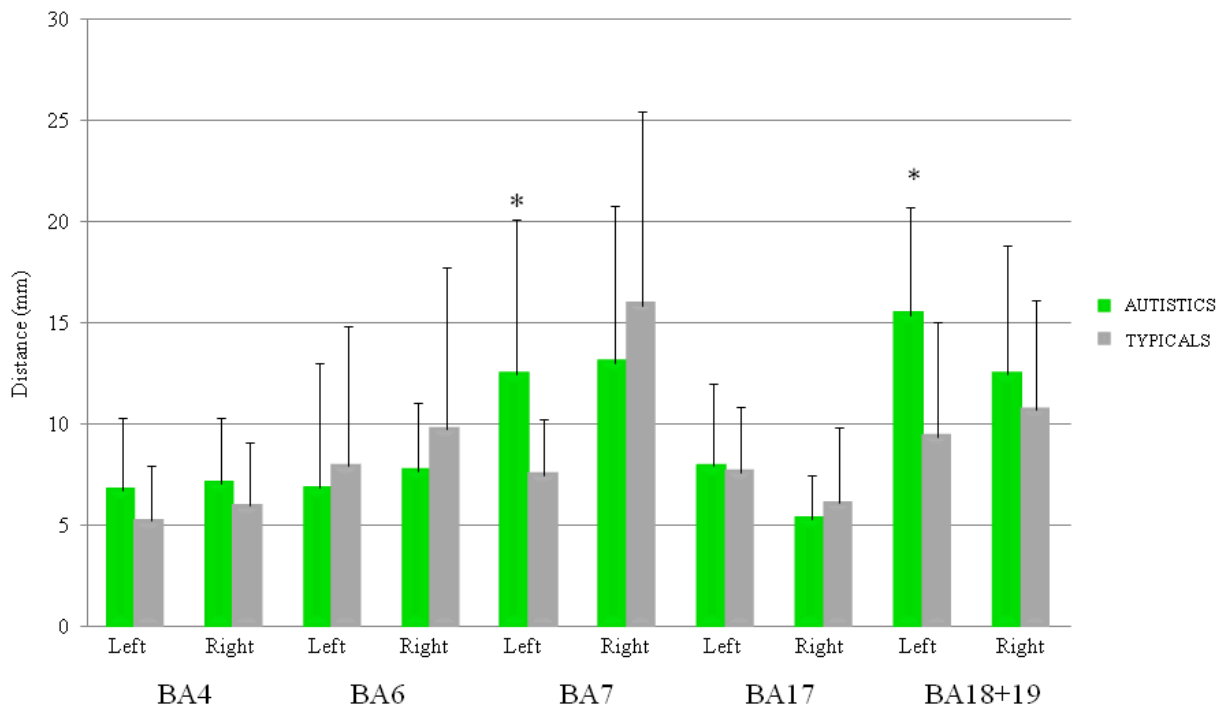


Figure 2

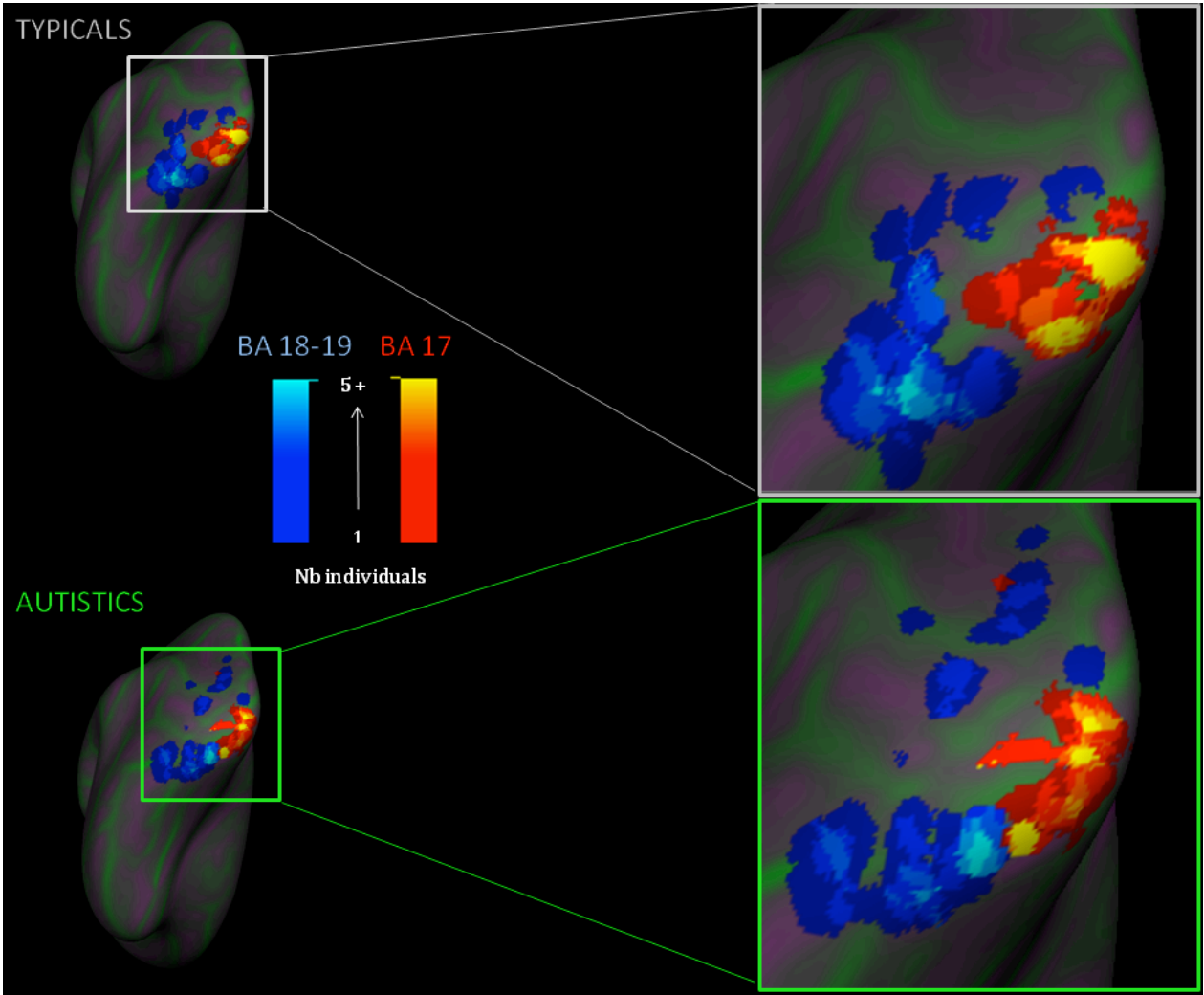


Figure 3

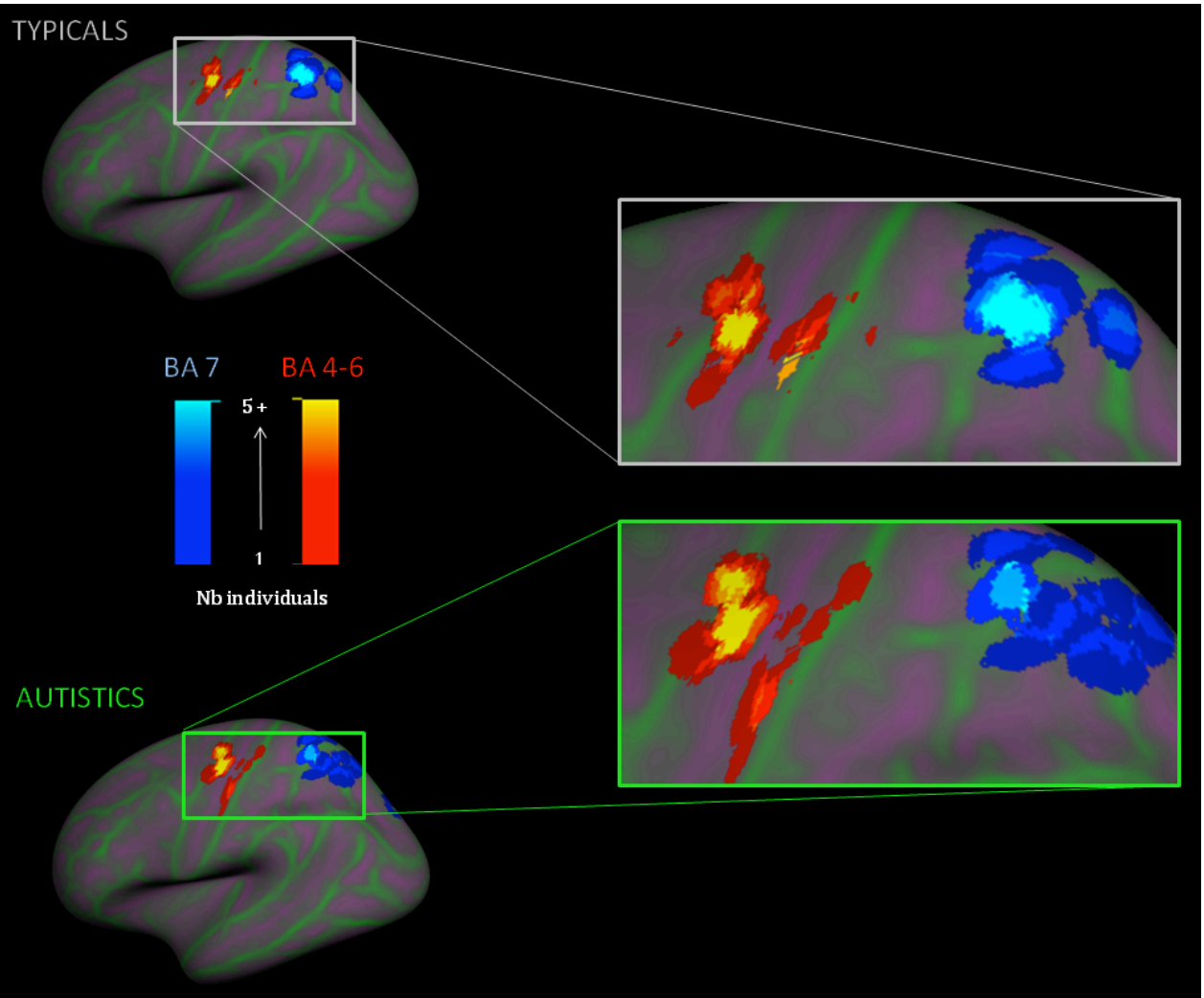


Figure 4

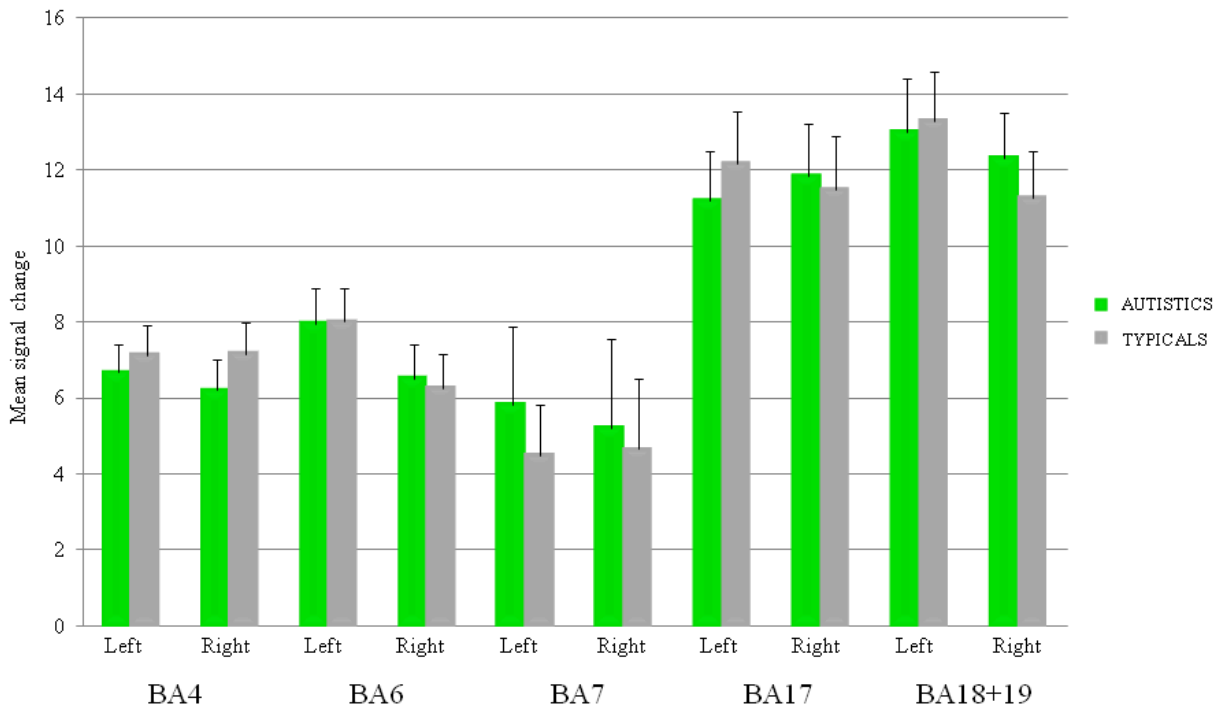


Figure 5

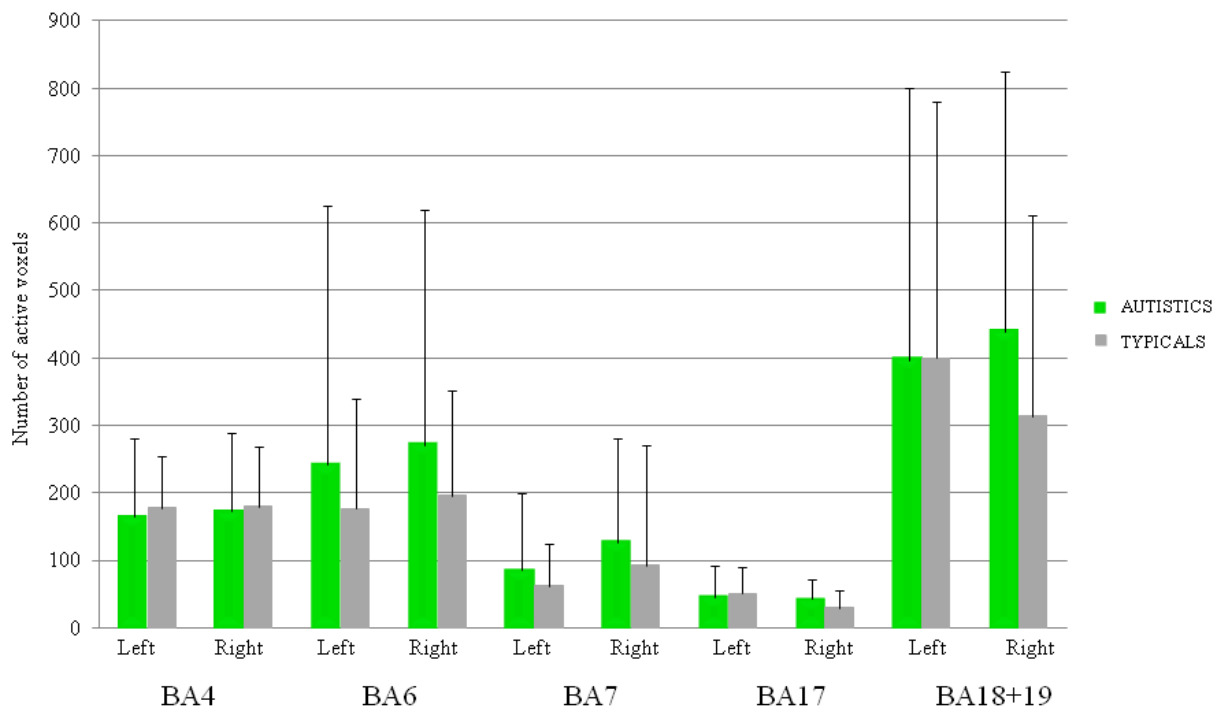


Figure 6

CONCLUSION GÉNÉRALE

Retour sur les hypothèses et résultats

Appuyée par de nombreuses études comportementales et en neuroimagerie, l'hypothèse d'une organisation fonctionnelle cérébrale atypique chez les autistes s'est graduellement imposée au sein de la communauté scientifique. En effet, les différences d'activation et de connectivité fonctionnelles observées entre les autistes et les non-autistes ont permis non seulement d'appuyer cette hypothèse, mais également de mettre en lumière le rôle prépondérant des régions perceptives, plus particulièrement les aires visuelles, dans la cognition des individus autistes (Samson et al., 2011; Mottron et al., 2006). Après avoir observé des différences d'activation dans des régions précises entre les autistes et les non-autistes, des chercheurs ont comparé la variabilité individuelle des activations fonctionnelles entre les deux groupes dans ces régions (Scherf et al., 2010; Müller et al., 2004; Müller et al., 2003; Pierce et al., 2001). Toutes ces études ont constaté une plus grande variabilité en terme de localisation des activations fonctionnelles chez les autistes et ce, pour deux modalités étudiées de manière distincte; motrice et visuelle. Toutefois, en utilisant des méthodes possédant certaines lacunes méthodologiques et en négligeant le fait que l'augmentation de la variabilité individuelle varie en fonction du niveau cognitif demandé par la tâche (Tahmasebi et al., 2012) et des régions où est traitée l'information (aires primaires vs associatives) (Mueller et al., 2013), les conclusions de ces études pouvaient être perçues comme incomplètes et discutables.

Afin d'appuyer l'hypothèse d'une organisation atypique et plus variable des cartes fonctionnelles en autisme tout en considérant les variables majeures influençant la variabilité individuelle, la présente étude avait pour objectif de comparer la variabilité individuelle des activations fonctionnelles cérébrales en terme de localisation, d'intensité

et d'étendue entre les autistes et les non-autistes lors d'une tâche unique impliquant les modalités visuelles et motrices, tout en distinguant les aires de traitement primaires et associatives. De plus, des analyses permettant de comparer les activations fonctionnelles de chaque groupe ont été effectuées afin de déterminer si l'augmentation de la variabilité individuelle est associée à des différences d'activation (hypo ou hyperactivation).

Les résultats ont permis de confirmer nos hypothèses de travail. En effet, malgré le fait qu'une augmentation de la variabilité individuelle typiquement associée au traitement plus complexe ait été observée chez les deux groupes, la localisation des activations fonctionnelles des autistes s'est présentée de manière significativement plus variable dans les régions associatives comparativement aux non-autistes et ce pour les aires visuelles (BA18+19) et motrice (BA7) de l'hémisphère gauche. Ces résultats appuient la tendance générale décrite par les précédentes études de variabilité (Scherf et al., 2010; Müller et al., 2004; Müller et al., 2003; Pierce et al., 2001), mais suggère que cette augmentation de la variabilité chez les autistes se retrouve latéralisée dans les aires associatives gauches seulement. De plus, l'intensité et l'étendue de l'activation maximale de chaque ROI ne semblent pas plus variables chez les autistes, car aucune différence n'a été décelée entre les groupes, ce qui réplique les résultats obtenus par Scherf et son équipe (2010). L'augmentation de la variabilité des activations fonctionnelles chez les autistes semble donc se limiter à la localisation de celles-ci dans les aires associatives visuelles et motrices de l'hémisphère gauche.

Enfin, les résultats portant sur les différences d'activation entre les groupes ont démontré un plus grand engagement des aires visuo-motrices et visuelles chez les autistes au cours de la tâche, contrairement aux non-autistes qui sollicitaient davantage les aires

frontales. Ces résultats sont cohérents avec ceux rapportés par une méta-analyse recensant les différences d'activations cérébrales entre autistes et non-autistes lors de diverses tâches (Samson et al., 2011) et appuient le modèle de surfonctionnement perceptif en autisme (Mottron et al., 2006). Ainsi, tel qu'envisagé, des différences d'activation dans les régions d'intérêts où une plus grande variabilité a été détectée a également été observée, sans toutefois s'y limiter.

Implications théoriques de l'étude et présentation du modèle TTT

Les résultats de cette étude sont d'intérêt, car ils permettent non seulement de répliquer certains résultats, tel que l'utilisation atypique des ressources fonctionnelles et l'importance de la perception au sein de la cognition des autistes, mais également d'aborder le caractère hétérogène de l'autisme d'un point de vue fondamental. Les observations cliniques faisant état de la grande variabilité de l'expression du phénotype de l'autisme n'ont cessées de croître au fil des ans et les études en génétique sont venues justifier en partie ces observations en découvrant de nombreuses anomalies génétiques associées au phénotype de l'autisme. Cependant, peu de chercheurs ont extrapolé ce concept d'hétérogénéité retrouvé en clinique et en génétique afin de l'intégrer à leurs études de neuroimagerie. Notre étude démontre que la localisation des activations fonctionnelles des autistes est plus variable dans les aires cérébrales associatives que dans les aires primaires, une tendance qui a également été observée chez les non-autistes (Mueller et al., 2013). Toutefois, l'élément d'intérêt qui distingue les autistes des non-autistes provient du fait que cette augmentation de la variabilité dans les aires associatives est encore plus grande chez les autistes. Ainsi, le phénomène de plasticité cérébrale, c'est-à-dire la capacité du cerveau à établir et modifier ses cartes fonctionnelles

en fonction de son expérience, qui est normalement observé chez les individus non-autistes dans les aires associatives, semble être augmenté chez les autistes. Ce résultat est d'autant plus pertinent qu'il est cohérent avec les plus récentes percées dans le domaine de la génétique. Ces dernières ont mis en évidence le rôle de plusieurs mutations *de novo* associées au phénotype de l'autisme et qui affectent des gènes codant pour des protéines impliquées dans la neuroplasticité, plus spécifiquement au niveau synaptique (Ronemus et al., 2014; Baudouin et al., 2012; Gillis & Rouleau, 2011; Kelleher & Bear, 2008).

Suite à l'hypothèse d'une organisation cérébrale atypique et plus variable chez les autistes validée par les résultats de la présente étude et à l'importante convergence des observations cliniques, des résultats de neuroimagerie et génétiques pointant le caractère hétérogène de l'autisme, Mottron et ses collègues (2014) ont élaboré un modèle explicatif situant la variabilité individuelle et la neuroplasticité au cœur des troubles du spectre de l'autisme. Le modèle TTT pour *Trigger-Threshold-Target* suggère que l'apparition du phénotype de l'autisme survient lorsque les mutations génétiques entraînent (*Trigger*) une réaction de neuroplasticité chez des individus ayant acquis une certaine vulnérabilité génétique (*Threshold*), en raison d'expositions pré-natales délétères ou de la présence d'autres mutations génétiques associées à l'autisme. Le phénomène de neuroplasticité induit par ces mutations ciblerait (*Target*) spécifiquement les régions associatives, mais de manière plus prononcée chez les autistes comparativement à ce qui est typiquement observé chez les non-autistes. Selon ce modèle, l'hétérogénéité des profils, les forces perceptives et langagières observées respectivement chez les autistes et les Aspergers résulteraient d'une combinaison unique de ces mutations et de leurs interactions.

Cette théorie explicative est très intéressante, car elle regroupe les connaissances actuelles, tant fondamentales que cliniques, et permet d'intégrer plusieurs facteurs associés à l'autisme qui sont souvent mis en opposition, notamment en ce qui a trait aux facteurs génétiques et environnementaux. D'abord, le concept de vulnérabilité (*Threshold*) explique en partie l'impossibilité des chercheurs jusqu'à ce jour à identifier un gène commun et unique à l'autisme, car ce dernier serait la conséquence de l'interaction entre plusieurs mutations génétiques. Bien que ce sont ces mutations génétiques qui mèneraient (*Trigger*) au phénomène de surplasticité cérébrale observée dans les aires associatives (*Target*), le rôle de l'environnement et de l'intervention n'est pas ignoré, car la réallocation des cartes fonctionnelles est également influencée par la manière dont un individu perçoit et interagit avec le monde externe. La grande variabilité des atteintes sociales et langagières ainsi que les forces perceptives observées chez les autistes résulteraient donc de la multitude de combinaisons possibles de gènes mutés et de son interaction avec l'environnement, rendant ainsi unique la présentation clinique de chaque individu autistes.

Implications méthodologiques de l'étude de la variabilité individuelle

Le second objectif de l'étude visait à déterminer si des différences d'activation entre les groupes étaient observées dans les régions où davantage de variabilité individuelle était décelée. En 2010, Scherf et son équipe ont associé une plus grande variabilité individuelle de la localisation des activations fonctionnelles à une hypoactivation du gyrus fusiforme chez les autistes, alors que la présente étude retrouve une hyperactivation des régions où la localisation des activations est plus variable. Ces différences d'activation au niveau des groupes peuvent être expliquées en partie par

l'hétérogénéité de la réponse fonctionnelle de chaque participant à l'intérieur d'un groupe pour une région donnée. En effet, d'une part, une hyperactivation peut être observée lorsque la majorité des individus d'un groupe sollicite activement différents endroits d'une aire cérébrale commune, ce qui aura pour effet d'augmenter l'étendue de l'activation au niveau du groupe et ainsi présenter une hyperactivation de la région. Bien entendu, une hyperactivation pourrait aussi s'expliquer par l'activation massive d'une région précise et commune pour tous les participants, sans que la variabilité soit impliquée dans ce phénomène. Suivant la même logique, l'hypoactivation d'une région peut être expliquée par une localisation diffuse des activations dans une ou plusieurs autres régions que celle attendue. Dans les cas où les différences d'activation seraient attribuable à une plus grande variabilité des réponses fonctionnelles de chaque individu à l'intérieur d'un groupe ou d'une activation massive et commune d'une autre région que celle attendue, sans que l'on remarque des atteintes de la performance, les différences observées seraient susceptibles de refléter un phénomène de plasticité cérébrale et non un déficit, comme ce fût le cas pour les études de Pierce (2001) et de Scherf (2010).

A priori, cette réflexion méthodologique concernant les mécanismes sous-jacents de ces différences d'activation peut sembler triviale. Cependant, la pertinence de réfléchir aux liens possibles entre les différences d'activation et la variabilité individuelle des activations à l'intérieur d'un groupe vient du fait que la simple description de ces différences d'activation en dit bien peu sur la réalité plus profonde qu'elles peuvent refléter. Les résultats de la présente étude et ceux de Scherf (2010) suggèrent que les différences d'activations observées dans les groupes autistes pourraient être expliquées par une augmentation de la variabilité individuelle des activations à l'intérieur de ce

groupe. Cette hypothèse devrait faire l'objet d'études plus spécifiques afin de déterminer la validité de ce lien de manière empirique. Advenant le cas où cette hypothèse serait vérifiée, le simple fait d'inclure des analyses de variabilité individuelle pourrait permettre de préciser les raisons fondamentales de ces différences d'activation retrouvées à l'intérieur des groupes et entre les groupes. Cela ajouterait considérablement à la qualité des études et favoriserait l'avancement des connaissances dans le domaine de la recherche fondamentale.

Implications cliniques des résultats

Les résultats de cette étude permettent essentiellement de fournir un appui empirique et neurofonctionnel au caractère hétérogène de l'autisme fréquemment relevé en clinique. Évidemment, il est entendu que d'autres recherches doivent être effectuées afin de répliquer les présents résultats et que certaines caractéristiques de cette variabilité restent à découvrir. Néanmoins, la convergence des résultats faisant état d'une organisation cérébrale atypique et possiblement unique pour chaque individu autiste permet de confirmer à l'entourage et aux différents intervenants que les personnes autistes possèdent des particularités et des besoins uniques, même s'ils possèdent certaines caractéristiques communes aux troubles du spectre de l'autisme. Ce fait fournit également des arguments en faveur du développement de méthodes d'intervention plus flexibles et personnalisées, basées sur les forces et les besoins spécifiques de chaque individu autistes.

Forces et limites de la présente étude et ouverture

L'objectif principal de cette étude visait à comparer la variabilité individuelle de l'activation fonctionnelle cérébrale entre les autistes et les non-autistes lors d'une seule

tâche impliquant les modalités visuelles et motrices, mais en distinguant toutefois les aires de traitement primaires et associatives liées à ces modalités. Cette distinction entre les aires primaires et associatives peut être considérée comme un apport majeur à la littérature concernant l'hétérogénéité de la localisation des activations fonctionnelles chez les autistes, car elle permet de la situer dans les aires typiquement plus variables (Mueller et al., 2013), mais de manière plus importante chez les autistes. Toutefois, notre tâche n'impliquait qu'un seul niveau d'engagement cognitif, modérément élevé. Considérant le fait que la variabilité individuelle de la réponse fonctionnelle augmente également en fonction du niveau cognitif demandé par la tâche (Tahmasebi et al., 2012), il serait intéressant qu'une future étude se base sur notre méthode d'analyse en ajoutant toutefois différents niveaux de cognition à sa tâche. Il serait alors possible de déterminer si la variabilité de la localisation des activations dans les aires associatives se trouve davantage augmentée chez les autistes au fur et à mesure que le niveau cognitif demandé par la tâche s'accroît. Une mesure comportementale devrait également être incluse afin de pouvoir affirmer sans équivoque que l'augmentation de la variabilité ne peut être expliquée par des différences de performance entre les groupes.

Il est important de préciser que les résultats tirés de la présente étude sont issus d'une population ayant préalablement reçu un diagnostic précis d'autisme. Tel que spécifié précédemment, le nouveau DSM-V (2013) ne fait plus de distinction clinique entre les individus autistes, Aspergers et TED non-spécifié et ce, même si les recherches scientifiques ont noté des différences majeures dans les profils cognitifs et les activations cérébrales entre ces sous-groupes. Néanmoins, il permet de préciser si la personne présente un retard ou un déficit langagier ou non, caractéristique qui permettait

auparavant de distinguer les personnes autistes des Aspergers. En retenant cette caractéristique fondamentale, le modèle TTT suggère que l'évolution vers un phénotype d'autiste présentant ou non un retard de langage résulterait d'une combinaison unique de mutations génétiques qui ciblerait différentes aires associatives selon les phénotypes observés. À la lumière des résultats concluants de la présente étude et de son appui au modèle TTT, il est donc possible d'affirmer qu'une augmentation de la variabilité de la réponse fonctionnelle serait également observable chez les personnes autistes ne présentant pas de retard de langage (Aspergers). Toutefois, comme leurs profils cognitifs diffèrent et que des différences d'activations ont déjà été observées entre ces groupes, le phénomène de surplasticité pourrait hypothétiquement cibler des aires associatives différentes de celles des autistes prototypiques. Ainsi, les futures recherches devraient se pencher sur cette hypothèse en comparant la variabilité individuelle de l'allocation fonctionnelle cérébrale et les différences d'activations entre ces deux sous-groupes et une population non-autiste. De plus, d'autres modalités devraient être étudiées afin d'enrichir notre compréhension de ce phénomène de surplasticité cérébrale observé dans les aires associatives chez les autistes et de déterminer les paramètres de cette variabilité pour les autistes présentant ou non un retard de langage.

Références du mémoire

- Abbott, L. F., & Nelson, S. B. (2000). Synaptic plasticity: taming the beast. *Nature Neuroscience*, 3, 1178-1183.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of Mental Disorders : DSM-5 (5th ed.)*. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR (4th ed.)*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- Barbeau, E. B., Soulières, I., Dawson, M., Zeffiro, T. A., & Mottron, L. (2013). The level and nature of autistic intelligence III: Inspection time. *J Abnorm Psychol*, 122(1), 295-301.
- Baudouin, S. J., Gaudias, J., Gerharz, S., Hatstatt, L., Zhou, K., Punnakkal, P., et al. (2012). Shared synaptic pathophysiology in syndromic and nonsyndromic rodent models of autism. *Science*, 338(6103), 128-132.
- Behrmann, M., Thomas, C., & Humphreys, K. (2006). Seeing it differently: visual processing in autism. *Trends Cogn Sci*, 10(6), 258-264.
- Bettelheim, B. (1969). *La Forteresse vide*. Paris: NRF Gallimard.
- Bonnel, A., McAdams, S., Smith, B., Berthiaume, C., Bertone, A., Burack, J., et al. (2010). Enhanced pure-tone pitch discrimination among persons with autism but not Asperger syndrome. *Neuropsychologia*, 48, 2465-2475.
- Chakrabarti, S., & Fombonne, E. (2005). Pervasive developmental disorders in preschool children: confirmation of high prevalence. *Am J Psychiatry*, 162(6), 1133-1141.
- Courchesne, V., Dawson, M., S. Meilleur, A-A., Poulin-Lord, M-P. & Soulières, I. (sous presse) Autistic children at high risk of being underestimated: school-based pilot study of cognitive abilities. *Research in Developmental Disorders*.
- Dakin, S. & Frith, U. (2005). Vagaries of visual perception in autism. *Neuron*, 48, 497-507.
- Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., et al. (2010). Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res*, 3, 273-279.

- Dawson, M., Soulieres, I., Gernsbacher, M. A., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*, 18(8), 657-662.
- Dinstein, I., Thomas, C., Humphreys, K., Minshew, N. J., Behrmann, M., & Heeger, D. J. (2010). Normal movement selectivity in autism. *Neuron*, 66, 461-469.
- Folstein, S. E., & Rosen-Sheidley, B. (2001). Genetics of autism: complex aetiology for a heterogeneous disorder. *Nat Rev Genet*, 2(12), 943-955.
- Fombonne, E. (2012). *Épidémiologie de l'autisme*. Encyclopédie sur le développement des jeunes enfants. Montréal : Centre d'excellence pour le développement des jeunes enfants et Réseau stratégique de connaissances sur le développement des jeunes enfants.
- Geschwind, D.H. (2009). Advances in autism. *Annu Rev Med*, 60, 367-380.
- Gillis, R. F., & Rouleau, G. A. (2011). The ongoing dissection of the genetic architecture of autistic spectrum disorder. *Mol Autism*, 2(1), 12.
- Gomes, E., Rotta, N. T., Pedroso, F. S., Sleifer, P., & Danesi, M. C. (2004). Auditory hypersensitivity in children and teenagers with autistic spectrum disorder. *Arg Neuropsiquiatr*, 62(3B), 797-801.
- Grandin, T., & Scariano, M. (1986). *Emergence Labeled Autistic*. Novato, California: Academic Therapy Publications.
- Happé, F. (1999). Autism: cognitive deficit or cognitive style? *Trends Cogn. Sci*, 3, 216-222.
- Heaton, P. (2005). Interval and contour processing in autism. *J Autism Dev Disord*, 35(6), 787-793.
- Humphreys, K., Hasson, U., Avidan, G., Minshew, N. J., & Behrmann, M. (2008). Cortical patterns of category-selective activation for faces, places and objects in adults with autism. *Autism Res*, 1, 52-63.
- Jones, C. R., Happé, F., Baird, G., Simonoff, E., Marsden, A. J., Tregay, J., et al. (2009). Auditory discrimination and auditory sensory behaviours in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, 47(13), 2850-2858.
- Jones, T. B., Bandettini, P. A., Kenworthy, L., Case, L. K., Milleville, S. C., Martin, A., et al. (2010). Sources of group differences in functional connectivity: an investigation applied to autism spectrum disorder. *Neuroimage*, 49, 401-414.

- Joseph, R. M., Keehn, B., Connolly, C., Wolfe, J. M., & Horowitz, T. S. (2009). Why is visual search superior in autism spectrum disorder? *Dev Sci*, 12, 1083–1096.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, 127, 1811–1821.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cerebral Cortex*, 17, 951–961.
- Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S. (2012). Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neurosci. Biobehav Rev*, 36, 1292–1313.
- Kaldy, Z., Kraper, C., Carter, A. S., & Blaser, E. (2011). Toddlers with autism spectrum disorder are more successful at visual search than typically developing toddlers. *Dev Sci*, 14, 980–988.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2006). Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain*, 129, 2484–2493.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Social Neuroscience*, 4, 135–152.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbance of affective contact. *Nervous Child*, 2, 217-250.
- Keehn, B., Shih, P., Brenner, L. A., Townsend, J., & Muller, R. A. (2012). Functional connectivity for an “Island of sparing” in autism spectrum disorder: An fMRI study of visual search. *Human Brain Mapping*, 34(10), 2524-2537.
- Kelleher, R. J. 3rd, & Bear, M. F. (2008). The autistic neuron: troubled translation? *Cell*, 135(3), 401-406.
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*, 24, 810–821.

- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cerebral Cortex*, 18, 289–300.
- Léveillé, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, E., Berthiaume, C., Chevrier, E., et al. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Research*, 3, 280-285.
- Mackintosh, N. J. (1998). *IQ and the Human Intelligence*. New York: Oxford University Press.
- Mason, R. A., Williams, D. L., Kana, R. K., Minshew, N.J., & Just, M.A. (2008). Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, 46, 269–280.
- Mizuno, A., Villalobos, M. E., Davies, M. M., Dahl, B. C., & Muller, R. A. (2006). Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Research*, 1104,160–174.
- Mizuno, A., Liu, Y., Williams, D. L., Keller, T. A., Minshew, N. J., & Just, M.A. (2011). The neural basis of deictic shifting in linguistic perspective-taking in high functioning autism. *Brain*, 134, 2422–243.
- Monaco, A. P., & Bailey, A. J. (2001). Autism. The search for susceptibility genes. *Lancet*, 358 Suppl, S3.
- Mostofsky, S. H., Powell, S. K., Simmonds, D. J., Goldberg, M. C., Caffo, B., & Pekar, J. J. (2009). Decreased connectivity and cerebellar activity in autism during motor task performance. *Brain*, 132, 2413–2425.
- Mottron, L., & Burack, J. (2001). Enhanced perceptual functioning in the development of autism. In J.A. Burack, T. Charman, N. Yirmiya, & P.R. Zelazo (Ed). *The development of autism: Perspectives from theory and research* (pp.131-148). Erlbaum: Mahwah, New Jersey.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulieres, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*, 36(1), 27-43.

- Mottron, L., Mineau, S., Martel, G., Bernier, C. S., Berthiaume, C., Dawson, M., et al. (2007). Lateral glances toward moving stimuli among young children with autism: Early regulation of locally oriented perception? *Dev Psychopathol*, 19(1), 23-36.
- Mottron, L., Belleville, S., Rouleau, G.A. & Collignon, O. (2014). Linking neocortical, cognitive, and genetic variability in autism with alterations of brain plasticity: The Trigger-Threshold-Target model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
- Mueller, S., Wang, D., Fox, M. D., Yeo, B. T., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., et al. (2013). Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain. *Neuron*, 77, 586-95.
- Müller, R. A., Cauich, C., Rubio, M. A., Mizuno, A. & Courchesne, E. (2004). Abnormal activity patterns in premotor cortex during sequence learning in autistic patients. *Biol Psychiatry*, 56, 323-32.
- Müller, R. A., Kleinmans, N., Kemmotsu, N., Pierce, K., & Courchesne, E. (2003). Abnormal variability and distribution of functional maps in autism: an FMRI study of visuomotor learning. *Am J Psychiatry*, 160, 1847-62.
- Müller, R. A., Shih, P., Keehn, B., Deyoe, J. R., Leyden, K. M., & Shukla, D. K. (2011). Underconnected, but how? A survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. *Cereb Cortex*, 21, 2233–2243.
- Nader, A. M., Jelenic, P., & Soulières, I. (soumis). Cognitive profile in autistic versus Asperger children : A comparison of WISC-III and WISC-IV profiles. *PLoS One*.
- Newschaffer, C.J., Croen, L.A., Daniels, J., Giarelli, E., Grether, J.K., Levy, S. E., et al. (2007). The epidemiology of autism spectrum disorders. *Annual Review of Public Health*, 28, 235–258.
- Noonan, S.K., Haist, F., & Muller, R.A. (2009). Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Research*, 1262, 48–63.
- O'Riordan, M., & Plaisted, K. (2001). Enhanced discrimination in autism. *Q J Exp Psychol A*, 54, 961–979.

- Pierce, K., Müller, R. A., Ambrose, J., Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain*, 124, 2059-2073.
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (1998). *Raven manual: Section 3. Standard progressive matrices*. Oxford, England: Oxford Psychologists Press.
- Ronemus, M., Iossifov, I., Levy, D., & Wigler, M. (2014). The role of de novo mutations in the genetics of autism spectrum disorders. *Nat Rev Genet*, 15(2), 133-141.
- Sahyoun, C. P., Belliveau, J. W., Soulieres, I., Schwartz, S., & Mody, M. (2010). Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. *Neuropsychologia*, 48(1), 86-95.
- Sahyoun, C. P., Soulieres, I., Belliveau, J. W., Mottron, L., & Mody, M. (2009). Cognitive differences in pictorial reasoning between high-functioning autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, 39(7), 1014-1023.
- Samson, F., Mottron, L., Soulière, I. & Zeffiro, T.A. (2011). Enhanced visual functioning in autism ; An ALE méta-analysis. *Human Brain Mapping*, 33(7), 1553-1581.
- Scherf, K. S., Luna, B., Minshew, N. J., & Behrmann, M. (2010). Location, Location, Location: Alterations in the Functional Topography of Face- but not Object- or Place-Related Cortex in Adolescents with Autism. *Front Hum Neurosci*, 4(26).
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., et al. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Hum Brain Mapp*, 30(12), 4082-4107.
- Tahmasebi, A. M., Davis, M. H., Wild, C. J., Rodd, J. M., Hakyemez, H., Abolmaesumi, P., et al. (2012). Is the link between anatomical structure and function equally strong at all cognitive levels of processing? *Cereb Cortex*, 22, 1593-603.
- Thai, N. J., Longe, O., & Rippon, G. (2009). Disconnected brains: what is the role of fMRI in connectivity research? *Int J Psychophysiol*, 73, 27-32.
- Wakefield, A. J., Murch, S. H., Anthony, A., Linnell, J., Casson, D. M., Malik, M. et al. (1998). Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*, 351, 637-641.

- Wang, K., Zhang, H., Ma, D., Bucan, M., Glessner, J. T., Abrahams, B. S., et al. (2009). Common genetic variants on 5p14.1 associate with autism spectrum disorders. *Nature*, 459, 528–533.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale-Third Edition: Canadian*. Toronto : Psychological Corporation ed.
- Wiggins, L. D., Robins, D. L., Adamson, L. B., Bakeman, R., & Henrich, C. C. (2012). Support for a dimensional view of autism spectrum disorders in toddlers. *J Autism Dev Disord*, 42(2),191-200.
- Yu, K. K., Cheung, C., Chua, S. E., & McAlonan, G. M. (2011). Can Asperger syndrome be distinguished from autism? An anatomic likelihood meta-analysis of MRI studies. *J Psychiatry Neurosci*, 36(6), 412-421.

ANNEXE I. Certificat d'éthique



Le 13 février 2013

Laurent Mottron, MD, Ph.D.
Clinique des CESTED
Hôpital Rivière-des-Prairies

Marie-Pier Poulin Lord
Étudiante à la maîtrise en psychologie
Université de Montréal

Objet : *Projet 12-18P : Variabilité individuelle de l'allocation fonctionnelle des régions cérébrales perceptives dans l'autisme*

Chercheur principal: Laurent Mottron MD, Ph.D.

Étudiante: Marie-Pier Poulin Lord M.Sc. (c)

Évaluation par le comité d'éthique de la recherche : APPROBATION FINALE

Madame, Docteur,

Le CÉR a pris connaissance en comité restreint des documents que vous lui avez fait parvenir en réponse aux commentaires soulevés dans sa lettre du 12 décembre 2012. La qualité des réponses et les modifications apportées sont considérées satisfaisantes.

La présente constitue l'approbation finale de votre projet, laquelle est valide pour un an à compter de la date d'approbation finale, **soit jusqu'au 13 février 2014**. À la date anniversaire, vous devrez compléter le formulaire de suivi annuel vous demandant de résumer le déroulement de l'étude afin d'obtenir un renouvellement de l'approbation éthique de ce projet. Cette approbation finale suppose également que vous vous engagez :

- à respecter la présente décision;
- à remettre au CÉR un rapport annuel faisant état de l'avancement du projet, lequel rapport est nécessaire au renouvellement de l'approbation éthique;
- à tenir une liste des sujets de recherche, pour une période maximale de douze mois suivant la fin du projet ;
- à aviser le CÉR dans les plus brefs délais de tout incident/accident en cours de projet ainsi que tout changement ou modification que vous souhaitez apporter à la recherche notamment au protocole ou au formulaire d'information et de consentement.

- à notifier au CÉR dans les meilleurs délais tout nouveau renseignement susceptible d'affecter l'intégrité ou l'éthicité du projet de recherche ou d'influer sur la décision d'un sujet de recherche quant à sa participation;
- à communiquer au CÉR toute suspension ou annulation d'autorisation relative au projet qu'aura formulée un organisme subventionnaire ou de réglementation;
- à informer le CÉR de tout problème constaté par un tiers au cours d'une activité de surveillance ou de vérification, interne ou externe, qui est susceptible de remettre en question soit l'éthicité du projet, soit la décision du CER;
- à notifier au CÉR l'interruption temporaire ou définitive du projet et remettre un rapport faisant état des motifs de cette interruption ainsi que les répercussions de celle-ci sur les sujets de recherche;
- à remettre au CÉR un rapport final faisant état des résultats de la recherche.

Vous souhaitant la meilleure des chances dans la réalisation du projet, nous vous prions d'agréer, Madame, Docteur, l'expression de nos sentiments distingués.

Élodie Petit, présidente
Comité d'éthique de la recherche
Hôpital Rivière-des-Prairies

EP/kb

ANNEXE II. Curriculum Vitae abrégé

CHEMINEMENT ACADÉMIQUE

- 2013- En cours Doctorat en Médecine
Université de Montréal, Montréal, Qc.
- 2011-2013 Maîtrise en Psychologie, Recherche (en voie d'obtention)
Université de Montréal, Montréal, Qc.
- 2008-2011 Diplôme Universitaire, Baccalauréat en Psychologie
Université Laval, Québec, Qc.

EXPÉRIENCES PROFESSIONNELLES ET EN RECHERCHE

- 2011- En cours Assistante de recherche au Laboratoire des neurosciences
cognitives des troubles envahissants du développement, Hôpital
Rivière-des-Prairies.
- 2010-2011 Assistante de recherche au Laboratoire Psychologie et Culture,
Université Laval.
- 2010-2011 Recherche Dirigée, Laboratoire Psychologie et Culture,
Université Laval.
- 2010 Stage International au Patan CBR, Kathmandu, Népal.

ACTIVITÉS PARASCOLAIRES

- 2013-2014 Intervenante bénévole pour l'organisme Anna et la Mer.
- 2012-2013 Bénévole au Centre de Service Préventif à l'Enfance.
- 2011-2012 Adjointe aux communications, Association des Étudiantes et
Étudiants en recherche sur la santé mentale.
- 2010-2011 Vice-Présidente Colloque, Entraide Universitaire Mondiale du
Canada, Université Laval.
- 2009-2011 Bénévole à l'Institut de réadaptation en déficience physique de
Québec.

PUBLICATIONS

Poulin-Lord, M-P., Barbeau, E. B., Soulières, I., Monchi, O., Doyon, J., Benali, H., & Mottron, L. (2014). Increased Topographical Variability of Task-related Activation in Perceptive and Motor Associative Regions in Adult Autistics. *Neuroimage: Clinical*, 4, 444-453.

Courchesne, V., Dawson, M., S. Meilleur, A-A., Poulin-Lord, M-P. & Soulières, I. (sous presse). Autistic children at high risk of being underestimated: school-based pilot study of cognitive abilities. *Research in Developmental Disorders*.

Boilard, A., Poulin-Lord, M-P., & Lavallée, M. (2012). La discrimination vécue chez les immigrants. *Journal sur l'identité, les relations interpersonnelles et les relations intergroupes*. Université de Montréal, Vol.5.

COMMUNICATIONS (sélection)

Poulin-Lord, M-P., Barbeau, E.B., Samson, F., Soulières, I. & Mottron, L. (2013, Mai). Is autism characterized by enhanced variability in task-related brain activation? *12th International Meeting For Autism Research*, San Sebastian, Espagne.

Poulin-Lord, M-P. (2012, Août). Variabilité individuelle de l'activité cérébrale chez les autistes, une question d'expertise? *Symposium des stagiaires de recherche de l'Hôpital Rivière-des-Prairies*, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal.

Poulin-Lord, M-P. , Barbeau, E.B. & Mottron, L. (2012, Mai). Variabilité de l'activité cérébrale en autisme, une question d'expertise? *Journée Annuelle de la recherche du Centre de Recherche Fernand-Séguin*, Hôpital Louis Hippolyte Lafontaine, Montréal.

Poulin-Lord, M-P., Barbeau, E.B., Zeffiro, T.A. & Mottron, L. (2011, Octobre). White matter integrity in High-functioning autistic adults : preliminary DTI results. *Journée Annuelle de la recherche du département de Psychiatrie*, Université de Montréal, Montréal.

BOURSES

2012 Bourse d'étude du Centre de Recherche Fernand-Séguin.

2010 Bourse de mobilité internationale, Université Laval.