

Université de Montréal

**Étude de la connectivité cérébrale dans l'autisme adulte par l'analyse de la cohérence de
l'EEG à l'éveil et en sommeil paradoxal**

par Cathy Léveillé (M.A., M.D., FRCPC)

Département de Sciences Biomédicales, Faculté de Médecine

Thèse présentée à la Faculté de Médecine en vue de l'obtention du grade de Docteur en
Sciences Biomédicales

Octobre 2016

© Cathy Léveillé, 2016

A) Résumé

L'autisme constitue un trouble neurodéveloppemental dont l'étiologie demeure inconnue. Les données en neuroimagerie des dernières années chez les autistes convergent vers l'observation d'une altération du transfert de l'information corticale entre les différentes régions du cerveau, plutôt qu'une atteinte sélective des structures cérébrales. Quelques modèles théoriques ont été postulés afin d'expliquer ces observations, sans toutefois unifier l'ensemble des observations. Les résultats de la littérature à ce sujet sont souvent hétérogènes et plusieurs disparités méthodologiques existent entre les études. Les conditions d'enregistrement variables et l'hétérogénéité des populations d'étude présentant souvent de multiples comorbidités limitent également leur comparaison. L'objectif de cette thèse était donc d'étudier la connectivité cérébrale de participants adultes avec autisme sans déficience intellectuelle, âgés entre 18 et 35 ans, par rapport à celle des participants neurotypiques, à l'aide d'un outil de mesure offrant une vision complémentaire à la neuroimagerie : la cohérence de l'électroencéphalographie (EEG). La cohérence de l'EEG est une méthode qui fournit de l'information quant à la synchronisation dans le temps entre paires de signaux électriques enregistrés à des sites néocorticaux distincts et constitue essentiellement une mesure de la connectivité fonctionnelle entre régions corticales. Dans cette thèse, nous avons exercé un contrôle rigoureux afin de s'assurer que nos résultats ne soient pas influencés par des variables confondantes et nous avons évalué nos participants durant le sommeil paradoxal (premier article) et lors de deux moments d'activation spontanés pendant lesquels le cortex est activé mais non sollicité, l'éveil calme yeux fermés, en soirée et au matin (deuxième article). Nous avons également évalué la relation entre les indices de cohérence significatifs à l'éveil dans le groupe avec autisme, en relation avec leurs symptômes cliniques aux questionnaires d'évaluation comportementale

ADI-R et ADOS-G. Plusieurs des résultats significatifs obtenus dans cette recherche se sont avérés communs aux différents moments d'activation étudiés. En effet, l'observation d'une cohérence EEG supérieure impliquant l'aire visuelle gauche durant les états d'éveil ainsi que durant le SP semblent corroborer une certaine facilitation des régions visuelles chez les autistes par rapport au groupe contrôle. La présence d'une cohérence frontale gauche diminuée chez les participants autistes par rapport aux neurotypiques concorde avec les observations anatomiques et cliniques suggérant un déficit des fonctions cognitives impliquées dans cette région. La cohérence inter-hémisphérique frontale significativement diminuée chez les autistes par rapport aux contrôles à l'éveil du matin supporte pour sa part une altération des fibres calleuses qui pourrait être modulée par les changements développementaux associés à l'âge. Finalement, des corrélations significatives impliquant le nombre de symptômes cliniques et la cohérence EEG chez les autistes pourraient suggérer que des signes d'altération de la connectivité ont un impact sur le comportement diurne et la symptomatologie autistique. L'ensemble des résultats de cette thèse a donc permis d'approfondir les connaissances scientifiques concernant les dynamiques de connectivité cérébrale dans l'autisme et supportent l'hypothèse d'une organisation cérébrale atypique, distincte des neurotypiques, tant à l'éveil qu'au sommeil.

Mots clés : autisme, connectivité corticale, cohérence EEG, polysomnographie, sommeil

B) Résumé (en anglais)

Autism is a neurodevelopmental disorder of unknown etiology. Converging neuroimaging data in the last years suggest that alteration in communication between regions within the autistic brain is governed by the cognitive functions associated with these regions rather than by their sheer physical distance. Some theoretical models were postulated to explain these observations, without unifying all of them. Results of the literature on this matter are often heterogeneous and several methodological disparities exist between the studies, moments and conditions of recording, and the heterogeneity of the populations often presenting multiple comorbidity limit their interpretation. The objective of this thesis was to compare the brain connectivity of adult participants with autism (18-35 years old) without intellectual deficiency to neurotypical participants, by means of a measurement tool offering a complementary vision to the neuroimaging: the electroencephalography (EEG) coherence. The EEG coherence is a method which evaluates the synchronization in time between pairs of electrode signals recorded at different neocortical sites and constitutes essentially a measure of the functional connectivity between cortical regions. In this thesis, we exercised a rigorous control to make sure that our results are not influenced by staggering variables and we recorded our participants during REM sleep (first paper) and during two spontaneous moments of activation while the cortex is activated but not requested, waking resting state with closed eyes, during evening and morning (second paper). We also estimated the correlation between the significant EEG coherence results observed during waking state in the autism group, with their clinical symptoms on the behavioural questionnaires ADI-R and ADOS-G. Several of the significant results obtained in this research were common to all studied moments of brain activation. Indeed, the observation of a superior EEG coherence involving the left visual area

during the waking states as well as during the REM sleep confirms a certain facilitation of the visual regions in the autistic group compared to the control group. The presence of a left frontal coherence decreased in the participants with autism compared to the neurotypicals supports anatomical and clinical observations suggesting a deficit of the cognitive functions involved in this region. The significantly decreased frontal inter-hemispheric coherence in the autistic group compared to the controls in the morning waking recording supports an alteration in the callosal fibers which could be modulated by developmental changes associated with age. Finally, significant correlations involving the number of clinical symptoms and the EEG coherence of autistic participants could suggest that alteration of connectivity has an impact on the diurnal behavior and the symptomatology. Thus the results of this thesis add to the scientific knowledge concerning the dynamics of cerebral connectivity in autism and support the hypothesis of an atypical brain organization, distinct from neurotypicals, both in the waking as in the sleep states.

Keywords: autism, brain connectivity, EEG coherence, polysomnography, sleep

Table des matières

A) Résumé.....	ii
B) Résumé (en anglais).....	iv
C) Liste des tableaux.....	viii
E) Liste des sigles et abréviations.....	x
F) Dédicace.....	xii
G) Remerciements.....	xiii
1. Contexte théorique.....	1
1.1 Nosographie des TSA.....	1
1.2 Épidémiologie des TSA.....	2
1.3 Étiologie et facteurs biologiques.....	3
1.4 Anomalies structurelles.....	4
1.5 Profil neuropsychologique des TSA.....	7
1.6 Les modèles explicatifs.....	9
1.6.1 Modèle « <i>Enhanced Perceptual Functioning</i> » (EPF).....	9
1.6.2 Modèle du désordre de la connectivité.....	10
1.6.3 L'hypothèse d'une réallocation corticale.....	12
1.7 Electroencéphalographie et cohérence.....	13
1.8 L'étude du sommeil.....	14
1.9 Études EEG à l'éveil des TSA.....	17

1.10	Études EEG en sommeil des TSA	19
1.11	Cohérence EEG et TSA	21
1.12	Corrélations entre l'EEG et le nombre de symptômes	25
2	Objectifs et hypothèses	27
3	Résumé des méthodes	29
4	Présentation de l'article 1.....	32
5	Présentation de l'article 2.....	50
6	Discussion.....	81
6.1	Cohérence EEG et aires visuelles	81
6.2	Cohérence EEG et aires frontales	87
6.3	Cohérence EEG pendant l'éveil.....	90
6.4	Aspects développementaux	93
6.5	Cohérence EEG pendant l'éveil et relation avec la symptomatologie clinique..	96
7	Conclusion	100
7.1.	Apports de la thèse et implications cliniques	101
7.2.	Limites de la thèse	103
8.	Références.....	104
9.	Annexe : critères diagnostiques du trouble autistique selon le DSM-IV-TR	121

C) Liste des tableaux

Article 1

Tableau I: REM sleep characteristics in the autism and control groups (mean \pm S.D.).....50

Tableau II: Significant MANOVA tests on EEG coherence values for clusters of electrode pairs in AUT and TYP.....51

Article 2

Tableau I: Age, gender and IQ measures (mean \pm S.D.).....72

Tableau II: Significant results of morning recording on log-transformed EEG coherence analysis.....73

D) Liste des figures

Article 1

Figure 1. Group differences in EEG coherence during REM sleep.....49

Article 2

Figure 1. EEG coherence upon evening and morning recordings, ASD vs. control participants
.....74

Figure 2. EEG coherence changes from evening to morning in ASD and control participants
.....75

E) Liste des sigles et abréviations

ADI-R	<i>Autism Diagnostic Interview-Revised</i>
ADOS-G	<i>Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic</i>
ASD	<i>Autism Spectrum Disorder</i>
AUT	<i>Autistic individuals, autistics</i>
CNS	<i>Central Nervous System</i>
DMN	<i>Default-Mode Network</i>
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition.</i>
DSM-IV-TR	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, text revised.</i>
DSM-5	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition</i>
DTI	<i>Diffusion Tensor Imaging</i>
EEG	Électroencéphalogramme, électroencéphalographie, electroencephalogram, electroencephalography
EMG	Électromyogramme, électromyographie
EOG	Électro-oculogramme, électro-oculographie
EPF	<i>Enhanced Perceptual Functioning</i>
FSIQ	<i>Full-Scale Intelligence Quotient</i>
IRM(f)	Imagerie par résonance magnétique (fonctionnelle)
IQ	<i>Intelligence quotient</i>
MANOVA	<i>Multi analysis of variance</i>
MOR	Mouvement oculaire rapide
(f)MRI	<i>(Functional) Magnetic resonance imaging</i>

QI	Quotient intellectuel
REM	<i>Rapid eye movement</i>
SA	Syndrome d'Asperger
SL	Sommeil lent
SLL	Sommeil lent léger
SLP	Sommeil lent profond
SP	Sommeil paradoxal
TED	Trouble envahissant du développement
TSA	Trouble du spectre de l'autisme, autisme
TYP	<i>Typically developed individuals</i>
WAIS	<i>Wechsler Adult Intelligence Scale</i>

F) Dédicace

À toi que je connaissais à peine, mais que j'ai voulu comprendre...

G) Remerciements

Cette thèse est le fruit d'un travail acharné échelonné sur quelques années en raison de mon ambition un peu démesurée d'avoir voulu mener à terme une spécialité de médecine, simultanément à un projet de thèse doctorale. Un trajet certainement parsemé de hauts et de bas, je me serai finalement rendue au bout du chemin ! Cet accomplissement aura été pour moi la preuve tangible qu'entourée du support et des encouragements des gens que j'aime, je peux réaliser ce que je souhaite. Sans la présence de mes parents, pour lesquels je voue une admiration sans bornes, ce projet n'aurait pas été possible. Merci à ma mère, Lucille, une femme exceptionnelle qui a choisi de consacrer sa vie à nous, ses quatre filles. Simplement à partir de cette phrase, vous comprendrez qu'il s'agit d'une femme remarquable, dévouée à sa famille, qui a toujours eu un intérêt pour le monde médical, et qui aurait certainement eu les capacités de faire ce cheminement si la vie en avait décidé autrement. Merci maman d'avoir toujours cru en mes capacités de mener à terme ce projet, parfois plus que moi-même, et d'avoir su m'offrir ces petits mots d'encouragement qui me permettaient de garder le cap et d'avancer, jusqu'à la fin. Merci à mon père Fernand, celui qui représente pour moi la rigueur incarnée au travail, un orateur hors pair que j'envie définitivement, ainsi qu'un homme exemplaire, toujours disponible pour sa famille, constamment soucieux de la rendre heureuse. Merci papa d'être ce que tu es. Je garderai toujours en mémoire notre petit voyage à Moncton et nos discussions sur le chemin du retour, un moment déterminant ayant contribué à la finalité de ce projet. Merci à toi, Nicolas, l'homme merveilleux avec qui j'ai la chance de partager ma vie. Grâce à toi, j'apprends à relativiser, à lâcher prise et à respirer. Merci de me forcer à regarder en avant. Ta présence rend mon quotidien plus léger et me permet d'entrevoir une multitude de projets futurs. Merci à mes sœurs incroyables (Nathalie, Cynthia et Vanessa), à

mes cousines qui sont également « mes sœurs » (Sandy et Judy), à mes tantes et oncles (Lili, Hélène et Roger), ainsi qu'à mes amis et tout ceux qui ont croisé mon chemin et contribué de près ou de loin à ce que je mène ce projet à terme. Cette période de ma vie a fait en sorte que je n'ai pas toujours pu être présente autant que j'aurais voulu, mais sachez que vous occupez tous et chacun une place unique dans mon cœur, et que je tâcherai de compenser dans les prochaines années pour toutes les fêtes manquées! Finalement, un merci tout spécial à Dominic qui a pu vivre avec moi les premiers moments de ce projet et qui a été la meilleure personne que j'aurais pu espérer afin de me supporter à travers ces étapes difficiles de devoir combiner un début de doctorat et de médecine. Avec toi j'ai appris à avancer malgré les embûches et à tenir bon. Merci d'avoir été à mes côtés, en dépit de mes hauts et mes bas, une partie de cette thèse te revient.

Évidemment, merci à mon directeur de thèse Roger Godbout qui aura été le chef d'orchestre de ce labeur, m'offrant un encadrement rigoureux, et un support inespéré lors des moments plus arides et épisodes de découragements, probablement typiques de l'étudiant au PhD. Merci Roger pour ces discussions toujours aussi passionnantes, ponctuées d'anecdotes et d'éléments de vulgarisation scientifique que toi seul sait faire, imageant le cerveau actif au repos comme nul autre! Merci d'avoir offert ton support inconditionnel, tant académique que psychologique, tout au long de ce cheminement. Indépendamment des diplômes, rares sont ceux qui y arrivent et qui ont le souci de le faire. Tu fais parti de ces gens exceptionnels et j'ai été choyée d'en bénéficier. Je le répète, tu demeureras un mentor dans ma vie, un modèle professionnel,

académique et personnel de ce que j'aspire un jour devenir. Un remerciement également au Dr Laurent Mottron, un autre mentor que j'ai eu la chance de côtoyer et dont la notoriété en autisme n'est plus à faire. Merci pour vos précieux commentaires tout au long de cette thèse, ainsi que pour vos judicieux conseils concernant ma carrière future.

Un remerciement particulier à l'équipe de pédiatrie du CHUS, aux Docteurs Colette Girardin et Jean-Paul Praud, qui ont cru en ce projet et en moi. Grâce à eux j'ai pu combiner sans trop d'embuches la résidence en pédiatrie et le PhD en sciences biomédicales, et finir par terminer les deux, la même année! Quel exploit!

Finalement merci à l'équipe du laboratoire du sommeil, principalement à Élyse Chevrier technicienne en électrophysiologie médicale qui a fait un travail exceptionnel pour cette thèse, ainsi qu'à monsieur Claude Berthiaume statisticien à l'hôpital Rivière-des-Prairies. Merci aux assistants de recherche, ainsi qu'à mes collègues pour avoir offert beaucoup plus qu'une oreille attentive au retour de certaines réunions ou étapes déterminantes qui me semblaient parfois insurmontables. Merci également aux participants de l'étude et à leur famille, sans qui ce projet de recherche n'aurait pu être réalisable. Merci finalement au Fond de recherche en santé pour leur support financier au long du parcours MD-PhD.

Cathy Léveillé

1. Contexte théorique

1.1. Nosographie des TSA

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA) constituent un ensemble de désordres neurodéveloppementaux de l'enfance et de l'adolescence regroupés jusqu'à récemment sous le terme « Troubles envahissants du développement » (TED). Les premières manifestations apparaissent typiquement avant l'âge de 36 mois et les symptômes persistent à l'âge adulte, avec une certaine amélioration possible, le plus souvent au plan des habiletés sociales et communicatives (Fecteau, Mottron, Berthiaume et Burack, 2003; Howlin, 2003; Piven et Palmer, 1999). Une classification par symptômes positifs et négatifs a été récemment proposée afin de décrire les symptômes des autistes (Mottron et Dawson, 2013). Les symptômes positifs réfèrent principalement aux habiletés perceptuelles et mnésiques exceptionnelles, à l'hypersensibilité aux stimuli sensoriels et aux comportements répétitifs et intérêts restreints, rares dans la population neurotypique. Les symptômes négatifs sont reliés pour leur part aux aspects sociaux et à la communication, caractérisés par l'absence des comportements et des habiletés attendues au cours du développement typique.

Le diagnostic se fait principalement à partir de l'histoire et de l'évaluation comportementale. Le DSM-IV qui était utilisé jusqu'à tout récemment (American Psychiatric Association, 1994) regroupait à l'intérieur de la catégorie nosographique TSA, le trouble autistique, le syndrome de Rett, le trouble désintégratif de l'enfance, le syndrome d'Asperger (SA) et le trouble envahissant du développement non-spécifié et une série de critères diagnostiques spécifiques permettaient alors de distinguer les différents sous-types. De récents changements effectués

avec la nouvelle version du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) proposent maintenant le regroupement de ces syndromes, à l'exception du syndrome de Rett, sous le terme générique de « Troubles du spectre de l'autisme » (TSA) (voir l'annexe). L'intérêt de regrouper ces syndromes sous un même vocable résidait principalement dans le fait qu'ils partagent entre eux des caractéristiques communes, soit les intérêts restreints, les comportements répétitifs ainsi que les difficultés touchant les habiletés sociales et communicatives. Cette nouvelle classification suggère maintenant l'évaluation de la sévérité des symptômes plutôt qu'une approche catégorielle d'un désordre spécifique (Tsai et Ghaziuddin, 2013). Dans le cadre de ce projet de thèse, l'utilisation des termes « Trouble du spectre de l'autisme » (TSA) et « autisme » sera privilégiée et des précisions seront faites pour différencier les sous-groupes lorsque justifié par la littérature abordée.

1.2 Épidémiologie des TSA

Le TSA est reconnu comme étant le deuxième désordre neurodéveloppemental le plus fréquent durant l'enfance après le retard intellectuel (Centers for Disease Control and Prevention 2009). Une revue des données épidémiologiques du TSA révèle que les estimés de prévalence en Amérique varient entre 34 et 90/10 000 avec une médiane d'environ 65,5/10 000, (Elsabbagh et al., 2012) alors qu'elle a été estimée récemment à environ 1/68 chez les enfants de huit ans, à Montréal et aux États-Unis (Centers for Disease Control and Prevention, 2014; Lazoff, Zhong, Piperni et Fombonne, 2010). On note une certaine augmentation des données d'incidence dans les dernières années, ce qui s'expliquerait par une meilleure

reconnaissance et compréhension de la problématique, des changements apportés aux critères diagnostiques ainsi que des variations méthodologiques importantes entre les études (Elsabbagh et al., 2012; Fombonne, 2005; Lenoir et al., 2009). Toutefois, il semble que la prévalence ne soit pas modifiée par des considérations géographiques, ni par des facteurs culturels, ethniques ou socio-économiques. Le ratio homme: femme varie entre 2,2 et 5,8 pour l'autisme (Elsabbagh et al., 2012). La proportion des personnes autistes avec fonctionnement intellectuel normal se situe entre 23,8 et 62,5% (Elsabbagh et al., 2012). Il existe toutefois un débat en ce qui a trait à l'évaluation du quotient intellectuel (QI) dans le TSA qui sera discuté plus loin (Barbeau, Soulieres, Dawson, Zeffiro et Mottron, 2013; Dawson, Soulieres, Gernsbacher et Mottron, 2007; Soulieres, Dawson, Gernsbacher et Mottron, 2011). Plusieurs comorbidités sont également retrouvées dans l'autisme, dont les plus fréquentes sont l'épilepsie, le plus souvent conjointe à la déficience intellectuelle (Amiet et al., 2008; Francis, Msall, Obringer et Kelley, 2013) et une diversité de désordres psychiatriques, principalement les troubles anxieux, les troubles de l'humeur et le trouble du déficit de l'attention (Joshi et al., 2010; Tuchman et Rapin, 2002), de même que des troubles de sommeil (Devnani et Hegde, 2015).

1.3 Étiologie et facteurs biologiques

L'étiologie de l'autisme est complexe et bien qu'il s'agisse d'une maladie neurologique et que plusieurs anomalies neurochimiques, neurophysiologiques et neuropathologiques aient été identifiées à ce jour, la pathogenèse exacte demeure inconnue. L'hypothèse d'hérédité

multifactorielle, suggérant l'interaction entre la transmission polygénique et des facteurs environnementaux, demeure toutefois la plus probable pour expliquer le TSA. Bien qu'on dénombre plus de 200 gènes de susceptibilité identifiés jusqu'à maintenant, les patrons de transmission et les anomalies cytogénétiques rapportés sont multiples, ne permettant pas d'établir un consensus définitif concernant le génotype détaillé des autistes (Tordjman et al., 2014). Néanmoins, on estime que les taux d'héritabilité oscillent entre 37 et 90% (Risch et al., 1999) alors que les taux de concordance entre jumeaux monozygotes varient entre 60 et 90% et de 0 à 20% pour les dizygotes (Bailey et al., 1995; Hallmayer et al., 2011; Tordjman et al., 2014). L'intérêt grandissant des dernières années portant sur les expositions environnementales prénatales à des virus ou des toxines, les mécanismes de neuro-immunité maternelle ou fœtale, les carences ou surcharges nutritionnelles, pourraient permettre de mieux comprendre certains facteurs environnementaux possiblement associés au TSA (Currenti, 2010; Estes et McAllister, 2015; Goldani, Downs, Widjaja, Lawton et Hendren, 2014). Comme c'est aussi le cas pour d'autres conditions cliniques actuellement, l'étude de l'épigénétique semble également offrir un modèle théorique intéressant permettant de mieux comprendre l'autisme. Certes, ces avenues de recherches sont prometteuses, mais demeurent encore au stade exploratoire et requerront d'avantages d'appuis formels avant d'être reconnus.

1.4 Anomalies structurelles

Plusieurs anomalies structurelles ont été rapportées dans l'autisme à ce jour, mais il ne semble pas y avoir de neuropathologie univoque identifiée. En période postnatale immédiate, le

volume cérébral des autistes serait normal, mais subirait une croissance rapide dans les premières années de vie jusqu'à l'âge de 2 à 4 ans, où les enfants autistes présenteraient un plus grand volume du cerveau que les neurotypiques (Courchesne, Redcay et Kennedy, 2004). Ainsi, une augmentation volumétrique touchant plus sélectivement la matière blanche que la matière grise surviendrait durant l'enfance chez les autistes par rapport aux contrôles, disproportion qui ne serait plus objectivable à l'adolescence et l'âge adulte (Amaral, Schumann et Nordahl, 2008). Par la suite, la trajectoire neurodéveloppementale des différentes régions du cerveau serait également altérée, touchant plus sélectivement les lobes frontaux et temporaux, sollicités dans les habiletés de communication sociale et traitement émotionnel de haut niveau, par rapport aux régions postérieures comme les aires visuelles, impliquées dans les fonctions de bas niveau, et qui seraient relativement préservées (Courchesne et Pierce, 2005; Huttenlocher, 2002).

À l'âge adulte, d'autres marqueurs d'anomalies structurelles de la matière blanche sont identifiés de façon plus consistante dans l'autisme. Parmi celles-ci mentionnons l'amincissement du corps calleux et des fibres calleuses associées qui servent d'intermédiaire dans la communication interhémisphérique entre les aires corticales responsables de traitements cognitifs de haut niveau (Alexander et al., 2007; Egaas, Courchesne et Saitoh, 1995; Hardan, Minshew et Keshavan, 2000; Manes et al., 1999; Piven, Arndt, Bailey et Andreasen, 1996; Piven, Bailey, Ranson et Arndt, 1997; Vidal et al., 2006). Un taux de déclin prématuré et accéléré de la taille du cerveau de l'adolescence au milieu de l'âge adulte est

également observé (Courchesne, Campbell et Solso, 2011). De même, des anomalies régionales de la matière blanche sont souvent relevées dans les zones frontales, temporales et pariétales, bien qu'aucun patron d'asymétrie constant ou spécifique aux autistes n'ait pu être établi à ce jour (Amaral et al., 2008).

Les données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) sur le cervelet suggèrent une augmentation de son volume par rapport au groupe témoin (Minshew, Turner et Goldstein, 2005) de même qu'une hypoplasie du vermis (Courchesne et al., 1994; Hardan, Minshew, Harenski et Keshavan, 2001; Kaufmann et al., 2003; Piven et al., 1997). Le système limbique, et plus spécifiquement l'amygdale, fait également partie des anomalies macroscopiques identifiées, avec un volume augmenté durant l'enfance ainsi qu'une désorganisation neuronale par rapport aux neurotypiques (voir Amaral, 2008, pour une revue).

Quelques études effectuées sur des cerveaux en post mortem semblent pour leur part révéler une dysgénésie corticale s'observant principalement par un épaissement cortical, une forte densité neuronale, un patron laminaire irrégulier ainsi qu'une augmentation du nombre de neurones dans la matière blanche (Bailey et al., 1998). Finalement, l'intérêt plus récent porté à la structure des minicolonnes du néocortex a permis de révéler que le cortex des autistes présentait une anomalie du nombre et de la structure des minicolonnes (Casanova et Trippe, 2009). Les données les plus consistantes dans la littérature actuellement, semblent suggérer une réduction de l'espace entre les minicolonnes combinés à une augmentation de la densité

neuronale principalement retrouvés dans le cortex préfrontal dorsolatéral (Amaral et al., 2008; Casanova et Trippe, 2009). Ces différences neuroanatomiques pourraient avoir un impact sur la connectivité, entre autres avec les régions plus éloignées (Belmonte et al., 2004; Casanova et al., 2006; Horwitz, Rumsey, Grady et Rapoport, 1988; Just, Cherkassky, Keller et Minshew, 2004). Des mécanismes neuroinflammatoires impliquant l'activation de cellules gliales, ainsi que des perturbations touchant la neurogénèse, la migration et l'apoptose cellulaire ont été évoqués comme étant à l'origine de ces anomalies touchant plus spécifiquement les régions frontales en début de développement (Courchesne et Pierce, 2005).

1.5 Profil neuropsychologique des TSA

Les données disponibles dans la littérature estiment à environ 38% la proportion des autistes présentant une déficience intellectuelle (Centers for Disease Control and Prevention, 2014). Certains auteurs remettent toutefois en question ces données, puisque plusieurs des faiblesses observées à l'évaluation du fonctionnement intellectuel (QI) pourraient être dépendantes de l'outil de mesure, les échelles standards du QI de Wechsler, étant donné que ces déficits ne sont plus objectivables lorsque des épreuves alternatives d'intelligence fluide sont utilisées, comme les Matrices Progressive de Raven. Ceci pourrait donc suggérer que plusieurs études utilisant uniquement les échelles standards du QI de Wechsler sous-estiment fréquemment l'intelligence des participants avec autisme (Barbeau et al., 2013; Dawson et al., 2007; Soulieres et al., 2011). Par ailleurs, bien que le profil intellectuel obtenu aux échelles du QI de Wechsler (Wechsler, 1997) ne semble pas homogène à l'intérieur du spectre de l'autisme, un écart favorisant l'échelle du QI de performance est souvent observé par rapport au QI verbal

(Charman et al., 2011), en plus d'un pic d'habiletés touchant le sous-test des blocs, et des difficultés au sous-test de compréhension (Dawson et al., 2007; Koyama, Kamio, Inada et Kurita, 2009; Nader, Courchesne, Dawson et Soulieres, 2014). Parmi les autres altérations cognitives relevées dans le TSA comparativement aux neurotypiques, mentionnons la présence de difficultés en mémoire de travail, principalement dans la modalité spatiale (Barendse et al., 2013) ainsi que des difficultés d'amorçage attentionnel (priming) et sur le plan des fonctions exécutives (Narzisi, Muratori, Calderoni, Fabbro et Urgesi, 2013). Les autistes présenteraient également des différences significatives dans le traitement perceptuel par rapport aux neurotypiques. Sur le plan visuel par exemple, ceux-ci privilégieraient un traitement local de l'information amenant certains pics d'habiletés entre autres aux épreuves des blocs et des figures enchevêtrées (Caron, Mottron, Berthiaume et Dawson, 2006; Dawson et al., 2007; Jolliffe et Baron-Cohen, 1997), alors que des difficultés significatives seraient relevées dans le traitement de l'information complexe, sollicité par exemple dans le traitement de stimuli visuels complexes par rapport à un groupe contrôle (Bertone, Mottron, Jelenic et Faubert, 2005). La perception émotionnelle serait également altérée chez les autistes par rapport aux contrôles (Lozier, Vanmeter et Marsh, 2014; Uljarevic et Hamilton, 2013) tout comme le traitement et la reconnaissance des visages (Weigelt, Koldewyn et Kanwisher, 2012).

1.6 Les modèles explicatifs

La présence d'altérations sociales, langagières et comportementales dans l'autisme suggère une atteinte fonctionnelle distribuée entre des systèmes neuronaux complexes. Plusieurs modèles théoriques ont été formulés jusqu'à maintenant en vue d'intégrer les observations rapportées à ce jour dans l'autisme, et celles prédominantes actuellement dans la littérature seront discutées dans le cadre de cette thèse.

1.6.1 Modèle « Enhanced Perceptual Functioning » (EPF)

Il est bien établi dans la littérature scientifique que les TSA présentent des habiletés supérieures aux neurotypiques lors d'une diversité d'épreuves perceptuelles tel que mentionné précédemment (sous-test des blocs de l'échelle de fonctionnement intellectuel WAIS, test des figures enchevêtrées, discrimination et recherche visuelle, etc.). Le modèle EPF de Mottron, Dawson, Soulieres, Hubert et Burack (2006) découlant de ces observations, propose huit principes généraux en vue d'expliquer l'endophénotype perceptuel propre aux autistes. Ainsi, parmi les principes discutés, l'équipe de Mottron et al. (2006) propose que les autistes privilégient un traitement de l'information unique et différent des neurotypiques qui semble corrélérer avec un surfonctionnement des régions cérébrales dédiées à ces fonctions. Selon ce principe, les autistes favoriseraient un traitement perceptuel local plutôt que global lors d'épreuves sollicitant le traitement visuel ou auditif, et leur performance deviendrait alors inversement corrélée au gradient de complexité neuronal (voir Mottron et al., 2006, pour une revue). Ce principe permettrait d'expliquer la dichotomie observée entre des tâches de

discrimination visuelle de premier et de second ordre qui, en augmentant en complexité, requièrent un traitement visuo-perceptuel intégrant davantage de régions corticales et de mécanismes neuronaux (Bertone et Faubert, 2006; Bertone, Mottron, Jelenic et Faubert, 2003). Un autre des principes du modèle EPF propose que les autistes manifestent très précocement un mode d'analyse visuelle particulier, par exemple par leur vision latérale des objets, qui pourrait constituer un moyen d'optimiser leur traitement perceptuel en tentant de réguler l'excès d'information filtrée. Toujours selon le modèle EPF, les processus cognitifs de haut-niveau pourraient être optionnels chez les autistes plutôt que systématiques comme chez les neurotypiques, lors de la réalisation d'épreuves plus complexes. Le modèle propose finalement que le système perceptuel atypique des autistes où prédomine le traitement perceptuel primaire, pourrait être à l'origine des habiletés spéciales de type « savants », qui sont retrouvés dans certains sous-groupes de cette population clinique (Mottron et al., 2006).

1.6.2 Modèle du désordre de la connectivité

Depuis quelques années, les données en neuroimagerie chez les autistes convergent vers l'observation d'une altération du transfert de l'information corticale entre les différentes régions du cerveau plutôt qu'une atteinte sélective des structures cérébrales. De ce constat s'inspire le modèle de désordre de la connectivité cérébrale dans l'autisme, à l'origine proposé par Courchesne et Pierce (2005) à partir d'études développementales. Ces auteurs ont en effet observé que les autistes présentaient une surconnectivité locale intéressant les régions frontales principalement, et une connectivité diminuée impliquant le lobe frontal et les sites

distants (Courchesne et Pierce, 2005). Le modèle de désordre de la connectivité initialement proposé était inspiré des données provenant de l'IRM fonctionnelle (Carper et Courchesne, 2005; Courchesne et al., 2001; Pierce, Haist, Sedaghat et Courchesne, 2004), de la tomographie par émission de positrons (Horwitz et al., 1988) ainsi que des études post mortem (Vargas, Nascimbene, Krishnan, Zimmerman et Pardo, 2005). Par la suite, celui-ci a été bonifié par des données de neuroimagerie fonctionnelle, entre autres par l'équipe de Just (2004, 2007) qui a observé que le cerveau des autistes se caractérisait principalement par une connectivité réduite lors de différentes tâches cognitives, ce qui suggérait un degré d'intégration limité, tant au niveau neuronal que cognitif. Plus récemment, d'autres études sont venues renforcer l'hypothèse d'une altération de la connectivité dans l'autisme en révélant également la présence de patrons d'activité atypiques touchant d'autres réseaux de la matière blanche (Alexander et al., 2007; Barnea-Goraly et al., 2004; Keller, Kana et Just, 2007), les connexions sous-corticales (Cerliani et al., 2015; Di Martino et al., 2011; Mizuno, Villalobos, Davies, Dahl et Muller, 2006) ainsi que celles avec la matière grise (Ecker et al., 2013). À la lumière de ces données plus récentes, le modèle initialement proposé par Courchesne et Pierce (2005) s'est transformé, laissant place à l'hypothèse d'un patron de communication cérébrale complexe propre à l'autisme où domine des réseaux locaux dédiés au traitement cognitif dans une modalité spécifique (par exemple détection de mots/lettres, discrimination des textures ou des tonalités), contrastant avec un fonctionnement plus altéré lors de tâches sollicitant des domaines ou aires cognitives multiples (par exemple en mémoire de travail ou lors du traitement de la syntaxe) (voir Wass, 2011; Vissers, Cohen et Geurts, 2012; Kana, Uddin, Kenet, Chugani et Muller, 2014 pour une revue complète). La plupart des

études évaluant la connectivité des autistes ont cependant été effectuées lors d'épreuves cognitives.

1.6.3 L'hypothèse d'une réallocation corticale

Plusieurs études suggèrent une localisation ectopique des régions cérébrales dédiées à certaines fonctions cognitives spécifiques dans l'autisme. Ce principe s'apparente à l'hypothèse d'une réallocation des ressources corticales, similaire à ce qui peut être observé par exemple dans les phénomènes de plasticité cérébrale entre modalités auditive et visuelle chez l'aveugle. Le concept de réallocation corticale a été initialement proposé par Waterhouse (1988) pour expliquer la présence de talents spéciaux chez les autistes et rejoint ce rationnel. Selon Waterhouse (1988), le tissu cérébral pourrait ne pas être complètement «adapté à la fonction» dans l'autisme, où une organisation tissulaire unique des systèmes de traitement visuel et auditif est observée. En effet, la littérature scientifique des dernières années regorge de preuves à l'effet que le modèle de réallocation corticale pourrait s'appliquer au fonctionnement cognitif des autistes, où des réseaux locaux en plus de présenter une topographie cérébrale modifiée, semblent hyperspécialisés et adaptés à des tâches cérébrales spécifiques au détriment d'autres tâches plus générales.

1.7 Électroencéphalographie et cohérence

L'électroencéphalographie (EEG) représente un moyen simple, fiable et non-invasif d'analyser l'activité du cerveau. Il permet de mesurer l'activité neuronale avec une grande précision temporelle et peut être utilisé lors de différents états de vigilance, à l'éveil ou en sommeil. L'analyse de la cohérence des signaux EEG est une méthode qui fournit de l'information quant à la synchronisation dans le temps entre paires de signaux électriques enregistrés à des sites néocorticaux distincts (Nunez et al., 1997; Shaw, 1981). La cohérence EEG constitue essentiellement une mesure de la connectivité fonctionnelle entre des régions corticales qui se compare à une analyse corrélacionnelle (Guevara et Corsi-Cabrera, 1996) et qui est calculée à l'aide de transformations mathématiques appliquées aux enregistrements EEG. Elle est spécifique à la fréquence et relativement indépendante de l'amplitude et de la phase (Thatcher, Krause et Hrybyk, 1986; Tucker, Roth et Bair, 1986). Ainsi, deux signaux seront dits cohérents si la relation entre la phase de chacun demeure stable dans le temps (Srinivasan, Winter, Ding et Nunez, 2007). Les valeurs de la cohérence peuvent varier entre 0 et 100% (ou 0 et 1), où l'absence de relation linéaire entre les signaux correspond à la valeur zéro et la concordance parfaite à 100%. Une forte cohérence reflète une synchronicité neuronale élevée ou une moins grande différenciation fonctionnelle de l'organisation cérébrale. À l'opposé, une faible cohérence démontre plutôt une certaine indépendance neuronale ou une forte différenciation fonctionnelle entre les réseaux (Murias, Webb, Greenson et Dawson, 2007; O'Connor et Shaw, 1978; Shaw, 1981). Alors que l'analyse spectrale semble principalement refléter l'activité des neurones provenant de la matière grise, (Buchmann et al., 2011; Feinberg, 1982; Tarokh et Carskadon, 2010), la cohérence semble

pour sa part résulter principalement de la connectivité entre les fibres de matière blanche (Thatcher, Biver, McAlaster, Camacho et Salazar, 1998).

1.8 L'étude du sommeil

L'analyse du sommeil contribue à déterminer les substrats et les mécanismes directement impliqués dans le fonctionnement cognitif alors que le cerveau est à l'abri des stimuli externes et relativement isolé de son environnement. Le sommeil implique la succession de 5 stades différents, soit 4 stades de sommeil lent (SL), dont les stades 1-2 sont qualifiés de sommeil lent léger (SLL) et les stades 3-4 de sommeil lent profond (SLP), et un stade de sommeil paradoxal (SP) avec les mouvements oculaires rapides. Un épisode de sommeil nocturne débute par la succession des stades de SL, pour ensuite laisser place au SP après environ 70 à 110 minutes. Ce cycle SL-SP d'environ 90 minutes se répète de façon continue durant toute la nuit, mais à chaque cycle il y a de moins en moins de SLP, alors que la durée des périodes en SP devient de plus en plus longue, avec la progression de la nuit. La succession des stades de sommeil peut être interrompue à tout moment pour laisser place à un sommeil léger ou à des micro-éveils dont le sujet n'a pas nécessairement conscience.

Les enregistrements polysomnographiques regroupent en général trois paramètres distincts: l'enregistrement des ondes cérébrales (EEG), l'électro-oculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG). L'analyse quantifiée de l'EEG permet de transformer les données brutes d'EEG à l'aide d'algorithmes mathématiques afin d'obtenir le signal étudié

sous la forme des cinq bandes de fréquences usuelles : delta (1,5-3,5 Hz), thêta (3,5-7,5 Hz) alpha (7,5-12,5 Hz), bêta (12,5-30 Hz) et gamma (30-70 Hz) (Steriade, Gloor, Llinas, Lopes de Silva et Mesulam, 1990). Au repos les yeux ouverts, on observe typiquement un tracé où domine l'activité bêta, alors que les ondes alpha, surtout prédominantes en occipital, apparaissent avec la fermeture des yeux et l'état de somnolence. L'approfondissement du sommeil s'accompagne progressivement d'un isolement du cerveau par rapport à son environnement, en raison d'une hyperpolarisation des cellules thalamo-corticales (Siegel, 2005a), qui se traduit par des patrons d'activités typiques à l'EEG (stade 2 thêta et moins de 20% de delta ; SLP entre 20 et 100% de delta ; SP tracé EEG désynchronisé semblable au stade 1 ou à l'éveil alors que le sujet est profondément endormi). L'EEG révèle également une activité rapide de bas voltage de type bêta principalement, et on décèle la présence caractéristique des mouvements oculaires rapides à l'EOG, combinés à une atonie à l'EMG.

Le sommeil implique l'activation spontanée de divers systèmes neurobiologiques qui sont soit sélectivement activés en sommeil, ou également manifestes à l'éveil (Brown, Basheer, McKenna, Strecker et McCarley, 2012). De façon générale, l'EEG origine principalement de l'activité oscillatoire des neurones localisés dans le thalamus, le cortex et des boucles d'interactions réciproques entre ces réseaux, le tronc cérébral, le diencephale et le télencéphale basal. L'état d'éveil est maintenu grâce aux influx excitateurs, surtout cholinergiques et glutaminergiques vers le cortex et le thalamus, par le biais de deux voies distinctes : les voies dorsale et ventrale. La voie dorsale se connecte aux neurones thalamiques et sert de relais ou

de modulation de l'information sensorielle entre le tronc cérébral et le reste du cerveau (projections thalamocorticales glutaminergiques). La voie ventrale connecte pour sa part les neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur au cerveau antéro-basal, d'où originent ensuite les connexions ascendantes vers le cortex. Les neurones sérotoninergiques du noyau du raphé et noradrénergiques du locus coeruleus déchargent continuellement à l'éveil et projettent vers le cortex. L'apparition du sommeil est médiée par les inputs hyperpolarisants GABAergiques et adénosinergiques en provenance de l'hypothalamus et agissant sur les cellules thalamiques, corticales ainsi que sur la formation réticulée ascendante en vue d'isoler progressivement le cortex de son environnement. Durant le SP, les systèmes thalamocorticaux reprennent leur activité, mais via une trajectoire alternative, où certains neurones du télencéphale basal et du tronc cérébral excitent le cortex tandis que d'autres inhibent les neurones inhibiteurs GABAergiques du thalamus, permettant ainsi une désinhibition de la boucle thalamocorticale. De plus, la sérotonine et la noradrénaline sont silencieuses en SP. Enfin, des cellules cholinergiques spécifiques au SP sont activées (cellules « SP-on ») alors qu'elles sont silencieuses en SL et à l'éveil (cellules « SP-off ») (Siegel, 2005b),

Conséquemment, l'activation EEG en SP devient quasi-totalement endogène, puisque les stimuli externes ne peuvent plus se rendre au cortex. Ceci revient à dire que le SP constitue un stade de sommeil pendant lequel le cortex est relativement déafférenté du monde extérieur alors que l'état d'activation et d'excitabilité corticale est comparable à ce que l'on retrouve à l'état d'éveil (Steriade, 2000).

1.9 Études EEG à l'éveil des TSA

Il existe quelques études publiées dans la littérature scientifique qui ont procédé à l'analyse spectrale de l'EEG à l'état de repos ou dans des conditions d'enregistrement non-associées à une tâche cognitive chez des participants autistes. Parmi les premières études effectuées chez les enfants, plusieurs études rapportent une activité supérieure chez les participants autistes comparativement aux neurotypiques, dans différentes régions et bandes d'activité. Par exemple, Ogawa et al. (1982) rapportent une activité alpha supérieure chez les autistes en frontal comparativement aux neurotypiques tandis que Cantor, Thatcher, Hrybyk et Kaye (1986) observent une augmentation prédominante en frontotemporal pour l'activité delta. Toujours chez les enfants, Coben, Clarke, Hudspeth et Barry (2008) observent pour leur part un patron d'activité mixte démontrant un excès de thêta et de bêta dans les régions de la ligne médiane et postérieures, de même qu'une diminution du delta touchant les régions frontales chez les autistes par rapport aux neurotypiques.

Chez les adultes, des différences significatives témoignant d'une activité EEG différente des contrôles a également été mises en lumière par l'équipe de Murias et al. (2007) auprès d'un échantillon clinique de 18 participants autistes. Cette équipe a observé plus d'activité relative thêta (3–6 Hz) en frontal/préfrontal et bêta-1 (13-17 Hz) en occipital/pariétal, de même que moins d'activité alpha (9-10 Hz) en frontal/préfrontal et occipito-pariétal. S'intéressant à la question de l'activation cérébrale des autistes touchant plus spécifiquement la région temporo-occipitale, Daoust, Limoges, Bolduc, Mottron et Godbout (2004) ont pour leur part observé

une différence à l'EEG d'éveil dépendante du moment d'enregistrement chez une cohorte d'adultes autistes, sans déficience intellectuelle ni aucune autre comorbidité. En effet, en comparaison aux participants neurotypiques, les autistes de cette étude présentaient significativement plus d'activité thêta en préfrontal gauche à l'éveil du soir alors que ces résultats n'étaient pas retrouvés à l'EEG d'éveil du matin. Tentant d'unifier les données de la littérature, l'équipe de Wang et al. (2013) a récemment proposé que la puissance spectrale des autistes étaient significativement augmentée pour les bandes de fréquences se situant aux extrêmes du spectre (delta, theta, beta, gamma) alors qu'elle était plutôt diminuée pour la bande d'activité alpha, se situant au milieu (Wang et al., 2013).

En neuroimagerie, l'évaluation du « réseau par défaut » (*Default-Mode Network* : DMN) offre une alternative intéressante dans l'évaluation de la connectivité cérébrale pendant que le participant est éveillé et alerte, mais sans être impliqué dans une tâche dirigée ou sollicitant activement son attention, comme le faisait la plupart des études antérieures en connectivité (Broyd et al., 2009; Greicius, Supekar, Menon et Dougherty, 2009). Cette méthode permet d'évaluer les structures du DMN alors que le cerveau est relativement passif et désactivé, et offre donc une fenêtre sur son fonctionnement relativement autonome. Les principales régions impliquées dans le DMN sont le cortex cingulé postérieur, le cortex préfrontal médian et le cortex pariétal médian, latéral et inférieur (Broyd et al., 2009; Raichle et al., 2001). À ce jour quelques études ont évalué le DMN auprès de cohortes d'autistes, et bien que les structures activées soient les mêmes que chez les neurotypiques, il semble que leur réseau soit moins

étendu et que leur connectivité soit significativement diminuée comparativement aux neurotypiques (Assaf et al., 2010; Cherkassky, Kana, Keller et Just, 2006; Kennedy, Redcay et Courchesne, 2006; Weng et al., 2010). Plus récemment toutefois, de nouvelles études semblent suggérer un patron plus complexe combinant des zones d'hypo et d'hyperactivation du DMN, chez des cohortes d'enfants et d'adolescents avec un TSA (Lynch et al., 2013; Monk et al., 2009; Rudie et Dapretto, 2013; Washington et al., 2013). Ces données renforcent donc l'hypothèse d'une connectivité cérébrale atypique chez les autistes et un parcours développemental des réseaux cérébraux divergeant de la population avec un développement typique.

1.10 Études EEG en sommeil des TSA

En 1976, Tanguay et al. discutaient déjà de la différence marquante entre l'organisation EEG du sommeil d'enfants autistes en comparaison aux neurotypiques. Dans cette étude, l'équipe rapportait une diminution du ratio de SP par rapport au sommeil total, et proposait que les enfants autistes présentaient une immaturité de leur architecture du sommeil. Segawa et Nomura (1992) observaient également une altération spécifique du SP chez les enfants avec autisme comparativement au groupe contrôle, et plus récemment, l'équipe d'Elia et al. (2000) notait la présence d'un patron neurophysiologique de sommeil distinguant les autistes de ceux avec un syndrome X-Fragile ou un retard mental. Dans cette dernière étude, les paramètres mesurant la latence et le temps de sommeil total étaient typiquement diminués chez les

autistes, tout comme la latence au premier SP et le pourcentage de stade 1 comparativement aux autres groupes de comparaison.

Des études effectuées récemment par notre laboratoire de recherche ont utilisé l'analyse quantifiée de l'EEG afin d'évaluer le sommeil de la population avec autisme en comparaison à des participants contrôles. D'abord, s'intéressant à une cohorte de 10 sujets avec un syndrome d'Asperger, Godbout et al (2000) ont observé des difficultés à initier et maintenir le sommeil, une diminution du nombre de fuseaux de sommeil, un appauvrissement du SLP ainsi qu'une perturbation du SP comparativement aux participants contrôles. L'équipe a conclu à une altération des systèmes de contrôle du sommeil chez cette population clinique, compatible avec l'hypothèse d'hypersérotoninémie. Plus récemment, Limoges, Mottron, Bolduc, Berthiaume et Godbout (2005) ont comparé une cohorte d'adultes avec autisme de haut niveau à des participants contrôles à partir de mesures subjectives et objectives du sommeil. Les données électrophysiologiques obtenues dans cette étude ont révélé une augmentation de la latence au sommeil, des éveils nocturnes plus fréquents, une diminution de l'efficacité de sommeil, davantage de SLL et moins de SLP, ainsi qu'une diminution du nombre de fuseaux de sommeil et de mouvements oculaires rapides (MOR). Ces résultats supportent donc l'hypothèse d'une organisation atypique des réseaux neuronaux responsables de la micro et de la macro-architecture du sommeil. L'analyse spectrale de l'EEG en SP semble également distinguer les autistes des neurotypiques tel que révélé par l'étude de Daoust et al. (2004) qui a montré que les autistes avaient moins d'activité bêta que les contrôles dans les régions

visuelles corticales pariéto-occipitales. Puisque l'activité bêta est reconnue pour représenter l'activation des réseaux neuronaux impliqués dans le contrôle du SP (Merica et Blois, 1997), les données de cette étude suggèrent que l'aire cérébrale responsable de la vision fonctionne de façon atypique au cours du SP chez les autistes par rapport aux contrôles. Pour toutes ces études, les participants autistes présentaient un fonctionnement intellectuel dans la normale, et aucune épilepsie ou comorbidité n'étaient notées, ce qui n'est pas le cas de la plupart des études précédemment cités (i.e. aucune mention de ces variables pour plusieurs d'entre elles), suggérant un contrôle méthodologique moins rigoureux pouvant interférer avec les données et expliquer la disparité des résultats.

1.11 Cohérence EEG et TSA

Il existe très peu de littérature scientifique portant spécifiquement sur l'analyse de cohérence EEG chez les autistes et toutes sont à l'éveil. Les devis de recherche de ces études sont souvent très variables, limitant les comparaisons entre elles. En analysant les études publiées à ce jour, on constate également la présence d'une très grande hétérogénéité, tant au plan de la sélection de l'échantillon clinique et des critères d'inclusion/exclusion, que dans le choix des conditions d'enregistrement, des sites d'enregistrements, des bandes de fréquences choisies ainsi que des analyses statistiques privilégiées. Conséquemment, les résultats rapportés dans la littérature sont épars, et ne nous permettent pas d'établir un profil défini de la cohérence de l'EEG chez les autistes, bien que de grands principes puissent en être dégagés.

Parmi les pionniers des études en cohérence portant chez les enfants avec autisme figure tout d'abord l'équipe de Cantor et al. (1986) qui a comparé la cohérence EEG à l'éveil d'enfants autistes avec retard intellectuel ($QI < 64$) à celle de trois groupes de comparaison. Ces groupes étaient constitués d'enfants appariés pour l'âge chronologique, l'âge mental et l'âge chronologique mais avec déficience intellectuelle. Les résultats obtenus ont révélé plus de cohérence chez les enfants autistes comparativement aux trois groupes de comparaison dans plusieurs régions intra-hémisphériques : frontal et pariéto-central gauche ainsi que centro-pariétal et pariéto-occipital droit. Les auteurs ont aussi observé plus de cohérence inter-hémisphérique chez les autistes comparativement aux trois groupes témoins en beta, et plus d'alpha comparativement aux enfants du groupe neurotypique. Les auteurs ont conclu que l'EEG des enfants autistes s'apparentait à celui des enfants plus jeunes appariés pour l'âge mental, supportant l'hypothèse d'un retard de maturation cérébrale et un manque de différenciation cérébrale dans l'autisme. Plus récemment, Coben et al. (2008) se sont aussi intéressés à la cohérence EEG d'une cohorte d'enfants autistes, mais en analysant leurs résultats de cohérence différemment des autres études, soit sur la base de regroupement d'électrodes se basant sur la distance courtes, moyennes et longues distances inter-électrodes. Dans cette étude, les auteurs ont observé une cohérence intra-hémisphérique diminuée dans les bandes delta et thêta chez les autistes par rapport aux contrôles pour les distances inter-électrodes courtes-moyennes et longues. Les autistes présentaient également une cohérence inter-hémisphérique diminuée comparativement aux neurotypiques dans diverses régions : frontale (delta et thêta), temporale (delta, thêta) et centro-pariéto-occipitale (delta, thêta, beta). L'équipe concluait alors à la présence d'un patron global de sous-connectivité dans l'autisme,

ainsi qu'à une intégration dysfonctionnelle entre les régions antérieures et postérieures. Toutefois, mentionnons qu'aucun critère d'exclusion ni présence ou absence de comorbidité concernant le groupe avec autisme n'était mentionné dans cette étude, ni le moment d'enregistrement, ce qui peut certainement avoir influencé les résultats de cohérence obtenus.

L'équipe de Duffy et Als (2012) a pour sa part utilisé l'analyse par composantes principales afin de déterminer si le profil de cohérence EEG permettait de distinguer les participants autistes des neurotypiques. Cette étude d'envergure évaluait les patrons de cohérence à l'éveil d'un groupe de 463 enfants autistes par rapport à des participants contrôles, mais sur l'ensemble du spectre et en regroupant les sites néocorticaux à partir de distances inter-électrodes. Les résultats obtenus ont révélé que les autistes se caractérisaient principalement par une faible cohérence affectant les courtes distances inter-électrodes (70% des facteurs analysés), combiné à quelques augmentations de la cohérence touchant les longues distances (30% des facteurs analysés) comparés aux neurotypiques. La faible cohérence entre les électrodes à courtes distances était surtout observée dans les régions temporo-frontales gauches, et pourrait, selon les auteurs, s'associer à une altération de la connectivité du faisceau arqué, expliquant les difficultés de communication des autistes. L'augmentation de la cohérence entre les sites longues distances touchant surtout les aires frontales, pourrait pour sa part être la conséquence d'un élagage neuronal dysfonctionnel en bas âge, ou une tentative compensatoire de l'organisation cérébrale visant à pallier à un dysfonctionnement des réseaux neuronaux locaux selon l'équipe (Duffy et Als, 2012). Mentionnons toutefois certaines

limitations significatives dans cette étude pouvant affecter la robustesse des données, par le fait qu'il s'agissait tout d'abord d'un sous-groupe hétérogène de participants ayant reçu un diagnostic de trouble envahissant du développement non-spécifié ainsi que par l'absence d'un contrôle de variables confondantes potentielles tel que le fonctionnement intellectuel des participants autistes, non précisé dans l'étude. Finalement, toujours auprès de cohortes d'enfants, Sheikhani, Behnam, Mohammadi, Noroozian et Mohammadi (2012) ont observé pour leur part une augmentation de la connectivité entre les lobes temporaux et les autres régions cérébrales à l'éveil les yeux fermés dans un petit échantillon de 6 enfants autistes comparés à 11 participants contrôles pour l'activité gamma. Les auteurs concluent que ces résultats supportent la présence d'une connectivité atypique au repos chez les autistes. Dans cette étude également, les auteurs ne font ni mention du moment d'enregistrement, de la présence d'épilepsie ou de possibles comorbidités, qui peuvent sans aucun doute influencer les résultats obtenus.

Chez les adultes avec autisme, les études de cohérence de l'EEG sont également très limitées. Tout d'abord, Murias et al. (2007) ont effectué une étude similaire à celle de Coben et al. (2008) chez l'enfant, visant à évaluer la cohérence EEG à l'éveil les yeux fermés. Leurs résultats ont montré que les autistes présentent une cohérence EEG plus élevée que les contrôles en frontal et temporal gauche pour l'activité thêta (3-6 Hz), et une cohérence plus faible entre les zones frontales, de même qu'entre les régions frontales et les sites distants, pour l'activité alpha lent (8-10 Hz). Ces différences entre les groupes supportent l'hypothèse

d'altération de la connectivité corticale chez les autistes en éveil calme, où le lobe frontal des autistes serait peu connecté avec le reste du cortex et où d'autres régions cérébrales telles que les lobes frontaux et temporaux gauches présenteraient une augmentation de la connectivité locale. S'intéressant pour leur part plus spécifiquement à la cohérence dans la bande d'activité delta chez des participants avec autisme, Barttfeld et al. (2011) ont observé davantage de cohérence en fronto-latéral et moins en fronto-occipital dans leur population clinique par rapport aux neurotypiques. Encore une fois, autant pour l'étude de Murias et al. (2007) que pour celle de Barttfeld et al. (2011) les méthodologies scientifiques ne précisent pas le moment d'enregistrement et certains participants autistes de la première étude prenaient régulièrement des médicaments psychotropes.

1.12 Corrélations entre l'EEG et le nombre de symptômes

Quelques études ont tenté d'établir la relation entre la connectivité cérébrale des autistes et leurs symptômes cliniques tels que mesurés par les échelles couramment utilisées en autisme l'ADI-R et l'ADOS-G. Les premières données à ce sujet proviennent de l'imagerie fonctionnelle et ont été effectuées auprès de cohortes d'adultes avec autisme. Les auteurs ont principalement observé des corrélations positives entre la connectivité du cortex préfrontal et la sous-échelle de fonctionnement social de l'ADI-R (Di Martino et al., 2009; Kennedy et al., 2006). Par la suite, l'équipe de Khan et al. (2013) a subdivisé son échantillon d'adolescents avec autisme en fonction du nombre élevé ou faible de symptômes à l'échelle ADOS-G et a observé que le groupe avec le plus de symptômes clinique présentaient la plus forte

connectivité dans les zones cérébrales postérieures, tandis que celui avec le moins de symptômes avaient une connectivité diminuée en temporo-occipital et frontal gauche. Weng et al. (2010) ont pour leur part observé des corrélations significatives entre les symptômes cliniques mesurés aux sous-échelles de l'ADI-R et la connectivité cérébrale des structures impliquées dans le DMN, suggérant que leur cohorte d'adolescents autistes présentant moins de connectivité étaient ceux avec plus de difficultés sociales, de comportements répétitifs et d'intérêts restreints. Finalement, utilisant une mesure de l'activité EEG comparable à la cohérence, l'équipe de Barttfeld et al. (2011) a démontré que la représentation topographique de l'activité EEG de leur cohorte d'adultes autistes corrélait significativement avec le score clinique obtenu au questionnaire ADOS-G. Les auteurs proposaient qu'une augmentation de la connectivité locale et une diminution de la connectivité longue-distances pourraient être associées à la sévérité du diagnostic clinique. Mentionnons toutefois que pour l'ensemble des études s'étant intéressé jusqu'à maintenant à la relation entre les questionnaires cliniques et la mesure de la connectivité, les analyses statistiques étaient effectuées à posteriori, permettant de soulever des hypothèses exploratoires intéressantes, mais limitant la portée des résultats.

2 Objectifs et hypothèses

Cette thèse porte sur l'analyse de la cohérence EEG chez une cohorte d'adultes avec autisme, à deux moments pendant lesquels le cortex est activé mais non sollicité, soit l'éveil calme et le SP. Plusieurs contrôles seront effectués dans cette étude afin de pallier aux écueils des recherches effectuées en cohérence EEG à ce jour auprès de cette population. Ainsi, nous utiliserons des critères diagnostics fiables et reconnus actuellement par les experts en autisme, chez une population ayant un fonctionnement intellectuel normal et exempte de comorbidité neurologique et psychiatrique. Nous ferons usage d'une méthodologie rigoureuse contrôlant pour le moment de l'enregistrement et nous respecterons les standards internationaux d'enregistrements EEG, privilégierons l'utilisation d'un montage d'électrodes complet et l'analyse de l'ensemble des bandes de fréquence universellement reconnues. Nos analyses statistiques seront effectuées de façon hiérarchisée sous la supervision d'un statisticien de notre centre de recherche afin d'assurer la robustesse de nos résultats, d'optimiser la puissance statistique de nos données et d'assurer une interprétation conforme aux résultats obtenus.

Nos hypothèses de recherche se définissent comme suit :

H1 : les autistes présenteront un indice de cohérence plus élevé que les neurotypiques dans les zones cérébrales impliquées dans le traitement perceptuel visuel (région occipitale) et moins de cohérence dans les zones frontales;

H2 : la cohérence EEG sera également diminuée en inter-hémisphériques dans le groupe avec autisme comparé à celui composé de neurotypiques;

H3 : ces différences entre les groupes seront présentes à l'éveil du soir ainsi qu'en SP mais pas l'éveil du matin;

H4 : la cohérence EEG des autistes sera corrélée au nombre de symptômes cliniques du diagnostic clinique, tel que mesuré par les questionnaires d'évaluation comportementale ADI-R et ADOS-G.

3 Résumé des méthodes

Nous avons recruté 20 participants adultes avec autisme âgés entre 18 et 35 ans, ainsi que 20 participants contrôles, ce qui correspond aux standards de taille d'échantillon usuel pour ce type d'étude. De ceux-ci, trois participants avec autisme ont été exclus des analyses en SP en raison d'enregistrements nocturnes défectueux ou incomplets. Le groupe de participants avec autisme a été recruté via le Centre d'excellence en troubles envahissants du développement de l'Université de Montréal (CETEDUM) situé à l'hôpital Rivière-des-Prairies, sous la supervision du Dr Laurent Mottron, psychiatre responsable de la clinique. Bien que les nouveaux critères du DSM-5 aient maintenant remplacé ceux du DSM-IV-TR, ces derniers ont été utilisés dans le cadre de cette thèse, puisque l'étude avait été entamée avant la parution du DSM-5. Les critères diagnostiques mettant l'accent sur une symptomatologie à trois axes, soit les altérations des interactions et de la communication, les aspects restreints, stéréotypés et répétitifs des comportements intérêts et activités, ont ainsi été conservés (American Psychiatric Association, 2003). L'évaluation diagnostique a été complétée à l'aide des outils universels usuels ADI-R et ADOS-G (Lord et al., 2000; Lord, Rutter et Le Couteur, 1994) et a été effectué par le Dr Mottron.

Des données démographiques ont été recueillies pour chacun des participants, en plus d'une évaluation du fonctionnement intellectuel effectuée par une équipe habilitée de neuropsychologues. Les diagnostics d'inclusion pour l'étude étaient ceux d'autisme ou de syndrome d'Asperger, considérant le fait que ces derniers comportent plusieurs similarités diagnostiques et biologiques, et que notre étude avait débutée avant les changements

nosographiques du DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013). Les critères d'exclusion incluait la présence d'un autre désordre à l'axe I du DSM-IV, une histoire de problème psychiatrique ou neurologique personnel ou familial au 1^{er} degré, un fonctionnement intellectuel <85 ou la prise de médication et autres substances altérant le fonctionnement du système nerveux central (caféine, alcool). Pour la partie sommeil, les restrictions usuelles ont été imposées dans l'étude, c'est-à-dire l'absence d'un trouble de sommeil, de travail nocturne ou de sieste diurne. Le groupe de comparaison apparié pour l'âge chronologique, le genre, la dominance manuelle ainsi que le fonctionnement intellectuel a été recruté par le biais d'annonces distribuées dans la communauté. Les mêmes critères d'exclusion que pour le groupe clinique ont été respectés et validés à l'aide d'un questionnaire sur l'histoire médicale pour chacun des participants. Les données des participants recrutés pour le premier article ont également été utilisées pour le deuxième, tant pour les autistes que les neurotypiques.

Les enregistrements polysomnographiques ont été effectués à notre laboratoire sous la supervision du Dr Roger Godbout, chercheur spécialiste en sommeil et avec l'aide d'une technicienne en électrophysiologie médicale, durant deux nuits consécutives, la première servant de nuit d'adaptation. Les participants ont rempli un agenda d'éveil-sommeil durant 14 jours précédant les nuits en laboratoire. L'enregistrement EEG a été effectué à l'aide du matériel standard (polygraphe Neurodata 15 équipé d'amplificateurs 12A5), à l'aide d'un montage comprenant 22 électrodes avec référence conjointe aux lobes d'oreille, et une résistance série de 10 k Ω permettant d'équilibrer les impédances. Quinze époques de 4

secondes chacune exempte d'artéfact ont été sélectionnées pour chaque moment d'étude (total 60 s) : éveil soir, SP et éveil matin. Le logiciel Harmonies v6.0a (Stellate, Montréal, Québec, Canada) a été utilisé et des transformations de Fourier ont été appliquées avec une résolution de 0,25 Hz et une fenêtre de lissage cosinusoïdale. L'amplitude a ensuite été extraite pour cinq bandes de fréquence séparées, delta (0,75–3,75 Hz), thêta (4,00–7,75 Hz), alpha (8,00–12,75 Hz), sigma (12,00–14,00 Hz), bêta (13,00–20,25 Hz), puis sur le spectre total (0,75-20,25 Hz). Par la suite, la formule de cohérence a été appliquée aux données, ainsi qu'une transformation logarithmique afin d'obtenir des résultats finaux comprenant 51 paires d'électrodes intra-hémisphériques et 10 paires interhémisphériques.

Les analyses statistiques ont permis de comparer nos groupes à chaque moment (éveil soir, SP et éveil matin) avec un seuil de signification établi à 0,05. Notre devis statistiques était hiérarchisé, ciblant préalablement des régions corticales spécifiques en fonction de nos hypothèses de recherche, et ce en vue de limiter les comparaisons et d'optimiser la puissance statistique. Des analyses multivariées et des tests-t ont été effectués afin de comparer les facteurs moments et groupes, ainsi que des corrélations entre les scores obtenus aux échelles des symptômes cliniques avec les valeurs de cohérence significatives pour les participants autistes. Ces analyses ont été effectuées sous la supervision de monsieur Claude Berthiaume, statisticien du Centre de recherche de l'Hôpital Rivière-des-Prairies.

4 Présentation de l'article 1

Enhanced Connectivity Between Visual Cortex and Other Regions of the Brain in Autism: A
REM Sleep EEG Coherence Study

Cathy Léveillé, Elise B. Barbeau, Christianne Bolduc, Élyse Limoges, Claude Berthiaume,
Élyse Chevrier, Laurent Mottron, and Roger Godbout

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

From the Sleep Laboratory & Clinic, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal, Québec, Canada

(C.L., C.B., É.L., É.C., R.G.); Centre de recherche Fernand-Seguin, Hôpital Rivière-des-

Prairies, Montréal, Québec, Canada (C.L., B.B., C.B., É.L., C.B., L.M., R.G.); Autism Center
of Excellence, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal, Québec, Canada (E.B.B., L.M.);

Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada (L.M., R.G.)

Address for correspondence and reprints: Roger Godbout, Sleep Laboratory & Clinic,

Neurodevelopmental Disorders Program, Hôpital Rivière-des-Prairies, 7070 boul. Perras,

Montréal (Québec), Canada H1E 1A4. E-mail: roger.godbout@umontreal.ca

Grant sponsor: Canadian Institutes of Health Research, Fonds de la recherche en santé du
Québec.

Received January 24, 2010; accepted for publication June 25, 2010

Published online 17 August 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

DOI: 10.1002/aur.155 & 2010 International Society for Autism Research, Wiley Periodicals,
Inc.

Functional interregional neural coupling was measured as EEG coherence during REM sleep, a state of endogenous cortical activation, in 9 adult autistic individuals (21.1 ± 4.0 years) and 13 typically developed controls (21.5 ± 4.3 years) monitored for two consecutive nights in a sleep laboratory. Spectral analysis was performed on 60 s of artefact-free EEG samples distributed equally throughout the first four REM sleep periods of the second night. EEG coherence was calculated for six frequency bands (delta, theta, alpha, sigma, beta, and total spectrum) using a 22-electrode montage. The magnitude of coherence function was computed for intra- and interhemispheric pairs of recording sites. Results were compared by Multivariate Analysis of Variance (MANOVA). Each time the autistic group showed a greater EEG coherence than the controls; it involved intrahemispheric communication among the left visual cortex (O1) and other regions either close to or distant from the occipital cortex. In contrast, lower coherence values involved frontal electrodes in the right hemisphere. No significant differences between groups were found for interhemispheric EEG coherence. These results show that the analysis of EEG coherence during REM sleep can disclose patterns of cortical connectivity that can be reduced or increased in adults with autism compared to typically developed individuals, depending of the cortical areas studied. Superior coherence involving visual perceptual areas in autism is consistent with an enhanced role of perception in autistic brain organization.

Keywords: autism; occipital cortex; REM sleep EEG; EEG coherence; visual perception; neural coupling

Introduction

Autism is a neurodevelopmental behavioral phenotype characterized by atypical anatomical connectivity and decreased functional synchrony between brain regions. One of the most consensual findings in autism is volume reduction or microstructural atypicalities in the corpus callosum (Alexander et al., 2007). At the intrahemispheric level, Courchesne and Pierce (2005) systematized results from anatomical, functional, and post-mortem studies by proposing a ‘‘distance rule,’’ i.e. increased short-distance connections and diminished long-distance connections in autism. In a related direction, Just, Cherkassky, Keller, Kana, and Minshew (2007) elaborated a cortical underconnectivity model of autism based on inferior fronto-posterior activity synchrony, interpreted by magnetic resonance imaging (MRI) functional connectivity studies. At the cognitive level, the two previous models are considered consistent with a dissociation in autism between impairments in some (but not all) high-order tasks (e.g. verbal problem-solving) versus intact or enhanced visuo-spatial, perceptual tasks (e.g. block design).

These two models, however, do not account for all available information regarding anatomical and functional neural connectivity in autism. Indeed, Rafelson, McCleery, Hubbard, and Nelson (2008) reviewed 18 studies and reported that 12 of them supported the notion of long-distance underconnectivity in autism, but four showed the reverse and two were inconclusive. Concerning short-distance (local) networks, only one study of four made a case for underconnectivity, two found the opposite, and one gave negative results. Moreover, at the cognitive level, autistics (AUT) display strengths in complex reasoning and novel problem

solving on Raven's Progressive Matrices, the paradigmatic measure of fluid intelligence (Dawson, Soulieres, Gernsbacher, & Mottron, 2007; Soulieres et al., 2009).

An alternative account for reduced physical connectivity as well as for atypical synchrony in functional MRI studies would be that communication between regions within the autistic brain is governed by the cognitive functions associated with these regions rather than by their sheer physical distance. As proposed by the enhanced perceptual functioning (EPF) model (Mottron, Dawson, Soulieres, Hubert, & Burack, 2006), one of the main differences between autistic and non-autistic cognition is the overfunctioning of processes and brain regions typically involved in perceptual functions. Compared to typically developed individuals (TYP), AUT display more activation of primary and associative visual areas together with less activity in the prefrontal area, but no underconnectivity at the level of occipital areas, while performing at typical levels in working memory (Koshino et al., 2005) and reasoning tasks (Gaffrey et al., 2007; Kana, Keller, Cherkassky, Minshew, & Just, 2006).

The present study investigates the hypothesis that AUT should present higher EEG coherence between brain regions typically involved in perceptual functions, instead of overall diminished long-distance coherence. Intra- and interhemispheric EEG coherence were measured in AUT and typically developed individuals during REM sleep. This vigilance state was selected because it features a spontaneous, endogenous activation of the CNS at a time during which access of external stimuli to the cortex is almost completely inhibited (Steriade, McCormick,

& Sejnowski, 1993). Thus, REM sleep is an ideal context to assess the organization of neural networks, such as the thalamo-cortical loop upon which EEG generation is based. Moreover, REM sleep is associated with activation of the visual system. REM sleep, therefore, constitutes an optimal state to test one aspect of the EPF model by monitoring the activity of the visual system without external inputs.

Methods and Materials

Participants

The participants included nine autistic individuals (AUT: 21.1±4.0 years) and 13 typically developed individuals (TYP: 21.5±4.3 years) similar in age, gender, and Performance IQ (group averages: AUT = 107.5, TYP = 113.3; Global IQ: AUT = 101.3, TYP = 115.7). All the participants gave their informed consent to participate in the study, and the experimental protocol was approved by the Ethics Committee of Hôpital Rivière-des-Prairies. Autistic participants were diagnosed by a trained clinician (LM) with standardized instruments (ADOS-G and ADI-R; Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994; Lord et al., 2000). Exclusion criteria for all participants were a history of sleep disorders and a personal or familial (first-degree) history of psychiatric or neurological disorders. A regular sleep–wake schedule was kept for 14 days before coming to the laboratory. Napping and taking CNS-active medications, including alcohol and caffeine, were not allowed on recording days.

EEG Recording and Analysis

All the participants were recorded for two consecutive nights with a 22-electrode montage according to standard methods (American Electroencephalographic Society, 1994) (Fig. 1). Recordings were derived from a Grass Neurodata Model 15 polygraph equipped with 12A5 amplifiers. EEG electrodes were referenced to linked earlobes (A11A2) with a serial 10-k Ω resistor for impedance equilibrium purposes. Fifteen 4-s artefact-free epochs were selected during tonic (ocular quiescent) REM sleep and pooled (total: 60 s). Using a dedicated software (Harmonie s v6.0a, Stellate, Montréal, Québec, Canada), EEG samples were Fast Fourier Transformed with a resolution of 0.25 Hz and cosine window smoothing. Power amplitude was extracted for delta (0.75–3.75 Hz), theta (4.00–7.75 Hz), alpha (8.00–12.75 Hz), sigma (12.00–14.00 Hz), beta (13.00–20.25 Hz), and total spectrum (0.75–20.25 Hz). EEG coherence measured the linear relationship between pairs of neocortical regions in multi-channel EEG recordings (Nunez et al., 1997; Shaw, 1981), with values ranging between 0 and 100% (0%: random relation, 100%: linear of power/phase relation). The magnitude of coherence was calculated for 51 intrahemispheric and 10 interhemispheric pairs of recording sites.

----- Insert figure 1 about here -----

REM sleep characteristics in AUT and TYP were compared with t-tests for independent samples with a significance criterion set at 0.05.

Statistical analyses of EEG coherence were conducted to identify group differences (AUT versus TYP) with a significance criterion set at 0.05, on log-transformed EEG data (Pivik et

al., 1993). The main analysis included hypothesis-driven comparisons focusing on coherence values obtained from electrode pairs located in targeted brain regions: frontal areas (FP1-F3, FP1-F7, F3-F7, FP2-F4, FP2-F8, F4-F8), a frontal electrode coupled to a distant one (FP1-T7, FP1-P7, Fp1-O1, FP2-T8, FP2-P8, Fp2-O2), pairs of electrodes located in the visual areas (P3-O1, P7-O1, P3-P7, P4-O2, P8-O2, P4-P8), pairs of electrodes coupling occipital areas with more anterior locations (C3-O1, F3-O1, F7-O1, FP1-O1, C4-O2, F4-O2, F8-O2, FP2-O2), and interhemispheric homologous locations (FP1-FP2, F3-F4, F7-F8, C3-C4, T7-T8, CP5-CP6, TP7-TP8, P3-P4, P7-P8, O1-O2, FZ-PZ). For each of those sets of electrode pairs, an omnibus MANOVA is applied to test the null hypothesis. Whenever the result of the omnibus test is statistically significant, univariate F tests are applied on each electrode pairs to further identify the source of the difference.

General exploratory analyses were conducted on a set of electrode pairs not involving the most anterior and posterior regions (F3-C3, C3-P3, F3-P3, F7-T7, F7-P7, T7-C3, T7-CP5, T7-CP5, T7-TP7, TP7-CP5, CP5-C3, TP7-C3, F4-C4, C4-P4, F4-P4, F8-T8, F8-P8, T8-C4, T8-CP6, T8-CP6, T8-TP8, TP8-CP6, CP6-C4, TP8-C4). This statistical strategy permitted a limited number of statistical tests, thus avoiding multiple comparison procedures that result in less statistical power. Also, because of the small sample sizes, all univariate results have been compared to those of a Mann–Whitney nonparametric test.

-----Insert table 1 about here -----

Results

As shown in Table I, no significant differences were obtained between groups on REM sleep parameters. Table II displays significant MANOVA tests on EEG coherence values for clusters of electrode pairs in AUT and typically developing individuals (TYP). Analyses of intrahemispheric coherence values showed that electrode pairs displaying higher EEG coherence always involved an electrode located in the left primary visual area (O1) of the autistic group, one pair being a short-distance combination and the other representing a long-distance one. Only one pair of electrodes revealed significantly lower EEG coherence value for the autistic group compared to the controls and it was located in the right frontal area. Significant differences were obtained in theta and delta frequencies only. There were no significant effects for interhemispheric (homogenous left–right hemisphere locations). Figure 1 summarizes significant results and trends.

-----Insert table 2 about here -----

Discussion

This is the first study to analyze intra- and interhemispheric EEG coherence outside of the wake state, i.e., during REM sleep, in a group of autistic adults. Despite a relatively small number of participants, significant under- and overconnectivity differences between autistic and control participants were selectively observed between intrahemispheric regions.

Although significant results were selectively found in slow EEG frequencies (delta and theta), it may be premature to separately interpret the specificity of each of these frequency band findings at this point. The main study result that will be discussed is rather based on functional interregional neural coupling as such, i.e. the higher level of intrahemispheric coherence involving the occipital area we found in the short- and long-distance range, as well as lower coherence between nonvisual, more anterior recording sites.

Increased intrahemispheric EEG coherence in a resting state such as REM sleep, a condition during which the access of external stimuli to the cortex is almost completely inhibited while the CNS is spontaneously, endogenously activated (Steriade et al., 1993), could reflect a high potential for information processing and sharing (Petsche, 1988) between visual (O1, O2) and long-range areas. As such, superior intrahemispheric EEG coherence is not a completely new observation in autism. Indeed, Cantor, Thatcher, Hrybyk, and Kaye (1986) investigated EEG coherence using a 19-electrode montage in autistic children during the wake state, with eyes open, and found that they generally displayed higher intrahemispheric coherence values in the parieto-occipital and central-parietal regions compared to an age- matched group of typically developed children and a group of intellectually disabled participants. More recently, Coben, Clarke, Hudspeth, and Barry (2008) studied EEG coherence in a group of autistic children and found conflicting results. One of their results was a decreased delta and theta intrahemispheric coherence in AUT for both short to medium and longer inter-electrode distances. Because analyses were pooled on the basis of inter-electrode distances instead of being specifically

grouped on the basis of scalp localization, only limited comparisons can be done with our results. Moreover, the authors did not specify the time of day EEG recordings were performed, a methodological control that has been shown to be significant (Daoust, Limoges, Bolduc, Mottron, & Godbout, 2004). Finally, autistic participants in Coben et al. (2008) were diagnosed on the basis of DSM-IV criteria, which possibly result in a broader phenotype than that resulting from the application of stringent ADI and ADOS criteria.

The only significant lower connectivity measure for the autistic group in the present study was located in a pair of right hemisphere frontal electrodes (F4-F8). Murias, Webb, Greenon, and Dawson (2007) also found the frontal area to be a sensitive region for wake EEG coherence differences in 18 autistic male adults and 18 controls during the wake state with eyes closed, but lower and higher frontal coherence values were both found, depending on the EEG frequency range analyzed (theta and alpha, respectively).

The present findings are the first to show systematic differences in EEG coherence involving brain functions related to the visual system. Together with higher activation of the occipital cortex described in multiple fMRI investigations, our results provide physiological support for an enhanced role of perceptual areas in autistic cognition, as proposed by the EPF model (Mottron et al., 2006). A greater role of perceptual processes in autism for tasks that are not necessarily of strictly perceptual nature is supported by several studies that have observed a reduced frontal activity associated with greater occipital activity (Gaffrey et al., 2007; Kana et

al., 2006; Koshino et al., 2005; Soulieres et al., 2009). Both series of significant EEG coherence differences documented in the present study are lateralized: increased coherence in the left hemisphere and decreased coherence in the right hemisphere of AUT compared to controls. The interpretation for differences in lateralization in autism is twofold. First, AUT could have overall less lateralized functions than non-AUT (Bailey, Braeutigam, Jousmaki, & Swithenby, 2005; Koshino et al., 2005; McPartland, Dawson, Webb, Panagiotides, & Carver, 2004). Second, the major lateralized function in humans, language, displays a developmental delay and modified functioning in AUT. For example, diminished leftward asymmetry of language areas was observed in autism (Gage et al., 2009; Herbert et al., 2005). An increased EEG coherence in AUT compared to neurotypicals might therefore reflect the laterality specificities of those two populations, leading to selective hemispheric differences. In other words, coherence differences would be more pronounced in the left hemisphere due an overall less lateralized allocation of function in the autism group. Consistent with this interpretation, Dawson, Klinger, Panagiotides, Lewy, and Castelloe (1995), using spectral activity to study brain activation of autistic children during an alert baseline condition, found reduced EEG power in the frontal and temporal region predominantly in the left hemisphere.

The data of the present study challenges the “distance rule” proposed by Courchesne and Pierce (2005) as well as the proposition of Just et al. (2007) according to which fronto-posterior connectivity suffers from an overall reduction in autism. Indeed, we found that primary visual areas maintain increased EEG coherence with extrastriate areas through short-

range as well as long-range connections including with frontal areas, thus reflecting an overconnectivity based on functions rather than physical distance. The only case of decreased EEG coherence was within the right frontal region. It is noteworthy that our protocol differed from that of Just et al. (2007) in that we measured endogenous, not task related, spontaneous activity using REM sleep EEG activity.

In conclusion, we found that atypical cerebral functional connectivity in autism does not follow a homogenous distribution pattern, but rather a function-specific pattern, with the occipital areas being overconnected to other regions. These results underscore the importance to investigate enhanced functioning that exist in a subset of neurocognitive functions in autism, in addition to the mainstream, deficit-oriented approach.

Acknowledgments

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, No.81898, Studies of Sleep, EEG, and Cognitive Performance in Autism) to R. Godbout and L. Mottron, a studentship from the Fonds de la recherche en santé du Québec (FRSQ) to C. Léveillé, studentships from the CIHR to E.B. Barbeau, C. Bolduc and É. Limoges, and a research scholarship from the FRSQ to L. Mottron. The authors want to thank the participants for their invaluable contribution to this project.

References

- Alexander, A.L., Lee, J.E., Lazar, M., BoudosLazar, R., Dubray, M.B., et al. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, 34, 61–73.
- American Electroencephalographic Society. (1994). American Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature.
- Bailey, A.J., Braeutigam, S., Jousmaki, V., & Swithenby, S.J. (2005). Abnormal activation of face processing systems at early and intermediate latency in individuals with autism spectrum disorder: A magnetoencephalographic study. *The European Journal of Neuroscience*, 21, 2575–2585.
- Cantor, D.S., Thatcher, R.W., Hrybyk, M., & Kaye, H. (1986). Computerized EEG analyses of autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 16, 169–187.
- Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Current Opinion in Neurobiology*, 15, 225–230.
- Coben, R., Clarke, A.R., Hudspeth, W., & Barry, R.J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clinical Neurophysiology*, 119, 1002–1009.
- Daoust, A. M., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L., & Godbout, R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clinical Neurophysiology*, 115, 1368–1373.
- Dawson, G., Klinger, L.G., Panagiotides, H., Lewy, A., & Castelloe, P. (1995). Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 23, 569–583.
- Dawson, M., Soulieres, I., Gernsbacher, M.A., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychological Science*, 18, 657–662.
- Gaffrey, M.S., Kleinham, N.M., Haist, F., Akshoomoff, N., Campbell, A., et al. (2007). Atypical (corrected) participation of visual cortex during word processing in autism: An fMRI study of semantic decision. *Neuropsychologia*, 45, 1672–1684.
- Gage, N.M., Juranek, J., Filipek, P.A., Osann, K., Flodman, P., et al. (2009). Rightward hemispheric asymmetries in auditory language cortex in children with autistic disorder: An MRI investigation. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 1, 205–214.
- Herbert, M.R., Ziegler, D.A., Deutsch, C.K., O'Brien, L.M., Kennedy, D.N., et al. (2005). Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: A nested whole-brain analysis. *Brain*, 128, 213–226.

- 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.
- 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.
- 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.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview—Revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 24, 659–685.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, Jr., E.H., Leventhal, B.L., et al. (2000). The autism diagnostic observation schedule generic: A standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 30, 205–223.
- McPartland, J., Dawson, G., Webb, S.J., Panagiotides H., & Carver, L.J. (2004). Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 45, 1235–1245.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: An update, and eight principles of autistic perception. *Journal of Autism Developmental Disorders*, 36, 27–43.
- Murias, M., Webb, S.J., Greenberg, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biological Psychiatry*, 62, 270–273.
- Nunez, P.L., Srinivasan, R., Westdorp, A.F., Wijesinghe, R.S., Tucker, D.M., et al. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 103, 499–515.
- Petsche, H. (1988). Sex differences in the ongoing EEG: Probability mapping at rest and during cognitive tasks. In: G. Pfurtscheller & F. Lopes da Silva, editors. *Functional brain imaging*. Toronto, Bern, Stuttgart: Hans Huber Publishers, pp 161–169.
- Pivik, R.T., Broughton, R.J., Coppola, R., Davidson, R.J., Fox, N., & Nuwer, M.R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30, 547–558.

Rafelson, W., McCleery, J., Hubbard, E., & Nelson, C. (2008). Neural connectivity in autism: A review of the neuroimaging data. Poster session presented at the 7th Annual International Meeting for Autism Research, May 15–17, London, UK.

Shaw, J.C. (1981). An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis. *Journal of Medical Engineering and Technology*, 5, 279–288.

Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E.B., Sahyoun, C.P., et al. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Human Brain Mapping*, 30, 4082–4107.

Steriade, M., McCormick, D.A., & Sejnowski, T.J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262, 679–685.

Figure 1

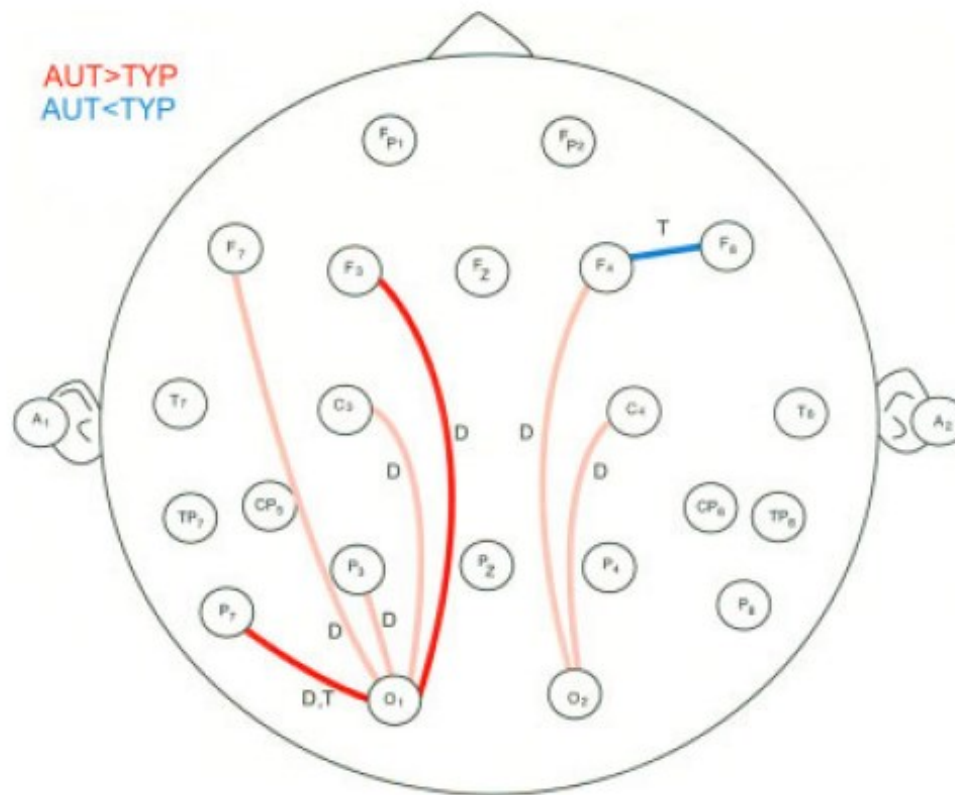


Figure 1. Group differences in EEG coherence during REM sleep.

The solid lines connecting electrode sites indicate significant increases (red lines) and decreases (blue lines) in coherence for autistics (AUT) compared to typically developed participants (TYP). Solid lines represent significant results ($P < 0.05$); pink lines represent P values between 0.05 and 0.1. All results shown are in the delta and theta ranges (see Table I).

The full montage includes Fz, Pz, Fp1, F3, F7, C3, T7, CP5, TP7, P3, P7, O1, Fp2, F4, F8, C4, T8, CP6, TP8, P4, P8, and O2 (see Methods). AUT, autistics; TYP, typically developed individuals.

Table I. REM sleep characteristics in the autism and control groups (mean \pm SD)

	Autistics	Controls	<i>P</i> *
REM sleep latency (min)	72.1 \pm 17.1	70.5 \pm 18.4	n.s.
REM sleep periods (<i>n</i>)	4.6 \pm 0.9	4.9 \pm 0.6	n.s.
REM sleep duration (min)	111.8 \pm 35.3	98.7 \pm 18.1	n.s.

**t*-tests for independent samples.

Table II. Significant MANOVA tests on EEG coherence values for clusters of electrode pairs in AUT and TYP

Frequency	<i>F</i> Omnibus test	df _H	df _E	<i>P</i>	Pairs of electrode	<i>P</i>	Mean coherence AUT	Mean coherence TYP
Delta OL	5.38	3	14	0.011**	P3-O1	0.073*	1.85	1.74
					P7-O1	0.024**	1.88	1.82
					P3-P7	0.196	1.84	1.76
Theta OL	3.66	3	14	0.039*	P3-O1	0.144	1.84	1.69
					P7-O1	0.031**	1.89	1.83
					P3-P7	0.261	1.83	1.70
Delta ODL	4.53	4	13	0.016**	C3-O1	0.065*	1.53	1.17
					F3-O1	0.005**	1.10	0.71
					F7-O1	0.081*	0.83	0.42
					FP1-O1	0.468	0.83	0.67
Theta FR	3.63	3	17	0.034**	FP2-F4	0.262	1.85	1.87
					FP2-F8	0.906	1.86	1.86
					F4-F8	0.003**	1.83	1.88
Delta ODR	2.40	4	15	0.096*	C4-O2	0.069	1.42	1.22
					F4-O2	0.038	0.99	0.69
					F8-O2	0.345	0.75	0.57
					FP2-O2	0.590	0.75	0.62

$P < 0.05$; (*) $0.05 < P < 0.1$; (**).

OL, occipital left; ODL, occipital to distant left; FR: frontal right; ODR, occipital to distant right; AUT, autistics; TYP, typically developing individuals.

5 Présentation de l'article 2

Wake EEG coherence before and after a night of sleep in neurotypical and high-functioning autistic young adults: sleep-dependent and independent facilitation and dysfacilitation of brain connectivity.

Cathy Léveillé,^{1,2} Laurent Mottron,^{2,3,4} Roger Godbout.^{1,2,4*}

¹ Sleep Laboratory & Clinic, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

² Centre de recherche, Hôpital Rivière-des-Prairies and Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal (Québec) Canada

³ Autism Center of Excellence, Hôpital Rivière-des-Prairies, Montréal (Québec) Canada

⁴ Department of Psychiatry, Université de Montréal, Montréal (Québec) Canada

Running head: Wake EEG coherence in adults with autism

***Corresponding author's address:**

Roger Godbout, Ph.D.

Sleep Laboratory & Clinic

Hôpital Rivière-des-Prairies

7070 boul. Perras

Montréal (Québec) Canada H1E 1A4

Phone: (514) 323-7260, ext. 2657

Fax: (514) 328-3533

Email: roger.godbout@umontreal.ca

Acknowledgements

This work was supported by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR, No. 81898, Studies of Sleep, EEG, and Cognitive Performance in Autism) to R. Godbout and L. Mottron, a studentship from the *Fonds de recherche du Québec - Santé* (FRQS) to C. Léveillé, and a research scholarship from the FRQS to L. Mottron. The authors gratefully acknowledge the skillful technological assistance of Élyse Chevrier (polysomnographic recordings and scoring, laboratory coordination), Claude Berthiaume (statistical analysis) and the students involved in the data collection: Christianne Bolduc, Anne-Marie Daoust and Élyse Limoges. The authors also want to thank the participants for their invaluable contribution to this project.

Abstract

Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by atypical connectivity between brain regions. People with autism are known to have sleep disorders and the purpose of this study was to analyze brain connectivity before and after a night of sleep using EEG coherence analysis. We also explore the relationship between EEG connectivity patterns observed in ASD participant and clinical scales of autism. Seventeen adults with autism (21.1 ± 4.0 years) and 20 control participants (20.8 ± 4.2 years) were recorded for two consecutive nights in a sleep laboratory, using a 22-electrode montage. Every participant had a normal IQ and none were taking medication. Wake EEG was recorded for 5 minutes while lying in bed with eyes closed, at bedtime and just before final rise time in the morning. The autistic group displayed significantly higher EEG coherence than controls within the left visual area both upon evening and morning recordings. In the morning recordings only, the autistic group displayed less EEG coherence than the control group within the right frontal area, and between left and right hemispheres. The number of symptoms on the reciprocal social interaction and socialization scales of the ADI-R and ADOS-G questionnaires was positively correlated with evening coherence in the left visual and temporo-parietal areas, while symptoms on the socialization scale of the ADOS-G were negatively correlated with morning coherence in the frontal interhemispheric area. The results of higher coherence involving the visual areas are in the same direction as previous results obtained during REM sleep, suggesting that sleep per se is not involved. The morning specific lower frontal EEG coherence values in the autism group suggest that sleep per se could be responsible for these signs of underconnectivity. The correlation results suggest the existence of a common substrate between social functioning and brain connectivity in ASD.

Keywords:

Autism; Sleep; Brain Connectivity; Electroencephalography; Occipital Cortex; Frontal Cortex.

Introduction

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social and communication atypicalities, as well as restricted, repetitive patterns of behavior, interests and activities (American Psychiatric Association, 2013). There are increasing evidences that ASD is a condition of altered brain functional connectivity (Barttfeld et al., 2011; Belmonte et al., 2004; Minshew et Williams, 2007), based on data from postmortem histological studies (Vargas et al., 2005), structural MRI (Carper et Courchesne, 2005; Courchesne et al., 2001; Pierce et al., 2004), diffusion tensor imaging (DTI) (Alexander et al., 2007; Barnea-Goraly et al., 2004; Keller et al., 2007) and functional fMRI (Critchley et al., 2000; Just, Cherkassky, Keller, Kana et Minshew, 2007; Kleinhans et al., 2008; Koshino et al., 2005; Perkins, Stokes, McGillivray et Bittar, 2010; Schmitz et al., 2006; Schultz et al., 2000; Williams, Goldstein et Minshew, 2006).

Most functional studies of atypical connectivity in ASD have been made while participants were performing on cognitive tasks. Resting state provides an alternative way to study brain connectivity while the individual is awake and alert, but not actively involved in an attention demanding or goal-directed task. What is referred to the so-called “default-mode network” (DMN) (Raichle et al., 2001) is indeed deactivated during task performance while high degrees of functional connectivity using fMRI are found between a network of brain regions that have been localized most often to medial structures including the medial frontal gyrus, the anterior cingulate, the posterior cingulate, and the precuneus (Broyd et al., 2009). The spatial co-ordinates of the fMRI-defined DMN substantially mirror the underlying structural connectivity between

brain regions (Greicius et al., 2009). Resting state connectivity in ASD is reported to be decrease between the medial prefrontal cortex and precuneus/posterior cingulate cortex compared to that of typically developed individuals (Cherkassky, Kana, Keller, & Just, 2006; Di Martino et al., 2009).

EEG coherence is a coupling analysis method that assesses the temporal correlation between two EEG signals, reflecting functional interregional-coupling and can be used to assess connectivity. High coherence between two recording sites thus implies a high degree of synchronous activity and a low degree of functional differentiation (Shaw, 1981). Studies using EEG coherence analysis have revealed under as well as over-connectivity in ASD. Murias et al. (2007) have found elevated coherence among left hemisphere frontal and temporal regions and reduced coherence within frontal regions and between frontal and all other scalp regions, in the theta and lower alpha range frequency. Participants from Murias et al. (2007) study were recorded during an eyes-closed resting state condition but eight out of the 18 ASD subjects were taking medications. Investigating a sample of 10 adults with high functioning autism or Asperger's syndrome, Barttfeld et al. (2011) observed a double dissociation whereas long-range connectivity was decreased in participants with autism, with a most prominent deficit in fronto-occipital connections, while the same clinical group displayed increased short-range connectivity between lateral-frontal electrodes. This study, however, focused only on the low frequency (delta) range of EEG activity. Coben et al. (2008) reported reduced coherence in short-medium inter-electrode and long inter-electrode distances in the autistic group, in delta and theta activity. Their results

also showed low interhemispheric coherence across the frontal region (delta and theta activity), the temporal regions (delta, theta and alpha activity) and the posterior regions (delta, theta and beta activity). The clinical participants of this study included 20 children diagnosed with autism on the basis of DSM-IV criteria without support from the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS: (Lord et al., 1994)) nor the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R: Lord et al. (2000)). None of the previous studies using EEG coherence at rest specified the time of day EEG recordings were performed. This is a major issue since EEG is sensitive to time-of-day effects (Corsi-Cabrera, Munoz-Torres, del Rio-Portilla et Guevara, 2006; Daoust et al., 2004). Finally, these studies did not control for factors bound to influence EEG activity, including psychiatric comorbidity (anxiety, depression) or use of CNS-active medication.

Using REM sleep as a resting state, we have reported that EEG coherence in a group of 9 untreated, high-functioning autistic adults without psychiatric comorbidity was greater than the controls among the left visual primary cortex (O1) and other recording sites either close to or distant from the visual cortex. In contrast, lower coherence values involved frontal electrodes located in the right hemisphere (Léveillé et al., 2010).

To our knowledge, only one recent study from Barttfeld et al. (2011) have examined whether the differences in connectivity are related to ASD severity, by measuring the correlations between ADOS-G score and connectivity using a technique similar to coherence, a synchronization likelihood method in the delta frequency range. The authors reported a positive correlation

between short-range connectivity values and ADOS-G scores and a negative correlation between distant pairs of electrodes and ADOS-G scores.

The present study assessed resting state brain connectivity during wake in ASD using spontaneous, task-independent EEG coherence analysis in a carefully selected group of participants. We also controlled for the methodological issues challenging the interpretation of the data of previous studies: stringent and standardized diagnostic criteria for ASD were enforced by a trained specialist, all participants had a normal IQ, recordings were performed with a full EEG montage and the time-of-day was controlled for. Since a previous study had demonstrated absolute EEG power differences at the frontal level between ASD and neurotypical (TYP) adult participants, our first aim was to compare EEG coherence values in ASD and TYP participants upon wake recordings. We expect to find higher coherence among visual areas and lower coherence values involving frontal electrodes as described in our previous papers (Daoust et al., 2004; Léveillé et al., 2010) since waking involves the spontaneous activation of neurobiological systems that are shared with REM sleep (Brown et al., 2012). Our second aim was to test whether ASD and TYP groups show differences on EEG coherence when comparing evening and morning data. Based on the results of previous EEG spectral power analyses (Daoust et al., 2004; Léveillé et al., 2010), we predicted that results of evening and morning EEG coherence would be different upon evening wakefulness recordings but not during morning wakefulness.

Finally, we also wanted to explore the possible statistical relationship between EEG connectivity

patterns observed in ASD participant and clinical scales of autism. We expected to find an association between EEG coherence that were significantly different from controls and daytime functioning as reflected scores on clinical scales.

Methods

Participants

The protocol included 17 ASD (-21.0 ± 3.1 years; 17 males) and 20 TYP (20.8 ± 4.2 years: 19 males, 1 female) participants. Age, gender and IQ measures are listed in Table 1. The IQ of each participant was measured with WAIS-III (Wechsler, 1997). The full-scale IQ (FSIQ) in the total sample of participants ranged from normal to superior (85 and above). All participants gave their informed consent to participate in the study, and the Ethics Committee of Hôpital Rivière-des-Prairies approved the research protocol. ASD participants were diagnosed by one of us (LM), a clinician trained with standardized instruments, i.e., the Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) (Lord et al., 1994) and the Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) (Lord et al., 2000). The comparison group was recruited through advertisements distributed to the hospital staff and in public areas of Montréal. Participants from the comparison group were healthy, typically developing individuals of similar chronologic age and FSIQ range, relative to the ASD group. Exclusion criteria for all participants were a past history of sleep complaints and a personal or familial (first-degree) history of psychiatric or neurological disorders, mental retardation and the use of CNS-active medication. A regular sleep-wake schedule was kept for 14

days before coming to the laboratory. Napping, alcohol and caffeine were not allowed on recording days.

EEG recording and analysis

EEG wake recordings were performed with participants lying in bed, with eyes closed, prior to sleep and just before final rise time in the morning during 5 min on each occasion. Evening wake recording was made within 15 min before lights out and morning recordings took place 15 min following the final awakening. Recordings were made for two consecutive nights: the first night was used as an adaptation to recording conditions and the second night was used for data collection. Participants were recorded with a 22-electrode montage according to standard methods (American Encephalographic Society, 1994). Recordings were performed with a Grass Neurodata Model 15 polygraph equipped with 12A5 amplifiers. EEG electrodes were referenced to linked earlobes (A1+A2) with a serial 10-k Ω resistor for impedance equilibrium purposes (Pivik et al., 1993). Impedance was verified upon every recording session. EEG samples were made of four-seconds segments totaling 60–96 s of artefact-free EEG tracing. Using a dedicated software (Harmonie® v6.0a, Stellate, Montréal, Québec, Canada), EEG samples were Fast Fourier Transformed with a resolution of 0.25 Hz and cosine window smoothing. Power amplitude was extracted for delta (0.75-3.75 Hz), theta (4.00-7.75 Hz), alpha (8.00-12.75 Hz), sigma (12.00-14.00 Hz), beta (13.00-20.25 Hz) and total spectrum (0.75-20.25 Hz). EEG coherence measured the linear relationship between pairs of neocortical regions in multi-channel EEG recordings (Nunez et al., 1997; Shaw, 1981), with values ranging between 0 and 100% (0%:

random relation, 100%: linear relation of power/phase). The magnitude of coherence was calculated for 51 intrahemispheric and 10 interhemispheric pairs of recording sites but analysis was restricted to hypothesis-driven comparisons focusing on coherence values obtained from electrode pairs located in targeted brain regions: frontal areas (FP1-F3, FP1-F7, F3-F7, FP2-F4, FP2-F8, F4-F8), a frontal electrode coupled to a distant one (FP1-T7, FP1-P7, Fp1-O1, FP2-T8, FP2-P8, Fp2-O2), pairs of electrodes located in the visual areas (P3-O1, P7-O1, P3-P7, P4-O2, P8-O2, P4-P8), pairs of electrodes coupling occipital areas with more anterior locations (C3-O1, F3-O1, F7-O1, FP1-O1, C4-O2, F4-O2, F8-O2, FP2-O2), and interhemispheric homologous locations (FP1-FP2, F3-F4, F7-F8, C3-C4, T7-T8, CP5-CP6, TP7-TP8, P3-P4, P7-P8, O1-O2, FZ-PZ).

Statistical analysis

Since our study generates numerous data, we followed a hierarchical hypothesis-driven strategy where moments and brain regions were preselected and ordered as mentioned above. The main set of statistical analysis was conducted to compare EEG coherence of ASD and TYP groups on evening and morning data, separately, in order to test the first hypothesis. For this purpose we used an omnibus MANOVA followed by univariate F tests on each significantly different pair of electrodes.

A second set of statistical analysis was conducted to compare EEG coherence between ASD and

TYP for both evening and morning waking data. Data obtained from each electrode pair was included in a repeated measures design with moment as the within-subjects factor and group as the between-subjects factor. Considering simultaneously many electrode pairs, such a design becomes a multivariate repeated measures design, or doubly multivariate design (Tabachnick and Fidell, 2007). For each targeted effect of the design (moment x group interaction and group effect), an omnibus test preceded the analysis of electrode pairs separately. The omnibus test needed to be statistically significant to further identify the source of variation. Omnibus tests were added to the overall analytical strategy as a protection against the multiple statistical testing in order to maintain power and control on type I error.

Our third and last aim was to examine the relationship between score obtained by ASD participants on ADI-R/ADOS subscales (reciprocal social interaction, communication/language and restricted/repetitive behaviors) and significantly different coherence values from controls they obtained upon the wake EEG recordings. For this purpose we used the Pearson's correlation, two-tailed. An alpha of .05 was used throughout.

Results

Group comparisons in the evening revealed that the ASD group displayed more coherence within the left visual area than the TYP group (alpha P3-O1: $p=0.049$; T5-O1: $p=0.03$ and T5-P3:

$p=0.014$) (Table 2A). Thus, only short-distance pairs of electrodes, all located in the left visual area, revealed significant differences between groups before sleep (Figure 1A).

Group comparisons in the morning revealed that the ASD group still displayed more alpha coherence within the left visual area than the TYP group (T5-O1: $p=0.009$ and T5-P3: $p=0.015$), together with more delta coherence at the T5-O1 electrode pair ($p=0.027$). In addition, the ASD group displayed less delta coherence than the TYP group within the right frontal area (Fp2-F8: $p=0.037$; F4-F8: $p=0.011$) and between left and right frontal recording sites (F3-F4: $p=0.019$; F7-F8: $p=0.003$) (Table 2B) (Figure 1B).

EEG coherence analyses comparing moments across groups revealed a difference between groups (delta activity: $p=0.04$) for the left centro-occipital (C3-O1) pairs of electrodes. Estimated means show a decreased in TYP participants coherence only, while the left frontal (FP1-F3) coherence value increased from evening to morning in ASD participants (beta activity: $p>0.0001$) (Figure 2).

We found a significant positive correlation between the number of symptoms on the reciprocal social interaction scale of the ADI-R and evening intra-hemispheric coherence values in the left visual area and for ADOS-G socialization scale in the left temporo-parietal area (T5-P3: $r=0.648$, $p=0.043$; T5-O1: $r=0.562$, $p=0.036$), all in the alpha frequency range of activity. We also

found a significant negative correlation between ADOS-G socialization scale and morning coherence values in the frontal area (F3-F4: $r = 0.823$, $p = 0.012$) again in the alpha frequency range of activity.

Discussion

Our first aim was to evaluate EEG coherence among visual and frontal areas. In the first place, the results of this study showed that participants with autism display higher EEG coherence values than controls in the left visual area, upon evening as well as morning wake recordings and thus suggest that a night of sleep did not influence the left visual area hyperconnectivity of the autistic group. Our previous paper on REM sleep EEG coherence (Léveillé et al., 2010) also reported a greater local EEG coherence within the left visual cortex, together with a greater EEG coherence between the left visual area and more anterior regions. This further confirms that the hyperconnectivity within the left visual area is functional in any resting state, either during wake (evening and morning) or REM sleep. Our results also confirms and extends the growing evidence that neural hyperconnectivity involving the left visual areal in ASD is not only restricted to complex tasks. Although the majority of the significant results were found for the Alpha frequency band, it may be premature to interpret the specificity of this frequency effect at this point.

Our results also show that hyperconnectivity in autism is based on functions rather than physical distance as proposed previously by others (Courchesne et Pierce, 2005; Just et al., 2007). This provides more evidence supporting the existence of an increased functional interregional neural coupling emphasizing an enhanced role of perceptual areas in autistic cognition, as proposed by the Enhanced Perceptual Functioning Model (Mottron et al., 2006).

In the second place, the present study also shows a morning-specific decreased connectivity within the right frontal area and between left and right frontal areas in ASD participants compared to the control group. This suggests either an effect of sleep per se or a circadian effect. To our knowledge there are no published peer-reviewed papers assessing the influence of sleep or circadian rhythms on wake EEG coherence; as a matter of fact, an early paper by Corsi-Cabrera et al. (1992) stated that EEG changes following sleep are dependent upon prior history of sleep and not on a circadian influence. Our previous work on EEG spectral analysis in high-functioning autistic and neurotypical young adults (Daoust et al., 2004) demonstrated group differences upon the evening, but not the morning EEG activity. This led us to expect group differences in EEG coherence specifically upon evening recordings in the present study, which was not the case. The fact that EEG spectral power and coherence could reflect different neurophysiological processes, i.e., gray matter versus white matter respectively, could be the base of an explanatory hypothesis needing to be investigated (Buchmann et al., 2011; Feinberg, 1982; Smit, Boomsma, Schnack, Hulshoff Pol et de Geus, 2012; Tarokh et Carskadon, 2010; Thatcher, Biver, McAlaster, Camacho, et al., 1998; Thatcher, Biver, McAlaster et Salazar, 1998). Nevertheless, the frontal

location of significant differences between neurotypical and autistic participants is not a completely new finding. Indeed, fMRI studies yielded evidence of altered frontal connectivity in autism during the resting state, although the time of day during which imaging was performed is never mentioned (Just et al., 2007; Just et al., 2004; Kleinhans et al., 2008; Koshino et al., 2005; Mason, Williams, Kana, Minshew et Just, 2008; Welchew et al., 2005). The morning specific lower frontal EEG coherence values in the autism group thus support previous findings of frontal underconnectivity in autism, using a different imaging technique and controlling for the time of the day.

Decreased interhemispheric EEG coherence in autism during the wake state has been reported in previous studies (Carson, Salowitz, Scheidt, Dolan et Van Hecke, 2014; Coben et al., 2008).

Interhemispheric coherence is known to reflect activity across the corpus callosum (Hinkley et al., 2012; Nielsen, Montplaisir et Lassonde, 1993) and the corpus callosal volume has been considered a reliable index of interhemispheric connectivity (Hardan et al., 2000; Keary et al., 2009; Manes et al., 1999; Vidal et al., 2006). The present results are therefore in agreement with the notion of reduced white matter integrity in the corpus callosum in autism, one of the most replicated finding in people with ASD (Alexander et al., 2007; Frazier et Hardan, 2009; Hardan et al., 2000; Keary et al., 2009; Stanfield et al., 2008).

Comparing our results with previous studies analyzing EEG coherence in ASD and typically developing individuals is challenged by major discrepancy between methodologies. The results

of Murias et al. (2007) point toward specific areas of overconnectivity in ASD, mainly located within left frontal and temporal areas. Although our results of enhanced connectivity were also mainly located on the left side, the specific locations were more posterior, i.e., among the left visual area. The present data concerning reduced EEG coherence for short inter-electrode distance within the frontal area is consistent with the findings of Murias et al. (2007), we did not observe, however, significant differences between frontal and more distant recording sites. Among the main limitations of Murias et al (2007) study is the fact that many participants had psychiatric comorbidity and were taking medication that are known to alter EEG activity such as psychostimulants, as well as selective serotonin and noradrenalin reuptake inhibitors.

In a cohort of children with ASD, Coben et al. (2008) found a pattern of EEG coherence underconnectivity during the wake state compared to control subjects for short to medium and for longer inter-electrode distances. This was not replicated in the present sleep study. We observed, however, the same lower interhemispheric coherence among frontal areas in the ASD group compared to neurotypicals. It is noteworthy to mention that the study of Coben et al. (2008) evaluated children and the diagnostic criteria used for ASD were solely based on the DSM-IV criteria without confirmation by typical standardized instruments (ADI-R, ADOS-G). Otherwise, Cantor et al. (1986) investigated autistic children during the wake state with eyes open compared to a group of age matched typically developing children and a group of intellectually disabled participants. Authors reported a generally higher intrahemispheric coherence values in similar areas as in the present study, mainly in the parieto-occipital and central-parietal regions. Thus, the

significant differences between groups observed in this study led the authors to conclude that the EEG features of autistic children closely resembled those of the toddlers, supporting a model of maturational lag and diminished cortical differentiation as a key descriptor for neurophysiological dysfunction underlying autism. Although several limitations have been identified in this study which restrains comparison with ours such as EEG recordings performed eyes open without any specification about the time of the day, missing information about diagnostic criteria's, comorbidities and possible medication taken by participants, these results suggest a new developmental perspective in interpreting EEG connectivity of autistics that will need further research.

The second aim of this study was to compare moments (i.e. evening and morning) across groups, and our results revealed different patterns between autistic and neurotypical participants. The control group showed a lower intra-hemispheric coherence in the morning relative to the evening, partly confirming the finding of Corsi-Cabrera et al. (1992); here we found lower intra-hemispheric coherence values in the morning relative to evening for left centro-occipital recording sites while Corsi-Cabrera et al. (1992) findings were mostly between centro-parietal and centro-temporal derivations. In the case of ASD participants, a morning increase was rather observed, located in the left frontal area. According to Corsi-Cabrera et al. (1992), the waking EEG varies as a function of prior sleep or wakefulness suggesting an organizing effect of sleep on the EEG. Sleep seems to enhance local functional differentiation within each of the two hemispheres, i.e. decreased intra-hemispheric correlation, while sleep deprivation tends to

produce a more homogeneous organization within each hemisphere, i.e. increase intra-hemispheric correlation. Given the fact that adults with high functioning autism are known to have poor sleep even without subjective complaints (Limoges et al., 2005; Tani et al., 2004), our findings might reflect consequences of sleep quality on the functional organization of the brain. Moreover, the present results show that the effect of sleep on brain connectivity differs in ASD and neurotypical participants.

Using fMRI technology, a recent study investigating connectivity during a resting state in a cohort of 29 children and adolescents with ASD had yielded to similar results to ours. Indeed, local hyperconnectivity in occipital and posterior temporal regions combined to underconnectivity in medial prefrontal regions and middle/posterior cingulate was observed in ASD compared to neurotypicals (Maximo, Keown, Nair et Muller, 2013). Although the authors did not specify the exact moment of the day when the recording was done and their participants were slightly younger than us, their inclusion criteria were very similar to our study (same criteria for diagnosis, normal IQ and absence of any comorbidity or medication). Our data haven't shown any differences between groups in the typical DMN network mostly located in the frontoparietal region. However, Maximo et al. (2013) studied DMN network and neighboring regions and proposed that local hyperconnectivity in visual regions appears consistent with preference for local over global visual processing previously reported in ASD, whereas underconnectivity in the other areas may be related to aberrant function within the default mode network. Although the DMN in ASD is very similar to neurotypicals both in volume and organization, a growing

amount of evidences is beginning to emerge suggesting that it appears much more loosely connected, hypofunctioning and showing aberrant activation (Cherkassky, Kana, Keller, & Just, 2006; Di Martino et al., 2009; Weng et al., 2010) which can all be related to an alteration of connectivity. More studies using EEG coherence will be needed in order to better characterize the DMN in ASD compare to typical.

Our third aim was to examine the relationship between the number of symptoms on the ADI-R and ADOS-G clinical scales and coherence values that were found to be significantly different between the ASD and the control group. The results showed significant positive correlations between social functioning scores (number of symptoms) and the high evening EEG coherence in the left visual area, as well as with low morning frontal interhemispheric coherence. These results can be related to those of Barttfeld et al. (2011), who also observed positive and negative correlations in ASD participants between ADOS-G scores and measures of EEG synchronization likelihood, a measure similar to EEG coherence. In this study, positive correlations were significant within a very short range of latero-frontal electrodes, while negative correlations were more broadly distributed among long-distance fronto-occipital connections. The authors concluded that their observation of a topographic representation of ASD connectivity determined by the ADOS-G score is indicative of a gradual change of network properties with increasing severity of their syndrome. Our study otherwise did not replicate the exact topographic finding of Barttfeld et al. (2011), since all our significant correlations involved short inter-electrodes distance dependent upon the moment of recording. The fact that Barttfeld et al. (2011) did not

specify the moment of the day when EEG recording was done might explain the discrepancies between their results and ours, since connectivity might be dependent on previous sleep or on circadian effect. Another recent study examined regional patterns of local connectivity using resting-state functional connectivity MRI in adolescents with ASD and typically developing, by dividing their ASD cohort based on the ADOS-G scale into high and low symptom severity (Keown et al., 2013). Interestingly, their findings were very similar to those obtained in the present study. In the group with higher ASD symptom severity, Keown et al. (2013) reported extensive clusters of overconnectivity predominantly in posterior brain regions (temporo-occipital regions) correlating with ADOS-G social scale, while in the low symptom severity group, results mostly reveal local underconnectivity in anterior brain regions that also correlated positively with this scale. The fact that we did not separate our group based on the number of symptoms might explain why we did not replicate some of these findings and suggest that it needs to be statistically controlled in future research. However, these findings combined to us are suggestive of a common substratum between ASD symptomatology and brain connectivity.

In conclusion, our study constitutes additional evidence showing that 1) time of day is important to define when studying connectivity and 2) connectivity and behavior share a common substratum in ASD. This may help to understand previous observation of an association between sleep and daytime functioning in autism.

Study limitations

This study enrolled a relatively small number of participants, although the sample size in our study is comparable to most sleep EEG studies. Another caveat limiting the generalization of our results is the absence of any comorbidity in our clinical group, a common feature of autism. It is also possible that our findings are restricted to adults with ASD. Further researches will be needed in order to clarify if maturational structural factors can affect EEG coherence.

Table 1. Age, gender and IQ measures (mean \pm S.D.)

	ASD (n=17) 0 F, 17 M	TYP (n=20) 1 F, 19 M	p*
Age years	21.0 \pm 3.1	20.8 \pm 4.2	n.s.
FSIQ	103.6 \pm 11.7	115.0 \pm 13.1	.01
PIQ	102.7 \pm 13.9	112.2 \pm 12.8	.05
VIQ	103.2 \pm 16.2	114.6 \pm 11.5	.02

FSIQ: full-scale IQ; PIQ: performance (non-verbal) IQ subscale; VIQ: verbal IQ subscale. IQ scores were obtained with the WAIS-III (Wechsler, 1997).

n.s.: non significant. * : t-tests.

Table 2A. Significant results of evening recording on log-transformed EEG coherence analysis

Clusters of Electrode pairs	Pairs of electrodes	Frequency	Mean log coherence Controls	Mean log coherence ASD	p
OL	P3-O1	Alpha	1.74	1.83	.049
	T5-O1	Alpha	1.80	1.87	.030
	T5-P3	Alpha	1.75	1.84	.014

OL: occipital, left hemisphere pairs of recording electrodes

Table 2B. Significant results of morning recording on log-transformed EEG coherence analysis

Clusters of Electrode pairs	Pairs of electrodes	Frequency	Mean log coherence Controls	Mean log coherence ASD	P
OL	T5-O1	Delta	1.77	1.84	.027
OL	T5-O1	Alpha	1.81	1.88	.009
	T5-P3		1.73	1.83	.015
FR	Fp2-F8	Delta	1.76	1.71	.037
	F4-F8		1.78	1.73	.011
INTER	F3-F4	Delta	1.78	1.73	.037
	F7-F8		1.09	0.72	.003

OL: occipital, left hemisphere pairs of recording electrodes; FR: frontal, right hemisphere pairs of recording electrodes; INTER: inter-hemispheric pairs of recording electrodes.

Figure 1. EEG coherence upon evening and morning recordings, ASD vs. control participants. **A.** The ASD group displayed more coherence than the group of neurotypical controls within the left visual area (short inter-electrode distances) in the alpha frequency band. **B.** The ASD group displayed more coherence than the group of neurotypical controls within the left visual area (short inter-electrode distances) in the alpha and delta frequency bands. The ASD group also displayed less coherence than the group of neurotypical controls within the right frontal area and between left and right frontal recording sites.

ASD; autistic participants, TYP; control participants.

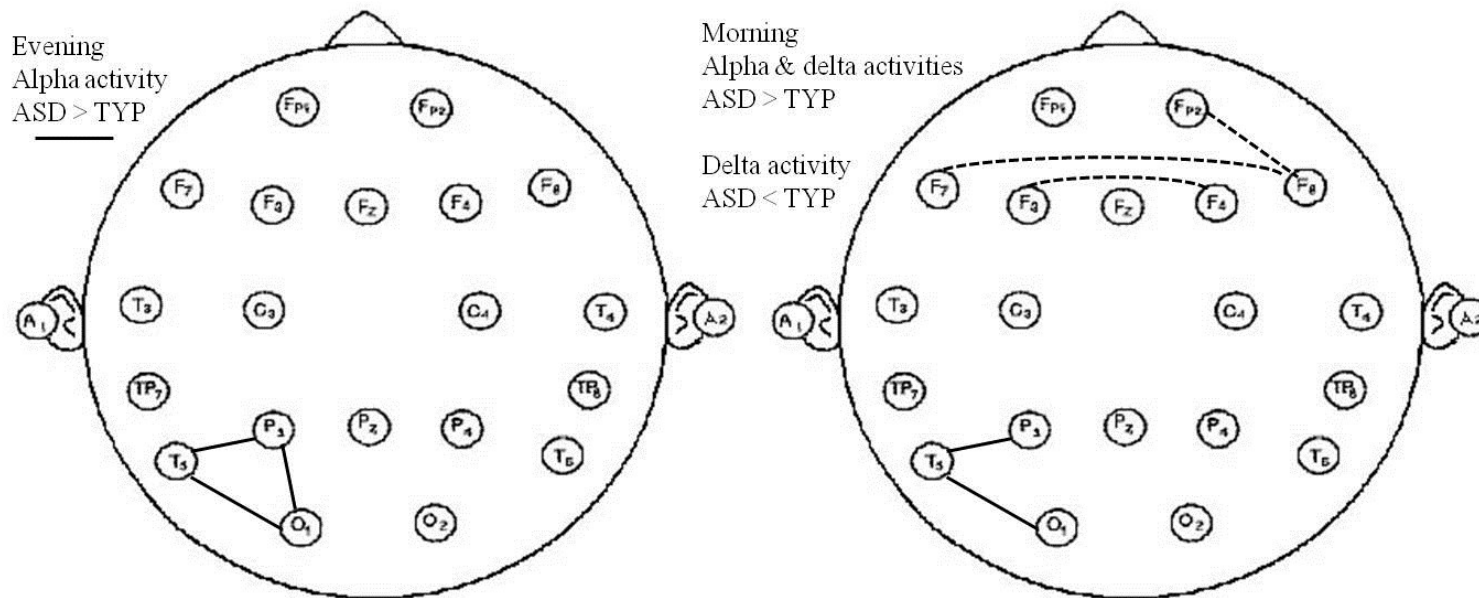
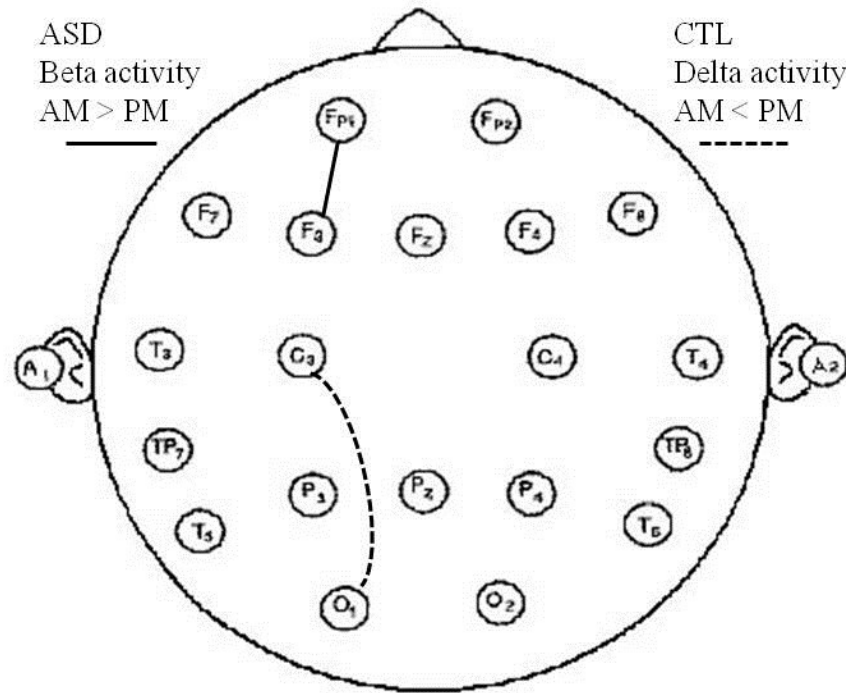


Figure 2. EEG coherence changes from evening to morning in ASD and control participants. The left frontal (Fp1-F3) coherence value increased from evening to morning in ASD participants while the left centro-occipital (C3-O1) coherence value decreased in the group of neurotypical controls.



Reference list:

Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., Dubray, M. B., Oakes, T. R., . . . Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, *34*(1), 61-73.

Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., & Reiss, A. L. (2004). White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*, *55*(3), 323-326.

Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., & Sigman, M. (2011). A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia*, *49*(2), 254-263. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.024

Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, *24*(42), 9228-9231. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3340-04.2004

Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, *92*(3), 1087-1187. doi: 10.1152/physrev.00032.2011

Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, *33*(3), 279-296. doi: S0149-7634(08)00150-4 (pii)10.1016/j.neubiorev.2008.09.002 (doi)

Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G., & Huber, R. (2011). EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex*, *21*(3), 607-615. doi: bhq129 (pii)10.1093/cercor/bhq129 (doi)

Cantor, D. S., Thatcher, R. W., Hrybyk, M., & Kaye, H. (1986). Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord*, *16*(2), 169-187.

Carper, R. A., & Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry*, *57*(2), 126-133. doi: 10.1016/j.biopsych.2004.11.005

Carson, A. M., Salowitz, N. M., Scheidt, R. A., Dolan, B. K., & Van Hecke, A. V. (2014). Electroencephalogram coherence in children with and without autism spectrum disorders: decreased interhemispheric connectivity in autism. *Autism Res*, *7*(3), 334-343. doi: 10.1002/aur.1367

- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W., & Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, *119*(5), 1002-1009. doi: S1388-2457(08)00038-2 (pii)10.1016/j.clinph.2008.01.013 (doi)
- Corsi-Cabrera, M., Munoz-Torres, Z., del Rio-Portilla, Y., & Guevara, M. A. (2006). Power and coherent oscillations distinguish REM sleep, stage 1 and wakefulness. *Int J Psychophysiol*, *60*(1), 59-66. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2005.05.004
- Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M. A., Ponce-de Leon, M., & Lorenzo, I. (1992). Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep*, *15*(6), 550-555.
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., . . . Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, *57*(2), 245-254.
- Courchesne, E., & Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*, *15*(2), 225-230. doi: S0959-4388(05)00033-4 (pii)10.1016/j.conb.2005.03.001 (doi)
- Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., Williams, S. C., Van Amelsvoort, T., Robertson, D. M., . . . Murphy, D. G. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, *123* (Pt 11), 2203-2212.
- Daoust, A. M., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L., & Godbout, R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clin Neurophysiol*, *115*(6), 1368-1373. doi: 10.1016/j.clinph.2004.01.011 (doi)S1388245704000288 (pii)
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, *17*(4), 319-334.
- Frazier, T. W., & Hardan, A. Y. (2009). A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry*, *66*(10), 935-941. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.07.022
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., & Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, *19*(1), 72-78. doi: 10.1093/cercor/bhn059
- Hardan, A. Y., Minshew, N. J., & Keshavan, M. S. (2000). Corpus callosum size in autism. *Neurology*, *55*(7), 1033-1036.

Hinkley, L. B., Marco, E. J., Findlay, A. M., Honma, S., Jeremy, R. J., Strominger, Z., . . . Sherr, E. H. (2012). The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing. *PLoS One*, *7*(8), e39804.

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. *Cereb Cortex*, *17*(4), 951-961.

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*(Pt 8), 1811-1821.

Keary, C. J., Minshew, N. J., Bansal, R., Goradia, D., Fedorov, S., Keshavan, M. S., & Hardan, A. Y. (2009). Corpus callosum volume and neurocognition in autism. *J Autism Dev Disord*, *39*(6), 834-841.

Keller, T. A., Kana, R. K., & Just, M. A. (2007). A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport*, *18*(1), 23-27.

Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E., & Muller, R. A. (2013). Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell Rep*, *5*(3), 567-572.

Kleinmans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., . . . Aylward, E. (2008). Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*, *131*(Pt 4), 1000-1012.

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*(3), 810-821.

Léveillé, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, E., Berthiaume, C., Chevrier, E., . . . Godbout, R. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Res*, *3*(5), 280-285.

Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C., & Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*, *128*(Pt 5), 1049-1061.

Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Jr., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., . . . Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*, *30*(3), 205-223.

Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, *24*(5), 659-685.

Manes, F., Piven, J., Vrancic, D., Nanclares, V., Plebst, C., & Starkstein, S. E. (1999). An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *11*(4), 470-474.

Mason, R. A., Williams, D. L., Kana, R. K., Minshew, N., & Just, M. A. (2008). Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, *46*(1), 269-280.

Maximo, J. O., Keown, C. L., Nair, A., & Muller, R. A. (2013). Approaches to local connectivity in autism using resting state functional connectivity MRI. *Front Hum Neurosci*, *7*, 605.

Minshew, N. J., & Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*, *64*(7), 945-950. doi: 10.1001/archneur.64.7.945

Mottron, L., Dawson, M., Soulières, 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. doi: 10.1007/s10803-005-0040-7

Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J., & Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry*, *62*(3), 270-273.

Nielsen, T., Montplaisir, J., & Lassonde, M. (1993). Decreased interhemispheric EEG coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *Eur Neurol*, *33*(2), 173-176.

Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B., & Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *103*(5), 499-515.

Perkins, T., Stokes, M., McGillivray, J., & Bittar, R. (2010). Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J Clin Neurosci*, *17*(10), 1239-1243.

Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F., & Courchesne, E. (2004). The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, *127*(Pt 12), 2703-2716. doi: 10.1093/brain/awh289

Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox, N., & Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, *30*(6), 547-558.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *98*(2), 676-682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676

Schmitz, N., Rubia, K., Daly, E., Smith, A., Williams, S., & Murphy, D. G. (2006). Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, *59*(1), 7-16. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.06.007

Schultz, R. T., Gauthier, I., Klin, A., Fulbright, R. K., Anderson, A. W., Volkmar, F., . . . Gore, J. C. (2000). Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, *57*(4), 331-340.

Shaw, J. C. (1981). An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis. *J Med Eng Technol*, *5*(6), 279-288.

Smit, D. J., Boomsma, D. I., Schnack, H. G., Hulshoff Pol, H. E., & de Geus, E. J. (2012). Individual differences in EEG spectral power reflect genetic variance in gray and white matter volumes. *Twin Res Hum Genet*, *15*(3), 384-392. doi: 10.1017/thg.2012.6

Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M. D., Philip, R., Gaur, S., & Lawrie, S. M. (2008). Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry*, *23*(4), 289-299. doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.05.006

Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Virkkala, J., Appelberg, B., & Porkka-Heiskanen, T. (2004). Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology*, *50*(2), 147-152. doi: 10.1159/000079106

Tarokh, L., & Carskadon, M. A. (2010). Developmental changes in the human sleep EEG during early adolescence. *Sleep*, *33*(6), 801-809.

Thatcher, R. W., Biver, C., McAlaster, R., Camacho, M., & Salazar, A. (1998). Biophysical linkage between MRI and EEG amplitude in closed head injury. *Neuroimage*, *7*(4 Pt 1), 352-367. doi: 10.1006/nimg.1998.0330

Thatcher, R. W., Biver, C., McAlaster, R., & Salazar, A. (1998). Biophysical linkage between MRI and EEG coherence in closed head injury. *Neuroimage*, *8*(4), 307-326. doi: 10.1006/nimg.1998.0365

Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W., & Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol*, *57*(1), 67-81. doi: 10.1002/ana.20315

Vidal, C. N., Nicolson, R., DeVito, T. J., Hayashi, K. M., Geaga, J. A., Drost, D. J., . . . Thompson, P. M. (2006). Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity. *Biol Psychiatry*, *60*(3), 218-225.

Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale (3rd ed.). San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Welchew, D. E., Ashwin, C., Berkouk, K., Salvador, R., Suckling, J., Baron-Cohen, S., & Bullmore, E. (2005). Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol Psychiatry*, *57*(9), 991-998. doi: 10.1016/j.biopsych.2005.01.028

Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). Neuropsychologic functioning in children with autism: further evidence for disordered complex information-processing. *Child Neuropsychol*, *12*(4-5), 279-298. doi: 10.1080/09297040600681190

6 Discussion

Cette thèse doctorale visait à comparer la cohérence hémisphérique à partir d'enregistrements polysomnographiques, chez des participants adultes avec autisme sans déficience intellectuelle, comparés à des participants neurotypiques. Deux principaux moments d'activation spontanés ont été comparés soit le sommeil paradoxal (SP) et l'éveil calme du soir et du matin. Les enregistrements à l'éveil ont été effectués alors que les participants avaient les yeux fermés, afin que cette condition soit comparable à celle qui prévaut en SP. Puisque plusieurs des résultats obtenus sont communs à tous les moments d'activation de l'étude, ceux-ci seront d'abord discutés conjointement, puis séparément pour chacun des moments.

6.1 Cohérence EEG et aires visuelles

Les études supportant une altération de la connectivité cérébrale fonctionnelle et structurelle en autisme sont multiples et divers modèles théoriques ont tenté d'unifier les résultats. Des modèles d'organisation suggérant une altération variable selon la distance entre les connexions (i.e. augmentation des connexions courtes par opposition aux longues) (Courchesne et Pierce, 2005) ou la localisation (i.e. déficit d'intégration fronto-postérieure) (Just et al., 2007) ont été proposés à ce jour mais se sont avérés incomplets. En effet, les études des dernières années ont plutôt démontré des résultats hétérogènes de la connectivité cérébrale chez les autistes, ne permettant plus de supporter uniquement l'une ou l'autre de ces conceptualisations. En effet, les données convergent plutôt vers l'hypothèse que les différences de connectivité observées chez les autistes par rapport aux neurotypiques, soient associées à un surfonctionnement des fonctions perceptuelles plutôt qu'à des propriétés physiques du cerveau (Mottron et al., 2006),

ce qui est à la base de ce projet de recherche. Afin d'investiguer cette hypothèse, nous avons choisi d'évaluer la cohérence pendant le SP, puisqu'il s'agit d'un état d'activation physiologique très similaire à celui d'éveil, où le cerveau est relativement exempt de stimulations externes et activé spontanément de façon endogène (Steriade, McCormick et Sejnowski, 1993). Notre hypothèse de recherche initiale était que les participants autistes présenteraient une forte cohérence EEG entre les régions typiquement impliquées dans le traitement perceptuel visuel, plutôt qu'une cohérence réduite entre des connexions cérébrales basées sur la distance. Les résultats obtenus dans le premier article ont mis en lumière des différences significatives entre nos groupes qui ont également été observés dans le deuxième article évaluant les états d'éveil. Les hypothèses concernant les différences entre les groupes pour la cohérence intra-hémisphérique étaient similaires pour le premier et deuxième article, à l'exception qu'il était postulé que seul l'état d'éveil du matin allait démontrer des différences significatives entre les groupes, étant donné que des différences spécifiques à ce moment d'éveil avaient été rapportées antérieurement par notre laboratoire en utilisant l'analyse spectrale (Daoust et al., 2004). Ainsi, pour l'ensemble de nos analyses intra-hémisphériques, nos résultats ont révélé une cohérence EEG significativement supérieure chez les autistes par rapport aux neurotypiques impliquant l'aire visuelle primaire gauche (O1), ce qui fut observé à l'éveil du soir et du matin. Il est difficile de déterminer à l'heure actuelle si nos résultats sont le reflet du passage de la nuit, de la pression homéostatique d'accumulation de la fatigue, ou d'une combinaison des deux facteurs. Nos résultats ne supportent toutefois pas les données de Daoust et al. (2004), ce qui peut s'expliquer par le fait que la cohérence EEG est une mesure distincte de l'analyse spectrale, qui s'intéresse davantage à la relation entre les signaux

provenant des deux électrodes qu'à l'amplitude générée par chacune de celles-ci et de laquelle la cohérence est relativement indépendante (Guevara et Corsi-Cabrera, 1996). Ces résultats peuvent également être attribuables au fait que la cohérence de l'EEG reflète principalement l'activité de la matière blanche (Thatcher, Biver, McAlaster et Salazar, 1998; Walter, 1968), tandis que la puissance spectrale résulte plutôt de la matière grise (Buchmann et al., 2011; Feinberg, 1982; Tarokh et Carskadon, 2010).

La dominance hémisphérique gauche de nos résultats pourrait s'expliquer par le fait que les autistes semblent présenter une moins grande latéralisation de leurs fonctions cognitives par rapport aux neurotypiques (Bailey, Braeutigam, Jousmaki et Swithenby, 2005; Koshino et al., 2005; McPartland, Dawson, Webb, Panagiotides et Carver, 2004). Ainsi, une cohérence EEG supérieure aux contrôles pourrait refléter un exemple de ces différences dans l'organisation des réseaux cérébraux, avec, par exemple, une moins grande latéralisation de l'hémisphère gauche. Ceci a d'ailleurs été démontré par la présence d'une moins grande asymétrie gauche pour le langage chez les autistes lorsque comparés aux neurotypiques (Gage et al., 2009; Herbert et al., 2005).

Tel que mentionné dans l'introduction de cette thèse, il existe peu d'études portant sur la cohérence EEG auprès d'autistes, mais parmi celles-ci, une autre étude a également observé une cohérence élevée touchant les zones postérieures. Cette étude a été conduite auprès d'une cohorte d'enfants autistes âgés entre 4 et 12 ans avec déficience intellectuelle lors d'enregistrements à l'éveil, les yeux ouverts (Thatcher et al., 1986). Plus récemment, Lambert

et al. (2015) ont effectué une étude similaire à la nôtre en SP auprès d'enfants âgés entre 7-12 ans, mais leurs résultats n'ont pas révélé de différence significative dans la région occipitale, relevant plutôt des différences significatives entre les groupes pour les aires frontales. Ces différences pourraient s'expliquer par les changements développementaux de la connectivité qui semblent se produire avec l'avancement en âge des autistes, changements qui seront abordés un peu plus en profondeur dans la section des aspects développementaux.

Plusieurs évidences scientifiques supportent la présence d'un traitement visuel atypique chez les autistes se manifestant typiquement par un déficit du traitement global par opposition à une supériorité du traitement local (Behrmann et al., 2006). Le modèle « Enhanced Perceptual Functioning » de Mottron et al. (2006) propose que l'intégration de haut-niveau de l'information pourrait être optionnelle chez les personnes autistes, et que leur mode perceptuel « local par défaut » serait supérieur à celui de personnes neurotypiques. Diverses études effectuées en neuroimagerie fonctionnelle ont confirmé que les participants autistes présentent une activation préférentielle des régions occipitales lors d'épreuves cognitives qui ne sont pas strictement de nature perceptuelle, comparativement aux neurotypiques qui privilégient davantage les régions plus antérieures (frontales)(voir Samson, Mottron, Soulieres et Zeffiro, 2012, pour une revue). Ces différences observées entre les groupes ne semblent pas attribuables à des patrons oculomoteurs distincts (saccades), ni à une augmentation de la complexité des épreuves (Samson et al., 2012). Ainsi, la présence d'activations atypiques impliquant les aires primaires et associatives de la vision pourraient suggérer une réallocation

des ressources indicative d'une plus grande plasticité fonctionnelle de cette région, bénéfique à l'expertise de traitement visuel observé chez les personnes avec autisme (Samson et al., 2012). Toutefois, il est difficile de déterminer actuellement si cette activation préférentielle des régions visuelles résulte de difficultés de traitement perceptuel initial, sachant par exemple que les autistes éprouvent des difficultés dans la suppression des détails impertinents, ou constitue un exemple d'habiletés supérieures par rapport aux neurotypiques (Smith, Ropar et Allen, 2015) ou une combinaison de ces deux hypothèses. Des modèles théoriques soulèvent finalement l'hypothèse qu'un déséquilibre cellulaire entre les neurotransmetteurs excitateurs et inhibiteurs des circuits locaux impliqués dans le traitement sensoriel, social et affectif. Ceci pourrait altérer l'organisation des réseaux neuronaux et conduire à une sur-représentation de ceux-ci avec une moins grande sélectivité au signal par rapport au bruit, ce qui pourrait expliquer la symptomatologie clinique des autistes (Rubenstein, 2010; Rubenstein et Merzenich, 2003; Vattikuti et Chow, 2010).

Nos résultats obtenus dans l'aire occipitale gauche font état d'une cohérence élevée chez les participants autistes comparativement au groupe témoin. L'une des hypothèses de base sous-tendant cette forte cohérence est que les régions impliquées sont reliées entre elles ou synchronisées par une tierce région. Le corolaire de ceci est que la cohérence dépend des connexions anatomiques reliant ces régions et qu'elle en est le reflet (Tarokh, Carskadon et Achermann, 2014). En tout état de cause, une valeur de cohérence élevée entre les signaux de deux électrodes peut signifier un fort degré d'activité synchrone entre les sites correspondants, ou un faible degré de différenciation fonctionnelle par rapport au reste du réseau (Shaw, 1981).

Thatcher et al. (1986) ont proposé un modèle séparant la contribution des fibres cortico-corticales associatives courtes et longues dans la cohérence EEG, nommé « *two-compartmental model* » à partir d'une analyse de la cohérence auprès de participants neurotypiques. Selon ce modèle, la cohérence entre les signaux EEG des électrodes situées à proximité l'une de l'autre serait principalement déterminée par un premier compartiment formé des connexions locales à axones courts et interneurons corticaux, alors que les connexions longues distances sont contrôlés par un deuxième compartiment constitué des cellules à axones longs (Braitenberg, 1978). Selon ce modèle, plus la densité du couplage est importante, plus la magnitude de la cohérence sera élevée, toutefois la cohérence finale sera dépendante de la domination d'un des deux compartiments en compétition qui entraînera l'ensemble de la population neuronale cible. Dans notre étude, il semble que ce soit majoritairement les connexions locales qui distinguent significativement nos deux groupes.

Plusieurs altérations de la matière blanche et de la matière grise ont été identifiées chez les autistes, mais certaines inconsistances dans les études sont relevées. Toutefois, selon une méta-analyse récente, un consensus semble émerger selon lequel le lobe occipital figure parmi les régions les plus significativement affectées chez les participants avec autisme, avec une hypertrophie de la matière blanche et grise et la présence de réseaux densément connectés (Cauda et al., 2014). Une autre méta-analyse portant sur la morphométrie en IRM comparant des participants avec autisme (Asperger et autistes de haut niveau selon l'ancienne

classification du DSM-IV) révèle également des atteintes touchant spécifiquement l'aire occipitale gauche comparés aux neurotypiques (Yu, Cheung, Chua et McAlonan, 2011).

En somme, nos résultats révélant une cohérence EEG supérieure impliquant l'aire visuelle gauche semblent corroborer une certaine facilitation de la perception visuelle, les menant possiblement à privilégier cette habileté perceptuelle et se manifestant par un gain fonctionnel. Bien que les bases neurophysiologiques sous-jacentes à cette réorganisation chez les autistes soient encore méconnues à l'heure actuelle, les résultats de cette thèse supporteraient l'hypothèse d'une supériorité du biais perceptif des autistes par une croissance et des connexions neuronales atypiques, un processus de réorganisation corticale ou un effet de surentraînement touchant spécifiquement les régions visuelles, ce qui demeurera à préciser lors d'études ultérieures.

6.1 Cohérence EEG et aires frontales

Une autre hypothèse commune à nos deux articles était que les autistes allaient manifester une cohérence EEG réduite dans les régions frontales étant donné leurs déficits cognitifs typiquement associés à ces régions (inférences sociales, régulation émotionnelle, habiletés langagières complexes, etc.) (Courchesne et Pierce, 2005). Les résultats de notre premier et deuxième article ont tous deux révélé une faible cohérence EEG chez les autistes dans l'aire frontale du côté droit par rapport au groupe contrôle. Les études de morphométrie du cerveau des autistes ont montré diverses altérations touchant les lobes frontaux comparativement aux

neurotypiques : délai de maturation, augmentation des gyri, anomalie de la forme corticale, etc. (voir Kana et al., 2011, pour une revue). De plus, des évidences multiples en neuroimagerie principalement chez l'enfant, révèlent que les autistes présentent une activité frontale réduite par rapport aux neurotypiques (Kana et al., 2011). Les données d'analyse microscopique confirment également plusieurs anomalies de neuroinflammation, migration et neurogenèse dans cette région pouvant être à l'origine d'une altération de la micro-organisation locale (voir Courchesne et Pierce, 2005, pour une revue complète) Sur la base de données histologiques post mortem, la connectivité du lobe frontal des enfants avec autisme a d'ailleurs été qualifiée d'excessive, désorganisée, hyperactive et peu sélective par l'équipe de Courchesne et Pierce (2005) et des évidences microscopiques d'altération des minicolonnes dans cette région supportent l'idée d'une surconnectivité locale (Kana et al., 2011). Plusieurs études d'imagerie structurelle conduites auprès d'enfants autistes montrent également davantage de matière blanche dans les régions frontales (Cheng et al., 2010; Cheung et al., 2009; Herbert et al., 2004; Ke et al., 2009), mais ces résultats n'ont pas tous été retrouvés chez les adolescents et adultes avec autisme. En effet, récemment des études utilisant le DTI, un outil qui permet de mieux caractériser et préciser l'intégrité de la microstructure de circuits complexes de matière blanche, ont révélé que les régions frontales présentaient une diminution de l'anisotropie fonctionnelle, tant chez les enfants que les adultes autistes (Shukla, Keehn, Smylie et Muller, 2011). Ces résultats pourraient ainsi suggérer une faible myélinisation, un nombre réduit ou une morphologie altérée des axones dans cette région du cerveau, lesquels contribuent à la cohérence des signaux EEG.

Les résultats obtenus par les quelques études publiées dans la littérature scientifique portant sur la cohérence EEG auprès de cohortes d'enfants et d'adultes autistes semblent également démontrer une perturbation de la cohérence dans la région frontale. Par contre, plusieurs des données sont difficilement interprétables en relation avec les nôtres, puisque les auteurs ont, dans plusieurs cas, regroupé leurs paires d'électrodes en fonction de la distance entre les sites plutôt que par leur localisation. L'étude de Lambert et al. (2015) produite par notre laboratoire, dont le devis était similaire au notre mais auprès d'enfants en SP, nous fournit cependant un éclairage intéressant, avec une cohérence EEG plus élevée chez les TSA par rapport aux contrôles, pour plusieurs paires intra-hémisphériques des lobes frontaux. En effet, nos données révélant une cohérence diminuée en frontal dans une cohorte d'adultes autistes par opposition à une cohérence augmentée dans une cohorte d'enfants, tel que révélé par Lambert et al. (2015) pourraient témoigner d'un reflet maturationnel de la matière blanche spécifique à cette zone du cerveau qui semble subir plusieurs transformations avec l'âge chez les autistes. Puisque les valeurs de cohérence sont associées à l'intégrité de la matière blanche et qu'une cohérence élevée suggère une communication fonctionnelle accrue (Shaw, 1984), nos résultats de cohérence diminuée en frontal droit chez le groupe d'adultes avec TSA comparativement au groupe contrôle pourraient suggérer la présence de connexions moins efficaces localement, dans une région plus fortement sollicitée avec l'avancement en âge.

6.2 Cohérence EEG pendant l'éveil

Parmi les hypothèses du deuxième article évaluant la cohérence EEG des autistes par rapport aux neurotypiques à l'éveil du soir et du matin, nous postulions que le groupe d'autistes allait présenter moins de cohérence inter-hémisphériques, étant donné les données de la littérature appuyant une altération des fibres calleuses dans l'autisme (Alexander et al., 2007; Egaas et al., 1995; Hardan et al., 2000; Manes et al., 1999; Piven et al., 1996; Piven et al., 1997; Vidal et al., 2006). Les résultats obtenus dans notre étude ont en effet révélé la présence d'une cohérence EEG significativement diminuée par rapport aux contrôles à l'éveil du matin entre les paires d'électrodes inter-hémisphériques frontales (F3-F4, F7-F8). Quelques recherches ont rapporté une plus faible cohérence inter-hémisphérique intéressant les régions frontales chez des enfants et adultes avec autisme lors de tâches visuelles (Catarino et al., 2013; Isler, Martien, Grieve, Stark et Herbert, 2010) et également à l'état de repos (Carson et al., 2014; Coben et al., 2008), tout comme dans notre étude. En effet, Carson et al. (2014) ont récemment montré que la cohérence inter-hémisphérique d'enfants autistes était diminuée en frontal lors de la visualisation de vidéos présentant différentes conditions (état de repos, situation de la vie sociale présentant des situations familiales et non-familiales) comparativement aux neurotypiques, qui eux manifestaient des variations de cohérence en fonction de la tâche. Ainsi, les enfants autistes ne montraient pas de cohérence plus élevée lors de l'état de repos par rapport aux autres conditions, alors que les neurotypiques montraient une baisse de cohérence inter-hémisphérique frontale. Les auteurs ont proposé que le patron observé chez les neurotypiques pourrait refléter la modulation du focus attentionnel en fonction du type de tâche, ce qui semble altéré chez les autistes. Une autre hypothèse

expliquant une cohérence augmentée chez les autistes pendant le niveau de base pré-test est que cette étape pourrait être vécue différemment chez les participants autistes comparativement aux neurotypiques. En effet, considérant les difficultés typiques des autistes face à la nouveauté, il est possible que ce niveau de base, présumé neutre, ait été vécu par ceux-ci comme étant une tâche en soi, expliquant la différence d'activation cérébrale par rapport aux contrôles. Dans les deux cas, les arguments proposés par l'équipe de Carson et al. (2014) peuvent expliquer nos différences entre les groupes à l'analyse de la cohérence de l'EEG. En effet, une nuit passée dans un nouvel environnement avec du matériel d'enregistrement EEG et la présence de personnel non-familier peuvent avoir eu un impact significatif chez des participants autistes, qu'ils soient enfants ou adultes, et ce malgré une période d'adaptation effectuée préalablement à l'enregistrement.

Puisque plusieurs études semblent relever des différences significatives en cohérence inter-hémisphérique entre les participants avec TSA et les contrôles, différence que nous observons également à l'enregistrement d'éveil, il est surprenant que nous ne notions pas de différence entre les groupes durant le SP. À notre connaissance, une seule autre étude provenant également de notre laboratoire chez des enfants autistes comparés à des neurotypiques a analysé la cohérence EEG en SP (Lambert et al., 2015). Les résultats obtenus dans cette étude révèlent plutôt une augmentation de la cohérence EEG entre les paires d'électrodes frontales (Fp1-Fp2; F7-F8). L'équipe propose l'explication d'une plus grande intégrité des fibres calleuses à cet âge. Pourtant, les résultats présentés ci-haut semblent tous suggérer une constance d'hypoconnectivité inter-hémisphérique frontale chez les autistes et ce

indépendamment de la maturation et des changements de connectivité associés à l'âge qui semblent être suggérés par les études anatomiques. En effet, les études évaluant l'intégrité de la matière blanche du corps calleux et plus spécifiquement de sa portion antérieure, semblent montrer une modification graduelle en fonction de l'âge, révélant une augmentation de volume chez les enfants en très jeune âge (Ben Bashat et al., 2007; Weinstein et al., 2011) suivi d'une diminution chez les adolescents et à l'âge adulte (Alexander et al., 2007; Barnea-Goraly et al., 2004; Keller et al., 2007). Bien que ceci ne semble pas concorder avec les données de cohérence discutées précédemment, une piste d'explication pourrait résider dans le fait que les études de connectivité ont toutes été conduites auprès de cohortes d'enfants âgés entre 7 et 13 ans et qu'aucune à ce jour n'ait été faite auprès de ceux âgés entre 1,5 et 6 ans, la tranche d'âge où le corps calleux semblent plus spécifiquement augmenté (Ben Bashat et al., 2007; Weinstein et al., 2011). Une autre explication plausible pourrait être que nos résultats sont le reflet des mécanismes neurophysiologiques engagés durant le sommeil paradoxal, qui pourraient être fonctionnellement distincts des neurotypiques. Dans le même ordre d'idées, l'absence de différence inter-hémisphérique entre les groupes observés à l'éveil du soir soulève la possibilité que plusieurs autres variables puissent influencer la cohérence EEG et mériteront d'être précisés. Ces variations significatives dépendantes des moments d'enregistrement renforcent sans aucun doute la nécessité de contrôler cette variable lors des enregistrements polysomnographiques effectués, qu'il s'agisse de participants avec pathologie clinique ou de neurotypiques.

6.3 Aspects développementaux

L'étude développementale de l'organisation de la connectivité cérébrale des personnes avec autisme pourrait fournir un éclairage nouveau permettant de mieux comprendre les mécanismes cérébraux sous-tendant leur fonctionnement cognitif et leur symptomatologie.

L'une des premières études ayant tenté d'évaluer les aspects développementaux en lien avec la cohérence EEG des autistes est celle de Cantor et al. (1986). Dans cette étude, les auteurs ont évalué la cohérence EEG d'enfants autistes présentant un retard intellectuel (QI limite inférieure) et l'ont comparée à différentes cohortes : une cohorte d'enfants plus jeunes mais équivalents au plan du fonctionnement intellectuel, une cohorte d'enfants du même âge chronologique avec déficience intellectuelle, ainsi qu'une cohorte de neurotypiques du même âge chronologique. Leurs résultats ont révélé que les autistes présentaient plus de cohérence intra-hémisphérique gauche en frontal et dans les zones pariéto-centrales lorsque comparés au groupe d'enfants plus jeunes, mais équivalents au plan du QI. Dans l'hémisphère droit, le groupe avec autisme a montré plus de cohérence que les neurotypiques du même âge en centro-pariétal et occipital, plus de cohérence en pariéto-occipital et centro-pariétal comparé à ceux du même âge avec déficience intellectuelle, et plus de cohérence en pariéto-central que ceux plus jeunes mais équivalents au plan du QI. La conclusion proposée par les auteurs était que l'organisation du cerveau des autistes avec déficience intellectuelle se rapprochait davantage de celui des enfants plus jeunes, mais équivalents au plan du fonctionnement intellectuel. Ces résultats suggéraient donc un délai maturational du fonctionnement cérébral et un manque de différenciation fonctionnelle en tant qu'élément clef dans la description de l'autisme (Cantor et al., 1986). Par la suite d'autres chercheurs ont tenté de préciser

l'évolution des réseaux neuronaux des autistes en fonction de l'âge à l'aide d'étude de connectivité en neuroimagerie. Selon une revue de la littérature de la connectivité au repos chez les autistes faite par l'équipe de Uddin, Supekar et Menon (2013), il semble y avoir un changement de dominance d'hyperconnectivité dans le cerveau des enfants autistes vers un fonctionnement d'hypoconnectivité chez les adolescents/adultes, ce qui pourrait être associé à la puberté étant donné la concordance temporelle entre les deux éléments. Chez les neurotypiques, des études récentes révèlent plutôt qu'une augmentation du volume de la matière blanche pourrait être associée à une augmentation de la connectivité fonctionnelle longue distance dans la transition de l'enfance vers l'adolescence et l'âge adulte (Fair et al., 2008; Kelly et al., 2009) alors que d'autres auteurs rapportent principalement une stabilisation de la connectivité avec l'âge (Hagmann et al., 2010; Supekar et al., 2010; Uddin, 2011). À l'heure actuelle, une seule équipe de recherche a publié des résultats concernant l'évolution longitudinale de la connectivité en autisme dans la littérature scientifique à notre connaissance. L'équipe de Dajani et Uddin (2015) a évalué la connectivité en IRMf de trois cohortes d'autistes séparées en groupes d'âge entre l'enfance et l'âge adulte. L'étude a révélé que comparativement aux neurotypiques, les enfants et les adultes autistes présentaient plus de connectivité locale dans les zones antérieures frontales, alors qu'ils avaient moins de connectivité postérieure en occipital et dans la région du cervelet. Les autistes présenteraient donc une connectivité diminuée dans les régions responsables du traitement sensoriel alors qu'une exacerbation de celle-ci serait notée dans les aires de traitement d'information complexe, ce qui semble aussi corrélérer avec une symptomatologie plus sévère au questionnaire « *Social Communication Questionnaire* » selon les auteurs. Chez les adolescents

autistes cependant, leurs données sont beaucoup plus hétérogènes à l'intérieur même de régions cérébrales proximales, révélant des zones locales de connectivité réduite en occipital et pariétal, conjointement à des zones de connectivité augmentée dans l'opercule et le cervelet, lorsque comparés aux participants avec développement typique. Cette hétérogénéité observée spécifiquement dans leur cohorte d'adolescents pourrait être attribuable au fait que ce sous groupe incluait autant de participants pré- que post-pubères, puisqu'il est très probable que les influences neurohormonales pubertaires aient un rôle à jouer, tel que suggéré également par l'équipe de Uddin et al. (2013). Les auteurs concluent donc qu'à l'exception des adolescents dont la connectivité semble trop hétérogène pour se prononcer, l'évolution développementale de la connectivité dans l'autisme est significativement distincte des neurotypiques. Certes, d'autres études seront essentielles afin de corroborer ces premiers résultats en plus de préciser les facteurs sous-jacents aux changements de connectivité associés à l'âge. Néanmoins, ces résultats fournissent déjà un éclairage intéressant afin de mieux comprendre les disparités souvent relevées entre les études de connectivité conduites auprès d'autistes enfants et adultes.

Finalement, il est à noter que très peu d'études de connectivité auprès d'enfants autistes en très bas âge semblent avoir été effectuées. Quelques équipes de recherche commencent à s'intéresser à l'évaluation des marqueurs potentiels d'altération de la connectivité chez de jeunes enfants à risque de développer l'autisme et dont la fratrie avait reçu un diagnostic positif. Des études récentes ont ainsi révélé des différences significatives chez les enfants qui allaient plus tard être diagnostiqués avec un trouble du spectre de l'autisme comparativement à ceux qui ne l'étaient pas (Keehn, Vogel-Farley, Tager-Flusberg et Nelson, 2015; Keehn,

Wagner, Tager-Flusberg et Nelson, 2013; Orekhova et al., 2014; Righi, Tierney, Tager-Flusberg et Nelson, 2014) et ces observations semblaient corrélées avec la sévérité des comportements restreints et répétitifs objectivés plus tardivement au moment du diagnostic (Orekhova et al., 2014). Ces données prometteuses confirment donc qu'une meilleure compréhension de l'aspect développemental de la connectivité et de la cohérence dans l'autisme s'avèreront nécessaire. Bien que nous soyons encore au stade exploratoire à l'heure actuelle, il pourrait être envisageable de s'imaginer qu'un jour l'évaluation de la cohérence de l'EEG et de la connectivité cérébrale pourrait aider à mieux définir certains biomarqueurs neurophysiologiques précoces de l'autisme.

6.4 Cohérence EEG pendant l'éveil et relation avec la symptomatologie clinique

Une étude récente de l'équipe de Clarke (2015) auprès d'enfants avec un syndrome d'Asperger a obtenu des résultats similaires aux nôtres en observant une diminution de la cohérence inter-hémisphérique touchant spécifiquement les zones antérieures (Fp1-Fp2, F3-F4, F7-F8), en comparaison à des neurotypiques à l'éveil du matin, yeux fermés. Les auteurs ont suggéré que la faible connectivité inter-hémisphérique frontale des autistes pourrait être associée à leur symptomatologie clinique et plus spécifiquement à leurs difficultés dans les interactions sociales, puisque plusieurs mécanismes cognitifs sont tributaires de cette région, dont ceux sous-jacents à la théorie de l'esprit. Cette conclusion proposée par l'équipe de Clarke (2015) combinée à l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif souvent évoqué afin d'expliquer le profil cognitif des autistes, semble abonder dans le même sens que nos résultats montrant une altération de la cohérence inter-hémisphérique frontale.

Dans le second article de cette thèse, nous avons également exploré la relation entre la cohérence EEG des autistes et le nombre de symptômes aux échelles cliniques (ADI-R et ADOS-G). Puisque le modèle d'altération de la connectivité semble associé à plusieurs des particularités comportementales et cliniques de l'autisme, notre objectif était d'explorer la relation entre les résultats de cohérence significatifs chez les autistes et le nombre de symptômes aux échelles cliniques. À ce jour, quelques auteurs se sont intéressés à la relation entre la « sévérité » des symptômes des autistes et leur performance lors d'une diversité d'épreuves évaluant la connectivité fonctionnelle. Parmi ces études, deux ont observé une relation significative entre une atteinte sociale plus significative et une connectivité réduite en fronto-pariétal (Just et al., 2007) ainsi qu'entre le cortex frontal inférieur et l'aire motrice présupplémentaire (Lee et al., 2009). À l'inverse, Kleinmans et al. (2008) ont plutôt observé qu'une prédominance de difficultés sociales semblait associée à une forte connectivité entre l'amygdale gauche et l'aire fusiforme droite des visages, et entre le gyrus frontal inférieur droit et l'aire fusiforme droite des visages. Agam, Joseph, Barton et Manoach (2010) rapportent pour leur part la présence d'une corrélation significative entre les comportements répétitifs et restreints et une forte connectivité entre l'aire oculomotrice frontale et la partie dorsale du cortex cingulé antérieur. L'équipe de Keown et al. (2013) qui a subdivisé sa cohorte d'adultes autistes en sous-groupes selon le nombre élevé ou faible de symptômes à l'ADOS-G, a observé que ceux avec plus de symptômes montraient surtout des régions d'hyperconnectivité localisées dans les régions temporo-occipitales, alors que ceux avec peu de symptômes se caractérisaient par une faible connectivité frontale. Les résultats obtenus par

cette équipe corrélaient principalement avec les scores aux échelles évaluant les aspects sociaux et les comportements répétitifs de l'ADOS-G. Utilisant pour leur part un équivalent de la cohérence EEG, Barttfeld et al. (2011) ont évalué la relation entre les scores obtenus à l'ADOS-G et leur mesure EEG auprès d'une cohorte d'adultes autistes à l'éveil yeux fermés. Ils ont observé une distribution topographique reflétant une double dissociation. En effet, dans cette étude, les connexions courtes latéro-frontales montraient une augmentation de la cohérence et étaient associées à un score ADOS-G élevé (corrélation positive) tandis que les connexions longues médianes montraient une augmentation de la cohérence, mais associées à une diminution des scores ADOS-G (corrélation négative). L'équipe de Lambert et al. (2015), qui a également évalué la cohérence EEG en SP et le nombre de symptômes aux échelles cliniques dans une cohorte d'enfants autistes, rapporte finalement la présence d'une corrélation positive entre l'échelle sociale à l'ADI-R et la cohérence frontale (Fp1-F3). En somme, ces résultats tout comme les nôtres, suggèrent une piste intéressante à explorer concernant la possibilité d'un lien fonctionnel entre le nombre de symptômes cliniques et la connectivité cérébrale des autistes. Toutefois, puisque les corrélations observées semblent toucher différentes sous-échelles des questionnaires ADI-R et ADOS-G et impliquer des régions cérébrales hétérogènes, nous demeurons prudents dans l'interprétation de ces résultats. De même, la plupart des données parues dans la littérature scientifique jusqu'à maintenant proviennent d'analyses post hoc exploratoires et devront être validées par une méthodologie ciblant des hypothèses à priori. Finalement, une mise en garde est à faire en ce qui concerne la tendance de plusieurs auteurs à associer un score élevé aux sous-échelles diagnostiques à un « indice de sévérité » qui n'est pas nécessairement garant de la réelle sévérité phénotypique ou

des implications fonctionnelles vécues au quotidien. À titre d'exemple, un seul symptôme de sévérité majeure à l'une des échelles pourrait être beaucoup plus handicapant cliniquement qu'une multitude d'entre eux combinés mais d'intensité plus modérée, ce qui n'est pas pris en compte dans les analyses discutées précédemment, et qui peut mener à la généralisation hâtive et erronée d'une association entre sévérité et connectivité. À la lumière des résultats obtenus dans cette étude, nous pouvons toutefois conclure qu'il semble y avoir un substrat commun associant la cohérence EEG des autistes et le nombre de symptômes aux échelles cliniques, qui méritera d'être exploré à l'aide d'autres études.

7 Conclusion

Le fonctionnement cérébral implique une diversité de réseaux neuronaux qui s'organisent en fonction de l'influence de cascades moléculaires et d'expositions environnementales multiples, permettant la coordination optimale afin d'accomplir une diversité de tâches. Ainsi, un changement dans le patron typique de coordination tel que postulé dans l'autisme pourrait être la conséquence d'une pluralité de facteurs, intervenant tout autant au niveau microscopique que macroscopique, de la programmation génétique initiale jusqu'à l'organisation finale des processus mentaux supérieurs, en passant à travers les étapes de cascades moléculaires, migration cellulaire et synaptogenèse pour ne nommer que celles-là. Bien qu'à ce jour plusieurs éléments demeurent incertains dans nos tentatives d'établir le pont entre les manifestations cliniques des populations autistes et leur organisation cérébrale, de plus en plus de données probantes convergent vers la présence d'une organisation cérébrale distincte des neurotypiques.

Tel que mentionné lors de l'introduction de cette thèse, quelques modèles théoriques ont été postulés afin de mettre en commun les observations d'altération de la connectivité du cerveau des autistes. Les résultats de notre thèse ne supportent pas le modèle proposé par Just et al. (2004) selon lequel les autistes manifestent une connectivité distincte dépendante de la distance entre les régions, mais s'inscrivent davantage dans la logique d'un modèle de connectivité variable selon les régions et fonctions, tel qu'évoqué récemment par l'équipe de Kana et al. (2011). Ce modèle suggère davantage que les perturbations de connectivité affecteraient les fonctions cognitives de haut niveau, principalement lorsque celles-ci

nécessitent la contribution de différentes régions cérébrales, tandis que les fonctions plus élémentaires dont le traitement relève d'une région unique ou de régions proximales seraient préservées. De ceci découlerait la possibilité que le cerveau des autistes puisse s'organiser en îlots fonctionnels s'activant de manière autonome, partageant peu de communication avec les régions distales. L'observation constante de cohérence élevée observée dans l'aire visuelle gauche (O1) semble représenter un exemple concret de ceci, alors que la cohérence diminuée en frontal en constitue l'opposé.

7.1. Apports de la thèse et implications cliniques

Cette thèse a permis d'approfondir les connaissances scientifiques concernant les dynamiques de connectivité cérébrale au repos dans l'autisme à l'aide de la cohérence EEG pendant l'éveil du soir, le SP et l'éveil du matin. Ainsi, nous avons pu constater que les autistes adultes avec fonctionnement intellectuel normal et sans comorbidité présentent un patron de connectivité distinct des neurotypiques, tant à l'éveil qu'au SP, intéressant principalement les aires visuelles primaires, frontales et inter-hémisphériques antérieures.

Cette thèse a également mis en évidence des corrélations significatives impliquant le nombre de symptômes cliniques et la cohérence EEG chez les autistes, pouvant suggérer que des signes d'altération de la connectivité semblent avoir un impact dans le comportement diurne et la symptomatologie autistique. Plusieurs études de connectivité chez les TSA ont été publiées jusqu'à maintenant dans la littérature scientifique, mais bon nombre d'entre elles montraient

des résultats divergents, dépendamment de la technique utilisée, de l'état de veille analysé, de l'âge des participants et des critères d'inclusion et d'exclusions très hétérogènes. Dans le cadre de cette thèse, nous avons exercé un contrôle rigoureux afin de s'assurer que nos résultats ne soient pas influencés par ces variables confondantes, assurant ainsi des données robustes. Nous avons également opté pour un outil de mesure fiable, reconnu comme un standard de choix dans l'évaluation des mécanismes électrophysiologiques, tant auprès des populations cliniques que neurotypiques, et ce afin d'offrir une vision complémentaire à l'étude de la connectivité cérébrale, jusqu'ici principalement évaluée par la neuroimagerie. Bien que l'EEG offre une résolution spatiale inférieure à l'IRMf, il est supérieur en termes de résolution temporelle, permettant d'évaluer l'activité neuronale en temps réel, et constitue une technique non-invasive techniquement beaucoup plus accessible que l'imagerie avec notre population d'intérêt.

Enfin, bien que cette thèse ait permis d'approfondir nos connaissances actuelles en ce qui a trait à la relation entre cohérence EEG et connectivité cérébrale des autistes, d'autres études évaluant les différents stades de sommeil et incluant davantage de participants avec comorbidités devraient également être effectuées dans l'espoir d'élargir notre compréhension à l'ensemble des phénotypes de l'autisme existants. Il n'est pas exclu que d'ici quelques années la cohérence de l'EEG devienne un outil complémentaire dans l'évaluation ou le dépistage des TSA, à mesure que les études ultérieures arriveront à préciser le profil développemental de la connectivité corticale des personnes avec autisme.

7.2. Limites de la thèse

Quelques limites peuvent être relevées concernant cette thèse. Tout d'abord, mentionnons l'échantillon relativement restreint de participants qui a pu interférer avec la puissance statistique de notre étude, mais qui s'apparente aux nombre de participants habituellement recrutés dans des études similaires (Bruni et al., 2007; Elia et al., 2000; Limoges et al., 2005; Malow et al., 2006). Ensuite, nous nous sommes intéressés à un sous-groupe de la population avec TSA, soit ceux avec fonctionnement intellectuel normal et exempts de comorbidité, afin de minimiser l'impact de variables confondantes potentielles. Toutefois, nous sommes conscients que cela peut limiter la généralisation de nos données à l'ensemble du spectre de l'autisme. Finalement, il demeure possible que les différences obtenues entre nos groupes soient le reflet de variables hors de notre contrôle. Par exemple, l'état de vigilance et d'engagement cognitif dans lequel se trouvaient nos participants lors des enregistrements pourrait avoir eu un impact sur les résultats obtenus. Une étude récente portant sur la connectivité en IRMf a d'ailleurs révélé que les participants autistes présentaient significativement plus de connectivité que le groupe contrôle lorsque leur attention était intériorisée, alors qu'une baisse de la connectivité était notée par rapport aux groupes de neurotypiques lorsque leur attention était ciblée vers des facteurs externes ou à l'état de repos (Barttfeld et al., 2012).

8. Références

- Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J. et Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 52(1), 336-347
- Alexander, A. L., Lee, J. E., Lazar, M., Boudos, R., Dubray, M. B., Oakes, T. R., . . . Lainhart, J. E. (2007). Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism. *Neuroimage*, 34(1), 61-73
- Amaral, D. G., Schumann, C. M. et Nordahl, C. W. (2008). Neuroanatomy of autism. *Trends Neurosci*, 31(3), 137-145
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*. Washington, DC: American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (2003). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR (4th edition, text rev)*. Washington, DC: APA.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-5*. Washington, D.C.
- Amiet, C., Gourfinkel-An, I., Bouzamondo, A., Tordjman, S., Baulac, M., Lechat, P., . . . Cohen, D. (2008). Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry*, 64(7), 577-582
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., . . . Pearlson, G. D. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *Neuroimage*, 53(1), 247-256
- Bailey, A., Le Couteur, A., Gottesman, I., Bolton, P., Simonoff, E., Yuzda, E. et Rutter, M. (1995). Autism as a strongly genetic disorder: evidence from a British twin study. *Psychol Med*, 25(1), 63-77
- Bailey, A. J., Braeutigam, S., Jousmaki, V. et Swithenby, S. J. (2005). Abnormal activation of face processing systems at early and intermediate latency in individuals with autism spectrum disorder: a magnetoencephalographic study. *Eur J Neurosci*, 21(9), 2575-2585
- Bailey, D. B., Jr., Mesibov, G. B., Hatton, D. D., Clark, R. D., Roberts, J. E. et Mayhew, L. (1998). Autistic behavior in young boys with fragile X syndrome. *J Autism Dev Disord*, 28(6), 499-508
- Barbeau, E. B., Soulieres, I., Dawson, M., Zeffiro, T. A. et Mottron, L. (2013). The level and nature of autistic intelligence III: Inspection time. *J Abnorm Psychol*, 122(1), 295-301

- Barendse, E. M., Hendriks, M. P., Jansen, J. F., Backes, W. H., Hofman, P. A., Thoonen, G., . . . Aldenkamp, A. P. (2013). Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates. *J Neurodev Disord*, *5*(1), 14
- Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L. et Reiss, A. L. (2004). White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*, *55*(3), 323-326
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S., Leiguarda, R. et Sigman, M. (2012). State-dependent changes of connectivity patterns and functional brain network topology in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, *50*(14), 3653-3662
- Barttfeld, P., Wicker, B., Cukier, S., Navarta, S., Lew, S. et Sigman, M. (2011). A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections. *Neuropsychologia*, *49*(2), 254-263
- Behrmann, M., Avidan, G., Leonard, G. L., Kimchi, R., Luna, B., Humphreys, K. et Minshew, N. (2006). Configural processing in autism and its relationship to face processing. *Neuropsychologia*, *44*(1), 110-129
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A. et Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, *24*(42), 9228-9231
- Ben Bashat, D., Kronfeld-Duenias, V., Zachor, D. A., Ekstein, P. M., Hendler, T., Tarrasch, R., . . . Ben Sira, L. (2007). Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *Neuroimage*, *37*(1), 40-47
- Bertone, A. et Faubert, J. (2006). Demonstrations of decreased sensitivity to complex motion information not enough to propose an autism-specific neural etiology. *J Autism Dev Disord*, *36*(1), 55-64
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P. et Faubert, J. (2003). Motion perception in autism: a "complex" issue. *J Cogn Neurosci*, *15*(2), 218-225
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P. et Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain*, *128*(Pt 10), 2430-2441

- Braitenberg, V. (1978). Cell assemblies in the cerebral cortex. Dans R. Heim & G. Palm (dir.), *Theoretical approaches to complex systems. Lecture notes in biomathematics* (Vol. 21, p. 171-188). Berlin: Heidelberg: Springer.
- Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E. et McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiol Rev*, 92(3), 1087-1187
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J. et Sonuga-Barke, E. J. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*, 33(3), 279-296
- Bruni, O., Ferri, R., Vittori, E., Novelli, L., Vignati, M., Porfirio, M. C., . . . Curatolo, P. (2007). Sleep architecture and NREM alterations in children and adolescents with Asperger syndrome. *Sleep*, 30(11), 1577-1585
- Buchmann, A., Ringli, M., Kurth, S., Schaerer, M., Geiger, A., Jenni, O. G. et Huber, R. (2011). EEG sleep slow-wave activity as a mirror of cortical maturation. *Cereb Cortex*, 21(3), 607-615
- Cantor, D. S., Thatcher, R. W., Hrybyk, M. et Kaye, H. (1986). Computerized EEG analyses of autistic children. *J Autism Dev Disord*, 16(2), 169-187
- Caron, M. J., Mottron, L., Berthiaume, C. et Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain*, 129(Pt 7), 1789-1802
- Carper, R. A. et Courchesne, E. (2005). Localized enlargement of the frontal cortex in early autism. *Biol Psychiatry*, 57(2), 126-133
- Carson, A. M., Salowitz, N. M., Scheidt, R. A., Dolan, B. K. et Van Hecke, A. V. (2014). Electroencephalogram coherence in children with and without autism spectrum disorders: decreased interhemispheric connectivity in autism. *Autism Res*, 7(3), 334-343
- Casanova, M. et Trippe, J. (2009). Radial cytoarchitecture and patterns of cortical connectivity in autism. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 364(1522), 1433-1436
- Casanova, M. F., van Kooten, I. A., Switala, A. E., van Engeland, H., Heinsen, H., Steinbusch, H. W., . . . Schmitz, C. (2006). Minicolumnar abnormalities in autism. *Acta Neuropathol*, 112(3), 287-303
- Catarino, A., Andrade, A., Churches, O., Wagner, A. P., Baron-Cohen, S. et Ring, H. (2013). Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions: an EEG study using wavelet transform coherence. *Mol Autism*, 4(1), 1

- Cauda, F., Costa, T., Palermo, S., D'Agata, F., Diano, M., Bianco, F., . . . Keller, R. (2014). Concordance of white matter and gray matter abnormalities in autism spectrum disorders: a voxel-based meta-analysis study. *Hum Brain Mapp*, 35(5), 2073-2098
- Centers for Disease Control and Prevention (2009). Prevalence of Autism Spectrum Disorders: Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, United States, 2006. *MMWR Surveill Summ*, 58(10), 1-20
- Centers for Disease Control and Prevention. (2014). Prevalence of autism spectrum disorders among children aged 8 years: autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ*, 63(2), 1-22
- Cerliani, L., Mennes, M., Thomas, R. M., Di Martino, A., Thioux, M. et Keyesers, C. (2015). Increased Functional Connectivity Between Subcortical and Cortical Resting-State Networks in Autism Spectrum Disorder. *JAMA Psychiatry*, 72(8), 767-777
- Charman, T., Pickles, A., Simonoff, E., Chandler, S., Loucas, T. et Baird, G. (2011). IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychol Med*, 41(3), 619-627
- Cheng, Y., Chou, K. H., Chen, I. Y., Fan, Y. T., Decety, J. et Lin, C. P. (2010). Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 50(3), 873-882
- Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A. et Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport*, 17(16), 1687-1690
- Cheung, C., Chua, S. E., Cheung, V., Khong, P. L., Tai, K. S., Wong, T. K., . . . McAlonan, G. M. (2009). White matter fractional anisotropy differences and correlates of diagnostic symptoms in autism. *J Child Psychol Psychiatry*, 50(9), 1102-1112
- Clarke, C. (2015). Autism Spectrum Disorder and Amplified Pain. *Case Rep Psychiatry*, 2015, 930874
- Coben, R., Clarke, A. R., Hudspeth, W. et Barry, R. J. (2008). EEG power and coherence in autistic spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, 119(5), 1002-1009
- Corsi-Cabrera, M., Munoz-Torres, Z., del Rio-Portilla, Y. et Guevara, M. A. (2006). Power and coherent oscillations distinguish REM sleep, stage 1 and wakefulness. *Int J Psychophysiol*, 60(1), 59-66

- Corsi-Cabrera, M., Ramos, J., Arce, C., Guevara, M. A., Ponce-de Leon, M. et Lorenzo, I. (1992). Changes in the waking EEG as a consequence of sleep and sleep deprivation. *Sleep*, 15(6), 550-555
- Courchesne, E., Campbell, K. et Solso, S. (2011). Brain growth across the life span in autism: age-specific changes in anatomical pathology. *Brain Res*, 1380, 138-145
- Courchesne, E., Karns, C. M., Davis, H. R., Ziccardi, R., Carper, R. A., Tigue, Z. D., . . . Courchesne, R. Y. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, 57(2), 245-254
- Courchesne, E. et Pierce, K. (2005). Why the frontal cortex in autism might be talking only to itself: local over-connectivity but long-distance disconnection. *Curr Opin Neurobiol*, 15(2), 225-230
- Courchesne, E., Redcay, E. et Kennedy, D. P. (2004). The autistic brain: birth through adulthood. *Curr Opin Neurol*, 17(4), 489-496
- Courchesne, E., Townsend, J., Akshoomoff, N. A., Saitoh, O., Yeung-Courchesne, R., Lincoln, A. J., . . . Lau, L. (1994). Impairment in shifting attention in autistic and cerebellar patients. *Behav Neurosci*, 108(5), 848-865
- Critchley, H. D., Daly, E. M., Bullmore, E. T., Williams, S. C., Van Amelsvoort, T., Robertson, D. M., . . . Murphy, D. G. (2000). The functional neuroanatomy of social behaviour: changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain*, 123 (Pt 11), 2203-2212
- Currenti, S. A. (2010). Understanding and determining the etiology of autism. *Cell Mol Neurobiol*, 30(2), 161-171
- Dajani, D. R. et Uddin, L. Q. (2015). Local brain connectivity across development in autism spectrum disorder: A cross-sectional investigation. *Autism Res*
- Daoust, A. M., Limoges, E., Bolduc, C., Mottron, L. et Godbout, R. (2004). EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders. *Clin Neurophysiol*, 115(6), 1368-1373
- Dawson, M., Soulières, I., Gernsbacher, M. A. et Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*, 18(8), 657-662
- Devnani, P. A. et Hegde, A. U. (2015). Autism and sleep disorders. *J Pediatr Neurosci*, 10(4), 304-307

- Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X. N., Mennes, M., Mairena, M. A., . . . Milham, M. P. (2011). Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry*, *69*(9), 847-856
- Di Martino, A., Shehzad, Z., Kelly, C., Roy, A. K., Gee, D. G., Uddin, L. Q., . . . Milham, M. P. (2009). Relationship between cingulo-insular functional connectivity and autistic traits in neurotypical adults. *Am J Psychiatry*, *166*(8), 891-899
- Duffy, F. H. et Als, H. (2012). A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study. *BMC Med*, *10*, 64
- Ecker, C., Ronan, L., Feng, Y., Daly, E., Murphy, C., Ginestet, C. E., . . . Murphy, D. G. (2013). Intrinsic gray-matter connectivity of the brain in adults with autism spectrum disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *110*(32), 13222-13227
- Egaas, B., Courchesne, E. et Saitoh, O. (1995). Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol*, *52*(8), 794-801
- Elia, M., Ferri, R., Musumeci, S. A., Del Gracco, S., Bottitta, M., Scuderi, C., . . . Grubar, J. C. (2000). Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study. *Brain Dev*, *22*(2), 88-92
- Elsabbagh, M., Divan, G., Koh, Y. J., Kim, Y. S., Kauchali, S., Marcin, C., . . . Fombonne, E. (2012). Global prevalence of autism and other pervasive developmental disorders. *Autism Res*, *5*(3), 160-179
- Estes, M. L. et McAllister, A. K. (2015). Immune mediators in the brain and peripheral tissues in autism spectrum disorder. *Nat Rev Neurosci*, *16*(8), 469-486
- Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N. U., Church, J. A., Miezin, F. M., Barch, D. M., . . . Schlaggar, B. L. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *105*(10), 4028-4032
- Fecteau, S., Mottron, L., Berthiaume, C. et Burack, J. A. (2003). Developmental changes of autistic symptoms. *Autism*, *7*(3), 255-268
- Feinberg, I. (1982). Schizophrenia: caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence? *J Psychiatr Res*, *17*(4), 319-334
- Fombonne, E. (2005). Epidemiology of autistic disorder and other pervasive developmental disorders. *J Clin Psychiatry*, *66 Suppl 10*, 3-8

- Francis, A., Msall, M., Obringer, E. et Kelley, K. (2013). Children with autism spectrum disorder and epilepsy. *Pediatr Ann*, 42(12), 255-260
- Frazier, T. W. et Hardan, A. Y. (2009). A meta-analysis of the corpus callosum in autism. *Biol Psychiatry*, 66(10), 935-941
- Gage, N. M., Juranek, J., Filipek, P. A., Osann, K., Flodman, P., Isenberg, A. L. et Spence, M. A. (2009). Rightward hemispheric asymmetries in auditory language cortex in children with autistic disorder: an MRI investigation. *J Neurodev Disord*, 1(3), 205-214
- Godbout, R., Bergeron, C., Limoges, E., Stip, E. et Mottron, L. (2000). A laboratory study of sleep in Asperger's syndrome. *Neuroreport*, 11(1), 127-130
- Goldani, A. A., Downs, S. R., Widjaja, F., Lawton, B. et Hendren, R. L. (2014). Biomarkers in autism. *Front Psychiatry*, 5, 100
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V. et Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex*, 19(1), 72-78
- Guevara, M. A. et Corsi-Cabrera, M. (1996). EEG coherence or EEG correlation? *Int J Psychophysiol*, 23(3), 145-153
- Hagmann, P., Sporns, O., Madan, N., Cammoun, L., Pienaar, R., Wedeen, V. J., . . . Grant, P. E. (2010). White matter maturation reshapes structural connectivity in the late developing human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(44), 19067-19072
- Hallmayer, J., Cleveland, S., Torres, A., Phillips, J., Cohen, B., Torigoe, T., . . . Risch, N. (2011). Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68(11), 1095-1102
- Hardan, A. Y., Minshew, N. J., Harenski, K. et Keshavan, M. S. (2001). Posterior fossa magnetic resonance imaging in autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(6), 666-672
- Hardan, A. Y., Minshew, N. J. et Keshavan, M. S. (2000). Corpus callosum size in autism. *Neurology*, 55(7), 1033-1036
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Deutsch, C. K., O'Brien, L. M., Kennedy, D. N., Filipek, P. A., . . . Caviness, V. S., Jr. (2005). Brain asymmetries in autism and developmental language disorder: a nested whole-brain analysis. *Brain*, 128(Pt 1), 213-226

- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., . . . Caviness, V. S., Jr. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*, *55*(4), 530-540
- Hinkley, L. B., Marco, E. J., Findlay, A. M., Honma, S., Jeremy, R. J., Strominger, Z., . . . Sherr, E. H. (2012). The role of corpus callosum development in functional connectivity and cognitive processing. *PLoS One*, *7*(8), e39804
- Horwitz, B., Rumsey, J. M., Grady, C. L. et Rapoport, S. I. (1988). The cerebral metabolic landscape in autism. Intercorrelations of regional glucose utilization. *Arch Neurol*, *45*(7), 749-755
- Howlin, P. (2003). Outcome in high-functioning adults with autism with and without early language delays: implications for the differentiation between autism and Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord*, *33*(1), 3-13
- Huttenlocher, P. R. (2002). *Neural plasticity: the effects of environment on the development of the cerebral cortex*. Cambridge, MA: Harvard University Press.
- Isler, J. R., Martien, K. M., Grieve, P. G., Stark, R. I. et Herbert, M. R. (2010). Reduced functional connectivity in visual evoked potentials in children with autism spectrum disorder. *Clin Neurophysiol*, *121*(12), 2035-2043
- Jolliffe, T. et Baron-Cohen, S. (1997). Are people with autism and Asperger syndrome faster than normal on the Embedded Figures Test? *J Child Psychol Psychiatry*, *38*(5), 527-534
- Joshi, G., Petty, C., Wozniak, J., Henin, A., Fried, R., Galdo, M., . . . Biederman, J. (2010). The heavy burden of psychiatric comorbidity in youth with autism spectrum disorders: a large comparative study of a psychiatrically referred population. *J Autism Dev Disord*, *40*(11), 1361-1370
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K. et 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. *Cereb Cortex*, *17*(4), 951-961
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A. et Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, *127*(Pt 8), 1811-1821
- Kana, R. K., Murdaugh, D. L., Libero, L. E., Pennick, M. R., Wadsworth, H. M., Deshpande, R. et Hu, C. P. (2011). Probing the brain in autism using FMRI and diffusion tensor imaging. *J Vis Exp*(55)

- Kana, R. K., Uddin, L. Q., Kenet, T., Chugani, D. et Muller, R. A. (2014). Brain connectivity in autism. *Front Hum Neurosci*, 8, 349
- Kaufmann, W. E., Cooper, K. L., Mostofsky, S. H., Capone, G. T., Kates, W. R., Newschaffer, C. J., . . . Lanham, D. C. (2003). Specificity of cerebellar vermian abnormalities in autism: a quantitative magnetic resonance imaging study. *J Child Neurol*, 18(7), 463-470
- Ke, X., Tang, T., Hong, S., Hang, Y., Zou, B., Li, H., . . . Liu, Y. (2009). White matter impairments in autism, evidence from voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging. *Brain Res*, 1265, 171-177
- Keary, C. J., Minshew, N. J., Bansal, R., Goradia, D., Fedorov, S., Keshavan, M. S. et Hardan, A. Y. (2009). Corpus callosum volume and neurocognition in autism. *J Autism Dev Disord*, 39(6), 834-841
- Keehn, B., Vogel-Farley, V., Tager-Flusberg, H. et Nelson, C. A. (2015). Atypical hemispheric specialization for faces in infants at risk for autism spectrum disorder. *Autism Res*, 8(2), 187-198
- Keehn, B., Wagner, J. B., Tager-Flusberg, H. et Nelson, C. A. (2013). Functional connectivity in the first year of life in infants at-risk for autism: a preliminary near-infrared spectroscopy study. *Front Hum Neurosci*, 7, 444
- Keller, T. A., Kana, R. K. et Just, M. A. (2007). A developmental study of the structural integrity of white matter in autism. *Neuroreport*, 18(1), 23-27
- Kelly, A. M., Di Martino, A., Uddin, L. Q., Shehzad, Z., Gee, D. G., Reiss, P. T., . . . Milham, M. P. (2009). Development of anterior cingulate functional connectivity from late childhood to early adulthood. *Cereb Cortex*, 19(3), 640-657
- Kennedy, D. P., Redcay, E. et Courchesne, E. (2006). Failing to deactivate: resting functional abnormalities in autism. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 103(21), 8275-8280
- Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E. et Muller, R. A. (2013). Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell Rep*, 5(3), 567-572
- Khan, S., Gramfort, A., Shetty, N. R., Kitzbichler, M. G., Ganesan, S., Moran, J. M., . . . Kenet, T. (2013). Local and long-range functional connectivity is reduced in concert in autism spectrum disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(8), 3107-3112

- Kleinhans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., . . . Aylward, E. (2008). Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*, *131*(Pt 4), 1000-1012
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A. et Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, *24*(3), 810-821
- Koyama, T., Kamio, Y., Inada, N. et Kurita, H. (2009). Sex differences in WISC-III profiles of children with high-functioning pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, *39*(1), 135-141
- Lambert, A., Tessier, S., Rochette, A. C., Scherzer, P., Mottron, L. et R., G. (2015). *A REM sleep quantitative EEG study in neurotypical and autistic children. (In preparation).*
- Lazoff, T., Zhong, L., Piperni, T. et Fombonne, E. (2010). Prevalence of pervasive developmental disorders among children at the English Montreal School Board. *Can J Psychiatry*, *55*(11), 715-720
- Lee, P. S., Yerys, B. E., Della Rosa, A., Foss-Feig, J., Barnes, K. A., James, J. D., . . . Kenworthy, L. E. (2009). Functional connectivity of the inferior frontal cortex changes with age in children with autism spectrum disorders: a fcMRI study of response inhibition. *Cereb Cortex*, *19*(8), 1787-1794
- Lenoir, P., Bodier, C., Desombre, H., Malvy, J., Abert, B., Ould Taleb, M. et Sauvage, D. (2009). [Prevalence of pervasive developmental disorders. A review]. *Encephale*, *35*(1), 36-42
- Léveillé, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, E., Berthiaume, C., Chevrier, E., . . . Godbout, R. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Res*, *3*(5), 280-285
- Limoges, E., Mottron, L., Bolduc, C., Berthiaume, C. et Godbout, R. (2005). Atypical sleep architecture and the autism phenotype. *Brain*, *128*(Pt 5), 1049-1061
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Jr., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., . . . Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: a standard measure of social and communication deficits associated with the spectrum of autism. *J Autism Dev Disord*, *30*(3), 205-223
- Lord, C., Rutter, M. et Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, *24*(5), 659-685

- Lozier, L. M., Vanmeter, J. W. et Marsh, A. A. (2014). Impairments in facial affect recognition associated with autism spectrum disorders: a meta-analysis. *Dev Psychopathol*, 26(4 Pt 1), 933-945
- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J. et Menon, V. (2013). Default mode network in childhood autism: posteromedial cortex heterogeneity and relationship with social deficits. *Biol Psychiatry*, 74(3), 212-219
- Malow, B. A., Marzec, M. L., McGrew, S. G., Wang, L., Henderson, L. M. et Stone, W. L. (2006). Characterizing sleep in children with autism spectrum disorders: a multidimensional approach. *Sleep*, 29(12), 1563-1571
- Manes, F., Piven, J., Vrancic, D., Nanclares, V., Plebst, C. et Starkstein, S. E. (1999). An MRI study of the corpus callosum and cerebellum in mentally retarded autistic individuals. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 11(4), 470-474
- Mason, R. A., Williams, D. L., Kana, R. K., Minshew, N. et Just, M. A. (2008). Theory of Mind disruption and recruitment of the right hemisphere during narrative comprehension in autism. *Neuropsychologia*, 46(1), 269-280
- Maximo, J. O., Keown, C. L., Nair, A. et Muller, R. A. (2013). Approaches to local connectivity in autism using resting state functional connectivity MRI. *Front Hum Neurosci*, 7, 605
- McPartland, J., Dawson, G., Webb, S. J., Panagiotides, H. et Carver, L. J. (2004). Event-related brain potentials reveal anomalies in temporal processing of faces in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 45(7), 1235-1245
- Merica, H. et Blois, R. (1997). Relationship between the time courses of power in the frequency bands of human sleep EEG. *Neurophysiol Clin*, 27(2), 116-128
- Minshew, N. J., Turner, C. A. et Goldstein, G. (2005). The application of short forms of the Wechsler Intelligence scales in adults and children with high functioning autism. *J Autism Dev Disord*, 35(1), 45-52
- Minshew, N. J. et Williams, D. L. (2007). The new neurobiology of autism: cortex, connectivity, and neuronal organization. *Arch Neurol*, 64(7), 945-950
- Mizuno, A., Villalobos, M. E., Davies, M. M., Dahl, B. C. et Muller, R. A. (2006). Partially enhanced thalamocortical functional connectivity in autism. *Brain Res*, 1104(1), 160-174

- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S. J., Carrasco, M., Risi, S. et Lord, C. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, 47(2), 764-772
- Mottron, L. et Dawson, M. (2013). The autistic spectrum. *Handb Clin Neurol*, 111, 263-271
- Mottron, L., Dawson, M., Soulieres, I., Hubert, B. et Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*, 36(1), 27-43
- Murias, M., Webb, S. J., Greenson, J. et Dawson, G. (2007). Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *Biol Psychiatry*, 62(3), 270-273
- Nader, A. M., Courchesne, V., Dawson, M. et Soulieres, I. (2014). Does WISC-IV Underestimate the Intelligence of Autistic Children? *J Autism Dev Disord*
- Narzisi, A., Muratori, F., Calderoni, S., Fabbro, F. et Urgesi, C. (2013). Neuropsychological profile in high functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, 43(8), 1895-1909
- Nielsen, T., Montplaisir, J. et Lassonde, M. (1993). Decreased interhemispheric EEG coherence during sleep in agenesis of the corpus callosum. *Eur Neurol*, 33(2), 173-176
- Nunez, P. L., Srinivasan, R., Westdorp, A. F., Wijesinghe, R. S., Tucker, D. M., Silberstein, R. B. et Cadusch, P. J. (1997). EEG coherency. I: Statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 103(5), 499-515
- O'Connor, K. P. et Shaw, J. C. (1978). Field dependence, laterality and the EEG. *Biol Psychol*, 6(2), 93-109
- Ogawa, T., Sugiyama, A., Ishiwa, S., Suzuki, M., Ishihara, T. et Sato, K. (1982). Ontogenic development of EEG-asymmetry in early infantile autism. *Brain Dev*, 4(6), 439-449
- Orekhova, E. V., Elsabbagh, M., Jones, E. J., Dawson, G., Charman, T., Johnson, M. H. et Team, B. (2014). EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism. *J Neurodev Disord*, 6(1), 40
- Perkins, T., Stokes, M., McGillivray, J. et Bittar, R. (2010). Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J Clin Neurosci*, 17(10), 1239-1243
- Pierce, K., Haist, F., Sedaghat, F. et Courchesne, E. (2004). The brain response to personally familiar faces in autism: findings of fusiform activity and beyond. *Brain*, 127(Pt 12), 2703-2716

- Piven, J., Arndt, S., Bailey, J. et Andreasen, N. (1996). Regional brain enlargement in autism: a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 35(4), 530-536
- Piven, J., Bailey, J., Ranson, B. J. et Arndt, S. (1997). An MRI study of the corpus callosum in autism. *Am J Psychiatry*, 154(8), 1051-1056
- Piven, J. et Palmer, P. (1999). Psychiatric disorder and the broad autism phenotype: evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry*, 156(4), 557-563
- Pivik, R. T., Broughton, R. J., Coppola, R., Davidson, R. J., Fox, N. et Nuwer, M. R. (1993). Guidelines for the recording and quantitative analysis of electroencephalographic activity in research contexts. *Psychophysiology*, 30(6), 547-558
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A. et Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 98(2), 676-682
- Righi, G., Tierney, A. L., Tager-Flusberg, H. et Nelson, C. A. (2014). Functional connectivity in the first year of life in infants at risk for autism spectrum disorder: an EEG study. *PLoS One*, 9(8), e105176
- Risch, N., Spiker, D., Lotspeich, L., Nouri, N., Hinds, D., Hallmayer, J., . . . Myers, R. M. (1999). A genomic screen of autism: evidence for a multilocus etiology. *Am J Hum Genet*, 65(2), 493-507
- Rubenstein, J. L. (2010). Three hypotheses for developmental defects that may underlie some forms of autism spectrum disorder. *Curr Opin Neurol*, 23(2), 118-123
- Rubenstein, J. L. et Merzenich, M. M. (2003). Model of autism: increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems. *Genes Brain Behav*, 2(5), 255-267
- Rudie, J. D. et Dapretto, M. (2013). Convergent evidence of brain overconnectivity in children with autism? *Cell Rep*, 5(3), 565-566
- Samson, F., Mottron, L., Soulieres, I. et Zeffiro, T. A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: an ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, 33(7), 1553-1581
- Schmitz, N., Rubia, K., Daly, E., Smith, A., Williams, S. et Murphy, D. G. (2006). Neural correlates of executive function in autistic spectrum disorders. *Biol Psychiatry*, 59(1), 7-16

- Schultz, R. T., Gauthier, I., Klin, A., Fulbright, R. K., Anderson, A. W., Volkmar, F., . . . Gore, J. C. (2000). Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 57(4), 331-340
- Segawa, M. et Nomura, Y. (1992). Polysomnography in the Rett syndrome. *Brain Dev*, 14 Suppl, S46-54
- Shaw, J. C. (1981). An introduction to the coherence function and its use in EEG signal analysis. *J Med Eng Technol*, 5(6), 279-288
- Shaw, J. C. (1984). Correlation and coherence analysis of the EEG: a selective tutorial review. *Int J Psychophysiol*, 1(3), 255-266
- Sheikhani, A., Behnam, H., Mohammadi, M. R., Noroozian, M. et Mohammadi, M. (2012). Detection of abnormalities for diagnosing of children with autism disorders using of quantitative electroencephalography analysis. *J Med Syst*, 36(2), 957-963
- Shukla, D. K., Keehn, B., Smylie, D. M. et Muller, R. A. (2011). Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 49(5), 1378-1382
- Siegel, J. (2005a). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. Dans K. M.H., R. T. & W. C. Dement (dir.), *Principles and practice in sleep medicine, 4th edition* (p. 101-119). Philadelphia: Elsevier.
- Siegel, J. M. (2005b). Clues to the functions of mammalian sleep. *Nature*, 437(7063), 1264-1271
- Smit, D. J., Boomsma, D. I., Schnack, H. G., Hulshoff Pol, H. E. et de Geus, E. J. (2012). Individual differences in EEG spectral power reflect genetic variance in gray and white matter volumes. *Twin Res Hum Genet*, 15(3), 384-392
- Smith, D., Ropar, D. et Allen, H. A. (2015). Visual integration in autism. *Front Hum Neurosci*, 9, 387
- Soulieres, I., Dawson, M., Gernsbacher, M. A. et Mottron, L. (2011). The level and nature of autistic intelligence II: what about Asperger syndrome? *PLoS One*, 6(9), e25372
- Srinivasan, R., Winter, W. R., Ding, J. et Nunez, P. L. (2007). EEG and MEG coherence: measures of functional connectivity at distinct spatial scales of neocortical dynamics. *J Neurosci Methods*, 166(1), 41-52

- Stanfield, A. C., McIntosh, A. M., Spencer, M. D., Philip, R., Gaur, S. et Lawrie, S. M. (2008). Towards a neuroanatomy of autism: a systematic review and meta-analysis of structural magnetic resonance imaging studies. *Eur Psychiatry*, 23(4), 289-299
- Steriade, M. (2000). Brain electrical activity and sensory processing during waking and sleep states. Dans K. M.H., R. T. & W. C. dement (dir.), *Principles and practice of sleep medicine* (p. 93-111). Philadelphia, PA: Saunders.
- Steriade, M., Gloor, P., Llinas, R. R., Lopes de Silva, F. H. et Mesulam, M. M. (1990). Report of IFCN Committee on Basic Mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 76(6), 481-508
- Steriade, M., McCormick, D. A. et Sejnowski, T. J. (1993). Thalamocortical oscillations in the sleeping and aroused brain. *Science*, 262(5134), 679-685
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Prater, K., Amin, H., Greicius, M. D. et Menon, V. (2010). Development of functional and structural connectivity within the default mode network in young children. *Neuroimage*, 52(1), 290-301
- Tanguay, P. E., Ornitz, E. M., Forsythe, A. B. et Ritvo, E. R. (1976). Rapid eye movement (REM) activity in normal and autistic children during REM sleep. *J Autism Child Schizophr*, 6(3), 275-288
- Tani, P., Lindberg, N., Nieminen-von Wendt, T., von Wendt, L., Virkkala, J., Appelberg, B. et Porkka-Heiskanen, T. (2004). Sleep in young adults with Asperger syndrome. *Neuropsychobiology*, 50(2), 147-152
- Tarokh, L. et Carskadon, M. A. (2010). Developmental changes in the human sleep EEG during early adolescence. *Sleep*, 33(6), 801-809
- Tarokh, L., Carskadon, M. A. et Achermann, P. (2014). Early adolescent cognitive gains are marked by increased sleep EEG coherence. *PLoS One*, 9(9), e106847
- Thatcher, R. W., Biver, C., McAlaster, R., Camacho, M. et Salazar, A. (1998). Biophysical linkage between MRI and EEG amplitude in closed head injury. *Neuroimage*, 7(4 Pt 1), 352-367
- Thatcher, R. W., Biver, C., McAlaster, R. et Salazar, A. (1998). Biophysical linkage between MRI and EEG coherence in closed head injury. *Neuroimage*, 8(4), 307-326
- Thatcher, R. W., Krause, P. J. et Hrybyk, M. (1986). Cortico-cortical associations and EEG coherence: a two-compartmental model. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 64(2), 123-143

- Tordjman, S., Somogyi, E., Coulon, N., Kermarrec, S., Cohen, D., Bronsard, G., . . . Xavier, J. (2014). Gene x Environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. *Front Psychiatry, 5*, 53
- Tsai, L. Y. et Ghaziuddin, M. (2013). DSM-5 ASD Moves Forward into the Past. *J Autism Dev Disord*
- Tuchman, R. et Rapin, I. (2002). Epilepsy in autism. *Lancet Neurol, 1*(6), 352-358
- Tucker, D. M., Roth, D. L. et Bair, T. B. (1986). Functional connections among cortical regions: topography of EEG coherence. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 63*(3), 242-250
- Uddin, L. Q. (2011). Brain connectivity and the self: the case of cerebral disconnection. *Conscious Cogn, 20*(1), 94-98
- Uddin, L. Q., Supekar, K. et Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci, 7*, 458
- Uljarevic, M. et Hamilton, A. (2013). Recognition of emotions in autism: a formal meta-analysis. *J Autism Dev Disord, 43*(7), 1517-1526
- Vargas, D. L., Nascimbene, C., Krishnan, C., Zimmerman, A. W. et Pardo, C. A. (2005). Neuroglial activation and neuroinflammation in the brain of patients with autism. *Ann Neurol, 57*(1), 67-81
- Vattikuti, S. et Chow, C. C. (2010). A computational model for cerebral cortical dysfunction in autism spectrum disorders. *Biol Psychiatry, 67*(7), 672-678
- Vidal, C. N., Nicolson, R., DeVito, T. J., Hayashi, K. M., Geaga, J. A., Drost, D. J., . . . Thompson, P. M. (2006). Mapping corpus callosum deficits in autism: an index of aberrant cortical connectivity. *Biol Psychiatry, 60*(3), 218-225
- Vissers, M. E., Cohen, M. X. et Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neurosci Biobehav Rev, 36*(1), 604-625
- Walter, D. O. (1968). Coherence as a measure of relationship between EEG records. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 24*(3), 282
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y. et Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *J Neurodev Disord, 5*(1), 24

- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., . . . Vanmeter, J. W. (2013). Dysmaturational of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp*
- Wass, S. (2011). Distortions and disconnections: disrupted brain connectivity in autism. *Brain Cogn*, 75(1), 18-28
- Waterhouse, L. (1988). Speculations on the neuroanatomical substrate of special talents. Dans L. Obler & D. Fein (dir.), *The exceptional brain: Neuropsychology of talent and special abilities*. (p. 493-512). New York: Guilford.
- Wechsler, D. (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale - Third Edition*. San Antonio (TX): Psychological Corporation.
- Weigelt, S., Koldewyn, K. et Kanwisher, N. (2012). Face identity recognition in autism spectrum disorders: a review of behavioral studies. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(3), 1060-1084
- Weinstein, M., Ben-Sira, L., Levy, Y., Zachor, D. A., Ben Itzhak, E., Artzi, M., . . . Ben Bashat, D. (2011). Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Hum Brain Mapp*, 32(4), 534-543
- Welchew, D. E., Ashwin, C., Berkouk, K., Salvador, R., Suckling, J., Baron-Cohen, S. et Bullmore, E. (2005). Functional disconnectivity of the medial temporal lobe in Asperger's syndrome. *Biol Psychiatry*, 57(9), 991-998
- Weng, S. J., Wiggins, J. L., Peltier, S. J., Carrasco, M., Risi, S., Lord, C. et Monk, C. S. (2010). Alterations of resting state functional connectivity in the default network in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain Res*, 1313, 202-214
- Williams, D. L., Goldstein, G. et Minshew, N. J. (2006). Neuropsychologic functioning in children with autism: further evidence for disordered complex information-processing. *Child Neuropsychol*, 12(4-5), 279-298
- Yu, K. K., Cheung, C., Chua, S. E. et 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

9. Annexe : critères diagnostiques du trouble autistique selon le DSM-IV-TR

A. Un total de six (ou plus) parmi les éléments décrits en (1) (2) et (3), dont au moins deux de (1), un de (2) et un de (3) :

(1) Altération qualitative des interactions sociales

- a) altération marquée dans l'utilisation de comportements non verbaux multiples;
- b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement;
- c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs et ses intérêts avec d'autres personnes;
- d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle.

(2) Altération qualitative de la communication :

- a) retard ou absence totale de développement du langage parlé;
- b) incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui;
- c) usage stéréotypé et répétitif du langage, ou langage idiosyncrasique;
- d) absence d'un jeu de « faire semblant » varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau du développement.

(3) Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités :

- a) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêt stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation;
- b) adhésion inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques et non fonctionnels;
- c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs;
- d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.

B. Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans, dans les domaines suivants :

- a) interactions sociales;
- b) langage nécessaire à la communication sociale;
- c) jeu symbolique ou d'imagination.

C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic de Syndrome de Rett ou de trouble désintégratif de l'enfance.