

Université de Montréal

Les processus d'apprentissage fondamentaux sont-ils prédicteurs du neurodéveloppement?

par

Florence Deguire

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade Philosophiae Doctor (Ph.D)
en psychologie – Recherche et Intervention
option neuropsychologie clinique

Mai 2023

© Florence Deguire, 2023

Cette thèse intitulée

Les processus d'apprentissage fondamentaux sont-ils prédicteurs du neurodéveloppement?

Présentée par

Florence Deguire

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Annie Bernier

Président-rapporteur

Sarah Lippé

Directeur de recherche

Bruno Gauthier

Membre du jury

Clément François

Examineur externe

Résumé

L'enfance représente une période charnière dans le développement du cerveau en raison des multiples changements qui s'y opèrent. En considérant que c'est au cours des deux premières années de vie que le cerveau est le plus sensible aux interventions, nous devrions chercher à intervenir plus tôt dans le développement des enfants. Pour ce faire, il est nécessaire d'identifier des biomarqueurs, c'est-à-dire des mesures objectives permettant d'évaluer les processus biologiques normaux et pathologiques du cerveau, afin d'éventuellement être en mesure de reconnaître, en bas âge, les enfants à risque de connaître une perturbation de leur développement cognitif. L'électroencéphalographie (EEG), et plus particulièrement les réponses cérébrales d'apprentissage, constituent des avenues intéressantes pour l'identification de biomarqueurs étant donné leur rôle clé dans le développement perceptuel et cognitif des enfants. De plus, les paramètres EEG du développement typique du cerveau sont relativement bien compris, ce qui fournit une base intéressante pour étudier le développement atypique.

Le premier article de cette thèse avait pour objectif de déterminer la courbe développementale de deux types de réponses cérébrales d'apprentissage, soit les réponses cérébrales à la répétition ainsi que la détection du changement, afin de caractériser leur développement typique. Pour ce faire, nous avons utilisé une tâche de type oddball en EEG chez 43 enfants contrôles suivis à trois reprises entre l'âge de 3 mois et l'âge de 4 ans. Les résultats ont permis de démontrer un patron de réponse en forme de U semblable à travers les âges, c'est-à-dire une réponse de suppression neuronale entre la première et la deuxième présentation du stimulus suivi d'une réponse de détection du changement au stimulus déviant. Ceci révèle un développement relativement stable des réponses cérébrales chez les sujets contrôles.

Dans le second article, le premier objectif était de déterminer la valeur prédictive de ces réponses cérébrales d'apprentissage, mesurées dans les deux premières années de vie, en les mettant en relation avec le fonctionnement intellectuel et adaptatif à l'âge de 4 ans, chez les mêmes 43 enfants contrôles et un groupe composé de 20 enfants macrocéphales. Les résultats révèlent que lorsque mesurée lors de la première année de vie, un patron de réponses cérébrales en forme de U est lié positivement avec le fonctionnement adaptatif à 4 ans. Un deuxième objectif était de déterminer dans quelle mesure la croissance cérébrale lors de la première année de vie est un facteur de variabilité interindividuelle qui influence les réponses cérébrales d'apprentissage entre 3 mois et 2 ans. Un impact négatif d'une croissance cérébrale accrue sur les réponses cérébrales à la répétition et de détection du changement a été observé, mais uniquement dans la période 0-12 mois. Il semble donc que les réponses cérébrales d'apprentissage auraient le potentiel de servir de biomarqueur dès la première année de vie puisqu'elles sont liées au fonctionnement adaptatif et sont sensibles au rythme de croissance du cerveau.

Cette thèse contribue à améliorer nos connaissances sur les réponses cérébrales d'apprentissage, notamment en caractérisant leur courbe développementale durant l'enfance. Nous avons également contribué à l'avancement de la recherche sur les biomarqueurs EEG en mesurant le pouvoir prédictif de ces réponses sur le fonctionnement adaptatif des enfants d'âge préscolaire ainsi que leur sensibilité aux différences interindividuelles telles que la croissance cérébrale.

Mots-clés : détection du changement, suppression neuronale, électroencéphalographie, biomarqueurs, troubles neurodéveloppementaux, devis longitudinal, enfants, potentiel intellectuel, fonctionnement adaptatif

Abstract

Childhood is a pivotal period in the brain's development due to the many changes it undergoes. Considering that the brain is the most susceptible to interventions during the first two years of life, we should aim to intervene sooner in infant's development. Therefore, there is a need to establish biomarkers, i.e., a characteristic that is objectively measured and evaluated, and that can serve as an indication of normal or pathogenic biological processes, that would allow for earlier diagnosis. Electroencephalography (EEG), and more specifically cerebral learning responses, are interesting prospects for biomarker identification given their key role in children's perceptual and cognitive development. Moreover, EEG typical patterns of brain development are well established, then allowing the study of atypical brain development.

The aim of the first article in this thesis was to investigate the developmental course of two types of cerebral learning responses, i.e., repetition and change detection responses. To do so, we used an EEG oddball task in 43 healthy children who were tested three times from the age of 3 months to 4 years. It allowed us to characterize the typical development of these two cerebral responses and establish response patterns. The results showed a similar U-shaped response pattern in infants and children of all ages, i.e., a repetition suppression response between the first and second stimulus presentation followed by a change detection response to the deviant stimulus. This suggests a relatively stable developmental course of repetition and change detection responses in healthy subjects.

In the second article, the first objective was to determine the predictive value of these brain learning responses, measured during the two first years of life, on intellectual and adaptive functioning at age 4, in the same 43 healthy children and a group of 20 macrocephalic children. The results reveal that when measured in the first year of life, a U-shaped brain responses pattern is positively related to adaptive functioning at age 4. A second objective was to assess whether

brain growth during the first year of life is a factor of interindividual variability that influences cerebral learning responses between 3 months and 2 years of age. A negative impact of increased brain growth on repetition and change detection responses was observed, but only in the 0–12-month period. Thus, it appears that cerebral learning responses may have the potential to be biomarkers in the first year of life since they are associated with adaptive functioning and are sensitive to the brain growth rate.

This thesis contributes to improving our knowledge of cerebral learning responses, notably by characterizing their developmental course during childhood. We also contributed to the advancement of research on EEG biomarkers by measuring the predictive power of these responses on preschoolers' adaptive functioning as well as their sensitivity to interindividual differences such as brain growth.

Keywords: change detection, repetition suppression, electroencephalography, biomarkers, neurodevelopmental disorders, longitudinal study, children, intellectual potential, adaptive functioning

Table des matières

Résumé	1
Abstract	3
Liste des tableaux	6
Liste des figures	7
Liste des sigles et abréviations	8
Remerciements	12
Chapitre I – Contexte théorique	14
1.1. Position du problème	14
1.2. Neurodéveloppement.....	16
1.3. Troubles neurodéveloppementaux.....	19
1.4. Croissance cérébrale	22
1.5. Électroencéphalographie	25
1.5.1. Réponse neuronale à la répétition et détection du changement	32
1.6. Fonctionnement intellectuel et adaptatif.....	37
1.7. Objectifs et hypothèses	39
Chapitre II – Travaux originaux	42
2.1. Apports originaux.....	42
2.2. Article 1: Developmental course of the repetition effect and change detection responses from infancy through childhood. A longitudinal study.....	43
2.2. Article 2: EEG repetition and change detection responses in infancy predict adaptive functioning in preschool age: A longitudinal study.	77
Chapitre III – Discussion.....	110
3.1. Retour sur les principaux résultats	110
3.2. Implications des résultats	112
3.3. Pistes futures	119
3.4. Forces et limites des études	121
3.5. Conclusion.....	122
Références des chapitres I et III	123

Liste des tableaux

Article 1

Table 1. Demographics of the subsample (N=43).....50

Table 1. Demographics.....84

Liste des figures

Article 1

Figure 1. Experimental design.....	52
Figure 2. Averaged power (ERSP) of the three testing time points for each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1).....	58
Figure 3. Averaged power (ERSP) for each testing time point and each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1).....	59
Figure 4. Averaged power of the three TFW (ERSP) for each testing time point, in the frontocentral region (spatial component 1).....	60
Figure 5. Averaged synchronization (ITC) of the three testing time points for each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1).....	61
Figure 6. Averaged synchronization (ITC) for each testing time point and each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1).....	62
Figure 7. Averaged synchronization of the three TFW (ITC) for each testing time point, in the frontocentral region (spatial component 1).....	63
Figure 8. Averaged synchronization (ITC) of the three testing time points for each TFW, in the frontal region (spatial component 2).....	64
Figure 9. Averaged synchronization (ITC) for each testing time point and each TFW, in the frontal region (spatial component 2).....	65
Figure 10. Averaged synchronization of the three TFW (ITC) of the three TFW for each testing time point, in the frontal region (spatial component 2).....	66

Article 2

Figure 1. Experimental design.....	86
Figure 2. Averaged power (ERSP) of the theta TFW (3-5 Hz, 100-400ms) for each group, at the first visit, in the central region.....	95
Figure 3. Averaged power (ERSP) of the beta TFW (10-30Hz, 0-200ms) for each group, at the first visit, in the central region.....	96
Figure 4. Averaged power (ERSP) of the alpha TFW (5-10Hz, 100-400ms) for each group, at the second visit, in the central region.....	97

Liste des sigles et abréviations

ABAS-II : Adaptive Behaviour Assessment System – Second edition

ADHD: Attention deficit disorder with or without hyperactivity

ANOVA : analysis of variance

AR1 : first-order autoregressive covariance structure

ARH1 : heterogeneous first-order autoregressive covariance structure

ASD : Autistic spectrum disorder

BOLD : blood-oxygen-level-dependent

CIM : classification internationale des maladies

DI : déficience intellectuelle

DSM : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

EEG : électroencéphalographie; electroencephalography

ERSP : event-related spectral perturbation

ET : écart-type

et al. : et alii (et collègues / and colleagues)

etc : etcetera

FSIQ : full-scale IQ

FXS : fragile X syndrom

GABA : acide gamma-aminobutyrique

ICA : independent component analysis

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

ITC : intertrial coherence

IQ : intellectual quotient

LD : language disorder

LMM : linear mixed-model

MMN : mismatch negativity

MMR : mismatch response

NDD : neurodevelopmental disorders

NF1 : neurofibromatose de type 1

n.s. : non-significant

NVIQ : non-verbal intellectual quotient

PCA : principal component analysis

PLV : phase-locking value

RE : repetition enhancement

REML : restricted maximum likelihood

ROI : region of interest

SLD : specific learning disorder

RS : repetition suppression

SD : standard deviation

SN : suppression neuronale

TDA/H : trouble d'attention avec ou sans hyperactivité

TF : temps-fréquences; time-frequency

TFW : time-frequency window

TND : Trouble neurodéveloppemental

TSA : trouble du spectre de l'autisme

QI : quotient intellectuel

QINV : quotient intellectuel non-verbal

WHO : World Health Organization

WPPSI-IV : Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth edition

« Never let the fear of striking out keep you from playing the game. »

- Babe Ruth

Remerciements

Mes premiers remerciements vont à ma directrice de thèse, Sarah Lippé, qui a su voir le potentiel en moi dès ma deuxième année au baccalauréat. Merci pour ta confiance qui m'a permis de constamment repousser mes limites.

Merci à mes collègues du labo NED avec qui j'ai vécu toute la gamme des émotions. Merci surtout d'avoir été une source sans fin de support et de réponses. Un merci tout particulier à Audrey-Rose, une amie précieuse pour la vie. Je tiens également à remercier mes collègues et piliers du projet IRSC, Gabriela et Inga. Merci de m'avoir accueilli et de m'avoir tout enseigné.

Il va sans dire que cette thèse aurait été impossible sans la participation de plus de 130 familles. Merci à toutes les familles pour votre temps, votre implication et votre dévouement. Ce fut un réel bonheur de voir vos enfants grandir et d'apprendre à les connaître à travers les années.

Je tiens à remercier les superviseur(e)s cliniques qui ont contribué à façonner la clinicienne que je suis aujourd'hui. Chacun de vous avez su me pousser plus loin et je vous remercie d'avoir partagé avec moi votre passion du métier. Un merci spécial à Olivier Paquin qui m'a insufflé une dose de confiance inestimable. Le stage enfant est sans aucun doute un moment phare de mes études doctorales.

À mes amies Sarah, Cassandra et Laurianne, la chance a fait de nous des collègues de cohorte, mais les fous rires et la complicité ont fait de nous des amies. Quelle chance de vous avoir eue à mes côtés lors des cinq dernières années, tout ça aurait été impossible sans vous. Je vous aime de tout mon cœur et je suis si fière de nous!

À Raphaël, l'homme de ma vie, tu ne sauras jamais à quel point tu as joué un rôle essentiel dans mon parcours universitaire. Mon fan #1 depuis le début, je ne te remercierai jamais assez pour tout le support et les encouragements que tu m'as apportés. Je t'aime.

À toute ma famille, à la question « combien de temps reste-t-il à tes études ? », je vous réponds avec grand plaisir que c'est la fin, enfin! Tout votre amour et votre fierté m'ont aidé à passer à travers cette étape de ma vie et je vous en remercie.

Finalement, merci à toutes les personnes qui ont été présentes à mes côtés et qui m'ont soutenu durant cette longue aventure. Merci également à tous ceux qui ont participé, de loin ou de près, à rendre cette thèse possible!

Chapitre I – Contexte théorique

1.1. Position du problème

L'enfance, particulièrement entre la naissance et l'âge de 2 ans, représente la période la plus dynamique et la plus cruciale dans le développement cérébral (Knickmeyer et al., 2008). Durant cette période, de multiples changements s'opèrent dans le cerveau, tant au niveau structurel que fonctionnel, le rendant ainsi vulnérable aux moindres perturbations. De ce fait, une perturbation des processus génétiques ou environnementaux impliqués dans le développement cérébral pourrait avoir des conséquences prolongées ou permanentes sur les structures et le fonctionnement du cerveau (Knickmeyer et al., 2008) et mener, par exemple, à l'apparition de troubles neurodéveloppementaux (TND). Étant donné que le cerveau est le plus sensible aux interventions lors des deux premières années de vie, un dépistage précoce devrait avoir lieu dès la jeune enfance afin d'optimiser l'impact des interventions. Il devient nécessaire d'identifier des biomarqueurs permettant de reconnaître en bas âge les enfants à risque de connaître une perturbation de leur développement cognitif. L'électroencéphalographie (EEG) constitue un outil fort prometteur pour l'identification de biomarqueurs étant donné que les paramètres EEG du développement typique du cerveau sont relativement bien compris, ce qui fournit une base intéressante pour étudier le développement atypique (Jeste et al., 2015). Parmi les processus neuronaux reconnus comme jouant un rôle important dans le développement perceptuel et cognitif des enfants se trouvent les réponses cérébrales d'apprentissage, plus spécifiquement la réponse à la répétition ainsi que la détection du changement. L'objectif général de cette thèse est donc de déterminer si ces réponses cérébrales d'apprentissage ont le potentiel de pouvoir servir de biomarqueur précoce dans l'identification des enfants à risque de connaître une perturbation de leur développement.

Pour y arriver, cette thèse propose un devis de recherche longitudinal allant des premiers mois de vie du nourrisson jusqu'à l'âge de 4 ans. En premier lieu, nous avons établi le patron de développement des réponses à la répétition et de détection du changement à travers les quatre premières années de vie des enfants en utilisant une tâche de type oddball en EEG. Cela permet de déterminer le patron type de ces réponses en fonction de l'âge. En second lieu, nous avons déterminé comment ces réponses cérébrales d'apprentissage, mesurées avec la même tâche oddball durant la première année de vie et à 2 ans, sont associées au développement des habiletés cognitives et adaptatives à 4 ans. De cette manière, il est possible d'évaluer la valeur prédictive de ces réponses pour le dépistage précoce des enfants. Afin de prendre en considération la notion de variabilité développementale, un groupe d'enfants ayant une croissance cérébrale accélérée entre 0 et 12 mois a été inclus dans l'échantillon.

Dans les sections qui suivent, il sera d'abord question du neurodéveloppement sain ainsi que du rôle primordial que jouent les périodes critiques et sensibles dans le développement cérébral. Suivront ensuite le sujet des TND, leur diagnostic et l'importance des interventions précoces. Étant donné la relation directe qui existe entre le développement du cerveau et la croissance de la circonférence de la tête, il importe de considérer le sujet de la croissance cérébrale et plus particulièrement la croissance cérébrale anormalement rapide. Dans l'optique de mieux comprendre le fonctionnement normal et anormal du cerveau durant son développement, l'EEG, et plus particulièrement les analyses de temps-fréquences, seront considérés comme outil de dépistage. En effet, l'EEG offre plusieurs avantages, notamment en raison des biomarqueurs qu'il est possible d'identifier avec cette technique de neuroimagerie. Des définitions et un bref résumé des biomarqueurs déjà identifiés pour divers TND sera présenté, et il sera question de deux nouveaux potentiels biomarqueurs EEG, soit les réponses à la répétition et de détection du changement. Pour terminer, l'efficacité d'un potentiel biomarqueur se doit d'être évaluée en regard

de données quantitatives objectives et fiables, et dans le cadre de cette thèse, l'accent a été mis sur le fonctionnement intellectuel et adaptatif.

1.2. Neurodéveloppement

Le développement du cerveau est un long processus qui débute dès la troisième semaine de gestation et qui continue jusqu'à l'adolescence, voire jusqu'à l'âge adulte. Le développement du cerveau est défini par une succession de processus dynamiques et adaptatifs qui agissent tout au long du développement pour favoriser l'émergence et la différenciation de nouvelles structures et fonctions cérébrales (Stiles & Jernigan, 2010). Ces processus impliquent des facteurs internes tels que l'expression des gènes et l'activité neuronale intrinsèque ainsi que des facteurs externes tels que les expériences environnementales (Dehorter & Del Pino, 2020; Meredith, 2015; Stiles & Jernigan, 2010). Durant la première année de vie, le cerveau double de grosseur et à l'âge préscolaire, il quadruple de grosseur (Courchesne et al., 2000). L'hippocampe, une structure impliquée dans la mémoire et l'apprentissage, grossit de 13% entre 1 et 2 ans (Knickmeyer et al., 2008). Cette importante croissance cérébrale au cours des premières années de vie résulte de plusieurs facteurs, dont la synaptogénèse et la prolifération des neurones, la croissance des dendrites et des axones, la différenciation et la prolifération des cellules gliales et la myélinisation de la matière blanche (Holland et al., 2014). L'élaboration des nouvelles synapses permet à la matière grise d'atteindre son volume maximal dès l'âge de 2 ans (Knickmeyer et al., 2008). En ce qui a trait à la matière blanche, la myélinisation commence rapidement après la naissance et le patron général de myélinisation adulte est atteint à la fin de la deuxième année de vie (Sampaio & Truwit, 2001). Il est ainsi possible de constater que les deux premières années de vie représentent une période charnière dans le neurodéveloppement.

Les changements rapides qui s'opèrent dans l'organisation neuronale au cours des premières années de vie font en sorte que le cerveau possède une plasticité très élevée. Le niveau

de plasticité du cerveau varie en fonction de périodes, lesquels sont appelés période critique et période sensible. Ces deux concepts ont fréquemment été utilisés de façon interchangeable dans la littérature puisqu'ils impliquent tous les deux une fenêtre de temps au cours de laquelle des circuits neuronaux spécifiques se modifient en réponse à des facteurs environnementaux (Dehorter & Del Pino, 2020). Néanmoins, des distinctions importantes peuvent être faites entre ces deux concepts. D'abord, une période sensible est caractérisée par une plasticité qui induit des changements neuronaux qui ne sont pas complètement irréversibles (Dehorter & Del Pino, 2020). Autrement dit, l'expérience aura le pouvoir de façonner ou de modifier une fonction cérébrale (Knudsen, 2004). Trois conditions doivent être réunies pour qu'une période sensible débute. D'abord, l'information fournie au circuit neuronal doit être suffisamment précise et fiable. Ensuite, la connectivité du circuit doit comprendre à la fois des connexions excitatrices et inhibitrices afin de traiter adéquatement l'information. Surtout, les mécanismes favorisant la plasticité (p. ex. la modification de la morphologie des axones et des dendrites, la création ou l'élimination de synapse, etc.) doivent être actifs au sein du circuit. Toute expérience qui survient avant que ces trois conditions ne soient remplies n'aura possiblement aucun effet sur la plasticité. Ce qui permettra à ces trois conditions d'émerger, et donc de déclencher l'apparition d'une période sensible, résulte de la progression du développement ou d'une activité intense provoquée par l'expérience. Une période sensible prend fin lorsque les mécanismes responsables de la plasticité accrue ne sont plus actifs ou beaucoup moins efficaces, bien qu'un certain degré de plasticité puisse persister, dépendamment de la fonction du circuit.

Une période critique réfère plutôt à une fenêtre de temps restreinte pendant laquelle le système est le plus réactif aux expériences qui permettront aux réseaux neuronaux de se modifier de façon permanente. Les changements sont irréversibles et nécessaires à la présence d'une fonction cérébrale spécifique puisque si lors des périodes critiques l'expérience a été insuffisante

ou inappropriée, cela aura pour conséquence un développement anormal des circuits et des fonctions neuronales (Berardi et al., 2015; Meredith, 2015). Les périodes critiques existent pour différents processus tels que le développement visuel et auditif et l'acquisition du langage, et vont varier d'une fonction cognitive à une autre, selon la trajectoire développementale des régions cérébrales qui les sous-tendent (Berardi et al., 2015). Le début et la fin des périodes critiques sont déterminés par les neurotransmetteurs inhibiteurs GABAergiques. Le début est marqué par une augmentation de l'inhibition corticale qui permet aux stimulations externes d'être traitées de façon préférentielle comparativement aux stimulations internes, et d'être plus efficaces pour diriger le développement des circuits neuronaux (Cisneros-Franco et al., 2020). Plusieurs facteurs permissifs (dont le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF)) vont favoriser la plasticité en stimulant la motilité et la croissance des neurites (Huang et al., 1999; Tyler & Pozzo-Miller, 2003). Au fur et à mesure que les circuits inhibiteurs se développent, ces facteurs permissifs diminuent progressivement et la modification des circuits neuronaux est limitée par l'activité inhibitrice des interneurons GABAergiques (Cisneros-Franco et al., 2020). Cette réduction de plasticité est nécessaire pour assurer la stabilité des représentations corticales une fois la période critique terminée et pour permettre au cerveau mature d'être résistant aux stimulations sensorielles anormales (Hensch, 2005; Takesian & Hensch, 2013).

Le premier modèle qui a étudié la plasticité en contexte de période critique s'est intéressé au développement du cortex visuel primaire. Il a été démontré que le fait de fermer un œil durant cette période critique entraîne une perte de l'acuité visuelle par cet œil malgré l'absence de dommage à la rétine ou au thalamus visuel (Hensch, 2005). En revanche, l'acte de fermer un œil en dehors de cette période critique n'aura pas le pouvoir de modifier de façon permanente la structure du cerveau. Dans les dernières années, le *Bucharest Early Intervention Project* a permis de mettre en lumière l'existence d'une possible période sensible pour le développement cognitif au

cours des deux premières années de vie. Les chercheurs ont suivi une cohorte d'enfants placés en famille d'accueil après avoir subi une extrême privation en orphelinat. Les résultats démontrent que les enfants qui ont été placés en famille d'accueil avant l'âge de 2 ans semblent mieux progresser dans leur développement cognitif que les enfants qui ont été placés en famille d'accueil après l'âge de 2 ans (Nelson et al., 2007). Des résultats similaires ont été obtenus chez des enfants qui ont vécu dans un orphelinat jusqu'à l'âge de 2 ans, et qui ont subi une grande privation psychosociale. Chez ces enfants, significativement plus d'activité de basses fréquences (thêta) et moins d'activité de hautes fréquences (alpha/bêta) ont été observées en EEG, ce qui suggère que leur cerveau était moins mature que ce qui serait normalement attendu. Lorsque réévalué à l'âge de 8 ans, les enfants qui ont été placés en famille d'accueil avant leur deuxième anniversaire présentaient une activité cérébrale similaire à celle d'enfants contrôles (plus d'activité alpha et moins d'activité thêta). À l'opposé, les enfants qui ont été placés en famille d'accueil après leur deuxième anniversaire présentaient toujours le même patron d'activité cérébrale immature (Vanderwert et al., 2010).

1.3. Troubles neurodéveloppementaux

Bien que les périodes critiques et sensibles offrent la possibilité d'étudier les changements et la plasticité du cerveau dans le contexte d'un développement normal, ces périodes représentent également des moments de grande vulnérabilité dans le neurodéveloppement. En effet, une perturbation, aussi minime soit-elle, des processus génétiques, de l'activité neuronale ou de l'expérience environnementale peut avoir une influence importante sur la trajectoire développementale de l'organisme et ainsi potentiellement conduire à des TND (Knickmeyer et al., 2008; Meredith, 2015). Il est effectivement connu que les TND sont causés par des entraves dans le développement du système nerveux qui entraînent un dysfonctionnement neuronal, sensoriel ou comportemental (Goldstein & Reynolds, 2010). Il a d'ailleurs été soulevé que ces troubles

pourraient être associés à des dommages corticaux diffus, laissant présager que leur impact est plus répandu et que des réseaux neuronaux plus complexes sont atteints (Tager-Flusberg, 1999).

Les TND se définissent comme un groupe de conditions hétérogènes caractérisées par un retard ou une perturbation dans l'acquisition de compétences dans divers domaines du développement (moteur, social, langagier et cognitif) (Morris-Rosendahl & Crocq, 2022). Les déficits provoqués par les TND peuvent persister tout au long de la vie et induisent un impact fonctionnel significatif (Jeste, 2015; Morris-Rosendahl & Crocq, 2022). Parmi les TND les plus fréquemment diagnostiqués se trouvent le trouble déficitaire de l'attention, avec ou sans hyperactivité (TDA/H) dont la prévalence varie entre 5% et 11%, le trouble du spectre de l'autisme (TSA) avec une prévalence de 0,7-3%, la déficience intellectuelle (DI) présente chez 0,68% de la population mondiale, et le trouble spécifique des apprentissages dont la prévalence varie entre 3% et 10%.

Même si par définition l'origine des TND est génétique, il n'en demeure pas moins que l'étiologie de plusieurs troubles est toujours inconnue et probablement multifactorielle (Van Herwegen & Riby, 2014). Le rôle de l'environnement est non-négligeable, notamment lors des périodes prénatale et périnatale, alors que des facteurs tels que le stress, la consommation d'alcool, la malnutrition, la prématurité, la relation mère-enfant, la négligence et la maltraitance jouent eux aussi un rôle important dans l'étiologie des TND (Inguaggiato et al., 2017; Lupien et al., 2009; Manzari et al., 2019; Spratt et al., 2012; Waber et al., 2014).

Actuellement, le diagnostic des TND est basé sur l'observation de comportements et symptômes spécifiés soit dans le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM) ou bien dans la Classification internationale des maladies (CIM). Cette approche comporte des limitations puisqu'elle est soumise à la subjectivité et à une variabilité interclinicien, notamment en raison des changements qui sont apportés aux critères diagnostiques au fil des années (Van

Herwegen & Riby, 2014). De plus, les troubles sont classés en catégories distinctes, ce qui ne permet pas de prendre en compte de manière adéquate la coexistence des troubles (comorbidité), le chevauchement des symptômes et la grande variabilité présente dans le fonctionnement cognitif et comportemental au sein d'un même TND (Morris-Rosendahl & Crocq, 2022; Van Herwegen & Riby, 2014). Ensemble, la comorbidité et la variabilité présente dans les TND compliquent grandement le diagnostic et parallèlement, la recherche sur ces troubles. Ainsi, l'âge moyen du diagnostic varie considérablement entre les différents TND, soit de l'âge de 4-5 ans chez les enfants TSA (Thapar et al., 2017), au début de l'âge scolaire pour les troubles d'apprentissage et au cours du primaire dans le cas du TDAH (American Psychiatric Association, 2013), ce qui est tard considérant que le cerveau est plus malléable et plus réceptif aux interventions dans les deux à trois premières années de vie (Cioni et al., 2016; Ozonoff, 2015). De plus, l'identification et l'intervention avant l'entrée à l'école pourraient prévenir les échecs scolaires, le décrochage scolaire, la délinquance et la survenue de problèmes de santé mentale plus tard dans la vie (Ozonoff, 2015).

Une revue systématique Cochrane a permis de mettre en évidence l'efficacité des programmes d'intervention précoce sur le développement d'enfants nés prématurément. Les nourrissons qui ont participé aux programmes démontraient un meilleur développement cognitif durant l'enfance et à l'âge préscolaire et un meilleur développement moteur à l'enfance (Spittle et al., 2015). Dans une autre revue de littérature portant sur l'effet des interventions comportementales précoces auprès d'enfants TSA, les résultats suggèrent que les enfants plus jeunes (âgés de 2,5 à 5,15 ans) ont progressé davantage comparativement aux enfants plus vieux (âgés de 5,15 à 7,14 ans), et ce indépendamment de l'intensité du programme d'intervention (Granpeesheh et al., 2009). Il est donc primordial de développer des outils diagnostiques qui permettraient une identification

plus précoce des enfants atteints d'un TND afin d'optimiser les interventions et potentiellement améliorer leur qualité de vie à long terme.

1.4.Croissance cérébrale

La croissance particulièrement intense du cerveau durant les premières années de vie est concomitante à une augmentation tout aussi intense de la circonférence de tête. La circonférence de la tête (occipitofrontale) des enfants nés à terme augmente de 0,4 cm/semaine durant les premiers mois de vie et d'environ 1 cm/mois durant la première année de vie. Ainsi, les deux premières années de vie représentent la période de croissance cérébrale la plus rapide au cours du développement (Pirozzi et al., 2022).

Un lien important a été établi entre la croissance cérébrale à l'enfance et le développement des habiletés intellectuelles. De ce fait, une étude de Räikkönen et al. (2009) a démontré en premier lieu qu'une circonférence de tête plus petite à la naissance était associée à des habiletés verbales, visuospatiales et arithmétiques significativement plus faibles. Ces habiletés étaient également significativement plus faibles chez les enfants dont la croissance cérébrale était plus lente entre la naissance et l'âge de 6 mois, entre 6 mois et 2 ans ou lors des deux périodes. Un lien similaire a été rapporté dans la littérature, c'est-à-dire qu'une croissance cérébrale plus lente entre la naissance et 5 mois et entre 5 et 20 mois prédisait des performances plus faibles dans l'intégration visuomotrice (Heinonen et al., 2008). À l'inverse, chez les enfants dont la croissance cérébrale était plus importante entre la naissance et l'âge de 9 mois et entre 9 mois et 9 ans, des scores de QI proportionnellement plus élevés étaient observés (0-9 mois : + 2,30 points/+1 ET, 9 mois-9 ans : +2,12 points/+1 ET) (Gale et al., 2004). Les mêmes auteurs ont également obtenu des résultats suggérant que le rythme de croissance cérébrale durant l'enfance était associé positivement au score de QI à 4 ans (+ 1,97 points/+1 ET) et à 8 ans (+1,56 points/+1 ET) (Gale et al., 2006). Finalement, une autre équipe de chercheurs a démontré qu'une grande circonférence de tête à la

naissance et une croissance cérébrale plus rapide durant les quatre premières années de vie prédisaient un meilleur QI de l'âge de 6 ans jusqu'à l'âge adulte (26 ans) (Jaekel et al., 2019).

Dans certains cas, la croissance cérébrale est anormalement rapide et lorsque la circonférence de la tête est supérieure à deux écarts-types, il est alors question de macrocéphalie (Tan et al., 2018). Cette condition est relativement fréquente dans la population pédiatrique (5%) (Tan et al., 2018) et au Canada, plus de 7700 nouveau-nés par année sera atteint de macrocéphalie (Statistics Canada, 2012). Une croissance cérébrale anormale peut constituer un trait isolé ou s'inscrire dans un large éventail de syndromes et/ou conditions. Dans la majorité des cas, la macrocéphalie est familiale (héréditaire) et bénigne, indiquant une macrocéphalie non syndromique où l'agrandissement de la circonférence de tête représente la seule anomalie (Williams et al., 2008). Elle peut également être la première indication de la présence d'un trouble congénital, génétique ou acquis sous-jacent (Jeong et al., 2014; Tan et al., 2018). Afin de diagnostiquer la cause exacte d'une macrocéphalie, plusieurs informations doivent être recueillies. Le périmètre crânien des parents se doit d'être mesuré étant donné la haute prévalence (50%) de la macrocéphalie bénigne isolée. Il importe également de connaître les antécédents familiaux pour identifier un syndrome génétique présent au sein de la famille. L'exploration des antécédents médicaux permet de détecter des causes possibles d'hydrocéphalie, la présence d'anomalies congénitales, neurologiques, cutanées ou vasculaires. D'autre part, la croissance cérébrale doit être considérée et comparée à la grandeur et au poids de l'enfant (Accogli et al., 2022). Dans le contexte de syndromes ou de conditions, il est essentiel de procéder à des examens de neuroimageries (écographie des fontanelles, IRM, scan cérébral) et à un examen clinique minutieux (Accogli et al., 2022; Orrù et al., 2018).

Selon le *Online Mendelian Inheritance in Man Database*, 225 syndromes sont d'ailleurs reliés à la macrocéphalie. Parmi ceux-ci, on retrouve entre autres la neurofibromatose de type 1 (NF1), le trouble du spectre de l'autisme, et plusieurs troubles psychiatriques (Rommelse et al., 2011). Dans la NF1, de 20 à 30% des enfants présentent une macrocéphalie (Williams et al., 2008) et il a été identifié que parmi les enfants atteints de la NF1, ceux ayant aussi une macrocéphalie ont des scores plus faibles aux tests cognitifs et neuropsychologiques comparativement aux enfants normocéphales (Cutting et al., 2000). La fréquence de la macrocéphalie dans le trouble du spectre de l'autisme varie entre 14% et 35% (Davidovitch et al., 1996; Lainhart et al., 1997; Woodhouse et al., 1996). Des études en IRM ont démontré que la grande tête des enfants TSA contient des cerveaux anormalement gros, reflétant ainsi un élargissement de la matière grise et de la matière blanche (Courchesne et al., 2001; Hazlett et al., 2005). Des analyses rétrospectives des dossiers médicaux indiquent que ces différences sont observables dès la première année de vie (Hazlett et al., 2005). Avec la macrocéphalie syndromique, des troubles cognitifs, des troubles d'apprentissage, des atteintes psychomotrices, des difficultés langagières et motrices ainsi que des risques d'épilepsie ont été identifiés (Nevo et al., 2002). Le pronostic des enfants ayant une macrocéphalie non syndromique semble plus favorable du point de vue du fonctionnement intellectuel et cognitif. Néanmoins, très peu d'études se sont intéressées à ce groupe clinique et les résultats demeurent ténus et contradictoires (Biran-Gol et al., 2010; Muenchberger et al., 2006).

Une plus grande taille de cerveau est également associée à un ratio de matière blanche sur matière grise plus élevé (Zhang & Sejnowski, 2000), à une connectivité de longue distance (*long-distance connectivity*) réduite et à des retards plus importants dans la conduction des réponses neuronales (Changizi & Shimojo, 2005; Karbowski, 2003). Bien qu'un plus gros cerveau soit associé à plus de puissance computationnelle, il en coûte également beaucoup plus de ressources (Lewis et al., 2013). Il a été démontré que les enfants avec une croissance cérébrale accélérée

présenteraient des particularités au niveau des structures cérébrales et une plus grande distance entre elles, affectant l'efficacité de la connectivité (Lewis et al., 2013). Compte tenu des impacts possibles de la macrocéphalie syndromique et non syndromique sur l'intégrité du fonctionnement cérébral, il est attendu d'observer chez ces enfants des particularités au plan du traitement sensoriel, dont les réponses cérébrales à la répétition et de détection du changement sont les fondements.

1.5.Électroencéphalographie

Plusieurs techniques de neuroimagerie sont maintenant disponibles pour étudier le fonctionnement normal et anormal du cerveau durant son développement. Depuis plusieurs années, diverses méthodes non invasives ont été développées et utilisées dans les études sur le neurodéveloppement. Ces méthodes permettent d'étudier les structures et le fonctionnement du cerveau, sa composition moléculaire et les changements développementaux. L'électroencéphalographie (EEG), plus particulièrement, repose sur le fait que les neurones fonctionnent en propageant des potentiels d'actions, c'est-à-dire des évènements de courte durée durant lesquels le potentiel électrique de la membrane des neurones augmente et diminue rapidement. Ainsi, l'EEG mesure la somme des nombreux potentiels d'action qui se produisent près de la surface du cortex cérébral (Van Herwegen & Riby, 2014). En plaçant des électrodes sur le cuir chevelu, il est possible d'enregistrer de façon continue l'activité électrique du cerveau.

Cette méthode de neuroimagerie offre plusieurs avantages en comparaison aux autres méthodes. D'abord, elle possède une excellente résolution temporelle, ce qui permet d'obtenir des informations à la milliseconde près sur le moment où se déroule l'activité cérébrale (Luck, 2014). Cette haute résolution temporelle offre la possibilité d'étudier plusieurs niveaux de processus neuronaux, allant des circuits de bas niveau, tels que le traitement sensoriel auditif et visuel, jusqu'aux processus cognitifs de plus haut niveau tels que le traitement des visages, le langage, la cognition sociale et l'apprentissage (Bowman & Varcin, 2018). De plus, l'EEG permet de mesurer

en continu le processus d'intégration entre un stimulus et une réponse, permettant de cibler quelle étape du traitement de l'information est influencée par la manipulation expérimentale du stimulus (Luck, 2014). Outre l'activité cérébrale liée à un stimulus, il est également possible d'obtenir des informations sur l'activité oscillatoire, laquelle est indicatrice de la connectivité fonctionnelle et de la maturation neuronale (Bowman & Varcin, 2018).

Un deuxième avantage de cette technique de neuroimagerie est qu'elle peut être utilisée dès la naissance et dans divers milieux. Par exemple, il est possible d'effectuer des enregistrements EEG auprès de bébés nés prématurément dès les trois premiers jours de vie, et ce directement à l'unité de soins intensifs néonataux (Pavlidis et al., 2020). De plus, il a été démontré que l'EEG n'est pas un stresser significatif pour les enfants. En effet, dans une étude de Deguire et al. (2019), la pose du casque EEG n'a pas réussi à élever significativement le niveau de stress des enfants, ce qui représente un avantage important dans le contexte des recherches pédiatriques.

Le signal enregistré en EEG peut être analysé grâce à différentes techniques, notamment l'analyse par temps-fréquence (TF). Cette technique d'analyse se concentre sur les variations spectrales du signal EEG dans le temps, permettant d'explorer les bandes de fréquences en regard de leur puissance spectrale et de leur distribution temporelle (Luck, 2014). Afin de calculer les variations de puissance spectrale associées à l'apparition d'un événement (stimulus), il existe l'indice *d'event-related spectral perturbation* (ERSP). L'ERSP, qui s'exprime en décibel (dB), offre une mesure des changements de puissance pour chaque bande de fréquence, par rapport au niveau de base pré-stimulus. De manière complémentaire, la cohérence inter-essai (ITC – inter-trial cohérence) indique dans quelle mesure l'activité à une fréquence donnée est en phase entre les différents essais. Cet indice prend des valeurs entre 0 et 1, une valeur de 0 représentant une absence de synchronisation et une valeur de 1 signifiant une cohérence de phase maximale (Bishop et al., 2011; Makeig et al., 2004).

Un des principaux intérêts du TF est qu'il permet de visualiser le traitement parallèle de l'information par le cerveau, avec des oscillations à différentes fréquences reflétant plusieurs processus neuronaux coexistants et interagissant entre eux, et contribuant au traitement intégratif et adaptatif de l'information (Roach & Mathalon, 2008). L'activité oscillatoire du cerveau s'étend sur une large étendue de fréquences, communément segmentées en cinq bandes de fréquences distinctes : delta, thêta, alpha, bêta et gamma. Chaque bande de fréquences se développe à un rythme différent et reflète des processus cognitifs différents. Les études portant sur la maturation des oscillations ont démontré qu'avec l'âge, les basses fréquences diminuent et les hautes fréquences augmentent (Dustman et al., 1999; Kaminska et al., 2019; Marshall et al., 2002).

Delta : Les oscillations delta représentent la bande de fréquence la plus lente (1-3 Hz) et constituent le principal patron d'activité oscillatoire dans le cerveau humain dès la troisième semaine de gestation (Scher, 2008). Vers la fin de la première année de vie, l'activité delta est réduite pour laisser place aux oscillations de plus hautes fréquences. Chez les enfants en santé, c'est principalement lors du sommeil que l'amplitude et la synchronisation de l'activité delta sont les plus importantes (Stroganova & Orekhova, 2007).

Thêta : Bien que chez l'adulte la bande de fréquence thêta corresponde aux fréquences entre 4-7 Hz, chez les enfants elle serait plutôt comprise entre 3-6 Hz (Orekhova et al., 1999). Les études portant sur l'activité thêta chez les enfants ont suggéré un lien entre cette bande de basse fréquence et l'expression d'émotions (Futagi et al., 1998; Hague, 1972; Kugler & Laub, 1971; Mulsby, 1971), l'alimentation (Futagi et al., 1998; Lehtonen et al., 2002; Paul et al., 1996), la somnolence (Futagi et al., 1998) et la modulation de l'attention (Orekhova et al., 1999). Le lien entre l'attention soutenue et l'activité thêta a été étudié en premier lieu par Orekhova et al. (1999), et les résultats de l'étude suggèrent qu'une augmentation de la puissance des oscillations thêta principalement dans les régions frontales et temporales était associée à la capacité de contrôle

attentionnel interne chez des nourrissons de 8 mois. Une étude plus récente a, quant à elle, trouvé des résultats similaires, démontrant, chez des enfants de 10 et 12 mois, qu'un état d'attention soutenue corrèle avec de l'activité thêta dans les régions frontales, temporales et pariétales (Xie et al., 2018). De plus, chez des enfants de 9 mois, des chercheurs ont observé une augmentation de la puissance des fréquences de 4-5 Hz en réponse à un stimulus inattendu, en comparaison avec la réponse à un stimulus attendu, ce qui suggère que le rythme thêta joue un rôle dans la détection du changement (Köster et al., 2021). En ce qui a trait à la distribution topographique de l'activité thêta, celle-ci diffère en fonction de la tâche. Dans une étude incluant des nourrissons âgés entre deux et 11 mois, il a été démontré que l'activité thêta était à son maximum dans les régions frontales pendant la manipulation des jouets, dans les régions postérieures lorsque le bébé était nourri ou pleurait et dans les régions centrales et pariétales lors de la fixation du regard (*gazing*) (Futagi et al., 1998).

Alpha : Le rythme alpha fait référence chez l'adulte à l'activité entre 6-13 Hz, mais chez l'enfant elle varie entre 5-9 Hz, en fonction de l'âge. Deux types d'activité alpha sont observables, lesquelles ont des origines et des implications bien différentes. Le premier type est appelé l'alpha central étant donné qu'elle est présente dans les régions centrales du cerveau. L'émergence d'une oscillation de 7 Hz a été enregistrée dès l'âge de 4 mois dans la région centrale et cette oscillation augmenterait à 8 Hz vers 18 mois (Smith, 1939, 1941). L'étude des corrélats fonctionnels de l'alpha central révèle une implication de ces oscillations lorsque l'enfant est immobile et focalise son attention sur une cible (Stroganova & Orekhova, 2007) et lors du traitement visuel (Stroganova et al., 1999). Le deuxième type fait référence, quant à lui, à l'activité alpha qui survient dans les régions postérieures, de façon similaire aux oscillations alpha documentées chez l'adulte. Chez l'enfant, cette activité a été observée vers l'âge de 3 mois à une fréquence de 3-5 Hz et augmenterait à 6-7 Hz à la fin de la première année de vie (Smith, 1938, 1941). Les oscillations alpha postérieures

sont prédominantes lorsque les yeux sont fermés ou lorsque l'enfant est dans le noir complet (Stroganova & Orekhova, 2007). Une étude récente a permis de démontrer la potentielle existence d'une période sensible pour le développement de l'activité alpha postérieure dans les trois premières années de vie. En comparant l'activité alpha d'enfants voyants et d'enfants non-voyants, les chercheurs ont pu déterminer que les enfants non-voyants présentaient de l'activité alpha, mais que celle-ci était considérablement plus faible et se développait plus lentement comparativement aux enfants voyants. Plus spécifiquement, l'activité alpha était deux fois plus faible chez les enfants non-voyants entre 3 et 6 ans et quatre fois plus faible entre 6 et 11 ans (Campus et al., 2021).

Bêta : Peu d'études se sont intéressées à l'activité bêta et à ses implications chez les enfants, mais quelques données existent tout de même. Dans un premier temps, un lien entre l'activité bêta et le traitement sensoriel auditif a été établi, de sorte que les oscillations bêta dans le cortex auditif diminuent après le début de chaque battement et reprennent avant le début du prochain battement, de manière prédictive. Cette association a été observée davantage pour les tempos lents chez les enfants de 7 ans (Cirelli et al., 2014). Dans un deuxième temps, une étude a trouvé une association entre les oscillations bêta et les capacités de mentalisation (capacité d'attribuer des états mentaux à d'autres personnes) chez des enfants de 3-4 ans, démontrant l'implication de cette activité oscillatoire dans des processus cognitifs de plus haut niveau (Soto-Icaza et al., 2019). À partir de ces études, il est également possible de déterminer que l'activité bêta se situe entre 15-25 Hz.

Gamma : Chez les adultes, l'activité gamma correspond aux bandes de fréquence entre 30-100Hz (Saby & Marshall, 2012). Bien que chez les enfants les hautes fréquences soient moins dominantes, des études se sont tout de même intéressées à l'activité gamma dans cette population. En effet, les oscillations de hautes fréquences, lesquelles varient davantage entre 20-60Hz chez les enfants, se développent parallèlement au développement des capacités perceptuelles. Une étude de Csibra et al. (2000) a démontré que dès l'âge de 8 mois, les enfants présentent des augmentations

marquées de l'activité gamma (40Hz), similaires à celles observées chez les adultes, lorsqu'ils doivent intégrer des stimuli visuels distincts en un tout cohérent (*perceptual binding*). D'autres études ont lié l'activité gamma avec le maintien actif des objets en mémoire (Kaufman et al., 2003, 2005; Southgate et al., 2008). De surcroît, l'activité gamma chez les enfants semble être plus prononcée pour les stimuli familiers que pour les stimuli inconnus. Les résultats d'une étude suggèrent que la présentation d'objets dont les enfants connaissent le nom suscite une plus grande activité gamma évoquée en comparaison avec des objets dont les enfants ignorent le nom et des objets inconnus (Gliga et al., 2010). Enfin, tout comme chez les adultes, il apparaît que l'activité gamma est modulée par le niveau d'attention chez les enfants, de sorte qu'un haut niveau d'attention engendre un haut niveau de fréquences gamma (Reid et al., 2007).

En regard des raisons énumérées précédemment, il est possible d'avancer que l'EEG constitue un outil fort intéressant pour la recherche de biomarqueurs permettant l'identification précoce des enfants à risque de connaître une perturbation de leur développement cognitif. Selon la définition générale élaborée par le *Food and Drug Administration* (FDA) et le *National Institutes of Health* (NIH), un biomarqueur se définit comme étant une caractéristique qui est mesurée objectivement et qui permet d'évaluer des processus biologiques normaux, pathologiques ou les effets d'une intervention thérapeutique. De manière plus précise, un biomarqueur diagnostique se doit de détecter ou de confirmer la présence d'une maladie ou d'une condition, ou permettre d'identifier un individu atteint d'un sous-type de la maladie (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). Plusieurs étapes sont nécessaires dans l'identification et la validation d'un biomarqueur. Une première phase, celle de découverte, implique d'effectuer des comparaisons de groupes sur une mesure physiologique (variable dépendante) ou la démonstration qu'une mesure EEG corrèle avec une mesure clinique. La deuxième étape consiste à tester la validité interne et la reproductibilité (fiabilité test-retest) du biomarqueur, en excluant également l'impact de possibles

facteurs confondants. Ensuite, afin de procéder à la phase de validation, la validité externe, la sensibilité et la spécificité doivent être évaluées. À cette étape, il est également question de mettre à l'essai le biomarqueur dans des échantillons d'apprentissage (training sample). La dernière phase consiste à tester le biomarqueur dans le but de déterminer s'il apporte un bénéfice significatif (Cortese et al., 2023; Ewen et al., 2019; Gabrieli et al., 2015).

Dans les dernières années, les chercheurs ont investi beaucoup d'efforts dans l'identification de biomarqueurs EEG pour différents TND. Toutefois, l'hétérogénéité des causes et des phénotypes, tant au sein d'un même trouble, qu'entre les troubles, rend difficile l'identification de marqueurs permettant un diagnostic plus précoce (Mottron et al., 2014). Néanmoins, avec l'EEG, il est possible de mesurer les mécanismes qui sous-tendent présumément les TND, tels qu'une connectivité neuronale anormale ou le dérèglement de la balance excitation/inhibition, lesquels sont issus d'altérations au niveau des interneurons corticaux et des récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) (Jeste et al., 2015). Dans une revue conduite par Wang et al. (2013), il a été suggéré que les enfants TSA montrent un patron d'altérations, en forme de U, de la puissance du signal électrophysiologique, c'est-à-dire une puissance excessive dans les bandes de basses fréquences (delta, thêta) et de hautes fréquences (bêta, gamma), alors que les bandes de fréquences moyennes (alpha) sont réduites. Ces auteurs attribuent ces altérations en partie au fonctionnement anormal des récepteurs GABA dans les circuits inhibiteurs. Dans une étude longitudinale, le développement de l'EEG à l'état de repos (*EEG resting state*) a été étudié chez des enfants de 6 mois présentant soit un haut risque ou un faible risque de TSA. Ils ont utilisé une analyse de puissance spectrale, c'est-à-dire l'analyse de la distribution de la puissance du signal en fonction de la fréquence, et les résultats démontrent que chez les enfants présentant un haut risque de TSA, la puissance spectrale était plus faible dans toutes les bandes de fréquence (delta, thêta, alpha, bêta, et gamma). De plus, le rythme de développement de la puissance spectrale dans

l'ensemble des bandes de fréquence diffère entre les deux groupes, suggérant que le patron développemental de la puissance du signal EEG pourrait constituer un biomarqueur robuste (Tierney et al., 2012). Plus récemment, des chercheurs ont déterminé que lors du traitement visuel, la cohérence de phase inter-essai dans la bande thêta était réduite chez des enfants qui ont un frère ou une sœur TSA, et qui ont eux aussi reçu le diagnostic plus tard. Ainsi, ces résultats indiquent que durant la première année de vie, une diminution de la cohérence de phase dans l'activité cérébrale est associée avec l'émergence de l'autisme (van Noordt et al., 2022). Des particularités ont également été observées chez les enfants avec un TDA/H ou un trouble spécifique des apprentissages, telles qu'une augmentation du ratio thêta/bêta (Jäncke & Alahmadi, 2016; Markovska-Simoska & Pop-Jordanova, 2017), indiquant une altération du contrôle descendant de l'attention et des émotions (Buhle et al., 2014; Monastra et al., 1999). Le trouble spécifique des apprentissages a aussi été associé avec une augmentation du ratio thêta/alpha, suggérant un décalage dans la maturation du signal EEG. Ensemble, ces résultats mettent en lumière un ralentissement global de l'activité oscillatoire chez les enfants ayant un trouble spécifique des apprentissages (Jäncke & Alahmadi, 2016).

1.5.1. Réponse neuronale à la répétition et détection du changement

Lorsqu'un stimulus est présenté de façon répétée, une diminution de l'activité neuronale dans les régions impliquées dans le traitement du stimulus est observable (Schacter & Buckner, 1998). Cette réponse cérébrale, appelée la suppression neuronale (SN), est une réponse neuronale qui est étudiée depuis plusieurs années (Baylis & Rolls, 1987; Miller et al., 1991). La SN constitue un changement neuronal dépendant de l'expérience, reflétant la plasticité synaptique de type Hebbian, considérée comme le mécanisme synaptique de l'apprentissage (Grill-Spector et al., 2006). À chaque présentation du stimulus, la différence entre l'entrée sensorielle ascendante et la prédiction descendante dépendante de l'expérience (*experience-dependent top-down*) diminue et

ainsi les zones primaires du cerveau deviennent plus efficaces à traiter l'information ce qui conduit à la réduction de l'activité nécessaire pour représenter le stimulus et à la capacité accrue de reconnaître et de récupérer des éléments dans la mémoire. Il a d'ailleurs été démontré que les mêmes mécanismes de prédiction dépendant de l'expérience sont à l'œuvre dans la réponse de SN chez les nourrissons. Il semblerait que les nourrissons sont en mesure d'utiliser leurs expériences pour former des prédictions, lesquelles influenceront la façon de traiter les stimuli auditifs et visuels (Emberson et al., 2019; Emberson et al., 2015).

Les paradigmes permettant de mesurer la SN sont facilement utilisables avec les bébés et les jeunes enfants puisqu'aucune réponse comportementale n'est nécessaire. Il est ainsi possible d'utiliser le même paradigme de SN à travers pratiquement tous les groupes d'âge et les populations (contrôles et cliniques). Cette comparabilité élevée offre la possibilité de déterminer comment se développe la SN à travers les âges et quelles sont les potentielles différences entre les populations. Dans la littérature, cette réponse neuronale a été mesurée chez des bébés âgés de seulement quelques semaines, tel que dans l'étude menée par Dehaene-Lambertz and Pena (2001) où la présentation de la même voyelle trois fois (/pa/ ou /ta/) a provoqué une diminution significative de l'activité cérébrale autour de 292 ms entre la première et la deuxième présentation du stimulus. Des résultats similaires ont été observés chez des nourrissons âgés entre 2 et 3 mois. Dans cette étude, les chercheurs ont présenté une séquence de cinq syllabes (/ba/ ou /ga/) aux bébés et une diminution marquée de l'amplitude du signal autour de 390 ms entre la première et la deuxième présentation du stimulus a été mesurée (Dehaene-Lambertz & Dehaene, 1994). Dans ces deux études, il a également été démontré que la réduction maximale de l'activité cérébrale se produit entre la première et la deuxième présentation du stimulus, et très peu dans les présentations subséquentes. Une étude de López-Arango et al. (2021) conduite chez des enfants âgés de moins d'un an a mis en lumière une association positive entre l'âge et la réponse de SN dans la bande de fréquences

thêta (3-5 Hz), contribuant ainsi à illustrer que les processus d'encodage, dans la première année de vie, sont sensibles à la maturation du cerveau compte tenu de l'implication des ondes thêta dans l'apprentissage et la mémoire chez les enfants (Begus & Bonawitz, 2020; Begus et al., 2015).

Dans la littérature, la réponse de SN a été identifiée comme étant altérée dans diverses populations cliniques. En effet, chez des individus atteints du syndrome du X fragile, aucun effet de SN a pu être observé entre la première et la deuxième présentation du même visage, alors que dans le groupe contrôle, une réponse de SN a été mesurée dans la bande de fréquence thêta dans les régions frontales et pariéto-occipitales (Rigoulot et al., 2017). Chez des enfants atteints d'un trouble développemental du langage, la seconde présentation d'un mot n'a pas provoqué de SN sur la composante N400 dans l'hémisphère gauche, contrairement aux enfants contrôles chez qui une réponse de SN a été observée (Helenius et al., 2014). Lorsque mesurée chez des nourrissons âgés entre 2 et 3 mois, une réponse de SN plus faible était associée avec des symptômes d'inattention à l'âge de 3 ans, démontrant ainsi que les enfants présentant des difficultés attentionnelles ont une réponse de SN altérée (Hutchison et al., 2017). Enfin, chez des nourrissons âgés de 9 mois présentant un haut risque de TSA en raison d'un membre de leur fratrie sur le spectre de l'autisme, les auteurs ont constaté que la répétition de sons purs de 500 Hz ne provoquait pas de réponse de SN. Il semblerait donc que les jeunes enfants à haut risque de TSA possèdent des capacités d'habituation neuronale nettement sous-efficaces comparativement à des nourrissons en santé du même âge (Guiraud et al., 2011).

La présentation répétée d'un stimulus peut également mener, dans certaines circonstances, à une augmentation de l'activité neuronale (Auksztulewicz & Friston, 2016). Il sera alors question de *repetition enhancement* (RE). Des études ont démontré que la répétition de certains types de stimulus (faible visibilité, non familier, dégradé ou masqué) provoquera une réponse neuronale plus forte (Müller et al., 2012). Dans une étude en IRMf menée par Turk-Browne et al. (2008), la

présentation répétée d'une scène de faible visibilité induisait une réponse BOLD plus marquée alors qu'une scène de haute visibilité générait une réponse BOLD atténuée. Ces résultats suggèrent que la direction de la réponse neuronale (suppression ou augmentation) dépend en fait de la quantité d'informations qui peut être tirée de la première présentation d'un stimulus afin d'établir une représentation solide. Ainsi, la réponse de RE survient lorsque la représentation a besoin d'être solidifiée, comme c'est le cas avec une scène de faible visibilité. D'autres chercheurs ont également démontré que les stimuli familiers engendrent de la SN alors que les stimuli nouveaux provoquent du RE. Il est possible de penser que le RE reflètent la formation de nouvelles représentations, ce qui arrive plus fréquemment chez les nourrissons et les enfants (Kim, 2017; Nordt et al., 2016). Par exemple, chez des enfants âgés de 20 mois, ceux qui possédaient un vocabulaire plus développé montraient du RE lors des trois premières présentations d'un pseudo-mot et de la SN aux deux présentations subséquentes, indiquant qu'après seulement trois répétitions, ils avaient déjà encodé le pseudo-mot et étaient en mesure de le reconnaître. À l'opposé, les enfants avec un plus faible vocabulaire ont uniquement démontré du RE lors des cinq présentations du pseudo-mot, ce qui suggère qu'ils avaient besoin de plus de répétitions pour encoder et reconnaître le stimulus (von Koss Torkildsen et al., 2009). De plus, la formation de nouvelles représentations devrait prendre plus de temps chez les nourrissons et les enfants comparativement aux adultes considérant que leur mémoire et leurs capacités attentionnelles sont plus limitées (Nordt et al., 2016). Une étude en IRMf a révélé que la répétition lente de courtes phrases induit du RE chez des enfants de 3 mois (Dehaene-Lambertz et al., 2006) alors que chez les adultes, la présentation de phrases similaires provoque de la SN (Dehaene-Lambertz et al., 2006).

Lorsque la présentation répétée d'un stimulus est suivie d'un stimulus inattendu (stimulus déviant), une importante réponse neuronale est déclenchée, indiquant une réponse de détection du changement. Cette aptitude à détecter le changement dans une séquence sonore provoque une

réponse électrophysiologique appelée *mismatch negativity* (MMN) (Näätänen et al., 1978; Näätänen et al., 2007; Schwartz et al., 2018). Il a été démontré que la MMN est un processus basé sur la mémoire, ce qui signifie que cette réponse est dépendante de la trace laissée en mémoire à court terme dans le cortex auditif (Näätänen et al., 1978; Näätänen et al., 2007). Les chercheurs ont identifié une réponse similaire à la MMN chez les jeunes enfants, nommée la *mismatch response* (MMR) en raison de la polarité qui peut varier en fonction de l'âge (Virtala et al., 2022). Ceci suggère que les nouveau-nés sont capables de détecter les changements dans les séquences sonores et de traiter les sons de manière prédictive (Háden et al., 2015). Dans une étude de Basirat et al. (2014), ils ont observé chez des nourrissons âgés entre 11 et 15 semaines une réponse de détection précoce du changement lorsqu'une nouvelle voyelle a été présentée après une série de voyelles répétées. Les enfants semblent donc sensibles au fait qu'un son est plus fréquent qu'un autre. Chez des bébés âgés entre 2 et 3 mois, la présentation d'une syllabe déviante après une séquence de cinq syllabes identiques a engendré une récupération complète de l'amplitude du signal à son niveau d'origine (Dehaene-Lambertz & Dehaene, 1994). Une étude récente a permis de démontrer que la réponse de détection du changement est sensible au développement. En effet, dans la première année de vie, la puissance du signal de la réponse de détection du changement augmente significativement avec l'âge dans la bande de fréquences thêta (3-5 Hz) alors que la puissance du signal diminue significativement avec l'âge dans la bande de fréquences alpha (5-10 Hz), dans la région frontale gauche. Ce patron de réponse concorde avec celui observé chez les adultes, où une augmentation des ondes thêta en concomitance avec une diminution des ondes antérieures alpha est associée avec l'attention et la vigilance. Dans le contexte de la réponse de détection du changement, cela reflèterait une excitabilité corticale accrue dans les zones du cerveau traitant le stimulus (López-Arango et al., 2021).

1.6. Fonctionnement intellectuel et adaptatif

Enfin, parallèlement au développement du cerveau et de ses différentes structures, se développent également les systèmes neuronaux qui sous-tendent le fonctionnement intellectuel et les habiletés cognitives plus complexes (Baron & Leonberger, 2012). Selon Luria (1970), ce sont d'abord les capacités d'éveil et de focalisation attentionnelle qui se développent. Ensuite, ce sont progressivement les aires sensorielles et motrices primaires, secondaires et tertiaires qui émergent permettant à l'enfant de mieux traiter l'information. Finalement, il y a maturation des aires préfrontales, lesquelles sont impliquées dans plusieurs fonctions cognitives de haut niveau telles que la pensée hypothético-déductive et l'auto-régulation.

Le traitement plus efficace de l'information durant le neurodéveloppement serait favorisé par la croissance variable du volume cérébrale en fonction des régions corticales, en association avec des changements de la densité neuronale (Tsujimoto, 2008). Il a d'ailleurs été démontré que la croissance corticale des régions frontales prédit le fonctionnement intellectuel, de sorte que les individus ayant un QI supérieur à la moyenne présentent une augmentation plus rapide du volume cortical et un cortex plus épais, ainsi qu'un amincissement cortical plus rapide à la fin de l'adolescence (Shaw et al., 2006). Cette trajectoire cubique sous-tendrait un cortex plus plastique et dans lequel la synaptogenèse durerait plus longtemps. Il a également été suggéré que les individus ayant un QI élevé profitent d'une période sensible du développement intellectuel prolongée, faisant en sorte qu'ils sont particulièrement réceptifs aux expériences environnementales pour une plus longue période de temps (Brant et al., 2013). Dans la population générale, un fonctionnement intellectuel élevé est corrélé positivement avec la réussite scolaire, la vie professionnelle, l'espérance de vie et la santé mentale et physique (Plomin & Deary, 2015). Une étude a d'ailleurs démontré que les enfants qui possèdent un haut fonctionnement intellectuel

à 4 ans avaient plus de chances de faire des études supérieures, comparativement aux enfants avec un fonctionnement intellectuel dans la norme ou sous la moyenne (Schneider et al., 2014).

Le fonctionnement intellectuel est également associé au fonctionnement adaptatif (Åsberg Johnels et al., 2021), c'est-à-dire les capacités à répondre aux exigences sociales et pratiques dans les situations de la vie courante (American Psychiatric Association, 2013). Toutefois, ce lien n'est pas aussi direct chez les individus atteints d'un TND. Certains de ces individus présentent un QI dans la norme ou au-dessus de la norme, mais éprouvent tout de même des difficultés au point de vue du fonctionnement adaptatif. Chez des enfants TSA avec un haut niveau de fonctionnement (QI dans la moyenne ou plus), des scores déficitaires ont été obtenus aux questionnaires mesurant les habiletés adaptatives. Ainsi, le fonctionnement adaptatif ne peut être prédit adéquatement par le QI, chez les TSA de haut niveau (Lopata et al., 2012). À l'opposé, chez les TSA avec un fonctionnement de bas niveau (QI très faible), le QI semble fortement prédictif des habiletés adaptatives (Liss et al., 2001). Une étude de Ashwood et al. (2015) a aussi permis de mettre en lumière un écart marqué entre les habiletés intellectuelles et les capacités adaptatives chez des enfants ayant un TSA en comorbidité avec un TDAH. Ces résultats suggèrent que l'évaluation du rendement intellectuel n'est pas suffisante pour déterminer l'impact des TND sur le fonctionnement, et que l'évaluation des habiletés adaptatives est nécessaire pour assurer une compréhension globale et intégrée du profil.

Les réponses cérébrales d'apprentissage sont également influencées par le fonctionnement intellectuel et adaptatif. En effet, dans une étude portant sur le syndrome X fragile et utilisant un paradigme d'habituation auditive consistant en la présentation répétée de pseudo-mots, les chercheurs ont enregistré une réponse de SN chez les participants contrôles entre la première et la deuxième présentation du pseudo-mot. Chez les participants X fragiles, ceux qui avaient un quotient intellectuel non-verbal (QINV) inférieur à 42 ne présentaient pas de SN alors que ceux

ayant un QINV supérieur à 42 ont démontré de la SN, mais seulement après plusieurs répétitions du stimulus (Knoth et al., 2018). Le fonctionnement intellectuel a également été mis en lien avec la SN dans une étude de Côté et al. (2021). Dans cette étude, ils ont trouvé que chez les participants X fragiles, en présentant de façon répétée la syllabe /a/, une réponse de SN était observable et cette réponse était plus marquée chez les individus ayant un QI plus élevé. Chez des enfants TSA, la présentation répétée d'un clic a induit une réponse de SN sur la composante P50 uniquement chez ceux qui avaient un QI dans la norme alors qu'aucune réponse de SN ou même du RE a été observé chez les enfants TSA avec une déficience intellectuelle (Orekhova et al., 2008). En ce qui a trait à la réponse de détection du changement, il a été démontré que les enfants et les adolescents TSA présentent des réponses significativement plus faibles en comparaison avec des pairs contrôles. Par ailleurs, il semblerait que cette réduction dans la réponse de détection du changement est aussi associée avec des déficits au plan du fonctionnement adaptatif (Lassen et al., 2022).

1.7.Objectifs et hypothèses

En somme, dans l'optique où le cerveau est le plus réceptif et le plus sensible aux interventions dans les deux premières années de vie, notamment compte tenu de plusieurs périodes critiques qui ont lieu durant ces années, nous aurions intérêt à effectuer un dépistage plus précocement dans le développement afin d'optimiser l'impact des interventions. Ainsi, les biomarqueurs représentent une avenue de recherche intéressante en permettant de se fier sur des critères mesurables et quantifiables. L'objectif principal de cette thèse est donc de déterminer, grâce à un devis longitudinal, dans quelle mesure les réponses cérébrales à la répétition et de détection du changement, mesurées en EEG, peuvent être prédicteur du développement intellectuel et du fonctionnement adaptatif. En dépit du fait que nous connaissions bien l'implication des réponses cérébrales d'apprentissage dans le fonctionnement cognitif, aucune étude portant sur les

biomarqueurs EEG n'ont, jusqu'à maintenant, considéré ces réponses comme potentiel biomarqueur. Cette thèse vise donc à élargir la recherche sur les biomarqueurs EEG en agissant comme une première étape dans l'établissement des réponses cérébrales d'apprentissage comme potentiel biomarqueur du développement cognitif.

Article 1

Objectif: L'objectif du premier article est de déterminer la courbe développementale des réponses cérébrales à la répétition (SN et RE) et de détection du changement chez des enfants contrôles suivis à trois reprises entre l'âge de 3 mois et l'âge de 4 ans, via une tâche EEG de type oddball. Ceci permettra en premier lieu de caractériser le développement normal des réponses cérébrales d'apprentissage et éventuellement permettre de comparer avec des enfants qui présentent des particularités développementales pour identifier les différences et établir des patrons de réponses.

Hypothèse 1 : Nous posons l'hypothèse que le RE sera la principale réponse neuronale chez les enfants plus jeunes (< 12 mois) étant donné que les mécanismes sous-jacents à la SN sont encore en développement durant cette période. Ainsi, il est attendu d'observer une réponse de SN chez les enfants plus âgés (2 ans et 4 ans).

Hypothèse 2 : Nous prévoyons observer une plus grande réponse de détection du changement chez les enfants plus jeunes (< 12 mois) puisque les jeunes enfants s'orientent davantage vers les stimuli nouveaux, comparativement aux enfants plus âgés (2 ans et 4 ans).

Article 2

Objectif 1 : Le premier objectif de cet article est de déterminer la relation entre les réponses cérébrales à la répétition et de détection du changement, mesurées dans les deux premières années de vie, et les habiletés cognitives et adaptatives, mesurées à l'âge préscolaire (4 ans), au sein de la même cohorte d'enfants contrôles et d'un groupe d'enfants macrocéphales.

Hypothèse 1 : Nous émettons l'hypothèse que les enfants qui présentent une réponse de SN plus marquée (c.-à-d. une plus grande réduction de la réponse cérébrale entre chaque présentation du stimulus) et une plus grande réponse de détection du changement (c.-à-d. une plus grande réponse cérébrale au stimulus déviant) lors des deux premières années de vie vont avoir un meilleur développement cognitif et de meilleures habiletés adaptatives à 4 ans.

Objectif 2 : Le second objectif est d'évaluer si la croissance cérébrale lors de la première année de vie est un facteur de variabilité interindividuelle qui influence les réponses cérébrales à la répétition et de détection du changement. La variabilité sur le plan de la croissance cérébrale a été obtenue en incluant dans l'échantillon des enfants présentant une macrocéphalie non syndromique.

Hypothèse 2 : Il est attendu que les enfants qui ont une croissance cérébrale accélérée (macrocéphale) lors de la première année de vie vont présenter moins de SN et de réponse de détection du changement dans les deux premières années de vie, en comparaison avec les enfants qui ont une croissance cérébrale normale (normocéphales).

Chapitre II – Travaux originaux

2.1. Apports originaux

Pour les deux articles, F. Deguire, en collaboration avec G. López-Arango et I. S. Knoth, a participé au recrutement des participants ainsi qu'aux séances d'enregistrement EEG et d'évaluation neuropsychologique. F. Deguire a effectué le pré-traitement des données EEG et la cotation des épreuves neuropsychologiques. K. Agbogba a conçu les scripts pour l'analyse des données EEG. F. Deguire a procédé seule aux analyses statistiques et à la rédaction des articles. V. Côté a conçu la tâche EEG "oddball". En tant que directrice du laboratoire de recherche, S. Lippé est responsable de l'infrastructure et des fonds qui ont soutenu le projet de recherche. Elle a également supervisé l'analyse et l'interprétation des résultats de même que la rédaction des articles.

2.2. Article 1: Developmental course of the repetition effect and change detection responses from infancy through childhood. A longitudinal study

Author names and affiliations: Florence Deguire^{1,2,3}, Gabriela López-Arango^{1,2,3}, Inga Sophia Knoth³, Valérie Côté^{1,3}, Kristian Agbogba^{3,4}, Sarah Lippé^{1,2,3}

¹ Psychology department, University of Montreal, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada

² Pôle en neuropsychologie et neuroscience cognitive et computationnelle (CerebrUM), University of Montreal, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada

³ Research Center of the CHU Sainte-Justine, University of Montreal, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada

⁴ École de technologie supérieure, University of Quebec, 1100 Notre-Dame W, Montreal, Quebec, Canada

Publié dans *Cerebral Cortex* (2022), 1-11, DOI :10.1093/cercor/bhac027

Abstract

Neuronal repetition effect (repetition suppression and repetition enhancement) and change detection responses are fundamental brain responses that have implications in learning and cognitive development in infants and children. Studies have shown altered neuronal repetition and change detection responses in various clinical populations. However, the developmental course of these neuronal responses from infancy through childhood is still unknown. Using an EEG oddball task, we investigate the developmental peculiarities of repetition effect and change detection responses in 43 children that we followed longitudinally from 3 months to 4 years of age. Analyses were conducted on theta (3-5Hz), alpha (5-10Hz), and beta (10-30Hz) time-frequency windows. Results indicated that in the theta time-frequency window, in frontocentral and frontal regions of the brain, repetition and change detection responses followed a U-shaped pattern from 3 months to 4 years of age. Moreover, the change detection response was stronger in young infants compared to older children in frontocentral regions, regardless of the time-frequency window. Our findings add to the evidence of top-down modulation of perceptual systems in infants and children.

Keywords: Change Detection; Children; Electroencephalography; Repetition Enhancement; Repetition Suppression

Introduction

Neuronal repetition effect and change detection response are fundamental brain responses that have been associated with learning in infants and that appear to play a major role in cognitive development during early childhood (López-Arango et al., 2021; Sandman et al., 1997). A meta-analysis realized by Kavšek (2004) showed that visual habituation (decrement of attention to a repeatedly presented stimulus) and dishabituation (reactivation of attention towards a novel stimulus following habituation (novelty preference)), measured during infancy, are moderately correlated to later cognitive abilities during childhood. The results also indicate that habituation and dishabituation measures account for about 17% of the variance in later intelligence. In a 4-year longitudinal study including 375 infants, researchers have found that infants who habituate more efficiently at 4 months old had higher Full-Scale IQ score (WPPSI-R) at 49 months after taking into consideration child temperament, mother's education, and home environment (Bornstein et al., 2006). Novelty preference, in infants as young as 5-7 months, has also been positively correlated with Bayley cognitive score at 24 months of age and with Binet IQ score at 36 months of age (Thompson et al., 1991).

The repetition effect is considered an experience-dependent neuronal change, reflecting Hebbian synaptic plasticity, considered to be the synaptic mechanism of learning (Grill-Spector et al., 2006; Magee & Grienberger, 2020). The repetition effect can be translated into two opposite brain responses when a stimulus is repeated, either repetition suppression (RS) or repetition enhancement (RE). RS is characterized by the reduction of neural activity in response to a repeated stimulus (Schacter & Buckner, 1998). With each presentation of the stimulus, the disparity between the ascending sensory input (bottom-up input) and the experience-dependent top-down prediction decreases resulting in more efficient information processing by the primary areas of the brain (Gotts et al., 2012; Grill-Spector et al., 2006). Recent researches on sensory processing have put forth a distinction between repetition suppression and expectation suppression (reduced neural activity

caused by the expectation of a stimulus), suggesting that the brain generates predictions at different hierarchical levels (Todorovic & de Lange, 2012). RS has been observed in babies as young as 1 week old. In this EEG study, Dehaene-Lambertz and Pena (2001) presented the vowel /pa/ or /ta/ three times to babies, and results showed a significant reduction of cerebral activity at the vertex around 292 ms after stimulus onset between the first and the second presentation. Similar results were found in older babies (2 to 3 months old), where the presentation of a sequence of the five same syllables (/ba/ or /ga/) elicited a significant decrease of amplitude around 390 ms after stimulus onset between the first and the second presentation (Dehaene-Lambertz & Dehaene, 1994). In both studies, there was no further decrease of amplitude with subsequent presentation of the stimulus.

Oppositely, repetition enhancement (RE) is characterized by increased neural activity in response to a repeated stimulus (Auztulewicz & Friston, 2016). Some studies have demonstrated that presenting a certain type of stimulus (low-visibility, unfamiliar, degraded, or masked) repeatedly can result in stronger neural responses (Müller et al., 2012). In a study conducted by Turk-Browne et al. (2008), they found a more pronounced BOLD response when a low-visible scene was presented twice whereas the BOLD response was lower after the repetition of highly visible scenes. These results suggest that the direction of the repetition effect depends on the amount of information that can be drawn from the first presentation of the stimulus in order to establish a strong representation. RE will occur when the representation needs to be strengthened, as it is the case in the context of low-visible scenes. Moreover, researchers have found RE for novel stimuli and RS for familiar stimuli. Thus, RE can be seen as reflecting the formation of new representations, which occurs more often in infants and children (Kim, 2017; Nordt et al., 2016). For example, in 20-month-old infants, those with high productive vocabulary showed RE for novel pseudowords until the third presentation and then RS on the two-last presentation, indicating that

after two repetitions, they had encoded the novel pseudoword and could recognize it. Infants with low vocabularies on the other hand showed RE until the fifth presentation, suggesting that they needed more repetition to encode and then recognize the novel pseudoword (von Koss Torkildsen et al., 2009). The formation of new representations should also take longer in infants and children than in adults due to their limited memory and attention capacities (Nordt et al., 2016). In an infant fMRI study, 3-month-old infants showed RE to the repetition of short sentences in a slow event-related design (Dehaene-Lambertz et al., 2006) whereas, in adults, results indicated a RS effect to the repetition of similar short sentences (Dehaene-Lambertz et al., 2006).

When a repeated stimulus is followed by an unexpected stimulus (deviant stimulus), a larger neural response is elicited, indicating a change detection response. This ability to detect changes in auditory patterns elicit an electrophysiological response known as the mismatch negativity (MMN) (Näätänen et al., 1978; Näätänen et al., 2007; Schwartz et al., 2018). It has been demonstrated that the MMN response is a memory-based mismatch process, meaning that it depends on the presence of a short-term memory trace in the auditory cortex (Näätänen et al., 1978; Näätänen et al., 2007). Researches have found MMN-like responses in newborns, termed mismatch response (MMR), suggesting neonates have the ability to detect changes in sound sequences and process sounds in a predictive manner (Háden et al., 2015). One paradigm that is often used to study MMN or MMR responses is the local-global paradigm (Bekinschtein et al., 2009), which is an auditory oddball paradigm with two levels of regularity, allowing to examine hierarchical auditory processing (Chao et al., 2018). Change detection responses have been reported in infants and in children in several studies such as the one of Basirat et al. (2014) in which an early change detection response was recorded when a novel vowel was presented after a series of repeated vowels. Infants seem to be sensitive to the fact that one sound is more frequent than the other. In the study of Dehaene-

Lambertz and Dehaene (1994), the introduction of a deviant syllable following a sequence of the five same syllables produced a complete recovery of the amplitude to its original level.

Studies have shown altered neuronal repetition and change detection responses in various clinical populations. For example, no significant repetition effect between presentations of 500-Hz pure tones and no significant increased response to novel tone was found in infants at high risk for autism (Guiraud et al., 2011). Furthermore, children with specific language impairment showed attenuated or no change detection response to syllable change, despite their attention level on the task (Shafer et al., 2005). In individuals with fragile X syndrome (FXS), when presented with repeated faces stimuli, researchers found no repetition effect between the first and second presentation while in healthy participants, they observed a repetition effect in the theta band over frontal and parieto-occipital areas (Rigoulot et al., 2017). Likewise, in a study using an auditory habituation paradigm consisting of repeatedly presented pseudowords, they demonstrated repetition effect in neurotypical participants between the first and the second presentations of a pseudoword. In FXS participants, different repetition effect was observed according to the non-verbal intelligence quotient (NVIQ). Participants in the ≤ 42 NVIQ group showed no repetition effect while the > 42 NVIQ group showed a repetition effect but only after several presentations (Knoth et al., 2018). Côté et al. (2021) found differing results regarding the repetition effect in FXS participants. When using repeated syllables (/a/), they observed a repetition effect between the first and second presentations in FXS participants, and this repetition effect was stronger in subjects with higher IQ. Overall, these results suggest again a relationship between neural repetition response and cognitive development. Nonetheless, little is still known about the developmental peculiarities of repetition and change detection responses from infancy through childhood.

One particular aspect to take into consideration when studying repetition and change detection responses is attention capacities. According to Cohen's theory of infant's visual attention

(Cohen, 1973), young infants orient more quickly to stimulus with salient physical properties and they will continue looking at the stimulus depending on its complexity or how difficult it is to process it and form a memory. From 3 to 5-6 months, looking duration decreases, reflecting improved ability to disengage attention (Colombo, 2001). Infants also become able to make anticipatory eye movements based on expectations around this age. Around 18 to 24 months, an impressive transition of attention behaviors is observed so that infants become abler to plan and self-generate the direction of their attention by facilitating or inhibiting lower-level processes. During the preschool years, a higher-level control of attention becomes more apparent (Ruff & Rothbart, 2001; van de Weijer-Bergsma et al., 2008). In a study on infant attention and looking time during habituation-dishabituation, results indicated that infants presented with a salient stimulus before each trial (attention getter condition) showed shorter looking time during habituation and an increased dishabituation response compared to infants in the no attention getter condition. These differences can be explained by the differential attentional states at the beginning of each habituation trial, facilitating infants' encoding of the habituation stimulus (Domsch et al., 2010).

It is still unclear how repetition and change detection responses evolve from infancy to childhood, therefore in this study, we aimed to investigate the developmental course of the repetition (RS and RE) and change detection responses in children from 3 months to 4 years of age using an EEG oddball task. We hypothesized that RE will be the main repetition response in young infants since the underlying mechanisms of RS are still under development. Therefore, RS is believed to be observed in older children. We also expected to observe a greater change detection response in young infants since they are more oriented towards salient stimuli compared to older children.

Materials and Methods

Participants and procedure

We recruited 60 typically developing children (35 males) aged between 3 to 12 months to participate in this longitudinal study. Families were recruited at CHU Sainte-Justine’s birth unit, in daycares, and through social networks. Developmental information was gathered from an in-house developmental questionnaire completed by the parents. All children were born at term with no pregnancy or delivery complications, had no significant health problems or suspicions of developmental delay. Parents gave informed written consent prior to the study. The study was approved by the ethics, administrative and scientific committees of the Ste-Justine’s University Hospital Research Center.

This project is a longitudinal study including three visits to CHU Sainte-Justine at the *Neuroscience of Early Development (NED)* laboratory. The first visit occurs during the infant’s first year of life (between 3-10 months), the second visit happens when the children are two years old, and the last visit is at four years of age. At each visit, an EEG recording of the oddball task is completed. A subsample of 43 participants, for whom EEG recordings for the three-time points were available, was included in the analyses (N=43, male = 26) (see Tab. 1 for demographics).

Table 1. Demographics of the subsample (N=43)

	Age at the first visit (Mean; SD)	Age at the second visit (Mean; SD)	Age at the third visit (Mean; SD)
Boys	5.54 (1.24)	23.81 (0.63)	48.26 (1.14)
Girls	5.65 (1.90)	24.00 (0.71)	47.92 (0.86)

EEG oddball task

The task consisted of audio-visual stimuli featuring a woman and a man alternating in the articulation of the vowels /a/ or /i/ (Basirat et al., 2014). The audio-visual design served to maximize children's attention. Stimuli were generated by a Dell Optiplex 790 PC using E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA) on a 17" screen placed at a viewing distance of 60 cm. A team member was present in the room with the infant to assure the child was looking sufficiently at the screen and that the child seemed attentive. Eye-tracking was monitored, indicating looking behavior to the experimenter outside the shielded room. The sounds were delivered at a sound pressure level of 70 dB through two speakers located laterally at 30 cm from the children's ears. The onset of the auditory vowel coincided with a visual clip lasting 200 ms of the mouth fully opened. Following the end of the sound, two frames of 60 ms showing the mouth gradually closing were presented. During the next 280 ms, the face with a closed mouth was presented followed by the onset of the next vowel (Figure 1). The task followed a local/global paradigm and consisted of 96 trials, 80 trials followed an *aaal* pattern, which correspond to a global standard with a local deviant (standard trial) and 16 trials followed an *aaaa* pattern, corresponding to a global deviant with a local standard. The order of the trials was pseudo-randomized and fixed across participants, making sure no *aaaa* trials would follow each other. To assess repetition and change detection responses, only standard trials that did not directly follow an *aaaa* trial were analyzed.

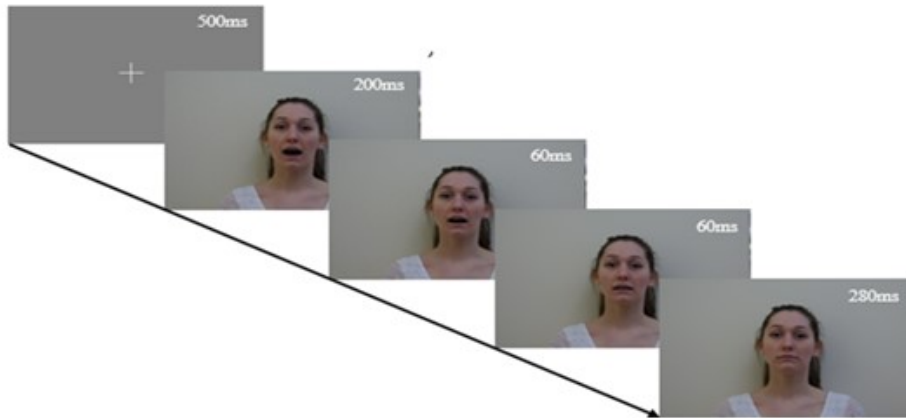


Figure 1. Experimental design. The task consisted of a man or a woman (pictured) articulating the vowel /a/. On each trial, infants were presented with three consecutive /a/ while the fourth vowel could be either /a/ or /i/. The sound lasted 200 ms, in synchrony with the first frame (mouth opened). Following the end of the sound, two frames of a mouth gradually closing were presented (60 ms). Finally, during the last 280 ms, a face with a closed mouth was presented.

EEG recordings

EEG recordings took place in a dark soundproof experimental chamber. EEG was recorded continuously with a high-density EEG system containing 128 electrodes (Electrical Geodesics System Inc., Eugene, OR, USA). Signals were acquired and processed by a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (Version 4.5.4). Data were acquired at a 1000 Hz sampling rate and an analog bandpass filter of 0.1-4000 Hz was applied. Impedances were kept below 40 k Ω (Tucker, 1993). Off-line signal processing and analyses were performed using MATLAB (Mathworks, Inc., Natick, MA) and the EEGLAB toolbox (Delorme & Makeig, 2004). Data were digitally filtered with a lower-bound 0.5 Hz and a higher-bound 150 Hz and a 60 Hz notch filter. Twenty-eight electrodes containing muscular artifacts placed around the neck and face were excluded. Electrodes with a total standard deviation higher than 200 μ V and lower than 2 μ V were automatically removed. Channels with sporadic behavior were then manually removed during subsequent visual inspection. Data were re-referenced to an average reference. Eye movement and

cardiac artifacts were rejected using semi-automatic independent component analysis (ICA) as implemented in the EEGLAB toolbox (Delorme & Makeig, 2004). ICAs were calculated automatically, and rejection of the components was done manually. The data was segmented and cleaned in 800 ms time windows (-200 to 600 ms), representing the time window of each stimulus with a short pre-stimulus segment. Epochs with voltage exceeding $\pm 200 \mu\text{V}$ were marked and a visual inspection of the segmented data (-200 to 600 ms) was performed after to manually reject epochs with significant artefacts. Following epochs exclusion, an average of 79% epochs were kept for analyses. The data of either one of the testing time point of 12 participants were excluded from the analysis due to excessive artifacts or unusable recordings.

Regions of interest

Region of interest (ROI) was determined by using a PCA (Rigoulot et al., 2008) which identifies the most relevant and contributing cluster of electrodes while avoiding redundant dimensions (Spencer et al., 2001). A spatial PCA was carried out using a Varimax Rotation on IBM SPSS, Version 27 (IBM, Armonk, NY, USA). The observations consisted of the three presentations of the /a/ and the last /i/ in all participants, while the 99 channels were the dependent variables. The spatial PCA yielded 11 factors. The first factor explained 60% of data variance and included a cluster of 20 electrodes in the frontocentral region. The second factor, in the frontal region, explained 4% of data variance. Since the scree plot indicated that the two first factors explained most of the variability and that these two electrode sites are related to auditory processing as shown in the literature (Luck, 2014), time-frequency analyses were therefore conducted on these ROIs.

Time-frequency analyses

Time-frequency (TF) analyses were used as they provide temporal information on the activity of specific frequency bands. To avoid overlap between segments, a padding technique was

implemented, in which the first spectral power value of each segment was added for the 800 ms period before and the last spectral power value for the 800 ms period after the segment, thus increasing its length to 2400 ms. Complex Gaussian Morlet's wavelets transformation (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999) was computed in order to analyze the signal in the time and frequency domain. This specific wavelet convolution can be expressed as follows:

$$M(t, f) = W * S = \int_t W\left(\frac{t-a}{b}, f\right) S(t). dt$$

$M(t, f)$ is a matrix of complex values (vectors) for a given time (t) and frequency (f). S was the signal as a function of time (t) and W corresponds to Morlet's wavelet which is a complex exponential (Fourier) with a Gaussian envelope that undergoes a series of translations (a) and dilations (b) dependently on the frequency (f). The event-related spectral perturbation (ERSP) computation uses the complex values (amplitude and phase) given by Morlet's wavelet transform as shown in the following formula calculating the power spectrum for each time and frequency point: $P(t, f) = 10 \log_{10}(|M(t, f)|^2)$. The baseline was defined as the average of the segment $[-100: 500]$ ms for each epoch. $P(t, f)$ denotes TF power in terms of decibels (dB). Final TF maps were computed as follows: $TF = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N P(t, f)$. ERSP maps show mean log deviations from baseline power, averaged across participants for each testing time point. Investigated frequencies ranged from 3 Hz to 55 Hz. Baseline correction was achieved by computing separately the mean power of each stimulus presentation ($a1/a2/a3/I$). This mean was subtracted from each time and frequency point to show variations in EEG activity.

Intertrial coherence (ITC), analogous to phase-locking value (PLV), allows the assessment of the strength of phase coherence or synchronization across trials in temporal and spectral domains (Makeig et al., 2004). The ITC computation uses only the phase of the complex values given by Morlet's wavelet transform. To extract phase-locking information, ITC was computed according

to Lachaux and his colleagues' procedure (Lachaux et al., 1999). ITC measures phase coupling across trials at all latencies and frequencies and is defined by:

$ITC = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp(j\Theta(f, t, n)) \right|$ where Θ represents the phase for a given frequency (f), time point (t), and trial (n). The obtained values are always defined between 0 and 1. Phase-locking values close to 1 indicate strong inter-trial phase-locking, thus representing evoked activity while scores closer to 0 indicate a high inter-trial phase variability (Herrmann et al., 2005; Lachaux et al., 1999).

Topographies

ITC maps were first created for each stimulus, testing time points (visit 1, visit 2, and visit 3) and spatial components (frontocentral and frontal). These maps were generated to define the time-frequency windows (TFW) in which EEG activity showed greater variation in synchronization across trials and testing time points. Since the boundaries of the various EEG frequency bands change with age, we selected frequency bands that were adequate across the age range studied based on previously published articles (Saby & Marshall, 2012; Stroganova & Orekhova, 2007). Therefore, the three following TFW were selected: theta (3-5 Hz, 200-500ms), alpha (5-10Hz, 100-400ms), and beta (10-30Hz, 0-300ms). We used ITC maps to define our TFW of interest since it takes into consideration evoked responses, which means brain activity that is phase-locked to the stimulus onset. For each TFW of interest, the time-frequency spectrogram for each electrode available for each subject, each stimulus, and each testing time point was calculated. The power of each electrode was then averaged across all the participants for each TFW at each testing time point. An averaged topography including all the subjects was then computed for each stimulus (a1/a2/a3/I) and each testing time point based on the mean power of each TFW, for

both ERSPs and ITCs. Topographic maps inspection confirmed that frontocentral and frontal regions showed larger brain activity.

Statistical analyses

Descriptive statistics and preliminary analyses

Descriptive statistics and preliminary analyses were performed using SPSS Statistics, version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Preliminary analyses were conducted to assure there were no differences between boys and girls regarding age at each visit. The amount of partially missing data at the third visit was 15%. Since we used linear mixed models, no imputation was conducted since it has been shown that it is not necessary to use multiple imputations to handle missing data before applying mixed model analysis on longitudinal data (Twisk et al., 2013).

Linear mixed models

The main analyses were performed using SPSS Statistics, version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Linear mixed models (LMM) analyses were chosen because they allow for unequal numbers of measurements, and the analysis uses all observations that are available for a given participant. Moreover, LMM allows the measuring time points to vary for different participants (Hedeker & Gibbons, 2006; West et al., 2006).

LMM analyses were conducted to assess the general pattern of responses across the standard trial (1/2/3/I) and verify if these patterns vary with age (each testing time point). Four general models were performed: ERSP- Spatial component 1 (frontocentral); ERSP- Spatial component 2 (frontal); ITC- Spatial component 1 (frontocentral); ITC- Spatial component 2 (frontal). EEG signal was the dependant variable, whereas presentations, testing time point, and TFW were the fixed effects (4 presentations x 3 testing time points x 3 TFW) and so were the interactions between these effects. Age at the first visit and sex were introduced sequentially as predictors to the models and a chi-square likelihood ratio was used to verify model fit improvement.

Intercept and slope were allowed to vary randomly. Restricted maximum likelihood (REML) was used to estimate all the models since it tends to result in unbiased estimates of the variances and covariances (West, 2009), and first-order autoregressive covariance structure provided the best model fit. To control for multiple hypotheses testing, Holm-Bonferroni correction was used and only significant adjusted p-values are reported (Gaetano, 2013; Holm, 1979).

ANOVA

To determine, for each spatial component, which stimulus ($a_1/a_2/a_3/I$) varies the most across age (testing time point), ANOVAs were conducted with each stimulus as the dependant variable and testing time point as the group variable. Post hoc analyses were also performed using Bonferroni correction for multiple comparisons.

Results

Descriptive statistics and preliminary analyses

There were no significant differences between boys and girls regarding age at each visit (visit 1: $t(24.9) = .21, p = .84$, visit 2: $t(41) = .93, p = .37.$, visit 3: $t(34) = -.93, p = .32.$). Data of two participants with abnormally high ITC data at the third visit were winsorized, so the values were lowered to the highest normal value of the set.

General linear models

ERSP - Spatial component 1 (frontocentral)

Linear mixed model

The best model fit was found by including age at the first visit and sex as predictors [χ^2 ($N = 43$) = 13.6, $p < 0.05$]. A main effect of TFW was found ($F(2, 1295) = 6.9, p = 0.016$), meaning that there were significant differences in signal energy across TFW, alpha TFW significantly showing greater mean power (Fig. 2). A significant interaction between TFW and the testing time points was found ($F(4, 1295) = 6.7, p = 0.0003$) suggesting that signal energy was significantly

different between measuring time across TFW. Results indicate that signal energy at the first visit was significantly different in the theta and alpha TFW compared to signal energy of the following testing time points (Fig. 3). Two other significant interactions were found between TFW and repetition ($F(2, 1295) = 6.2, p = 0.028$) and between TFW and the quadratic slope of repetition ($F(2, 1295) = 6.3, p = 0.027$). These results suggest that in the theta TFW, the response to the entire standard trial (A1/A2/A3/I) followed a U-shaped pattern (Fig. 2). No effect of age at first testing time point nor sex were found.

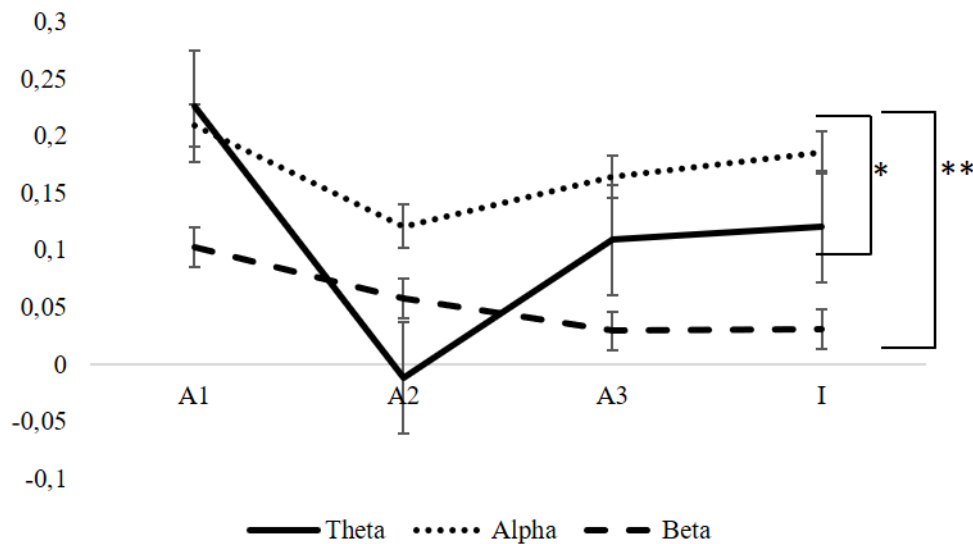


Figure 2. Averaged power (ERSP) of the three testing time points for each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1). Alpha TFW significantly showed greater power compared to the theta and beta TFW. Theta TFW displayed a U-shaped pattern in response to the entire standard trial. * $p = 0.005$ ** $p < 0.001$

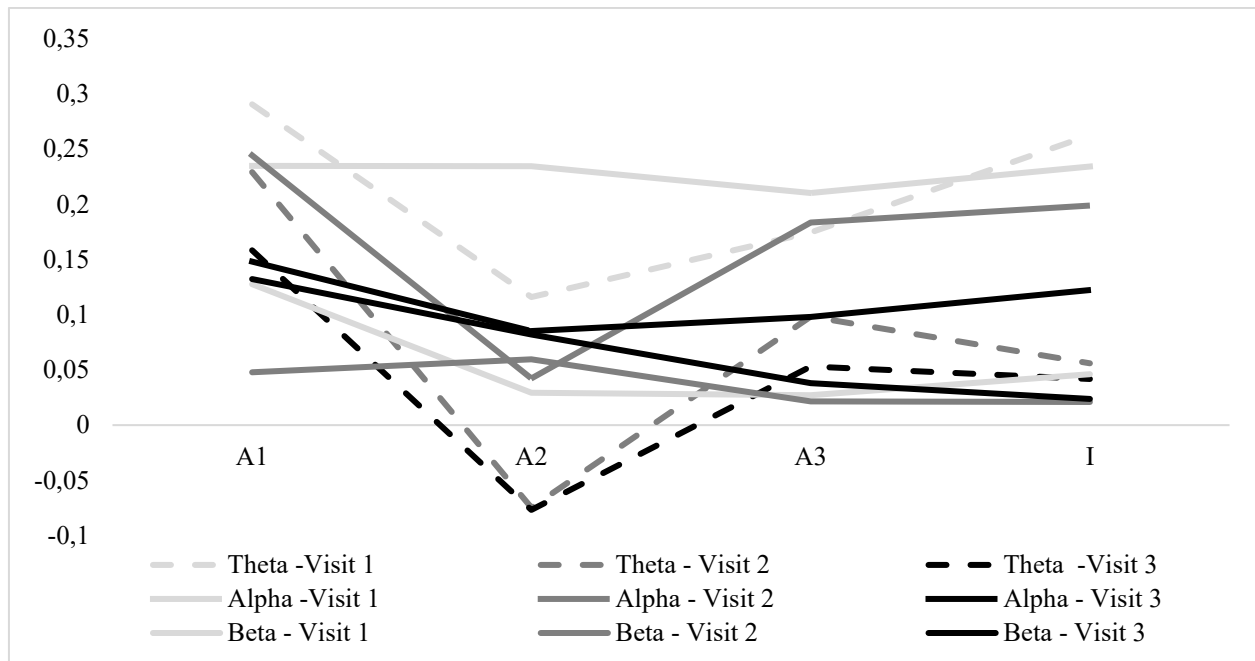


Figure 3. Averaged power (ERSP) for each testing time point and each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1). Power at the first visit was significantly different in the theta and alpha TFW compared to signal energy of the following testing time point.

ANOVA

Significant differences were found between the first and the two following testing time points regarding signal energy at the second presentation of the stimulus ($F(2, 327) = 8.72, p = 0.0002$). Young infants showed greater power (0.1267 dB) compared to 24 months old (0.0091) and 48 months old (0.0302 dB) children (Fig. 4). A significant difference was also found between the first and the third testing time point regarding response to the standard deviant ($F(2, 327) = 6.52, p = 0.002$). Results suggest that young infants had a greater change detection response (0.1811 dB) compared to 48 months old children (0.0627 dB) (Fig. 4).

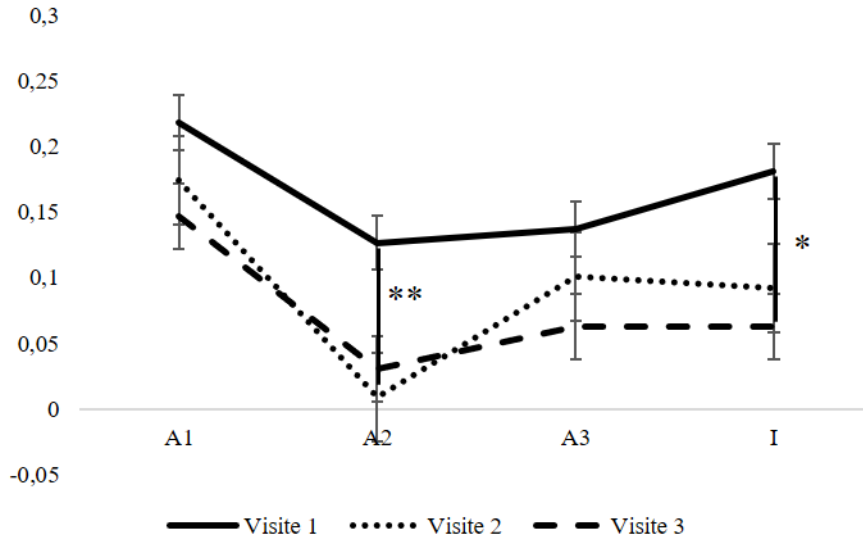


Figure 4. Averaged power of the three TFW (ERSP) for each testing time point, in the frontocentral region (spatial component 1). Young infants showed significantly greater power at the second presentation of the stimulus and greater change detection response compared to 24 months old and 48 months old children. ** $p=0.0002$, * $p=0.002$

ERSP – Spatial component 2 (frontal)

See Supplementary material for the results of the ERSP analyses on the second spatial component.

ITC- Spatial component 1 (frontocentral)

Linear mixed model

The best model fit was found by including only age at the first visit as a predictor [χ^2 (, N = 43) = 31.53, $p < 0.001$]. Main effects of repetition ($F(1, 1298) = 13.26$, $p = 0.003$) and quadratic slope of repetition ($F(1, 1298) = 14.19$, $p = 0.002$) were found, suggesting that signal synchronization significantly changed across stimulus repetitions, following a U-shaped pattern (Fig. 6). A main effect of TFW was found ($F(2, 1298) = 30.43$, $p < 0.001$), meaning that there were significant differences in signal synchronization across TFW, theta TFW significantly showing greater mean power (Fig. 6). A significant interaction between TFW and testing time point was found ($F(4, 1298) = 4.67$, $p = 0.010$) suggesting that signal synchronization was significantly

different between testing time points across TFW. Results indicate that signal synchronization at the first visit was significantly different in the theta TFW compared to signal synchronization of the following testing time point (Fig. 7). Two other significant interactions were found between TFW and repetition ($F(2, 1298) = 16.08, p < 0.001$) and between TFW and quadratic slope of repetition ($F(2, 1298) = 17.43, p < 0.001$). These results suggest that in the theta TFW, the response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I/) followed a U-shaped pattern (Fig. 6). No effect of age at the first testing time point was found.

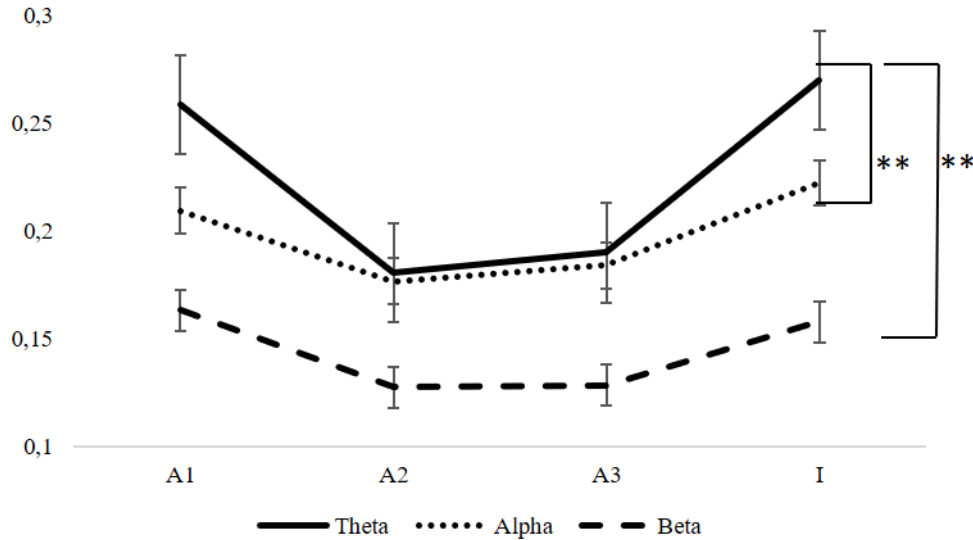


Figure 5. Averaged synchronization (ITC) of the three testing time points for each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1). Theta TFW significantly showed an overall greater power compared to the alpha and beta TFW. In the theta TFW, the response to the entire standard trial followed a U-shaped pattern. ** $p < 0.001$

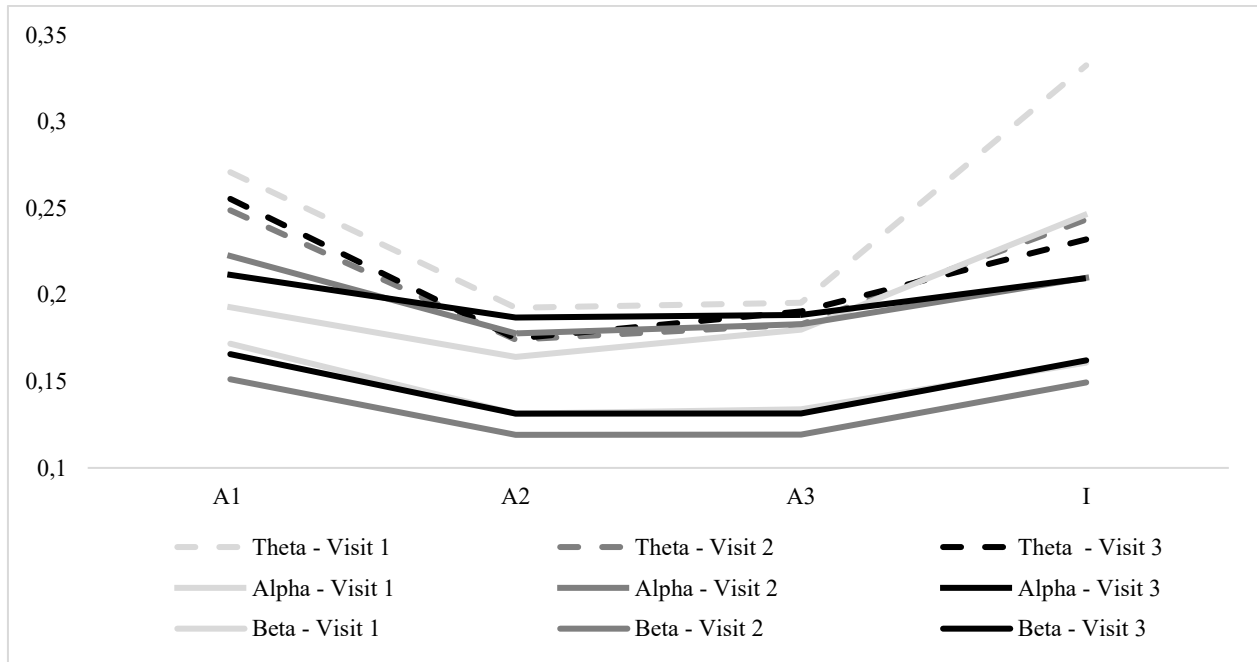


Figure 6. Averaged synchronization (ITC) for each testing time point and each TFW, in the frontocentral region (spatial component 1). Signal synchronization significantly changed across stimulus repetitions, following a U-shaped pattern. Signal synchronization at the first visit was significantly different in the theta TFW compared to signal synchronization of the following testing time point.

ANOVA

A significant difference was found between the first and the two following testing time points regarding response to the standard deviant ($F(2, 327) = 8.48, p = 0.0003$). Results suggest that young infants had a greater change detection response (0.2467) compared to 24 months old (0.2010) and 48 months old children (0.2013) (Fig. 8).

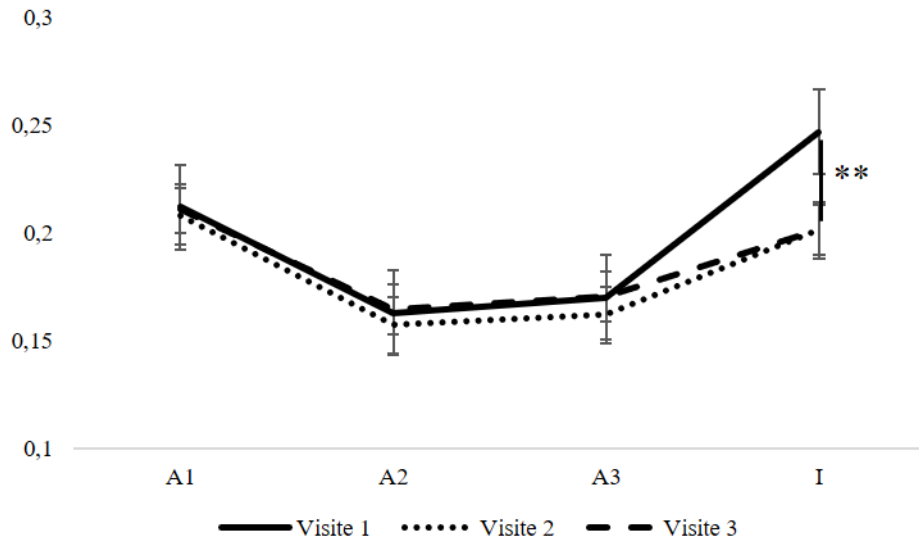


Figure 7. Averaged synchronization of the three TFW (ITC) for each testing time point, in the frontocentral region (spatial component 1). Young infants showed significantly greater change detection response compared to 24 months old and 48 months old children. ** $p = 0.0003$

ITC – Spatial component 2 (frontal)

Linear mixed model

The best model fit was found by including age at the first visit and sex as predictors [χ^2 (N = 43) = 21.46, $p < 0.001$]. A main effect of TFW was found ($F(2, 1295) = 12.17$, $p < 0.001$), meaning that there were significant differences in signal synchronization across TFW, theta, and alpha TFW significantly showing greater mean synchronization (Fig. 9). A significant interaction between TFW and testing time point was found ($F(4, 1295) = 13.47$, $p < 0.001$) suggesting that signal synchronization was significantly different between measuring time across TFW. Results indicate that signal synchronization of all the visits was significantly different in the alpha TFW (Fig. 10). Two other significant interactions were found between TFW and repetition ($F(2, 1295) = 6.06$, $p = 0.031$) and between TFW and quadratic slope of repetition ($F(2, 1295) = 6.02$, $p = 0.030$). These results suggest that in the theta TFW, the response to the entire standard trial (/a1/-

/a2/-/a3/-/I) followed a U-shaped pattern (Fig. 9). No effect of age at the first testing time point was found.

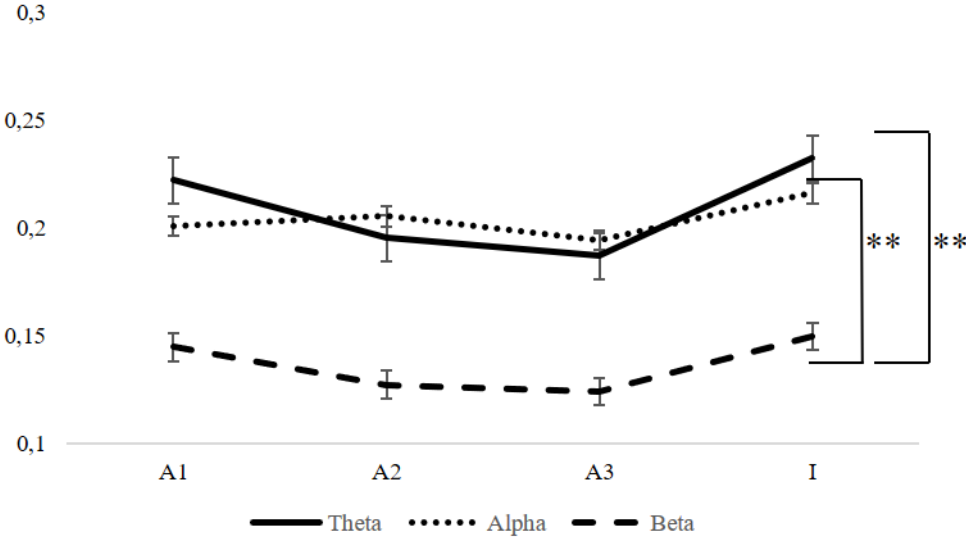


Figure 8. Averaged synchronization (ITC) of the three testing time points for each TFW, in the frontal region (spatial component 2). Theta and alpha TFW significantly showed greater synchronization compared to the beta TFW. In the theta TFW, the response to the entire standard trial followed a U-shaped pattern. ** $p < 0.001$

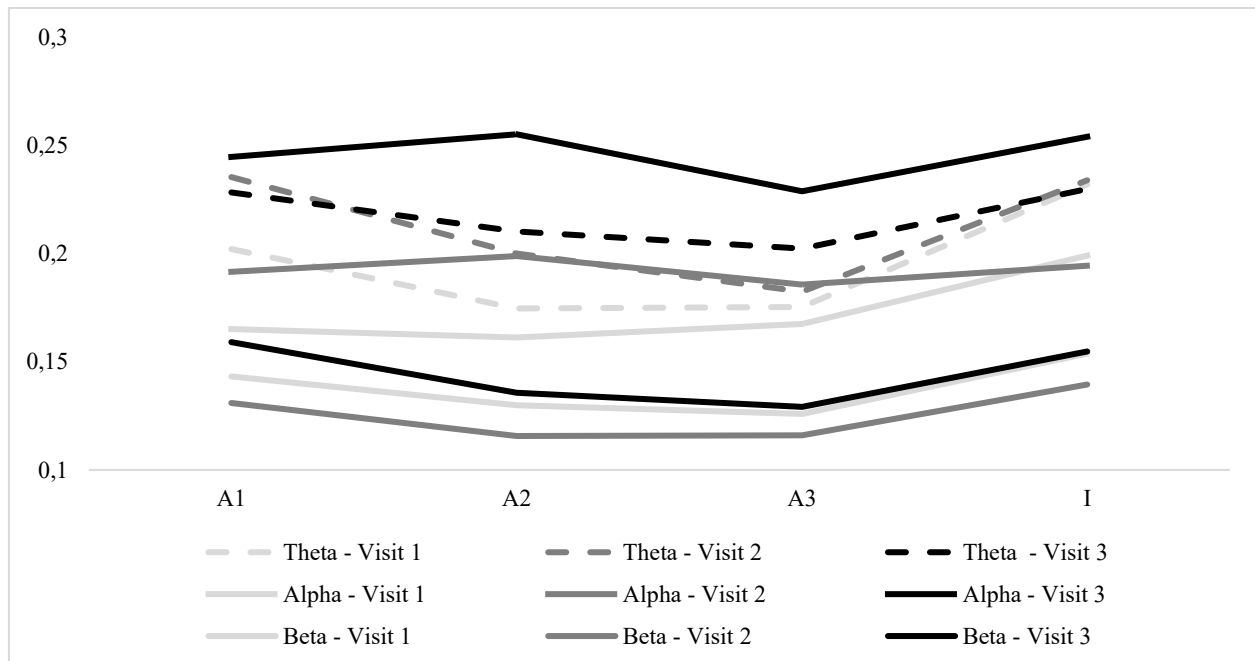


Figure 9. Averaged synchronization (ITC) for each testing time point and each TFW, in the frontal region (spatial component 2). In the alpha TFW, signal synchronization of all the visits was significantly different.

ANOVA

Significant differences were found between the first and the third testing time point regarding signal synchronization on the first ($F(2, 327) = 7.48, p = 0.0007$), second ($F(2, 327) = 11.04, p < 0.0002$) and third ($F(2, 327) = 5.97, p < 0.003$) presentation of the stimulus. 48 months old children showed greater power ($/a1/$: 0.2105, $/a2/$: 0.2004, $/a3/$: 0.1856) compared to young infants ($/a1/$: 0.1701, $/a2/$: 0.1552, $/a3/$: 0.1562) (Fig. 11).

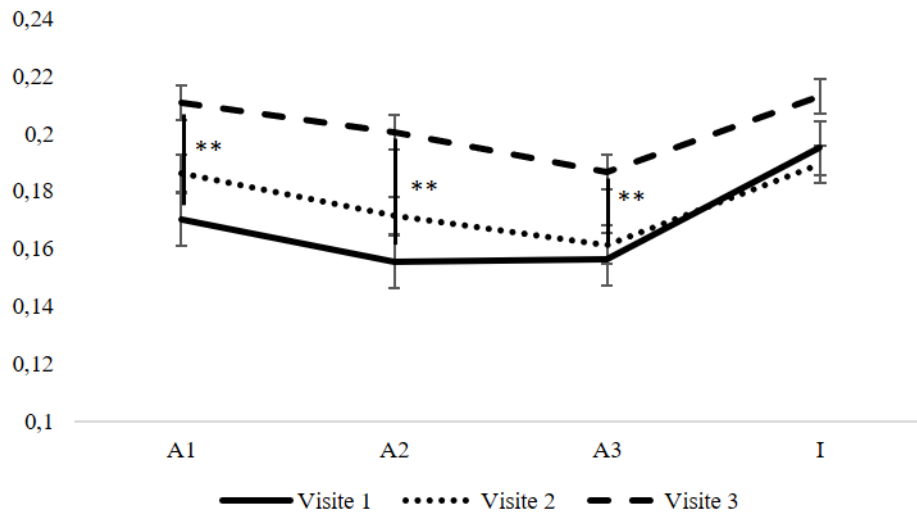


Figure 10. Averaged synchronization of the three TFW (ITC) of the three TFW for each testing time point, in the frontal region (spatial component 2). 48 months old children showed significantly greater power compared to young infants on the first, second, and third presentation of the stimulus. ** $p = < 0.001$

Discussion

This study aimed to investigate the developmental course of the repetition (RS and RE) and change detection responses from infancy to childhood. Our results first indicated that RS was present even in young infants (3-12 months) and persisted as the main repetition response at 24 months and 48 months of age. We found a significant interaction between TFW and the response to the entire sequence in all the models, except for the ERSP- Frontal model. These findings suggest that in the theta FTW, there was a systematic U-shaped response to the entire sequence in children of all ages. The same U-shaped response was found for ITC's analyses, in all TFW of the frontocentral region. All the children, regardless of their age, showed RS between the first and the second presentation and an increased response to the deviant. These findings are not in line with our hypothesis positing that in young infants RE would be the main repetition response since the underlying mechanisms of RS are under development during infancy. One interpretation could be

drawn from the assumption that RE occurs for novel stimuli and RS occurs for familiar stimuli (Nordt et al., 2016). Possibly, our stimuli were familiar enough to young infants to elicit a RS response. Our results are therefore in accordance with the ones of Dehaene-Lambertz and Dehaene (1994), Dehaene-Lambertz and Pena (2001), and Emberson et al. (2017) showing RS response in very young infants. Our results also line up with the evidence suggesting that young infants already have the capacity to engage in top-down modulation of their perceptual systems (Emberson, 2017). In another study by Emberson et al. (2019), results indicated that repetition suppression in infants is influenced by top-down expectations so that their neural responses are modulated by predictions acquired from experience. Recent studies have also suggested that this top-down modulation occurs when infants are given the opportunity to predict or expect future input, as it is the case in the oddball task used in this study (Emberson, 2017).

Nevertheless, young infants did differentiate from older children regarding power and synchronization in the theta TFW in the frontocentral region, indicating stronger and more synchronized responses. Firstly, considering that theta activity is representative of the auditory evoked response, our result could indicate that younger infants showed greater evoked response amplitude to the entire standard sequence compared to older children. Nonetheless, researchers have also suggested that frontal theta activity could be linked with attention control in infants and thus, since the control of attention only becomes easier around 24 months of age (Ruff & Rothbart, 2001), it could be expected to see increased frontal activation of theta activity in infants younger than 12 months of age (Orekhova et al., 1999).

Moreover, in the frontocentral region, regardless of the TFW, results suggest that young infants showed a less steep repetition suppression response between the first and the second presentation of the stimulus compared to older children. Also, young infants displayed stronger and more synchronized change detection responses compared to older children. These results are

in line with our hypothesis positing greater change detection response will be observed in young infants. Taken together, these results may be interpreted as a combined effect of both auditory temporal grouping and attentional level. Studies have demonstrated that children can learn simple enough rules like *aaaI* at an auditory level, thus affecting the repetition suppression and change detection response (Basirat et al., 2014; Stefanics et al., 2007). In our study, 24 months and 48 months-old children seemed to have learned the entire standard sequence and prepared to the deviant from the third presentation, explaining the steeper U-shape pattern in older children compared to young infants. Moreover, since older children are expecting the deviant, their change detection response is significantly weaker compared to young infants. This difference in change detection response could also be explained by the difference in attentional level and vigilance between young infants and older children. Our task is particularly fascinating for young infants considering the combination of audio and visual stimuli making them more attentive to the task and more reactive to deviant stimuli, causing orienting and a strong change detection response (Kushnerenko et al., 2002).

Furthermore, young infants showed a significantly less synchronized response in the alpha TFW in the frontal region. A link of these findings with general brain developmental changes can be posited. Indeed, similar findings were reported in the literature, indicating that alpha activity starts to emerge at 10 months of age and is only well established around 12 months (Marshall et al., 2002; Xie et al., 2018). Also, in the study of Marshall et al. (2002), the alpha brain response was significantly lower in frontal regions. Our results showed that mean spectral power and mean synchronization varied across the TFW in such a way that repetition and change detection responses were stronger in theta and alpha TFW compared to beta TFW. These results are in line with the literature demonstrating dominant low frequencies (delta, theta, and low alpha) in infant's EEG (Lippé et al., 2009; Lippe et al., 2006). Moreover, in a study assessing the development of the

EEG from 5 months to 4 years of age, authors found that the dominant frequencies steadily increased from 6–7 Hz at 5 months of age, and then to 9 Hz at 4 years of age (Marshall et al., 2002). Topographies (see Supplementary material) also show that beta activity was stronger in the occipital region, but since our analyses were conducted in the frontal and frontocentral region, it could explain why theta and alpha activity were significantly stronger. However, further investigations would be necessary to determine if these differences between each frequency band reflect different processes. For example, researchers have suggested that high levels of theta reflect a brain state that is optimal for synaptic plasticity and thus Hebbian learning processes (Saby & Marshall, 2012). Furthermore, evidence showed that visual stimulation was generally accompanied by an activity-related desynchronization of alpha oscillatory activity in posterior regions (Saby & Marshall, 2012). It has also been proposed that activation of one cortical area is accompanied by simultaneous inhibition in alpha activity in surrounding areas (Neuper & Pfurtscheller, 2001).

Lastly, even though no sex effect or interaction was found, adding this predictor to the models did significantly improve model fit for the three models. No effect of sex on repetition suppression response in infants under 12 months of age was also found by Deguire et al. (2019). However, a study by Clarke et al. (2001) showed differences in EEG maturation between boys and girls. The researchers have found that total power, in delta, theta, and alpha frequency bands, increased with age in boys but decreased in girls, suggesting a faster rate of change in girls (Harmony et al., 1990), possibly explaining why sex as a predictor fitted better our data but did not have an impact on repetition and change detection responses.

Conclusion

This study has shown developmental peculiarities of the repetition and change detection responses from infancy through childhood. In general, these responses followed a U-shaped pattern from 3 months to 4 years of age in the frontocentral and frontal regions of the brain. Moreover, the

change detection response was stronger in young infants probably due to their greater interest and attention in the task and the fact that they did not learn the entire standard sequence like older children did. Since repetition and change detection responses appear to play a major role in cognitive development, future research should focus on establishing the developmental course of these responses in clinical populations to eventually develop biomarkers based on these responses, allowing early identification of children at risk of neurodevelopmental disorders.

Funding

We want to acknowledge the financial support of our funding sources. This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (DCO150GP to S.L.). Deguire was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) (2019-2022).

Acknowledgments

The authors would like to thank all participating families. The authors would also like to thank the team at the Neurosciences of Early Development Laboratory, Marguerite Nolin for her help with data processing, and former team member Caroline Dupont, for assistance during implementation and data collection. Finally, the authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Auksztulewicz, R., & Friston, K. (2016). Repetition suppression and its contextual determinants in predictive coding. *Cortex*, *80*, 125-140.
- Basirat, A., Dehaene, S., & Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, *132*(2), 137-150.
- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L., & Naccache, L. (2009). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1672-1677.

- Bornstein, M. H., Hahn, C.-S., Bell, C., Haynes, O. M., Slater, A., Golding, J., Wolke, D., & Team, A. S. (2006). Stability in cognition across early childhood: A developmental cascade. *Psychological Science, 17*(2), 151-158.
- Chao, Z. C., Takaura, K., Wang, L., Fujii, N., & Dehaene, S. (2018). Large-scale cortical networks for hierarchical prediction and prediction error in the primate brain. *Neuron, 100*(5), 1252-1266. e1253.
- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clinical Neurophysiology, 112*(5), 806-814.
- Cohen, L. B. (1973). A two process model of infant visual attention. *Merrill-Palmer Quarterly of Behavior and Development, 19*(3), 157-180.
- Colombo, J. (2001). The development of visual attention in infancy. *Annual review of psychology, 52*(1), 337-367.
- Côté, V., Lalancette, È., Knoth, I. S., Côté, L., Agbogba, K., Vannasing, P., Major, P., Barlaam, F., Michaud, J., & Lippé, S. (2021). Distinct patterns of repetition suppression in Fragile X syndrome, down syndrome, tuberous sclerosis complex and mutations in SYNGAP1. *Brain research, 1751*, 147205.
- Deguire, F., Thébault-Dagher, F., Barlaam, F., Côté, V., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Lupien, S., & Lippé, S. (2019). The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants. *Psychoneuroendocrinology, 104*, 203-209.
- Dehaene-Lambertz, G., & Dehaene, S. (1994). Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature, 370*(6487), 292.
- Dehaene-Lambertz, G., Hertz-Pannier, L., Dubois, J., Mériaux, S., Roche, A., Sigman, M., & Dehaene, S. (2006). Functional organization of perisylvian activation during presentation of sentences in preverbal infants. *Proceedings of the National Academy of Sciences, 103*(38), 14240-14245.
- Dehaene-Lambertz, G., & Pena, M. (2001). Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *Neuroreport, 12*(14), 3155-3158.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., Anton, J. L., Campagne, A., Ciuciu, P., Dehaene, G. P., Denghien, I., Jobert, A., LeBihan, D., & Sigman, M. (2006). Functional segregation of cortical language areas by sentence repetition. *Human brain mapping, 27*(5), 360-371.

- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, 134(1), 9-21.
- Domsch, H., Thomas, H., & Lohaus, A. (2010). Infant attention, heart rate, and looking time during habituation/dishabituation. *Infant Behavior and Development*, 33(3), 321-329.
- Emberson, L. (2017). How does experience shape early development? Considering the role of top-down mechanisms. *Advances in child development and behavior*, 52, 1-41.
- Emberson, L. L., Boldin, A. M., Robertson, C. E., Cannon, G., & Aslin, R. N. (2019). Expectation affects neural repetition suppression in infancy. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 37, 100597.
- Emberson, L. L., Cannon, G., Palmeri, H., Richards, J. E., & Aslin, R. N. (2017). Using fNIRS to examine occipital and temporal responses to stimulus repetition in young infants: Evidence of selective frontal cortex involvement. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 23, 26-38.
- Gaetano, J. (2013). Holm-Bonferroni sequential correction: an EXCEL calculator-ver. 1.2. In.
- Gotts, S. J., Chow, C. C., & Martin, A. (2012). Repetition priming and repetition suppression: A case for enhanced efficiency through neural synchronization. *Cognitive neuroscience*, 3(3-4), 227-237.
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 14-23. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.006>
- Guiraud, J. A., Kushnerenko, E., Tomalski, P., Davies, K., Ribeiro, H., Johnson, M. H., & Team, B. (2011). Differential habituation to repeated sounds in infants at high risk for autism. *Neuroreport*, 22(16), 845-849.
- Háden, G. P., Németh, R., Török, M., & Winkler, I. (2015). Predictive processing of pitch trends in newborn infants. *Brain research*, 1626, 14-20.
- Harmony, T., Marosi, E., de León, A. E. D., Becker, J., & Fernández, T. (1990). Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 75(6), 482-491.
- Hedeker, D., & Gibbons, R. D. (2006). *Longitudinal data analysis* (Vol. 451). John Wiley & Sons.
- Herrmann, C., Grigutsch, M., & Busch, N. (2005). EEG oscillations and wavelet analysis. Event-related potentials: A methods handbook. In: MIT Press.

- Holm, S. (1979). A simple sequentially rejective multiple test procedure. *Scandinavian journal of statistics*, 65-70.
- Kavšek, M. (2004). Predicting later IQ from infant visual habituation and dishabituation: A meta-analysis. *Journal of Applied Developmental Psychology*, 25(3), 369-393.
- Kim, H. (2017). Brain regions that show repetition suppression and enhancement: A meta-analysis of 137 neuroimaging experiments. *Human brain mapping*, 38(4), 1894-1913.
- Knoth, I. S., Lajnef, T., Rigoulot, S., Lacourse, K., Vannasing, P., Michaud, J. L., Jacquemont, S., Major, P., Jerbi, K., & Lippé, S. (2018). Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 10(1), 4.
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., & Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory change detection response in infants: a longitudinal ERP study. *Neuroreport*, 13(15), 1843-1848.
- Lachaux, J. P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human brain mapping*, 8(4), 194-208.
- Lippé, S., Kovacevic, N., & McIntosh, A. R. (2009). Differential maturation of brain signal complexity in the human auditory and visual system. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3.
- Lippe, S., Roy, M., Perchet, C., & Lassonde, M. (2006). Electrophysiological markers of visuocortical development. *Cerebral cortex*, 17(1), 100-107.
- López-Arango, G., Deguire, F., Côté, V., Barlaam, F., Agbogba, K., Knoth, I. S., & Lippé, S. (2021). Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills? *European Journal of Neuroscience*.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Magee, J. C., & Grienberger, C. (2020). Synaptic plasticity forms and functions. *Annual review of neuroscience*, 43, 95-117.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(5), 204-210.
- Marshall, P. J., Bar-Haim, Y., & Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clinical Neurophysiology*, 113(8), 1199-1208.
- Müller, N. G., Strumpf, H., Scholz, M., Baier, B., & Melloni, L. (2012). Repetition suppression versus enhancement—it's quantity that matters. *Cerebral cortex*, 23(2), 315-322.

- Näätänen, R., Gaillard, A. W., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta psychologica*, 42(4), 313-329.
- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology*, 118(12), 2544-2590.
- Neuper, C., & Pfurtscheller, G. (2001). Event-related dynamics of cortical rhythms: frequency-specific features and functional correlates. *International Journal of Psychophysiology*, 43(1), 41-58.
- Nordt, M., Hoehl, S., & Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, 80, 61-75.
- Orehova, E. V., Stroganova, T. A., & Posikera, I. N. (1999). Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life. *International Journal of Psychophysiology*, 32(2), 151-172.
- Rigoulot, S., Delplanque, S., Desprez, P., Defoort-Dhellemmes, S., Honoré, J., & Sequeira, H. (2008). Peripherally presented emotional scenes: a spatiotemporal analysis of early ERP responses. *Brain topography*, 20(4), 216-223.
- Rigoulot, S., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Vannasing, P., Major, P., Jacquemont, S., Michaud, J. L., Jerbi, K., & Lippé, S. (2017). Altered visual repetition suppression in fragile X syndrome: new evidence from ERPs and oscillatory activity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, 59, 52-59.
- Ruff, H. A., & Rothbart, M. K. (2001). *Attention in early development: Themes and variations*. Oxford University Press.
- Saby, J. N., & Marshall, P. J. (2012). The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Developmental neuropsychology*, 37(3), 253-273.
- Sandman, C. A., Wadhwa, P., Hetrick, W., Porto, M., & Peeke, H. V. (1997). Human Fetal Heart Rate Dishabituation between Thirty and Thirty-Two Weeks Gestation. *Child development*, 68(6), 1031-1040.
- Schacter, D. L., & Buckner, R. L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, 20(2), 185-195.
- Schwartz, S., Shinn-Cunningham, B., & Tager-Flusberg, H. (2018). Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 106-117.

- Shafer, V. L., Morr, M. L., Datta, H., Kurtzberg, D., & Schwartz, R. G. (2005). Neurophysiological indexes of speech processing deficits in children with specific language impairment. *Journal of cognitive neuroscience*, *17*(7), 1168-1180.
- Spencer, K. M., Dien, J., & Donchin, E. (2001). Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology*, *38*(2), 343-358.
- Stefanics, G., Háden, G., Huotilainen, M., Balázs, L., Sziller, I., Beke, A., Fellman, V., & Winkler, I. (2007). Auditory temporal grouping in newborn infants. *Psychophysiology*, *44*(5), 697-702.
- Stroganova, T. A., & Orekhova, E. V. (2007). EEG and infant states. *Infant EEG and event-related potentials*, *251*, 280.
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(4), 151-162.
- Thompson, L. A., Fagan, J. F., & Fulker, D. W. (1991). Longitudinal prediction of specific cognitive abilities from infant novelty preference. *Child development*, *62*(3), 530-538.
- Todorovic, A., & de Lange, F. P. (2012). Repetition suppression and expectation suppression are dissociable in time in early auditory evoked fields. *Journal of neuroscience*, *32*(39), 13389-13395.
- Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *87*(3), 154-163.
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J., & Chun, M. M. (2008). Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *2*.
- Twisk, J., de Boer, M., de Vente, W., & Heymans, M. (2013). Multiple imputation of missing values was not necessary before performing a longitudinal mixed-model analysis. *Journal of clinical epidemiology*, *66*(9), 1022-1028.
- van de Weijer-Bergsma, E., Wijnroks, L., & Jongmans, M. J. (2008). Attention development in infants and preschool children born preterm: A review. *Infant Behavior and Development*, *31*(3), 333-351.
- von Koss Torkildsen, J., Hansen, H. F., Svangstu, J. M., Smith, L., Simonsen, H. G., Moen, I., & Lindgren, M. (2009). Brain dynamics of word familiarization in 20-month-olds: Effects of productive vocabulary size. *Brain and Language*, *108*(2), 73-88.

- West, B. T. (2009). Analyzing longitudinal data with the linear mixed models procedure in SPSS. *Evaluation & the health professions, 32*(3), 207-228.
- West, B. T., Welch, K. B., & Galecki, A. T. (2006). *Linear mixed models: a practical guide using statistical software*. Chapman and Hall/CRC.
- Xie, W., Mallin, B. M., & Richards, J. E. (2018). Development of infant sustained attention and its relation to EEG oscillations: an EEG and cortical source analysis study. *Developmental science, 21*(3), e12562.

2.2. Article 2: EEG repetition and change detection responses in infancy predict adaptive functioning in preschool age: A longitudinal study.

Author names and affiliations: *Florence Deguire^{1,2,3}, Gabriela Lopez-Arango^{1,2,3}, Inga Sophia Knoth³, Valérie Côté^{1,2,3}, Kristian Agbogba^{3,4}, Sarah Lippé^{1,2,3}

¹ Psychology department, University of Montreal, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada

² Pôle en neuropsychologie et neuroscience cognitive et computationnelle (CerebrUM), University of Montreal, Marie Victorin Building, 90 Vincent-D'Indy Avenue, Montreal, Quebec, Canada

³ Research Center of the CHU Sainte-Justine, University of Montreal, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine, Montreal, Quebec, Canada

⁴ École de technologie supérieure, University of Quebec, 1100 Notre-Dame W, Montreal, Quebec, Canada

Publié dans *Scientific Reports* (2023), DOI : 10.1038/s41598-023-34669-9

Abstract

Neurodevelopmental disorders (NDDs) are mostly diagnosed around the age of 4-5 years, which is too late considering that the brain is most susceptible to interventions during the first two years of life. Currently, diagnosis of NDDs is based on observed behaviors and symptoms, but identification of objective biomarkers would allow for earlier screening. In this longitudinal study, we investigated the relationship between repetition and change detection responses measured using an EEG oddball task during the first year of life and at two years of age, and cognitive abilities and adaptive functioning during preschool years (4 years old). Identification of early biomarkers is challenging given that there is a lot of variability in developmental courses among young infants. Therefore, the second aim of this study is to assess whether brain growth is a factor of interindividual variability that influences repetition and change detection responses. To obtain variability in brain growth beyond the normative range, infants with macrocephaly were included in our sample. Thus, 43 normocephalic children and 20 macrocephalic children were tested. Cognitive abilities at preschool age were assessed with the *WPPSI-IV* and adaptive functioning was measured with *the ABAS-II*. Time-frequency analyses were conducted on the EEG data. Results indicated that repetition and change detection responses in the first year of life predict adaptive functioning at 4 years of age, independently of head circumference. Moreover, our findings suggested that brain growth explains variability in neural responses mostly in the first years of life, so that macrocephalic children did not display repetition suppression responses, while normocephalic children did. This longitudinal study demonstrates that the first year of life is an important period for the early screening of children at risk of developing NDDs.

Introduction

Infancy is a crucial period in brain development since the brain is growing fastest and undergoes multiple changes during the first two years of life (Knickmeyer et al., 2008). For the brain to develop healthily, dynamic and adaptive interactions between gene expression and environmental input are essential (Stiles & Jernigan, 2010). In this period, the brain is particularly vulnerable to environmental insults or pathogenic genetic alterations that can disrupt developmental processes. These disruptions can have long-lasting or permanent effects on brain structure and function, thus leading to neurodevelopmental disorders (NDDs) (Knickmeyer et al., 2008). NDDs are defined as a heterogeneous group of disorders with onset in the developmental period, i.e. before school age, and include, among others, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), autism spectrum disorder (ASD), specific learning disorder (SLD), and language disorder (LD) (American Psychiatric Association, 2013). Diagnosis of NDDs is based on observed behaviors and symptoms that are specified in either the Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) or the World Health Organization (WHO) International Classification of Disease (CIM). For most of NDDs, children do not receive their diagnosis until 4-5 years of age (American Psychiatric Association, 2013), which is late considering that the brain is the most susceptible to interventions during the first two years of life (Cioni et al., 2016). The WHO stated that the identification of infants at risk for neurodevelopmental disorders is a crucial starting point to provide early intervention (World Health Organization, 2011) and thus minimize motor, cognitive and emotional impairments in young children (Cioni et al., 2016). There is thus a need to establish objective biological markers for NDDs that would allow for earlier diagnosis. A biomarker, according to the basic definition elaborated by the BEST (*Biomarkers, EndpointS, and other Tools*) Resource, is a defined characteristic that is measured as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes or responses to an exposure or intervention (FDA-NIH Biomarker Working

Group, 2016). However, in the scope of this article, it would more appropriate to consider the definition of diagnostic biomarkers, which is defined as a biomarker that detects or confirms the presence of a disease or condition of interest, or identifies an individual with a subtype of the disease (FDA-NIH Biomarker Working Group, 2016). Identification of early biomarkers is challenging given that there is a lot of variability in developmental courses among young infants, this is why biomarkers validity and reliability for early prediction of neurodevelopmental disorders during infancy must be evaluated by criteria such as its relation to typical development and its sensitivity to developmental changes (Jeste et al., 2015).

Electroencephalography (EEG) offers several advantages compares to other neuroimaging techniques, such as its high temporal resolution, its usability with a wide range of population and age groups, and its low operating costs (Bowman & Varcin, 2018). When it comes to identifying biomarkers, this neuroimaging technique has enabled researchers to establish typical patterns of brain development, then allowing the study of atypical brain development. Many parameters can be derived from EEG signal, whether it is task-locked or spontaneous recordings, such as absolute and relative spectral power, phase coherence, event-related potentials, entropy, cross-frequency coupling, and connectivity (Cohen, 2014; Ewen et al., 2019). In the past years, researchers have invested efforts in finding EEG biomarkers for different NDDs. For example, in a review conducted by Wang et al. (2013), it is suggested that children with ASD show a U-shaped profile of electrophysiological power alterations, with excessive power at low-frequency (delta, theta) and high-frequency (beta, gamma) bands. Power in the middle-range frequency band (alpha) is, on the other hand, reduced. The authors attributed this U-shaped profile partially to the abnormal functioning of gamma-aminobutyric acid (GABA)ergic receptors in inhibitory circuitry. In a longitudinal study, the same team investigated the developmental course of resting EEG in infants at high-risk and low-risk for ASD. Using spectral power analyses, they demonstrated that at 6

months of age, spectral power was lower across all frequency bands (delta, theta, low alpha, high alpha, beta, and gamma) in high-risk infants. Moreover, the subsequent rate of change in spectral power in all frequency bands seemed to differ between the two groups, indicating that trajectories of change in EEG power may be a more robust biomarker (Tierney et al., 2012). More recently, researchers have found that intertrial coherence in the theta range during visual processing was reduced in infants who had a sibling diagnosed with ASD and who eventually received a diagnosis of ASD themselves. These results suggest that in the first year of life, reduced intertrial coherence in brain activity during face processing is associated with emerging autism (van Noordt et al., 2022). Regarding children with ADHD or SLD, studies have found an increased theta/beta ratio (Jäncke & Alahmadi, 2016; Markovska-Simoska & Pop-Jordanova, 2017), which indicates altered top-down control of attention and affect (Buhle et al., 2014; Monastra et al., 1999). SLD was also associated with an increased theta/alpha ratio, suggesting a lag in EEG maturation. Altogether, these results point toward a general slowing in EEG oscillations in children with SLD (Jäncke & Alahmadi, 2016).

One of the pathological neural processes identified in NDDs (Rajamani et al., 2018) is the repetition response. This response is considered an experience-dependent neural change, reflecting Hebbian synaptic plasticity, considered to be the synaptic mechanism of learning (Grill-Spector et al., 2006; Magee & Grienberger, 2020). With each presentation of the stimulus, the disparity between the ascending sensory input (bottom-up input) and the experience-dependent top-down prediction decreases resulting in more efficient information processing by the primary areas of the brain (Gotts et al., 2012; Grill-Spector et al., 2006). The change detection response refers to a larger neural response elicited when a repeated stimulus is followed by an unexpected stimulus (deviant stimulus). Repetition and change detection responses have been observed in young typically developing infants (Basirat et al., 2014; Dehaene-Lambertz & Dehaene, 1994; Dehaene-Lambertz

& Pena, 2001) and they were found to be altered in various clinical populations such as patients with language impairment, ASD and X fragile syndrome (Côté et al., 2021; Guiraud et al., 2011; Knoth et al., 2018; Rigoulot et al., 2017; Shafer et al., 2005). Multiple cerebral factors could affect brain activity in these populations. In the last decade, little attention has been allocated to the frequent abnormal brain growth observed in these populations (van Dyck & Morrow, 2017; Williams et al., 2008). Macrocephaly is a relatively common clinical condition (5% of pediatric population(Tan et al., 2018)) defined as an abnormally large head with a circumference greater than 2 standard deviations above the mean for a given age and sex (Tager-Flusberg, 1999). In most cases, this condition is familial and benign (i.e., idiopathic macrocephaly), and occurs in the absence of other neurological dysfunctions (Alper et al., 1999; Jeong et al., 2014; Muenchberger et al., 2006). Results from past research have suggested impairments in the neurodevelopment of children with idiopathic macrocephaly leading to speech and language delay (Nickel & Galtenstein, 1987), motor problems and neurodevelopmental dysfunction (Sandler et al., 1997), as well as arithmetic problems and visuomotor difficulty (Desch et al., 1990). Whether brain overgrowth as an isolated trait affect brain activity remains to be studied.

In a recent study published by López-Arango et al. (2021), the authors demonstrated modulation of repetition and change detection responses by adaptive abilities during infancy. However, it is still unknown if these neural responses could be associated with cognitive development later in childhood and whether these neural responses could be potential biomarkers for the early identification of children at risk of NDDs. The first aim of this study was to determine the relationship between repetition and change detection responses measured during the first year of life and at two years of age, and cognitive abilities and adaptive functioning during preschool years (4 years old) in normocephalic and macrocephalic infants. We hypothesized that infants who showed greater repetition responses (i.e., greater reduction of brain response between each

presentation of the stimulus) and greater change detection responses (i.e., greater neural response to a deviant stimulus) during the two first years of life would have higher scores on the cognitive and adaptive functioning assessment tools 4 years of age.

The second aim of this study was to assess whether brain growth is a factor of interindividual variability that influences repetition and change detection responses, given the possible impacts of macrocephaly on the integrity of brain function, that could lead to sensory processing peculiarities, which the neural responses to repetition and change detection are the foundation. We hypothesized that children with increased brain growth during the first year of life would show less repetition suppression and change detection responses during the two first years of life, compared to normocephalic children.

Materials

Participants and procedure

We recruited 43 normocephalic children (24 males) and 20 macrocephalic children (11 males) aged three to eleven months to participate in this longitudinal study (see Table 1 for demographics). Normocephalic children were recruited at CHU Sainte-Justine's birth unit, in daycares, and through social networks, while macrocephalic children were recruited at the medical imaging department, following a referral from their pediatrician. Developmental information was gathered from an in-house developmental questionnaire completed by the parents. All children were born at term with no pregnancy or delivery complications and had no significant health problems or suspicions of developmental delay. Parents gave informed written consent for themselves and for their infants prior to the study. The study was approved by the ethics, administrative and scientific committees of the Ste-Justine's University Hospital Research Center and all experiments were performed in accordance with relevant guidelines and regulations.

This project is a longitudinal study including three visits to CHU Sainte-Justine at the *Neuroscience of Early Development (NED)* laboratory. The first visit took place during the infant’s first year of life (between 3-11 months), the second visit at two years of age, and the last visit is at four years of age. The oddball task administered at the first and second visits was analyzed to identify an EEG marker detectable before preschool age that would allow for earlier screening of children. An assessment of intellectual and adaptive abilities was done at the third visit.

Table 1. Demographics

		Age at the first visit (Mean (SD))	Age at the second visit (Mean (SD))	Age at the third visit (Mean (SD))
Control group	Boys	5.4 (1.4)	23.7 (0.5)	48.3 (1.2)
	Girls	4.9 (1.6)	23.9 (0.5)	48.1 (0.9)
Macrocephalic group	Boys	6.7 (3.3)	24.1 (1.1)	48.6 (1.8)
	Girls	6.4 (2.4)	24.2 (0.8)	48.1 (0.3)

Intellectual and adaptive functioning assessment

To assess intellectual abilities of the children at 4 years of age, the *Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence – Fourth Edition (WPPSI-IV)* (Wechsler et al., 2014) was used, allowing us to obtain a Full-Scale IQ (*FSIQ*) score for each participant. Data for three participants is missing since they turned 4 years old during the COVID-19 confinement in 2020 so it was not possible to do the assessment. Adaptive functioning was assessed using the *Adaptive Behavior Assessment System – Second Edition (ABAS-II)* (Oakland & Harrison, 2011), specifically the Parent/Primary Caregiver Form. The General Adaptive Composite (*GAC*) score was obtained for each participant. To avoid missing data during the COVID-19 confinement in 2020, this questionnaire was sent by mail to the families.

EEG oddball task

The task consisted of audio-visual stimuli featuring a woman and a man alternating in the articulation of the vowels /a/ or /i/ (Basirat et al., 2014). The audio-visual design served to maximize children's attention. Stimuli were generated by a Dell Optiplex 790 PC using E-Prime 2.0 software (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA) on a 17" screen placed at a viewing distance of 60 cm. A team member was present in the room with the infant to assure the child was looking sufficiently at the screen and that the child seemed attentive. Eye-tracking was monitored, indicating looking behavior to the experimenter outside the shielded room. The sounds were delivered at a sound pressure level of 70 dB through two speakers located laterally at 30 cm distance from the children's ears. Infants were seated on their parent's laps, in front of the screen. The onset of the auditory vowel coincided with a visual clip lasting 200 ms of the mouth fully opened. Following the end of the sound, two frames of 60 ms showing the mouth gradually closing were presented. During the next 280 ms, the face with a closed mouth was presented followed by the onset of the next vowel (Figure 1). The task followed a local/global paradigm and consisted of 96 trials, 80 trials followed an *aaal* pattern, which corresponds to a global standard with a local deviant (standard trial) and 16 trials followed an *aaaa* pattern, corresponding to a global deviant with a local standard. The order of the trials was pseudo-randomized and fixed across participants, making sure no *aaaa* trials would follow each other. To assess repetition and change detection responses, only standard trials that did not directly follow an *aaaa* trial were analyzed. See previously published articles from the same author for the original description of this method (Deguire et al., 2022; Deguire et al., 2019).

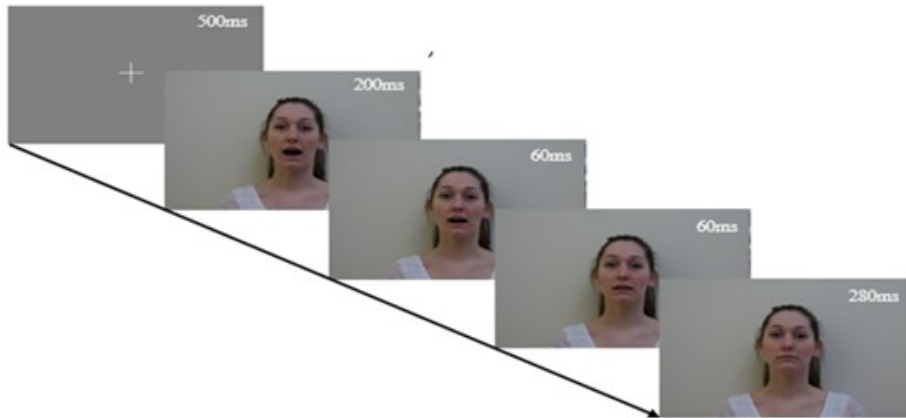


Figure 1. Experimental design. The task consisted of a man or a woman (pictured) articulating the vowel /a/. On each trial, infants were presented with three consecutive /a/ while the fourth vowel could be either /a/ or /i/. The sound lasted 200 ms, in synchrony with the first frame (mouth opened). Following the end of the sound, two frames of a mouth gradually closing were presented (60 ms). Finally, during the last 280 ms, a face with a closed mouth was presented.

** Informed consent to publish identifying images was obtained.*

EEG recordings

EEG recordings took place in a dark soundproof experimental chamber. EEG was recorded continuously with a high-density EEG system containing 128 electrodes (Magstim EGI, Eugene, OR, USA). Altogether, the EEG net set-up and the recording took in average 60 minutes. EEG Signals were acquired and processed by a G4 Macintosh computer using NetStation EEG Software (Version 4.5.4). Data were acquired at a 1000 Hz sampling rate and an analog bandpass filter of 0.1-4000 Hz was applied. Impedances were kept below 40 k Ω (Tucker, 1993). Off-line signal processing and analyses were performed using MATLAB (Mathworks, Inc., Natick, MA) and the EEGLAB toolbox (Delorme & Makeig, 2004). Data were digitally filtered with a lower-bound 0.5 Hz and a higher-bound 150 Hz and a 60 Hz notch filter. Twenty-eight electrodes containing muscular artifacts placed around the neck and face were excluded. Electrodes with a total standard deviation higher than 200 μ V and lower than 2 μ V were automatically removed. Channels with

sporadic behavior were then manually removed during subsequent visual inspection. Data were re-referenced to the average reference. Eye movement and cardiac artifacts were rejected using semi-automatic independent component analysis (ICA) as implemented in the EEGLAB toolbox (Delorme & Makeig, 2004). ICAs were calculated automatically, and rejection of the components was done manually. The data was segmented and cleaned in 800 ms time windows (-200 to 600 ms), representing the time window of each stimulus with a short pre-stimulus segment. Epochs with voltage exceeding $\pm 200 \mu\text{V}$ were marked and a visual inspection of the segmented data (-200 to 600 ms) was performed next to manually reject epochs with significant artefacts. Following epoch exclusion, an average of 79% epochs were kept for analyses. The data of 15 participants (visit 1: 11 participants, visit 2: 4 participants) were excluded from the analysis due to excessive artifacts or unusable recordings. See previously published articles from the same author for the original description of this method (Deguire et al., 2022; Deguire et al., 2019).

Regions of interest

Region of interest (ROI) was determined by using a PCA (Rigoulot et al., 2008) which identifies the most relevant and contributing cluster of electrodes while avoiding redundant dimensions (Spencer et al., 2001). A spatial PCA was carried out using a Varimax Rotation on IBM SPSS, Version 27 (IBM, Armonk, NY, USA). The observations consisted of the three presentations of the /a/ and the last /i/ in all participants for both testing time points, while the 99 channels were the dependent variables. The spatial PCA yielded 1 main factor, which explained 58% of data variance and included a cluster of 11 electrodes in the central region (E7, E30, E31, E37, E54, E55, E80, E87, E105, E106, E112). Time-frequency analyses were conducted on this ROI since central region is known to be related to auditory processing (Luck, 2014) and its coherent with past developmental studies showing that increased responses in central slow frequency are associated with learning and attention control in early childhood (Orekhova et al., 2006; Xie et al.,

2018). See previously published article from the same author for the original description of this method (Deguire et al., 2022).

Time-frequency analyses

Time-frequency (TF) analyses were used as they provide temporal information on the activity of specific frequency bands. To avoid overlap between segments, a padding technique was implemented, in which the first spectral power value of each segment was added for the 800 ms period before and the last spectral power value for the 800 ms period after the segment, thus increasing its length to 2400 ms. Complex Gaussian Morlet's wavelets transformation (Tallon-Baudry & Bertrand, 1999) was computed to analyze the signal in the time and frequency domain. This specific wavelet convolution can be expressed as follows:

$$M(t, f) = W * S = \int_t W\left(\frac{t-a}{b}, f\right) S(t). dt$$

$M(t, f)$ is a matrix of complex values (vectors) for a given time (t) and frequency (f). S was the signal as a function of time (t) and W corresponds to Morlet's wavelet which is a complex exponential (Fourier) with a Gaussian envelope that undergoes a series of translations (a) and dilations (b) dependently on the frequency (f). The event-related spectral perturbation (ERSP) computation uses the complex values (amplitude and phase) given by Morlet's wavelet transform as shown in the following formula calculating the power spectrum for each time and frequency point: $P(t, f) = 10 \log_{10}(|M(t, f)|^2)$. $P(t, f)$ denotes TF power in terms of decibels (dB). Final TF maps were computed as follows: $TF = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N P(t, f)$. ERSP maps show mean log deviations from baseline power, averaged across participants for each testing time point. Investigated frequencies ranged from 3 Hz to 55 Hz. The baseline was defined as the average of the segment [-100: 500] ms for each epoch. Baseline correction was achieved by computing separately the

mean power of each stimulus presentation (μ). This mean was subtracted from each time and frequency point to show variations in EEG activity.

Intertrial coherence (ITC), analogous to phase-locking value (PLV), allows the assessment of the strength of phase coherence or synchronization across trials in temporal and spectral domains (Makeig et al., 2004). The ITC computation uses only the phase of the complex values given by Morlet's wavelet transform. To extract phase-locking information, ITC was computed according to Lachaux and his colleagues' procedure (Lachaux et al., 1999). ITC measures phase coupling across trials at all latencies and frequencies and is defined by: $ITC = \frac{1}{N} \left| \sum_{n=1}^N \exp(j\theta(f, t, n)) \right|$ where θ represents the phase for a given frequency (f), time point (t), and trial (n). The obtained values are always defined between 0 and 1. Phase-locking values close to 1 indicate strong inter-trial phase-locking, thus representing evoked activity while scores closer to 0 indicate a high inter-trial phase variability (Herrmann et al., 2005; Lachaux et al., 1999). See previously published articles from the same author for the original description of this method (Deguire et al., 2022; Deguire et al., 2019).

Topographies

Past developmental literature showed that low frequencies are predominant in infants and that frequency boundaries are lower than in adults and shift with brain maturation. In fact, in infants and children, theta band varies between 3 and 5-6Hz, alpha band varies between 6-9-10Hz, and beta band includes frequency from 9 to 30Hz (Gilley et al., 2017; Orekhova et al., 2006; Orekhova et al., 1999; Saby & Marshall, 2012; Soto-Icaza et al., 2019; Stroganova & Orekhova, 2007; Xie et al., 2018). For selecting time ranges, ITC maps were created for each stimulus and testing time point (visit 1 and visit 2) to assess the time-frequency windows (TFW) in which EEG activity showed greater variation in synchronization across trials and testing time points. Based on these

previous studies on infants EEG oscillations and the ITC maps, the 3 following TFWs were selected: theta (3-5 Hz, 100-400ms), alpha (5-10Hz,100-400ms), and beta (10-30Hz, 0-200ms). We used ITC maps since it takes evoked responses into consideration, which means brain activity that is phase-locked to the stimulus onset. For each TFW of interest, the time-frequency spectrogram for each electrode available for each subject, and each stimulus were calculated. The power of each electrode was then averaged across all the participants for each TFW. An averaged topography including all the subjects was then computed for each stimulus (a1/a2/a3/I) based on the mean power of each TFW, for both ERSPs and ITCs. Topographic map inspection confirmed that the central region showed large brain activity. See previously published articles from the same author for the original description of this method (Deguire et al., 2022; Deguire et al., 2019).

Statistical analyses

Descriptive statistics and preliminary analyses

Descriptive statistics and preliminary analyses were performed using SPSS Statistics, version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Preliminary analyses were conducted to assure there were no differences between groups regarding annual family income ($t(57) = 1.4, p = .17, d = .41$). Differences between boys and girls regarding age at the three testing time points, for each group were also assessed (normocephalic group : visit 1: $t(41) = -1.1, p = .27, d = -.34$, visit 2: $t(41) = 1.1, p = .28, d = .33$, visit 3: $t(39) = -.52, p = .61, d = -.16$, macrocephalic group : visit 1 : $t(18) = -.21, p = .83, d = -.10$, visit 2: $t(18) = .09, p = .93, d = .04$, visit 3: $t(17) = -.78, p = .44, d = -.37$). Since age the first visit varies between three months and eleven months and that neural responses change significantly during infancy due to brain maturation, this variable should be controlled in the main analysis. Moreover, when statistically assessing difference between groups regarding age at the first visit, results show a near significant difference with a medium effect size based on Cohen's

$D (t(23,9) = -1.3, p = .058, d = -.67)$. Although there were 3 missing participants for the FISQ and 15 missing participants for the EEG oddball task, no imputation was conducted since it has been shown that it is not necessary to use multiple imputations to handle missing data before applying mixed model analysis on longitudinal data (Twisk et al., 2013).

Linear mixed models

The main analyses were performed using SPSS Statistics, version 27 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Linear mixed models (LMM) analyses were chosen because they allow for unequal numbers of measurements, and the analysis uses all observations that are available for a given participant. Moreover, LMM allows the measuring time points to vary for different participants (Hedeker & Gibbons, 2006; West et al., 2006). LMM analyses were conducted on ERSP values since they showed greater variability compared to ITC values.

To verify our first hypothesis, four general models were performed: Visit 1 – *FISQ*; Visit 1 – *GAC*; Visit 2 – *FISQ*; Visit 2 – *GAC*. In each model, the general pattern of responses across the standard trial ($/a1/-/a2/-/a3/-/I$) was assessed and the association between the pattern of responses and intellectual abilities and adaptive functioning at preschool age was verified. Stimulus presentations, TFW, groups, and interactions between these variables were the fixed effects (4 presentations x 3 TFW x 2 groups), whereas *FISQ* and *GAC* scores were the dependent variables. Age at the first visit (only for Visit 1 models) and sex were introduced sequentially as predictors to the models and a chi-square likelihood ratio was used to verify model fit improvement.

To assess our second hypothesis, two LMMs, one for each testing time point (visit 1 and visit 2), were conducted to assess the difference in the general pattern of responses across the standard trial ($/a1/-/a2/-/a3/-/I$) between normocephalic and macrocephalic children. The models included stimulus presentations, TFW, and the group as the fixed effects (4 presentations x 3 TFW x 2 groups) and so were the interactions between these effects.

For all LMMs, intercept and slope were allowed to vary randomly. Restricted maximum likelihood (REML) was used since it tends to result in unbiased estimates of the variances and covariances (West, 2009). The first-order autoregressive covariance structure (AR1) provided the best model fit for the Visit 1 – *FISQ* and Visit 1 – *GAC* models, whereas the heterogeneous first-order autoregressive covariance structure (ARH1) provided the best model fit for the Visit 2 – *FISQ* and Visit 2 – *GAC* models.

ANOVA

In relation to our second hypothesis, ANOVAs were conducted separately for each TFW, with each stimulus as the dependant variable and groups as the group variable to determine which stimulus ($a_1/a_2/a_3/I$) varies the most between the two groups.

Results

Brain responses, cognitive abilities, and adaptive functioning

Linear mixed models

Visit 1 (3-10 months) - FISQ

The best model fit was found by including age at the first visit and sex as predictors [χ^2 (3, $N = 52$) = 17.8, $p < .001$]. The results indicated that there was no significant relationship between the response to the entire standard trial ($a_1/a_2/a_3/I$) measured at the first testing time point and *FISQ* scores measured at 4 years of age (F (1, 556.97) = 2.4, $p = .12$). No effect of age at the first testing time point, sex, groups or TFW were found.

Visit 1 (3-10 months) - GAC

The best model fit was found by including age at the first visit and sex as predictors [χ^2 (3, $N = 52$) = 12.5, $p < .01$]. A significant interaction was found between the response to the entire standard trial ($a_1/a_2/a_3/I$) measured at the first testing time point and *GAC* scores measured at 4 years of age (F (1, 575.9) = 6.90, $p < .009$), suggesting that infants with higher *GAC* scores

showed a U-shaped pattern in response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I). Infants with lower *GAC* scores tended to show a steady repetition suppression response between each presentation of the four stimuli, and therefore they showed no change detection response. No effect of age at the first testing time point, sex, groups or TFW were found.

Visit 2 (24 months) - FISQ

The best model fit was found by including sex as a predictor [χ^2 (3, N = 59) = 8.9, $p < .05$]. The results indicated that there was no significant relationship between the response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I) measured at the second testing time point and *FISQ* scores measured at 4 years of age (F (1, 523.89) = 2.96, $p = .086$). No effect of sex, groups nor TFW were found.

Visit 2 (24 months) - GAC

The best model fit was found by including sex as a predictor [χ^2 (3, N = 59) = 18.1, $p < .001$]. No significant relationship between the response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I) measured at the second testing time point and *GAC* scores measured at 4 years of age (F (1, 678) = 2.25, $p = .13$) was found. No effect of sex, groups nor TFW were found.

Brain responses and brain growth

Linear mixed models

Visit 1 (3-10 months)

The best model fit was found by including age at the first visit and sex as predictors [χ^2 (3, N = 52) = 17.3, $p < .001$]. The results suggested that there was a significant difference between groups regarding response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I) measured at the first testing time point (F (1, 598.8) = 8.47, $p = .004$). Responses of the normocephalic infants followed a more U-shaped pattern compared to macrocephalic infants who showed a more linear and steady response. No effect of age at the first testing time point, sex, or TFW were found.

Visit 2 (24 months)

The best model fit was found by including sex as a predictor [$\chi^2(3, N = 59) = 16.7, p < .001$]. No significant difference between groups regarding response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I/) measured at the second testing time point ($F(1, 693) = 1.80, p = .180$) was found. This result suggests that macrocephalic children showed a pattern of response similar to normocephalic children when tested at two years of age.

ANOVA

Visit 1 (3-10 months)

The results of the one-way analysis of variance indicated that there was a significant difference between groups regarding the response to the /a2/ in the theta frequency band ($F(1, 109) = 7.73, p = .006$) and in the beta frequency band ($F(1, 50) = 13.35, p < .001$). Normocephalic infants showed significantly less power on the second presentation of the stimulus /a/ compared to macrocephalic infants, who tended to show no repetition suppression between the first and the second presentation of the /a/ (Fig. 2 and Fig. 3).

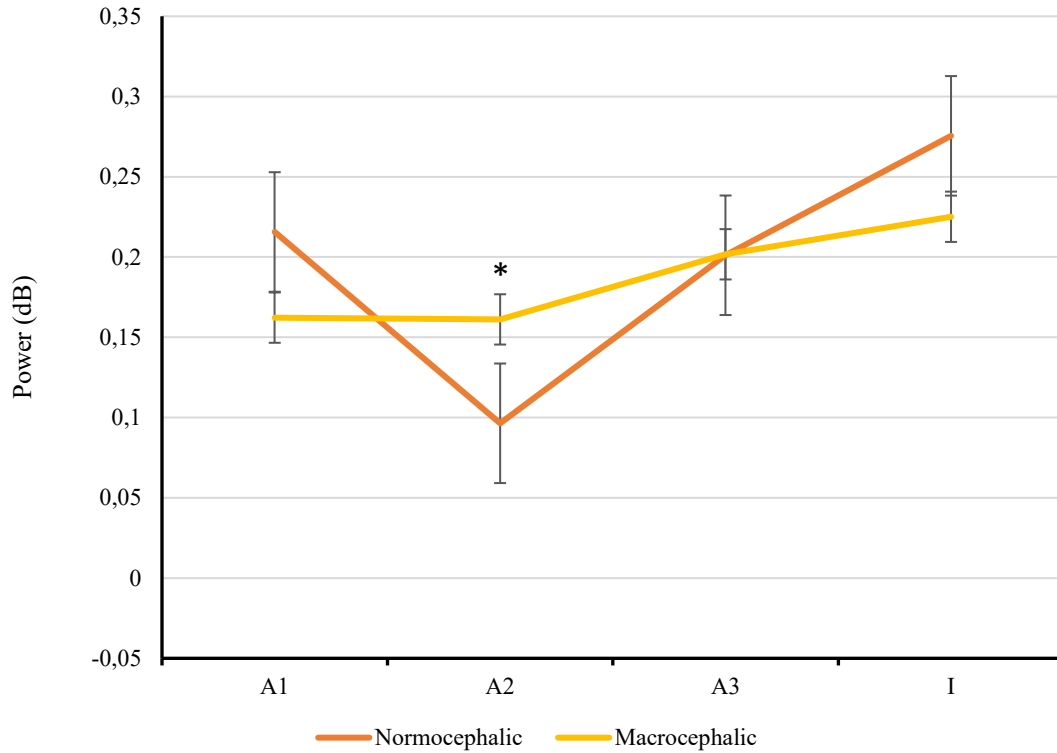


Figure 2. Averaged power (ERSP) of the theta TFW (3-5 Hz, 100-400ms) for each group, at the first visit, in the central region. Normocephalic infants (orange line) showed a U-shaped pattern in response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I/) while macrocephalic infants (yellow line) showed a steady response between the first and the second presentation of the /a/. Error bars represent standard error. * $p < 0.01$.

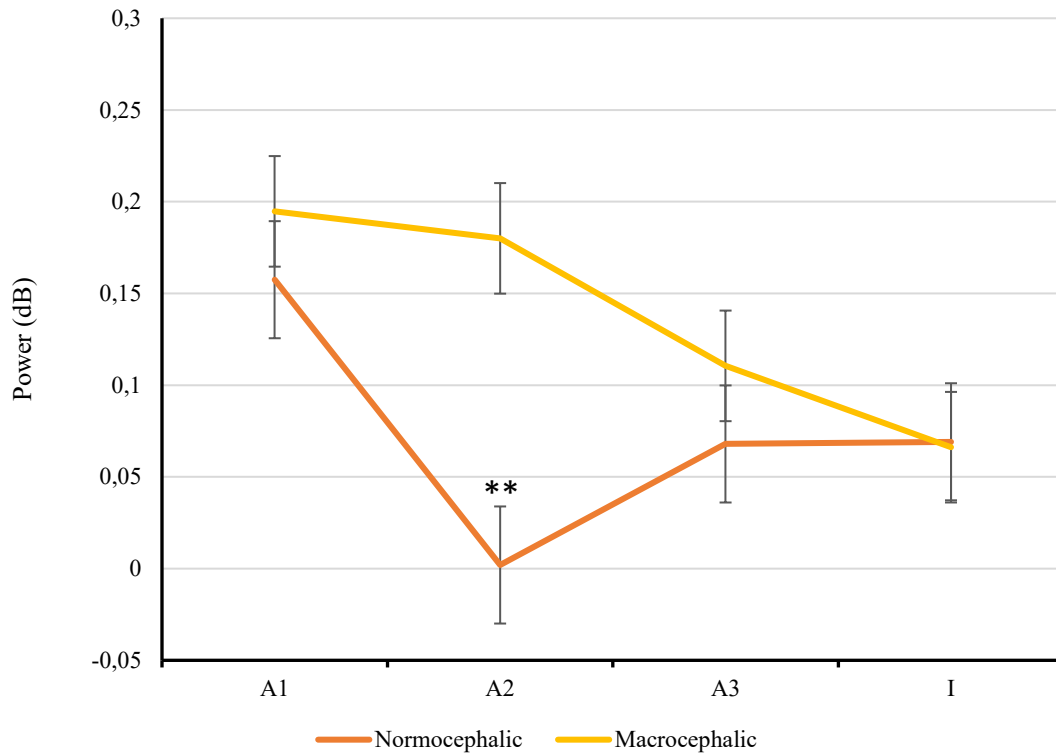


Figure 3. Averaged power (ERSP) of the beta TFW (10-30Hz, 0-200ms) for each group, at the first visit, in the central region. Normocephalic infants (orange line) showed a U-shaped pattern in response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I/) while macrocephalic infants (yellow line) showed a relatively steady response between the first and the second presentation of the /a/. Error bars represent standard error. ** $p < 0.001$.

Visit 2 (24 months)

A significant difference between groups regarding the response to the /a2/ ($F(1, 57) = 9.08$, $p = .004$) in the alpha frequency band was found in the one-way analysis of variance. Again, normocephalic children showed significantly less power on the second presentation of the stimulus /a/ compared to macrocephalic children, who showed a less steep repetition suppression response between the first and the second presentation of the stimulus compared to the control group (Fig. 4). See supplementary material for the figures of the 3 TFW for each group at each testing time point.

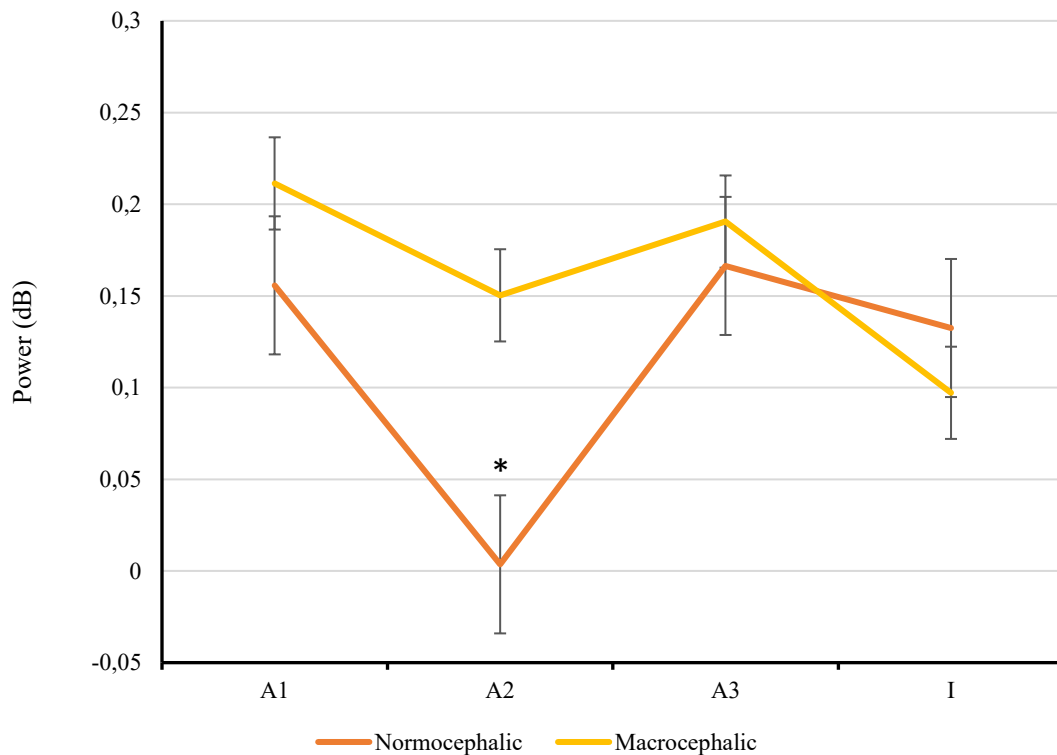


Figure 4. Averaged power (ERSP) of the alpha TFW (5-10Hz, 100-400ms) for each group, at the second visit, in the central region. Both normocephalic children (orange line) and macrocephalic children (yellow line) showed a U-shaped pattern in response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I). Macrocephalic children displayed a less steep repetition suppression response between the first and the second presentation of the stimulus. Error bars represent standard error. * $p < 0.01$.

Discussion

This study aimed to investigate the relationship between repetition and change detection responses measured during infancy, and cognitive abilities and adaptive functioning in childhood. Our results indicated that when measured during the first year of life, repetition and change detection responses were not associated with cognitive abilities but predicted adaptive functioning at preschool age. Infants who displayed the expected U-shaped pattern in response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I) (Deguire et al., 2022) were the ones who had the highest *GAC*

scores (better adaptive functioning) at 4 years of age. On the other hand, no change detection response when presented with the /I/ was elicited in infants who had the lowest *GAC* scores. These results indicate that deviant responses should be analyzed in conjunction with the standard responses in neurodevelopmental studies. These findings are further in line with recent literature demonstrating that in children and adolescents with ASD, reduced neural responses to changes in stimuli input were associated with deficits in adaptive functioning (Lassen et al., 2022). Past studies have also suggested that in various clinical populations repetition and change detection responses were altered (Chen et al., 2020; Cheng et al., 2016; Côté et al., 2021; Guiraud et al., 2011; Knoth et al., 2018; Näätänen et al., 2014; Rigoulot et al., 2017; Shafer et al., 2005) and that children with NDDs (ADHD, autism, patients with tics or language disorders) have significantly lower adaptive functioning scores compared to children without NDDs (Åsberg Johnels et al., 2021). Based on past results and results of this study, it is possible to hypothesize that the capacity to flexibly adapt to life circumstances and the surrounding environment may be underlain by basic brain functions such as repetition and change detection responses. Moreover, the association found in our study was found regardless of the groups (normocephalic or macrocephalic), meaning that repetition and change detection responses could help identify children at risk of impaired adaptive functioning both in the general and clinical infant population. Regarding the absence of associations between repetition and change detection responses and cognitive abilities, one possible explanation could be that repetition suppression response is systematic in children with IQ scores within the normal range. In a study conducted by Orekhova et al. (2008), they demonstrated that children with autism in the normal IQ range showed repetition suppression between the first and the second presentation of auditory clicks while the ones with low IQ scores (within the limit and extremely low range) did not show repetition suppression. Moreover, studies comparing control groups with low IQ clinical groups found repetition suppression in the control group (IQ scores within the normal range) but

no or altered repetition suppression response in clinical groups with low IQ scores (Côté et al., 2021; Knoth et al., 2018; Rigoulot et al., 2017). Our results are thus in line with the literature since, for the most part, children in our sample displayed repetition suppression in response to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I/) in the first year of life and most of the children had FISQ scores within the normal range at 4 years of age.

The second aim of this study was to assess whether brain growth is a factor contributing interindividual variability to repetition and change detection responses since it is developmental courses among young infants are well known to display a lot of variability. Our findings suggested that in the first year of life, macrocephalic infants differ from normocephalic infants in the way they respond to the entire standard trial (/a1/-/a2/-/a3/-/I/). Indeed, normocephalic infants showed the expected U-shape pattern but macrocephalic infants showed no repetition suppression or repetition enhancement between the first and the second presentation of the stimulus. A possible explanation could be that macrocephalic infants, compared to normocephalic infants, did not draw enough information from the first /a/ so they were not able to form a strong representation of the stimulus, thus explaining why they showed steady responses or repetition enhancement on the second presentation of the /a/. Indeed, it has been demonstrated that the direction of the repetition effect depends on the amount of information that can be drawn from the first presentation of the stimulus in order to establish a strong representation. If the representation needs to be strengthened, there is no repetition suppression, but rather repetition enhancement (Müller et al., 2012; Turk-Browne et al., 2008). At the second visit, the results then suggested a normalized response in the macrocephalic children, responding in a U-shaped pattern as the normocephalic children. Nevertheless, a significant difference was found between the groups in response to the second presentation of the /a/, indicating that the U-shaped pattern was steeper in normocephalic children. In sum, the rate of brain growth was a factor of interindividual variability that influences repetition

responses only during the first year of life but not anymore at two years of age. Moreover, our results also suggested that repetition and change detection responses at the second visit were not associated with cognitive abilities nor with adaptive functioning at preschool age, thus indicating that these neural responses lose their predictive power between the first and second year of life. These findings are in line with the ones of Knickmeyer et al. (2008) indicating that the first year of life represents a critical period for brain development since brain volume increases the most during this period. Based on their results, the authors suggested that there was an urgent need to identify children at risk for neurodevelopmental disorders within the first year of life to maximize the effects of interventions.

In this study, we were able to demonstrate that repetition and change detection responses have the potential to help identify children at risk for neurodevelopmental disorders in the first year of life. Our paradigm is sensitive to abnormal brain growth and can be linked to adaptive development in preschool years. Therefore, these cerebral responses meet the early prediction criteria of a diagnosis biomarker. Overall, we showed that these brain responses relate to typical development, they are sensitive to developmental change, they relate to a specific condition which may reflect an underlying neural mechanism. Nevertheless, more clinical populations should be evaluated with the task to quantify reliability, sensitivity, and specificity.

As future perspectives, since the effectiveness of a biomarker relies on its ability to stratify individuals into various diagnostic categories, in the future, the ability of the neuronal response to the entire standard trial to classify individuals according to their symptoms, level of functioning, cognitive impairment, or diagnosis should be established. Moreover, it would be relevant to relate the electrophysiological response to other measures beyond intellectual functioning and adaptive skills. This could, for example, include more specific cognitive functions such as executive

functions, attention and memory, or questionnaires to measure autistic symptoms, ADHD symptoms, behavioral problems, or aspects of temperament.

Even though adding sex as a predictor improved the model fit significantly for all the models tested, no sex effect or interaction was found. This result is in line with a recent study showing no effect of sex on repetition suppression responses in infants under 12 months of age (Deguire et al., 2019). However, Clarke et al. (2001) have found differences in EEG maturation between boys and girls. The total power, in delta, theta, and alpha frequency bands, increased with age in boys but decreased in girls, suggesting a faster rate of change in girls (Harmony et al., 1990), possibly explaining why sex as a predictor fitted our data better but did not have an effect on repetition and change detection responses.

This study has some strengths as well as some limitations. We used a longitudinal design which allowed us to assess the development of the same individuals from the first months of life to 4 years of age, making it possible to think that our findings highlight maturational effects. One limitation is the unequal group size, caused by the challenges of recruiting macrocephalic children and missing data, which can lead to unequal variance between groups. However, the linear mixed model analyses used in this study allowed to minimize the impact of unequal group size and missing data since it can deal easily with unbalanced longitudinal data sets (Shek & Ma, 2011; West, 2009). Also, given the relatively small sample size, it limits the generalizability of the results. Finally, it is possible that ROIs and TFWs selection caused a circularity problem since data was first analyzed to select a subset, and then the same subset was reanalyzed to obtain the results (Kriegeskorte et al., 2009). However, ROIs and TFWs were selected both by data-driven approach and based on the literature.

Conclusion

Taken together, these findings demonstrated that only the repetition and change detection responses in the first year of life are predictive of adaptive functioning at 4 years of age. Further research should focus on testing this relationship in populations with various neurodevelopmental disorders to establish the sturdiness of these neural responses as biomarkers. Moreover, differences between macrocephalic and normocephalic infants in response to the oddball task have been observed only during the first year of life. When tested at two years of age, macrocephalic children responded in a very similar way as normocephalic children, suggesting that brain growth influences the neural response mostly in the early months of life.

Declaration of interest

The author(s) declare no competing interests.

Acknowledgments

The authors would like to thank all participating families. The authors would also like to thank the team at the Neurosciences of Early Development Laboratory, Marguerite Nolin for her help with data processing, and former team member Caroline Dupont, for assistance during implementation and data collection. Finally, we want to acknowledge the financial support of our funding sources. This work was supported by a grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR) (DCO150GP to S.L.) and Kids Brain Health Network (KBHN) (TDG12 to SL). Deguire was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) (2019-2022).

Author contributions

FD participated in data acquisition, analysis, and interpretation and wrote the manuscript. GLA and ISK participated in data acquisition. VC conceived the oddball task. KA designed the scripts for EEG data analysis. SL is the director of the lab. All authors reviewed the manuscript.

Date availability

The datasets generated during and/or analysed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

References

- Alper, G., Ekinçi, G., Yilmaz, Y., Ankan, Ç., Telyar, G., & Erzen, C. (1999). Magnetic resonance imaging characteristics of benign macrocephaly in children. *Journal of child neurology*, *14*(10), 678-682.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publisher.
- Åsberg Johnels, J., Yngvesson, P., Billstedt, E., Gillberg, C., Halldner, L., Råstam, M., Gustafsson, P., Selinus, E. N., Lichtenstein, P., & Hellner, C. (2021). The relationship between intelligence and global adaptive functioning in young people with or without neurodevelopmental disorders. *Psychiatry Research*, *303*, 114076.
- Basirat, A., Dehaene, S., & Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, *132*(2), 137-150.
- Bowman, L. C., & Varcin, K. J. (2018). The promise of electroencephalography for advancing diagnosis and treatment in neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(1), 7-9.
- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral cortex*, *24*(11), 2981-2990.
- Chen, T.-C., Hsieh, M. H., Lin, Y.-T., Chan, P.-Y. S., & Cheng, C.-H. (2020). Mismatch negativity to different deviant changes in autism spectrum disorders: A meta-analysis. *Clinical Neurophysiology*, *131*(3), 766-777.
- Cheng, C.-H., Chan, P.-Y. S., Hsieh, Y.-W., & Chen, K.-F. (2016). A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neuroscience letters*, *612*, 132-137.
- Cioni, G., Inguaggiato, E., & Sgandurra, G. (2016). Early intervention in neurodevelopmental disorders: underlying neural mechanisms. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*, 61-66.

- Clarke, A. R., Barry, R. J., McCarthy, R., & Selikowitz, M. (2001). Age and sex effects in the EEG: development of the normal child. *Clinical Neurophysiology*, *112*(5), 806-814.
- Cohen, M. X. (2014). *Analyzing neural time series data: theory and practice*. MIT press.
- Côté, V., Lalancette, È., Knoth, I. S., Côté, L., Agbogba, K., Vannasing, P., Major, P., Barlaam, F., Michaud, J., & Lippé, S. (2021). Distinct patterns of repetition suppression in Fragile X syndrome, down syndrome, tuberous sclerosis complex and mutations in SYNGAP1. *Brain research*, *1751*, 147205.
- Deguire, F., López-Arango, G., Knoth, I. S., Côté, V., Agbogba, K., & Lippé, S. (2022). Developmental course of the repetition effect and change detection responses from infancy through childhood: a longitudinal study. *Cerebral cortex*.
- Deguire, F., Thébault-Dagher, F., Barlaam, F., Côté, V., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Lupien, S., & Lippé, S. (2019). The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants. *Psychoneuroendocrinology*, *104*, 203-209.
- Dehaene-Lambertz, G., & Dehaene, S. (1994). Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature*, *370*(6487), 292.
- Dehaene-Lambertz, G., & Pena, M. (2001). Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *Neuroreport*, *12*(14), 3155-3158.
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of neuroscience methods*, *134*(1), 9-21.
- Desch, L. W., Anderson, S. K., & Snow, J. H. (1990). Relationship of head circumference to measures of school performance. *Clinical pediatrics*, *29*(7), 389-392.
- Ewen, J. B., Sweeney, J. A., & Potter, W. Z. (2019). Conceptual, regulatory and strategic imperatives in the early days of EEG-based biomarker validation for neurodevelopmental disabilities. *Frontiers in integrative neuroscience*, *13*, 45.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). In *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource* Silver Spring (MD), Food and Drug Administration (US), Bethesda (MD), National Institutes of Health (US) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
- Gilley, P. M., Uhler, K., Watson, K., & Yoshinaga-Itano, C. (2017). Spectral-temporal EEG dynamics of speech discrimination processing in infants during sleep. *BMC neuroscience*, *18*(1), 1-17.

- Gotts, S. J., Chow, C. C., & Martin, A. (2012). Repetition priming and repetition suppression: A case for enhanced efficiency through neural synchronization. *Cognitive neuroscience*, 3(3-4), 227-237.
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 14-23. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.006>
- Guiraud, J. A., Kushnerenko, E., Tomalski, P., Davies, K., Ribeiro, H., Johnson, M. H., & Team, B. (2011). Differential habituation to repeated sounds in infants at high risk for autism. *Neuroreport*, 22(16), 845-849.
- Harmony, T., Marosi, E., de León, A. E. D., Becker, J., & Fernández, T. (1990). Effect of sex, psychosocial disadvantages and biological risk factors on EEG maturation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 75(6), 482-491.
- Hedeker, D., & Gibbons, R. D. (2006). *Longitudinal data analysis* (Vol. 451). John Wiley & Sons.
- Herrmann, C., Grigutsch, M., & Busch, N. (2005). EEG oscillations and wavelet analysis. Event-related potentials: A methods handbook. In: MIT Press.
- Jäncke, L., & Alahmadi, N. (2016). Resting state EEG in children with learning disabilities: an independent component analysis approach. *Clinical EEG and neuroscience*, 47(1), 24-36.
- Jeong, G., Kim, M., & Han, B. H. (2014). Clinical features of macrocephaly at birth in Korea. *Korean journal of pediatrics*, 57(2), 75.
- Jeste, S. S., Frohlich, J., & Loo, S. K. (2015). Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, 28(2), 110.
- Knickmeyer, R. C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, J. K., Hamer, R. M., Lin, W., Gerig, G., & Gilmore, J. H. (2008). A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *Journal of neuroscience*, 28(47), 12176-12182.
- Knoth, I. S., Lajnef, T., Rigoulot, S., Lacourse, K., Vannasing, P., Michaud, J. L., Jacquemont, S., Major, P., Jerbi, K., & Lippé, S. (2018). Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 10(1), 4.
- Kriegeskorte, N., Simmons, W. K., Bellgowan, P. S., & Baker, C. I. (2009). Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nature neuroscience*, 12(5), 535-540.

- Lachaux, J. P., Rodriguez, E., Martinerie, J., & Varela, F. J. (1999). Measuring phase synchrony in brain signals. *Human brain mapping*, 8(4), 194-208.
- Lassen, J., Oranje, B., Vestergaard, M., Foldager, M., Kjær, T. W., Arnfred, S., & Aggernæs, B. (2022). Reduced mismatch negativity in children and adolescents with autism spectrum disorder is associated with their impaired adaptive functioning. *Autism Research*.
- López-Arango, G., Deguire, F., Côté, V., Barlaam, F., Agbogba, K., Knoth, I. S., & Lippé, S. (2021). Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills? *European Journal of Neuroscience*.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Magee, J. C., & Grienberger, C. (2020). Synaptic plasticity forms and functions. *Annual review of neuroscience*, 43, 95-117.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(5), 204-210.
- Markovska-Simoska, S., & Pop-Jordanova, N. (2017). Quantitative EEG in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder: comparison of absolute and relative power spectra and theta/beta ratio. *Clinical EEG and neuroscience*, 48(1), 20-32.
- Monastra, V. J., Lubar, J. F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., Phillips, A., & Fenger, T. N. (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology*, 13(3), 424.
- Muenchberger, H., Assaad, N., Joy, P., Brunson, R., & Shores, E. A. (2006). Idiopathic macrocephaly in the infant: long-term neurological and neuropsychological outcome. *Child's Nervous System*, 22(10), 1242-1248.
- Müller, N. G., Strumpf, H., Scholz, M., Baier, B., & Melloni, L. (2012). Repetition suppression versus enhancement—it's quantity that matters. *Cerebral cortex*, 23(2), 315-322.
- Näätänen, R., Sussman, E., Salisbury, D., & L Shafer, V. (2014). Mismatch negativity (MMN) as an index of cognitive dysfunction. *Brain topography*, 27(4), 451-466.
- Nickel, R. E., & Galtenstein, J. S. (1987). Developmental prognosis for infants with benign enlargement of the subarachnoid spaces. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 29(2), 181-186.
- Oakland, T., & Harrison, P. L. (2011). *Adaptive behavior assessment system-II: Clinical use and interpretation*. Academic Press.

- Orekhova, E., Stroganova, T., Posikera, I., & Elam, M. (2006). EEG theta rhythm in infants and preschool children. *Clinical Neurophysiology*, *117*(5), 1047-1062.
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., & Posikera, I. N. (1999). Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life. *International Journal of Psychophysiology*, *32*(2), 151-172.
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Prokofyev, A. O., Nygren, G., Gillberg, C., & Elam, M. (2008). Sensory gating in young children with autism: relation to age, IQ, and EEG gamma oscillations. *Neuroscience letters*, *434*(2), 218-223.
- Rajamani, K. T., Wagner, S., Grinevich, V., & Harony-Nicolas, H. (2018). Oxytocin as a modulator of synaptic plasticity: implications for neurodevelopmental disorders. *Frontiers in synaptic neuroscience*, *10*, 17.
- Rigoulot, S., Delplanque, S., Desprez, P., Defoort-Dhellemmes, S., Honoré, J., & Sequeira, H. (2008). Peripherally presented emotional scenes: a spatiotemporal analysis of early ERP responses. *Brain topography*, *20*(4), 216-223.
- Rigoulot, S., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Vannasing, P., Major, P., Jacquemont, S., Michaud, J. L., Jerbi, K., & Lippé, S. (2017). Altered visual repetition suppression in fragile X syndrome: new evidence from ERPs and oscillatory activity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *59*, 52-59.
- Saby, J. N., & Marshall, P. J. (2012). The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Developmental neuropsychology*, *37*(3), 253-273.
- Sandler, A. D., Knudsen, M. W., Brown, T. T., & Christian Jr, R. M. (1997). Neurodevelopmental dysfunction among nonreferred children with idiopathic megalencephaly. *The Journal of pediatrics*, *131*(2), 320-324.
- Shafer, V. L., Morr, M. L., Datta, H., Kurtzberg, D., & Schwartz, R. G. (2005). Neurophysiological indexes of speech processing deficits in children with specific language impairment. *Journal of cognitive neuroscience*, *17*(7), 1168-1180.
- Shek, D. T., & Ma, C. (2011). Longitudinal data analyses using linear mixed models in SPSS: concepts, procedures and illustrations. *The Scientific World Journal*, *11*, 42-76.
- Soto-Icaza, P., Vargas, L., Aboitiz, F., & Billeke, P. (2019). Beta oscillations precede joint attention and correlate with mentalization in typical development and autism. *Cortex*, *113*, 210-228.

- Spencer, K. M., Dien, J., & Donchin, E. (2001). Spatiotemporal analysis of the late ERP responses to deviant stimuli. *Psychophysiology*, *38*(2), 343-358.
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, *20*(4), 327-348.
- Stroganova, T. A., & Orekhova, E. V. (2007). EEG and infant states. *Infant EEG and event-related potentials*, *251*, 280.
- Tager-Flusberg, H. (1999). *Neurodevelopmental disorders*. MIT press.
- Tallon-Baudry, C., & Bertrand, O. (1999). Oscillatory gamma activity in humans and its role in object representation. *Trends in Cognitive Sciences*, *3*(4), 151-162.
- Tan, A. P., Mankad, K., Gonçalves, F. G., Talenti, G., & Alexia, E. (2018). Macrocephaly: solving the diagnostic dilemma. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, *27*(4), 197-217.
- Tierney, A. L., Gabard-Durnam, L., Vogel-Farley, V., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. A. (2012). Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PloS one*, *7*(6), e39127.
- Tucker, D. M. (1993). Spatial sampling of head electrical fields: the geodesic sensor net. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *87*(3), 154-163.
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J., & Chun, M. M. (2008). Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *2*.
- Twisk, J., de Boer, M., de Vente, W., & Heymans, M. (2013). Multiple imputation of missing values was not necessary before performing a longitudinal mixed-model analysis. *Journal of clinical epidemiology*, *66*(9), 1022-1028.
- van Dyck, L. I., & Morrow, E. M. (2017). Genetic control of postnatal human brain growth. *Current opinion in neurology*, *30*(1), 114.
- van Noordt, S., Desjardins, J. A., Team, B., & Elsabbagh, M. (2022). Inter-trial theta phase consistency during face processing in infants is associated with later emerging autism. *Autism Research*, *15*(5), 834-846.
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, *5*(1), 1-14.
- Wechsler, D., Fancello, G. S., & Cianchetti, C. (2014). *WPPSI-IV: Wechsler preschool and primary scale of intelligence*. Pearson Education.

- West, B. T. (2009). Analyzing longitudinal data with the linear mixed models procedure in SPSS. *Evaluation & the health professions, 32*(3), 207-228.
- West, B. T., Welch, K. B., & Galecki, A. T. (2006). *Linear mixed models: a practical guide using statistical software*. Chapman and Hall/CRC.
- Williams, C. A., Dagli, A., & Battaglia, A. (2008). Genetic disorders associated with macrocephaly. *American journal of medical genetics Part A, 146*(15), 2023-2037.
- World Health Organization. (2011). *World report on disability 2011*. World Health Organization.
- Xie, W., Mallin, B. M., & Richards, J. E. (2018). Development of infant sustained attention and its relation to EEG oscillations: an EEG and cortical source analysis study. *Developmental science, 21*(3), e12562.

Chapitre III – Discussion

3.1. Retour sur les principaux résultats

Cette thèse a permis de répondre à deux questions de recherche portant sur les réponses cérébrales d'apprentissage, soit la réponse à la répétition et la détection du changement. Dans un premier temps, l'**article 1** avait pour objectif de caractériser le patron développemental de ces réponses cérébrales entre l'âge de 3 mois et 4 ans, dans un devis longitudinal. Les résultats de cette étude ont permis de confirmer partiellement les hypothèses de départ, de sorte que non seulement les enfants de 2 ans et de 4 ans présentent une réponse de SN, mais les enfants de 3 à 12 mois également. Par ailleurs, avec l'âge, il a été observé que la réponse de SN s'accroît alors que la réponse de détection du changement est moins marquée. La contribution de ce premier article est la démonstration que la SN et la détection du changement ont le potentiel d'être des biomarqueurs précoces étant donné qu'elles sont présentes dès les premiers mois de vie et qu'elles sont sensibles aux changements développementaux, un critère important à considérer dans l'étude d'un bon biomarqueur (Jeste et al., 2015).

Un élément important à soulever est l'évolution, avec l'âge, de l'apprentissage de la séquence dans son entièreté (/a1/-/a2/-/a3/-/I/), expliquant ainsi l'augmentation graduelle du signal à la troisième répétition particulièrement observée chez les enfants plus vieux. Il apparaît que les enfants plus vieux apprennent la séquence et anticipent le stimulus déviant dès la troisième répétition du /a/. Bien que de façon générale la réponse à la séquence entière soit en forme de U chez les enfants de tous les âges, elle est plus prononcée chez les enfants plus âgés (2 et 4 ans). Ainsi, une deuxième contribution découlant de cet article se trouve dans l'utilisation d'une séquence de stimuli stable qui a permis de révéler un processus additionnel, soit celui de l'apprentissage de la

séquence entière, lequel pourrait potentiellement avoir un pouvoir de prédiction plus fin que les réponses de SN et de détection du changement utilisées isolément.

Dans un deuxième temps, l'**article 2** avait pour objectif de déterminer le lien entre les réponses cérébrales d'apprentissage et le fonctionnement intellectuel et adaptatif à l'âge de 4 ans chez des enfants contrôles et des enfants macrocéphales. Les résultats ont d'abord mis en lumière qu'indifféremment du groupe (normocéphale ou macrocéphale), les réponses cérébrales d'apprentissage, lorsque mesurées dans la première année de vie, ne sont pas associées au fonctionnement intellectuel, mais arrivent à prédire le fonctionnement adaptatif à 4 ans. Ainsi, les enfants qui présentaient une réponse en forme de U à la séquence entière (a1/-/a2/-/a3/-/I), précédemment établie comme étant la réponse neuronale attendue, étaient ceux qui avaient les scores de fonctionnement adaptatif les plus élevés à 4 ans. Les enfants qui avaient les scores de fonctionnement adaptatif les plus faibles ne montraient pas de réponse de détection du changement pour le stimulus déviant. Un résultat important de cette étude est l'absence d'association entre les réponses cérébrales d'apprentissage mesurées à 2 ans et les habiletés intellectuelles et adaptatives à 4 ans. Ensemble, ces résultats mettent en évidence le rôle crucial de la période 0-12 mois dans le neurodéveloppement. Sur la base des résultats des études antérieures (détaillées dans la section *Introduction*) portant sur l'intégrité des réponses cérébrales d'apprentissage dans diverses populations cliniques et sur le fonctionnement adaptatif des enfants ayant un TND, et sur la base des résultats de la présente étude, il est possible d'avancer que la capacité à s'adapter de manière flexible et adaptée aux circonstances de la vie et à son environnement pourrait être sous-tendue, dès les premiers mois de vie, par des fonctions cérébrales telles que la SN et la détection du changement.

Un second objectif de l'**article 2** visait à étudier l'effet d'une croissance cérébrale accélérée comme facteur de variabilité interindividuelle sur les réponses cérébrales d'apprentissage en

comparant un groupe d'enfants normocéphales et un groupe d'enfants présentant une croissance cérébrale accélérée (macrocéphalie) dans la première année de vie. Nous avons observé que la croissance cérébrale impacte les réponses à la répétition et de détection du changement mesurées lors de la première année de vie. En effet, chez les enfants normocéphales, la séquence entière a suscité la réponse prévue, soit celle en forme de U, alors que chez les enfants macrocéphales, la réponse était davantage en forme de U inversé, indiquant une augmentation du signal entre la première et la deuxième présentation du stimulus (/a/). Lorsque mesurées à 2 ans, les réponses cérébrales d'apprentissage des enfants macrocéphales suivaient le même profil que celui des enfants normocéphales, lequel correspond au profil attendu en forme de U, démontrant une certaine normalisation de la réponse cérébrale entre la première et la deuxième année de vie. L'apport unique de cet article provient du fait qu'il démontre que les réponses à la répétition et de détection du changement ont le potentiel d'aider à identifier les enfants à risque de connaître une perturbation de leur développement cognitif au cours de la première année de vie, car elles sont sensibles au rythme de croissance du cerveau et sont liées aux habiletés adaptatives plus tard à l'âge préscolaire.

3.2. Implications des résultats

La première implication qu'il est possible de soulever en regard des résultats de la présente thèse est l'utilité de l'analyse intégrée de la réponse de SN et de détection du changement. Les études conduites dans le passé sur ces deux réponses ont fréquemment analysé la SN et la détection du changement de façon séparée. Bien que le même type de paradigme expérimental soit employé dans les deux cas, c'est-à-dire un paradigme de type local-global ou de type oddball, il est rare que les études rapportent la réponse cérébrale à l'ensemble de la séquence de stimuli. Dans ce type de paradigme, deux niveaux de régularités sont inclus, ce qui veut dire qu'au sein d'une séquence, le même stimulus fréquent est répété plusieurs fois et le dernier stimulus de la séquence sera soit le

même stimulus fréquent (XXXX : déviant global) ou un nouveau stimulus (XXXY : déviant local), permettant ainsi d'étudier le traitement hiérarchique de l'information (Bekinschtein et al., 2009; Chao et al., 2018). Les connaissances actuelles portent sur les réponses de SN ou de détection du changement chez des enfants de différents âges (Basirat et al., 2014; Dehaene-Lambertz & Dehaene, 1994; Dehaene-Lambertz & Pena, 2001; Emberson et al., 2017; Emberson et al., 2015; Hádén et al., 2015; Kim, 2017; Kushnerenko et al., 2002; López-Arango et al., 2021; Stefanics et al., 2007; Turk-Browne et al., 2008) et également sur les altérations de ces réponses dans diverses populations cliniques (Côté et al., 2021; Guiraud et al., 2011; Knoth et al., 2018; Knoth & Lippé, 2012; Rigoulot et al., 2017; Schwartz et al., 2018), mais encore aucune étude n'a décrit ces réponses en prenant en considération l'influence que peut avoir chacun des stimuli (répété ou nouveau) sur le traitement global de la séquence.

Ainsi, cette thèse a permis de combler ce manque, et ce sur plusieurs niveaux. D'abord, il a été possible de déterminer que la réponse de SN est influencée par l'apprentissage de la séquence entière et que cet effet change avec l'âge. Vraisemblablement, dès la troisième répétition du stimulus fréquent, les enfants se préparent déjà à la venue potentielle du stimulus déviant, ce qui entraîne une augmentation graduelle du signal avant même la présentation du stimulus déviant, démontrant que les enfants sont en mesure d'apprendre que la séquence dominante suit une règle de type XXXY. Il apparaît néanmoins que cet effet s'accroît avec l'âge, suggérant que les enfants deviennent de plus en plus efficaces à apprendre des régularités et à formuler des prédictions. Ces résultats appuient l'idée selon laquelle les enfants sont en mesure de procéder à des apprentissages statistiques, et ce, dès un très jeune âge (Basirat et al., 2014; Emberson, 2017; Emberson et al., 2019). Les capacités d'apprentissage statistique permettent aux enfants de détecter de manière implicite les régularités récurrentes contenues dans les stimulations sensorielles et d'utiliser ces informations pour extraire un patron de plus haut-niveau (Conway & Christiansen, 2005; Raviv &

Arnon, 2018; Saffran & Kirkham, 2018). Elles sont essentielles pour différentes situations d'apprentissage, dont la segmentation de la parole, l'apprentissage des régularités orthographiques des mots écrits, le traitement visuel, l'apprentissage visuomoteur et le traitement auditif non linguistique (Conway & Christiansen, 2005). En somme, bien que la SN implique des processus de plus bas niveau basés sur un traitement ascendant de l'information (bottom-up), la détection du changement, et plus spécialement l'apprentissage de la séquence entière a permis de démontrer l'occurrence de phénomènes de plus haut niveau impliquant davantage un traitement descendant de l'information (top-down) et les capacités d'apprentissage statistique.

Un autre élément important est que le patron de réponse à la séquence entière est une mesure suffisamment sensible pour permettre d'observer des différences entre des enfants contrôles et des enfants ayant une croissance cérébrale accélérée dans la première année de vie. Plus important encore, le patron de réponse à la séquence entière détient une valeur prédictive sur le fonctionnement adaptatif. Il apparaît que c'est la combinaison de SN entre la première et la deuxième répétition ainsi qu'une reprise anticipatoire du signal à la troisième répétition suivi d'une réponse de détection du changement qui soit prédictif des capacités adaptatives, et non la réponse à une seule répétition prise isolément. Il est possible de penser qu'il s'agit des capacités d'apprentissage statistique qui soient prédictives. En somme, il semble pertinent d'utiliser les paradigmes de type local-global pour considérer la réponse de SN et de détection du changement de façon intégrée, afin d'évaluer l'intégrité du développement cérébral dans les premières années de vie.

Les résultats de cette thèse ont permis, à nouveau, de mettre en lumière l'importance de la période entre la naissance et l'âge de 2 ans dans le développement des enfants. L'étude du développement des réponses cérébrales d'apprentissage a démontré que les enfants de 2 ans et de 4 ans montrent des patrons de réponses très similaires, alors que les enfants de moins de 12 mois

présentent un patron de réponse qui suit la même forme, mais qui se distingue tout de même en raison de leurs réponses cérébrales plus puissantes et plus synchronisées. Il semblerait ainsi qu'à partir de 2 ans, peu de changements s'opèrent dans le développement de ces réponses. Lorsque nous avons comparé les réponses de SN et de détection du changement entre des enfants normocéphales et macrocéphales, nous avons observé des différences entre les groupes relativement aux réponses cérébrales de la première année de vie, mais ces différences étaient considérablement réduites à 2 ans. Il est possible de penser que le cerveau des enfants macrocéphales, mais dont le développement est autrement normal, requiert plus de temps, voir jusqu'à 24 mois, pour que les mécanismes neuronaux d'apprentissage se mettent en place efficacement, probablement en raison de la grande taille du cerveau qui nécessite une myélinisation de la matière blanche plus importante afin d'assurer une conduction rapide des réponses neuronales à travers des réseaux plus éloignés. Il semble que la maturation cérébrale entre l'âge de 1 an et l'âge de 2 ans chez les enfants ayant une croissance cérébrale accélérée est déterminante pour le développement des capacités à apprendre des régularités et à formuler des prédictions, capacités déjà présentes chez les enfants normocéphales dès les premiers mois de vie.

De plus, une association a été trouvée entre les réponses cérébrales d'apprentissage mesurées avant l'âge de 12 mois et le fonctionnement adaptatif. Toutefois, cette association n'a pu être observée avec les réponses cérébrales d'apprentissage mesurées à 2 ans. En considérant l'ensemble de ces résultats, il est possible de constater que la première année de vie représente une fenêtre d'opportunité importante pour le dépistage des enfants, d'autant plus qu'il s'agit d'une période où la plasticité cérébrale est particulièrement accrue.

Des chercheurs ont d'ailleurs proposé d'utiliser les périodes critiques pour étudier les mécanismes sous-jacents aux TND. Ils suggèrent que l'apparition et la progression des TND peuvent être causées par un dérèglement des périodes critiques du développement des circuits

synaptiques, ce qui perturbe ensuite de façon importante les périodes sensibles du comportement. L'analyse post-mortem de cerveau humain et de souris indique que les anomalies dans la maturation et la distribution des synapses ne sont pas nécessairement la conséquence d'un traitement cognitif ou sensoriel déficitaire, mais plutôt une étape causale dans le développement des TND, engendrant des perturbations des mécanismes régulant les circuits synaptiques, et ce avant même l'apparition de symptômes comportementaux ou cognitifs (Meredith, 2015). Considérant que la majeure partie du développement synaptique se produit au cours des premières années de vie (élaboration et élagage des synapses et myélinisation des circuits neuronaux), de nombreux phénotypes de TND, observables que plus tard dans le développement, trouvent probablement leur origine dans une structure ou une fonction cérébrale aberrante pouvant être identifiée dans les premiers mois de vie (Bowman & Varcin, 2018). L'intérêt d'effectuer un dépistage précoce auprès des enfants réside également dans le fait que le neurodéveloppement se produit de façon hiérarchique de sorte que les fonctions de plus haut niveau reposent sur le bon fonctionnement des circuits sensorimoteur de bases. Ainsi, une perturbation tôt dans le développement cérébral peut engendrer des effets en cascade (Bowman & Varcin, 2018), lesquels pourraient être limités s'ils étaient identifiés plus précocement. Considérant que l'habituation neuronale et la plasticité cérébrale sont sous-tendues par les mêmes fondements, soit le principe de Hebbian, voulant que les connexions les plus souvent utilisées soient renforcées (Hebb, 2005), les réponses cérébrales d'apprentissage permettent d'obtenir une mesure de l'efficacité de la plasticité cérébrale de manière plus large. Dans le contexte du dépistage précoce, l'altération ou l'absence de SN indique possiblement des mécanismes de plasticité altérée au-delà d'une période précise (période critique et période sensible) ce qui implique potentiellement des impacts plus graves et plus répandus. Par conséquent, une solution réaliste serait d'intégrer plus fréquemment des enregistrements EEG dans le suivi pédiatrique des nourrissons.

En considérant les connaissances actuelles sur l'impact des TND sur le fonctionnement adaptatif (Åsberg Johnels et al., 2021; Liss et al., 2001) et les résultats présentés dans cette thèse indiquant une association positive entre les réponses cérébrales d'apprentissage et les scores d'ABAS, il est possible d'avancer que le dépistage des enfants devrait inclure plus systématiquement une évaluation du fonctionnement adaptatif (Hristova et al., 2017). Lorsqu'il est question de TND, le niveau de fonctionnement des individus serait mieux prédit par les habiletés adaptatives (Alvares et al., 2020; Åsberg Johnels et al., 2021; De Bildt et al., 2005). En revanche, il est pratique courante dans le domaine de la neuropsychologie de procéder à une évaluation exhaustive du fonctionnement intellectuel, notamment dans le but de déterminer un profil de forces et de faiblesses cognitives, lequel permettra entre autres d'orienter les recommandations. L'évaluation des habiletés adaptatives est quant à elle uniquement obligatoire dans le cadre d'un diagnostic de déficience intellectuelle, alors qu'elle offre l'opportunité d'établir un profil de forces et de faiblesses tout aussi pertinent et utile que celui obtenu par le biais de l'évaluation du fonctionnement intellectuel. Plusieurs outils validés empiriquement, tels que le *Vineland Adaptive Behavior Scales* (Sparrow & Cicchetti, 1989), le *Children's-Global Assessment Scale (CGAS)* (Shaffer et al., 1983) ou l'*Adaptive Behavior Assessment System (ABAS)* (Oakland & Harrison, 2011), sont facilement accessibles aux cliniciens afin d'optimiser le processus de dépistage et contribuer à l'élaboration de recommandations et d'interventions plus adaptées. De surcroît, il apparaît que l'ABAS constitue une mesure plus sensible que l'EGQI. Des études auprès de groupes cliniques ont révélé des atteintes de la SN uniquement chez les enfants ayant un QI faible ou extrêmement faible, alors que les enfants contrôles avec un QI dans les limites de la normale présentent systématiquement de la SN (Côté et al., 2021; Knoth et al., 2018; Orekhova et al., 2008; Rigoulot et al., 2017). Il semble ainsi que des atteintes marquées soient nécessaires pour être en mesure de détecter des effets avec l'EGQI. Les scores de QI étant légèrement plus élevés dans

notre échantillon que dans la population normale, ceci peut expliquer en partie pourquoi aucun effet n'a été trouvé avec cette mesure étant donné le nombre limité d'enfants ayant des atteintes plus importantes sur le plan intellectuel. En revanche, bien que les scores de notre échantillon au questionnaire ABAS soient comparables à ceux de la population normale, des effets ont tout de même pu être obtenus, suggérant que cet outil peut détecter des différences plus subtiles qui s'inscrivent dans un fonctionnement normal.

Finalement, cette thèse a contribué à faire avancer les connaissances sur la macrocéphalie comme trait isolé. Il est connu que cette condition est présente dans plusieurs syndromes et TND (Courchesne et al., 2001; Jeong et al., 2014; Nevo et al., 2002; Tan et al., 2018) mais très peu d'études se sont intéressées aux répercussions d'une croissance cérébrale accélérée en l'absence d'autres symptômes cliniques majeurs. Ainsi, nos travaux contribuent à combler ce manque puisque notre échantillon d'enfants macrocéphales ne présentait pas de symptômes de TND grave ou de syndrome, nous permettant alors d'étudier la croissance cérébrale accélérée comme un trait isolé. À la lumière des résultats que nous avons obtenus, indiquant un effet nuisible de la croissance cérébrale sur l'activité EEG, et plus précisément sur la réponse à la répétition, une attention plus particulière se doit d'être portée sur la croissance et la taille du cerveau dans les études EEG. Ceci est d'autant plus important pour les études EEG en neurodéveloppement puisque les impacts d'une macrocéphalie comme trait isolé sur le développement à long-terme sont encore méconnus. Par ailleurs, compte tenu des résultats témoignant de la normalisation des réponses cérébrales d'apprentissage entre 12 et 24 mois chez les enfants ayant une croissance cérébrale accélérée, il y a lieu de penser que ceux chez qui on observe toujours des réponses cérébrales d'apprentissage atypiques à l'âge de 2 ans bénéficieraient d'un dépistage plus approfondi puisqu'ils ne paraissent pas avoir évolué comme attendu.

3.3. Pistes futures

Bien que l'EEG soit l'une des techniques de neuroimagerie les moins coûteuses, offrant l'une des plus grandes tolérances aux mouvements et permettant de procéder à l'enregistrement pendant que le nourrisson est assis sur les genoux de son parent (Bowman & Varcin, 2018; Jeste et al., 2015), elle demeure néanmoins peu accessible et nécessite plusieurs équipements spécialisés. Dans les dernières années, beaucoup d'efforts ont été déployés dans le développement de l'EEG ambulatoire, c'est-à-dire un équipement qui permet de procéder aux enregistrements en dehors du cadre hospitalier ou de la recherche scientifique. Ces nouveaux systèmes sont souvent constitués de petits amplificateurs légers et d'une transmission sans fil, ce qui fait en sorte qu'ils peuvent être portés, soit dans un sac à dos ou sur un dispositif entièrement monté sur la tête. En parallèle avec les progrès réalisés dans les systèmes d'enregistrement, des avancées ont également été faites quant aux moyens de présenter les stimuli. Des méthodes plus pratiques utilisant des technologies mobiles telles que des téléphones intelligents, des tablettes ou des lunettes de réalité augmentée sont maintenant disponibles. De plus, ces dispositifs peuvent être couplés à des logiciels adaptés pour recueillir les données avec une grande précision temporelle (Lau-Zhu et al., 2019). Ainsi, avec l'EEG mobile, il serait de plus en plus facile d'intégrer l'EEG comme outil de dépistage directement chez le pédiatre ou le médecin de famille.

Comme mentionné précédemment, les résultats de la présente thèse suggèrent que la réponse neuronale à la séquence entière de stimuli (/a1/-/a2/-/a3/-/I/) est une réponse électrophysiologique suffisamment sensible pour observer des différences entre des enfants macrocéphales et normocéphales ainsi que pour prédire le fonctionnement adaptatif. Néanmoins, afin de pouvoir déterminer si cette réponse électrophysiologique peut servir de biomarqueur, il est nécessaire d'approfondir davantage les connaissances pour répondre à certains critères d'évaluation, notamment d'être sensible aux changements développementaux, de pouvoir être

recueillie dans différents milieux et auprès de populations variées, d'avoir une bonne fiabilité test-retest, ainsi que d'être liée à des déficits spécifiques cliniquement pertinents (Jeste et al., 2015). Ainsi, les futures recherches devraient en premier lieu étudier la réponse neuronale à la séquence entière au sein de différentes populations cliniques (différents TDN et différents niveaux de fonctionnement intellectuel) pour être en mesure de distinguer les réponses normales et pathologiques et les particularités propres à chaque groupe. La même chose devrait également être effectuée avec une étendue de groupes d'âge plus grand afin d'enrichir notre compréhension quant au développement de cette réponse neuronale. D'autre part, il serait nécessaire de procéder à la cueillette de données au sein d'une large population diversifiée, c'est-à-dire dans plusieurs milieux et avec des gens d'origines ethniques variées puisqu'un biomarqueur doit être employable avec un grand éventail d'individus. De plus, pour pouvoir évaluer les effets d'une intervention thérapeutique grâce à ce potentiel biomarqueur, il serait pertinent de mettre la réponse électrophysiologique en relation avec d'autres mesures au-delà du fonctionnement intellectuel et des habiletés adaptatives. Il pourrait, par exemple, être question de fonctions cognitives plus spécifiques telles que les fonctions exécutives, l'attention et la mémoire, ou encore des questionnaires permettant de mesurer les symptômes autistiques, les symptômes du TDA/H, des problématiques comportementales, ou des aspects de tempérament. Enfin, l'efficacité d'un biomarqueur repose sur sa capacité à stratifier les individus en diverses catégories diagnostiques. Il faudrait donc, dans le futur, établir la capacité de la réponse cérébrale à la séquence entière à diviser les individus en fonction de leurs symptômes, de leur niveau de fonctionnement, de leurs atteintes cognitives ou du diagnostic. Ceci permettrait ainsi de tester la validité interne et la reproductibilité du biomarqueur.

3.4. Forces et limites des études

L'une des principales forces des articles présentées dans cette thèse est le devis de recherche longitudinale qui a permis de suivre le même échantillon d'enfants tout au long de leurs quatre premières années de vie. Ainsi, il a été possible d'étudier les réponses de SN et de détection du changement tant dans une perspective développementale que transversale, permettant de procéder à plusieurs niveaux d'analyses et de détecter les changements aussi bien au niveau du groupe qu'au niveau individuel. Nous avons pu mettre en lumière comment ces réponses cérébrales évoluent avec l'âge, mais aussi comment elles varient spécifiquement à chaque temps de mesure en fonction d'autres facteurs.

Néanmoins, un devis longitudinal comporte également des inconvénients, dont l'attrition et les données manquantes. Pour plusieurs raisons, des participants ont été contraints ou ont décidé de se retirer de l'étude, et ce à différents moments du projet. Un élément important à mentionner et qui a accru le taux d'attrition est la pandémie de la COVID-19 qui a eu lieu alors que le projet était toujours en cours. Le projet a dû être interrompu pendant 4 mois, limitant la cueillette de données uniquement aux questionnaires lors de cette période. Lors des deux années qui ont suivi, des familles se sont désistées par crainte de contracter le virus. Cette attrition causée par la pandémie de la COVID-19 a plus particulièrement affecté le dernier temps de mesure du projet (visite de 4 ans). Ceci a donc eu un impact sur l'échantillon disponible pour procéder aux analyses étant donné que plus d'enfants que prévu n'ont pas complété le projet.

Un second inconvénient associé au devis de recherche longitudinal et qui constitue une limite de cette thèse est la difficulté d'obtenir des groupes équivalents. Dans le cadre de l'**article 1**, les données manquantes ont fait en sorte que le nombre de participants considérés pour chaque temps de mesure variait de trois à huit participants. Concernant l'**article 2**, le groupe d'enfants normocéphales était plus grand que le groupe d'enfants macrocéphales. Cette différence est

majoritairement due aux défis engendrés par la procédure de recrutement du groupe d'enfants macrocéphales. Toutefois, nous avons également connu un plus haut taux d'attrition et de données manquantes dans le groupe d'enfants macrocéphales que dans le groupe d'enfants normocéphales, ce qui a contribué à accentuer l'écart. Ces différences entre les deux groupes peuvent s'expliquer par des facteurs de personnalité ou environnementaux qui ne sont pas toujours mesurables, mais qui doivent tout de même être pris en considération lors de l'interprétation des résultats.

Cela dit, en choisissant d'effectuer des LMM comme analyses statistiques primaires, cela a permis de limiter l'impact de l'attrition et des groupes inégaux et de pouvoir inclure plus de participants dans les analyses. Les analyses multiniveaux permettent de contrôler efficacement pour les groupes inégaux, les intervalles irréguliers entre les temps de mesure et les données manquantes, ce qui représente un grand avantage dans le contexte d'un devis de recherche longitudinal.

Enfin, une autre limite à prendre en considération est l'homogénéité de l'échantillon. Globalement, les enfants de l'ensemble de l'échantillon se situent dans la grande moyenne sur les différentes mesures cognitives et comportementales administrées lors des trois temps de mesure. De plus, le salaire familial moyen de notre échantillon est nettement supérieur comparativement à la moyenne québécoise. Ces facteurs limitent la généralisabilité des résultats des études présentées dans cette thèse puisque notre échantillon n'est pas représentatif de la population générale.

3.5. Conclusion

Pour conclure, cette thèse a permis de mieux comprendre le lien entre les réponses cérébrales d'apprentissage et le neurodéveloppement. En établissant de prime à bord le patron développemental typique de ces réponses entre 3 et 48 mois, il a ensuite été possible de le mettre en relation avec des indicateurs du neurodéveloppement (fonctionnement intellectuel et adaptatif) et de le comparer avec celui d'une population clinique. L'ensemble des résultats suggèrent que la

période 0-12 mois offre suffisamment de variabilité pour être favorable au dépistage des enfants à risque de connaître une perturbation de leur développement cognitif, ce qui permettrait de procéder à leur identification au moment où le cerveau est le plus réceptif et ainsi optimiser l'effet des interventions. Nous avons également démontré que les réponses cérébrales d'apprentissage constituent une avenue prometteuse pour l'identification d'un biomarqueur puisqu'elles sont sensibles à des caractéristiques cliniques telles que la macrocéphalie en tant que trait isolé et qu'elles ont le potentiel de prédire le fonctionnement adaptatif. Il s'agit d'une première étape dans l'identification et la validation des réponses cérébrales d'apprentissage comme biomarqueur. En sommes, cette thèse s'inscrit dans un pan de recherche visant à découvrir des biomarqueurs EEG qui permettront ultimement d'optimiser le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des enfants.

Références des chapitres I et III

- Accogli, A., Geraldo, A. F., Piccolo, G., Riva, A., Scala, M., Balagura, G., Salpietro, V., Madia, F., Maghnie, M., & Zara, F. (2022). Diagnostic approach to macrocephaly in children. *Frontiers in Pediatrics, 9*, 794069.
- Alvares, G. A., Bebbington, K., Cleary, D., Evans, K., Glasson, E. J., Maybery, M. T., Pillar, S., Uljarević, M., Varcin, K., & Wray, J. (2020). The misnomer of 'high functioning autism': Intelligence is an imprecise predictor of functional abilities at diagnosis. *Autism, 24*(1), 221-232.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Publisher.
- Åsberg Johnels, J., Yngvesson, P., Billstedt, E., Gillberg, C., Halldner, L., Råstam, M., Gustafsson, P., Selinus, E. N., Lichtenstein, P., & Hellner, C. (2021). The relationship between intelligence and global adaptive functioning in young people with or without neurodevelopmental disorders. *Psychiatry Research, 303*, 114076.
- Ashwood, K. L., Tye, C., Azadi, B., Cartwright, S., Asherson, P., & Bolton, P. (2015). Brief report: Adaptive functioning in children with ASD, ADHD and ASD+ ADHD. *Journal of autism and developmental disorders, 45*(7), 2235-2242.

- Auksztulewicz, R., & Friston, K. (2016). Repetition suppression and its contextual determinants in predictive coding. *Cortex*, *80*, 125-140.
- Baron, I. S., & Leonberger, K. A. (2012). Assessment of intelligence in the preschool period. *Neuropsychology review*, *22*(4), 334-344.
- Basirat, A., Dehaene, S., & Dehaene-Lambertz, G. (2014). A hierarchy of cortical responses to sequence violations in three-month-old infants. *Cognition*, *132*(2), 137-150.
- Baylis, G., & Rolls, E. (1987). Responses of neurons in the inferior temporal cortex in short term and serial recognition memory tasks. *Experimental brain research*, *65*(3), 614-622.
- Begus, K., & Bonawitz, E. (2020). The rhythm of learning: Theta oscillations as an index of active learning in infancy. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *45*, 100810.
- Begus, K., Southgate, V., & Gliga, T. (2015). Neural mechanisms of infant learning: differences in frontal theta activity during object exploration modulate subsequent object recognition. *Biology letters*, *11*(5), 20150041.
- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L., & Naccache, L. (2009). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(5), 1672-1677.
- Berardi, N., Sale, A., & Maffei, L. (2015). Brain structural and functional development: genetics and experience. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *57*, 4-9.
- Biran-Gol, Y., Malinger, G., Cohen, H., Davidovitch, M., Lev, D., Lerman-Sagie, T., & Schweiger, A. (2010). Developmental outcome of isolated fetal macrocephaly. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, *36*(2), 147-153.
- Bishop, D. V., Hardiman, M. J., & Barry, J. G. (2011). Is auditory discrimination mature by middle childhood? A study using time-frequency analysis of mismatch responses from 7 years to adulthood. *Developmental science*, *14*(2), 402-416.
- Bowman, L. C., & Varcin, K. J. (2018). The promise of electroencephalography for advancing diagnosis and treatment in neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *3*(1), 7-9.
- Brant, A. M., Munakata, Y., Boomsma, D. I., DeFries, J. C., Haworth, C. M., Keller, M. C., Martin, N. G., McGue, M., Petrill, S. A., & Plomin, R. (2013). The nature and nurture of high IQ: an extended sensitive period for intellectual development. *Psychological Science*, *24*(8), 1487-1495.

- Buhle, J. T., Silvers, J. A., Wager, T. D., Lopez, R., Onyemekwu, C., Kober, H., Weber, J., & Ochsner, K. N. (2014). Cognitive reappraisal of emotion: a meta-analysis of human neuroimaging studies. *Cerebral cortex*, *24*(11), 2981-2990.
- Campus, C., Signorini, S., Vitali, H., De Giorgis, V., Papalia, G., Morelli, F., & Gori, M. (2021). Sensitive period for the plasticity of alpha activity in humans. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *49*, 100965.
- Changizi, M. A., & Shimojo, S. (2005). Parcellation and area-area connectivity as a function of neocortex size. *Brain, Behavior and Evolution*, *66*(2), 88-98.
- Chao, Z. C., Takaura, K., Wang, L., Fujii, N., & Dehaene, S. (2018). Large-scale cortical networks for hierarchical prediction and prediction error in the primate brain. *Neuron*, *100*(5), 1252-1266. e1253.
- Cioni, G., Inguaggiato, E., & Sgandurra, G. (2016). Early intervention in neurodevelopmental disorders: underlying neural mechanisms. *Developmental Medicine & Child Neurology*, *58*, 61-66.
- Cirelli, L. K., Bosnyak, D., Manning, F. C., Spinelli, C., Marie, C., Fujioka, T., Ghahremani, A., & Trainor, L. J. (2014). Beat-induced fluctuations in auditory cortical beta-band activity: using EEG to measure age-related changes. *Frontiers in psychology*, *5*, 742.
- Cisneros-Franco, J. M., Voss, P., Thomas, M. E., & de Villers-Sidani, E. (2020). Critical periods of brain development. In *Handbook of clinical neurology* (Vol. 173, pp. 75-88). Elsevier.
- Conway, C. M., & Christiansen, M. H. (2005). Modality-constrained statistical learning of tactile, visual, and auditory sequences. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *31*(1), 24.
- Cortese, S., Solmi, M., Michelini, G., Bellato, A., Blanner, C., Canozzi, A., Eudave, L., Farhat, L. C., Højlund, M., & Köhler-Forsberg, O. (2023). Candidate diagnostic biomarkers for neurodevelopmental disorders in children and adolescents: a systematic review. *World Psychiatry*, *22*(1), 129-149.
- Côté, V., Lalancette, È., Knoth, I. S., Côté, L., Agbogba, K., Vannasing, P., Major, P., Barlaam, F., Michaud, J., & Lippé, S. (2021). Distinct patterns of repetition suppression in Fragile X syndrome, down syndrome, tuberous sclerosis complex and mutations in SYNGAP1. *Brain research*, *1751*, 147205.

- Courchesne, E., Chisum, H. J., Townsend, J., Cowles, A., Covington, J., Egaas, B., Harwood, M., Hinds, S., & Press, G. A. (2000). Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers. *Radiology*, *216*(3), 672-682.
- Courchesne, E., Karns, C., Davis, H., Ziccardi, R., Carper, R., Tigue, Z., Chisum, H., Moses, P., Pierce, K., & Lord, C. (2001). Unusual brain growth patterns in early life in patients with autistic disorder: an MRI study. *Neurology*, *57*(2), 245-254.
- Csibra, G., Davis, G., Spratling, M., & Johnson, M. (2000). Gamma oscillations and object processing in the infant brain. *Science*, *290*(5496), 1582-1585.
- Cutting, L. E., Koth, C. W., Burnette, C. P., Abrams, M. T., Kaufmann, W. E., & Bridge Denckla, M. (2000). Relationship of cognitive functioning, whole brain volumes, and T2-weighted hyperintensities in neurofibromatosis-1. *Journal of child neurology*, *15*(3), 157-160.
- Davidovitch, M., Patterson, B., & Gartside, P. (1996). Head circumference measurements in children with autism. *Journal of child neurology*, *11*(5), 389-393.
- De Bildt, A., Sytema, S., Kraijer, D., Sparrow, S., & Minderaa, R. (2005). Adaptive functioning and behaviour problems in relation to level of education in children and adolescents with intellectual disability. *Journal of Intellectual Disability Research*, *49*(9), 672-681.
- Deguire, F., Thébault-Dagher, F., Barlaam, F., Côté, V., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Lupien, S., & Lippé, S. (2019). The relationship between acute stress and EEG repetition suppression in infants. *Psychoneuroendocrinology*, *104*, 203-209.
- Dehaene-Lambertz, G., & Dehaene, S. (1994). Speed and cerebral correlates of syllable discrimination in infants. *Nature*, *370*(6487), 292.
- Dehaene-Lambertz, G., Hertz-Pannier, L., Dubois, J., Mériaux, S., Roche, A., Sigman, M., & Dehaene, S. (2006). Functional organization of perisylvian activation during presentation of sentences in preverbal infants. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *103*(38), 14240-14245.
- Dehaene-Lambertz, G., & Pena, M. (2001). Electrophysiological evidence for automatic phonetic processing in neonates. *Neuroreport*, *12*(14), 3155-3158.
- Dehaene-Lambertz, G., Dehaene, S., Anton, J. L., Campagne, A., Ciuciu, P., Dehaene, G. P., Denghien, I., Jobert, A., LeBihan, D., & Sigman, M. (2006). Functional segregation of cortical language areas by sentence repetition. *Human brain mapping*, *27*(5), 360-371.

- Dehorter, N., & Del Pino, I. (2020). Shifting developmental trajectories during critical periods of brain formation. *Frontiers in cellular neuroscience*, 283.
- Dustman, R., Shearer, D., & Emmerson, R. (1999). Life-span changes in EEG spectral amplitude, amplitude variability and mean frequency. *Clinical Neurophysiology*, 110(8), 1399-1409.
- Emberson, L. L. (2017). How does experience shape early development? Considering the role of top-down mechanisms. *Advances in child development and behavior*, 52, 1-41.
- Emberson, L. L., Boldin, A. M., Robertson, C. E., Cannon, G., & Aslin, R. N. (2019). Expectation affects neural repetition suppression in infancy. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 37, 100597.
- Emberson, L. L., Cannon, G., Palmeri, H., Richards, J. E., & Aslin, R. N. (2017). Using fNIRS to examine occipital and temporal responses to stimulus repetition in young infants: Evidence of selective frontal cortex involvement. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 23, 26-38.
- Emberson, L. L., Richards, J. E., & Aslin, R. N. (2015). Top-down modulation in the infant brain: Learning-induced expectations rapidly affect the sensory cortex at 6 months. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(31), 9585-9590.
- Ewen, J. B., Sweeney, J. A., & Potter, W. Z. (2019). Conceptual, regulatory and strategic imperatives in the early days of EEG-based biomarker validation for neurodevelopmental disabilities. *Frontiers in integrative neuroscience*, 13, 45.
- FDA-NIH Biomarker Working Group. (2016). In *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource* Silver Spring (MD), Food and Drug Administration (US), Bethesda (MD), National Institutes of Health (US) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326791/>.
- Futagi, Y., Ishihara, T., Tsuda, K., Suzuki, Y., & Goto, M. (1998). Theta rhythms associated with sucking, crying, gazing and handling in infants. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 106(5), 392-399.
- Gabrieli, J. D., Ghosh, S. S., & Whitfield-Gabrieli, S. (2015). Prediction as a humanitarian and pragmatic contribution from human cognitive neuroscience. *Neuron*, 85(1), 11-26.
- Gale, C. R., O'Callaghan, F. J., Bredow, M., Martyn, C. N., Parents, A. L. S. o., & Team, C. S. (2006). The influence of head growth in fetal life, infancy, and childhood on intelligence at the ages of 4 and 8 years. *Pediatrics*, 118(4), 1486-1492.
- Gale, C. R., O'Callaghan, F. J., Godfrey, K. M., Law, C. M., & Martyn, C. N. (2004). Critical periods of brain growth and cognitive function in children. *Brain*, 127(2), 321-329.

- Gliga, T., Volein, A., & Csibra, G. (2010). Verbal labels modulate perceptual object processing in 1-year-old children. *Journal of cognitive neuroscience*, 22(12), 2781-2789.
- Goldstein, S., & Reynolds, C. R. (2010). *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children*, 2/e. Guilford press.
- Granpeesheh, D., Dixon, D. R., Tarbox, J., Kaplan, A. M., & Wilke, A. E. (2009). The effects of age and treatment intensity on behavioral intervention outcomes for children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 3(4), 1014-1022.
- Grill-Spector, K., Henson, R., & Martin, A. (2006). Repetition and the brain: neural models of stimulus-specific effects. *Trends in Cognitive Sciences*, 10(1), 14-23.
<https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2005.11.006>
- Guiraud, J. A., Kushnerenko, E., Tomalski, P., Davies, K., Ribeiro, H., Johnson, M. H., & Team, B. (2011). Differential habituation to repeated sounds in infants at high risk for autism. *Neuroreport*, 22(16), 845-849.
- Háden, G. P., Németh, R., Török, M., & Winkler, I. (2015). Predictive processing of pitch trends in newborn infants. *Brain research*, 1626, 14-20.
- Hague, I. (1972). Development of the EEG in normal infants during the first year of life. *Acta Paediatr Scand (Suppl)*, 232, 5-24.
- Hazlett, H. C., Poe, M., Gerig, G., Smith, R. G., Provenzale, J., Ross, A., Gilmore, J., & Piven, J. (2005). Magnetic resonance imaging and head circumference study of brain size in autism: birth through age 2 years. *Archives of general psychiatry*, 62(12), 1366-1376.
- Hebb, D. O. (2005). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Psychology press.
- Heinonen, K., Räikkönen, K., Pesonen, A.-K., Kajantie, E., Andersson, S., Eriksson, J. G., Niemelä, A., Vartia, T., Peltola, J., & Lano, A. (2008). Prenatal and postnatal growth and cognitive abilities at 56 months of age: a longitudinal study of infants born at term. *Pediatrics*, 121(5), e1325-e1333.
- Helenius, P., Sivonen, P., Parviainen, T., Isoaho, P., Hannus, S., Kauppila, T., Salmelin, R., & Isotalo, L. (2014). Abnormal functioning of the left temporal lobe in language-impaired children. *Brain and Language*, 130, 11-18.
- Hensch, T. K. (2005). Critical period plasticity in local cortical circuits. *Nature Reviews Neuroscience*, 6(11), 877-888.

- Holland, D., Chang, L., Ernst, T. M., Curran, M., Buchthal, S. D., Alicata, D., Skranes, J., Johansen, H., Hernandez, A., & Yamakawa, R. (2014). Structural growth trajectories and rates of change in the first 3 months of infant brain development. *JAMA neurology*, *71*(10), 1266-1274.
- Hristova, M., Manolova, H., Staykova, S., & Markova, G. (2017). Assessment of intellectual functioning among children with neurodevelopmental disorders: Challenges and implications beyond the clinical practice. *Journal of Intellectual Disability-Diagnosis and Treatment*, *5*(4), 124-129.
- Huang, Z. J., Kirkwood, A., Pizzorusso, T., Porciatti, V., Morales, B., Bear, M. F., Maffei, L., & Tonegawa, S. (1999). BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell*, *98*(6), 739-755.
- Hutchison, A. K., Hunter, S. K., Wagner, B. D., Calvin, E. A., Zerbe, G. O., & Ross, R. G. (2017). Diminished infant P50 sensory gating predicts increased 40-month-old attention, anxiety/depression, and externalizing symptoms. *Journal of Attention Disorders*, *21*(3), 209-218.
- Inguaggiato, E., Sgandurra, G., & Cioni, G. (2017). Brain plasticity and early development: implications for early intervention in neurodevelopmental disorders. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, *65*(5), 299-306.
- Jaekel, J., Sorg, C., Baeuml, J., Bartmann, P., & Wolke, D. (2019). Head growth and intelligence from birth to adulthood in very preterm and term born individuals. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *25*(1), 48-56.
- Jäncke, L., & Alahmadi, N. (2016). Resting state EEG in children with learning disabilities: an independent component analysis approach. *Clinical EEG and neuroscience*, *47*(1), 24-36.
- Jeong, G., Kim, M., & Han, B. H. (2014). Clinical features of macrocephaly at birth in Korea. *Korean journal of pediatrics*, *57*(2), 75.
- Jeste, S. S. (2015). Neurodevelopmental behavioral and cognitive disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, *21*(3), 690-714.
- Jeste, S. S., Frohlich, J., & Loo, S. K. (2015). Electrophysiological biomarkers of diagnosis and outcome in neurodevelopmental disorders. *Current opinion in neurology*, *28*(2), 110.
- Kaminska, A., Eisermann, M., & Plouin, P. (2019). Child EEG (and maturation). *Handbook of clinical neurology*, *160*, 125-142.

- Karbowski, J. (2003). How does connectivity between cortical areas depend on brain size? Implications for efficient computation. *Journal of computational neuroscience*, *15*(3), 347-356.
- Kaufman, J., Csibra, G., & Johnson, M. H. (2003). Representing occluded objects in the human infant brain. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, *270*(suppl_2), S140-S143.
- Kaufman, J., Csibra, G., & Johnson, M. H. (2005). Oscillatory activity in the infant brain reflects object maintenance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *102*(42), 15271-15274.
- Kim, H. (2017). Brain regions that show repetition suppression and enhancement: A meta-analysis of 137 neuroimaging experiments. *Human brain mapping*, *38*(4), 1894-1913.
- Knickmeyer, R. C., Gouttard, S., Kang, C., Evans, D., Wilber, K., Smith, J. K., Hamer, R. M., Lin, W., Gerig, G., & Gilmore, J. H. (2008). A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years. *Journal of neuroscience*, *28*(47), 12176-12182.
- Knoth, I. S., Lajnef, T., Rigoulot, S., Lacourse, K., Vannasing, P., Michaud, J. L., Jacquemont, S., Major, P., Jerbi, K., & Lippé, S. (2018). Auditory repetition suppression alterations in relation to cognitive functioning in fragile X syndrome: a combined EEG and machine learning approach. *Journal of neurodevelopmental disorders*, *10*(1), 4.
- Knoth, I. S., & Lippé, S. (2012). Event-related potential alterations in fragile X syndrome. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*, 264.
- Knudsen, E. I. (2004). Sensitive periods in the development of the brain and behavior. *Journal of cognitive neuroscience*, *16*(8), 1412-1425.
- Köster, M., Langeloh, M., Michel, C., & Hoehl, S. (2021). Young infants process prediction errors at the theta rhythm. *NeuroImage*, *236*, 118074.
- Kugler, J., & Laub, M. (1971). Puppet show theta rhythm. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *31*, 532-533.
- Kushnerenko, E., Ceponiene, R., Balan, P., Fellman, V., & Näätänen, R. (2002). Maturation of the auditory change detection response in infants: a longitudinal ERP study. *Neuroreport*, *13*(15), 1843-1848.

- Lainhart, J. E., Piven, J., Wzorek, M., Landa, R., Santangelo, S. L., Coon, H., & Folstein, S. E. (1997). Macrocephaly in children and adults with autism. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(2), 282-290.
- Lassen, J., Oranje, B., Vestergaard, M., Foldager, M., Kjær, T. W., Arnfred, S., & Aggernæs, B. (2022). Reduced mismatch negativity in children and adolescents with autism spectrum disorder is associated with their impaired adaptive functioning. *Autism Research*.
- Lau-Zhu, A., Lau, M. P., & McLoughlin, G. (2019). Mobile EEG in research on neurodevelopmental disorders: Opportunities and challenges. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 36, 100635.
- Lehtonen, J., Könönen, M., Purhonen, M., Partanen, J., & Saarikoski, S. (2002). The effects of feeding on the electroencephalogram in 3-and 6-month-old infants. *Psychophysiology*, 39(1), 73-79.
- Lewis, J., Theilmann, R., Townsend, J., & Evans, A. (2013). Network efficiency in autism spectrum disorder and its relation to brain overgrowth [Original Research]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7(845). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00845>
- Liss, M., Harel, B., Fein, D., Allen, D., Dunn, M., Feinstein, C., Morris, R., Waterhouse, L., & Rapin, I. (2001). Predictors and correlates of adaptive functioning in children with developmental disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(2), 219-230.
- Lopata, C., Fox, J. D., Thomeer, M. L., Smith, R. A., Volker, M. A., Kessel, C. M., McDonald, C. A., & Lee, G. K. (2012). ABAS-II ratings and correlates of adaptive behavior in children with HFASDs. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 24(4), 391-402.
- López-Arango, G., Deguire, F., Côté, V., Barlaam, F., Agbogba, K., Knoth, I. S., & Lippé, S. (2021). Infant repetition effects and change detection: Are they related to adaptive skills? *European Journal of Neuroscience*.
- Luck, S. J. (2014). *An introduction to the event-related potential technique*. MIT press.
- Lupien, S. J., McEwen, B. S., Gunnar, M. R., & Heim, C. (2009). Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. *Nature reviews. Neuroscience*, 10(6), 434.
- Luria, A. R. (1970). The functional organization of the brain. *Scientific American*, 222(3), 66-79.
- Makeig, S., Debener, S., Onton, J., & Delorme, A. (2004). Mining event-related brain dynamics. *Trends in Cognitive Sciences*, 8(5), 204-210.

- Manzari, N., Matvienko-Sikar, K., Baldoni, F., O’Keeffe, G. W., & Khashan, A. S. (2019). Prenatal maternal stress and risk of neurodevelopmental disorders in the offspring: a systematic review and meta-analysis. *Social psychiatry and psychiatric epidemiology*, *54*(11), 1299-1309.
- Markovska-Simoska, S., & Pop-Jordanova, N. (2017). Quantitative EEG in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder: comparison of absolute and relative power spectra and theta/beta ratio. *Clinical EEG and neuroscience*, *48*(1), 20-32.
- Marshall, P. J., Bar-Haim, Y., & Fox, N. A. (2002). Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clinical Neurophysiology*, *113*(8), 1199-1208.
- Maulsby, R. L. (1971). An illustration of emotionally evoked theta rhythm in infancy: Hedonic hypersynchrony. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, *31*(2), 157-165.
- Meredith, R. (2015). Sensitive and critical periods during neurotypical and aberrant neurodevelopment: a framework for neurodevelopmental disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *50*, 180-188.
- Miller, E. K., Li, L., & Desimone, R. (1991). A neural mechanism for working and recognition memory in inferior temporal cortex. *Science*, *254*(5036), 1377-1379.
- Monastra, V. J., Lubar, J. F., Linden, M., VanDeusen, P., Green, G., Wing, W., Phillips, A., & Fenger, T. N. (1999). Assessing attention deficit hyperactivity disorder via quantitative electroencephalography: an initial validation study. *Neuropsychology*, *13*(3), 424.
- Morris-Rosendahl, D. J., & Crocq, M.-A. (2022). Neurodevelopmental disorders—the history and future of a diagnostic concept. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Mottron, L., Belleville, S., Rouleau, G. A., & Collignon, O. (2014). Linking neocortical, cognitive, and genetic variability in autism with alterations of brain plasticity: the Trigger-Threshold-Target model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *47*, 735-752.
- Muenchberger, H., Assaad, N., Joy, P., Brunsdon, R., & Shores, E. A. (2006). Idiopathic macrocephaly in the infant: long-term neurological and neuropsychological outcome. *Child's Nervous System*, *22*(10), 1242-1248.
- Müller, N. G., Strumpf, H., Scholz, M., Baier, B., & Melloni, L. (2012). Repetition suppression versus enhancement—it's quantity that matters. *Cerebral cortex*, *23*(2), 315-322.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W., & Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta psychologica*, *42*(4), 313-329.

- Näätänen, R., Paavilainen, P., Rinne, T., & Alho, K. (2007). The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review. *Clinical Neurophysiology*, *118*(12), 2544-2590.
- Nelson, C. A., Zeanah, C. H., Fox, N. A., Marshall, P. J., Smyke, A. T., & Guthrie, D. (2007). Cognitive recovery in socially deprived young children: The Bucharest Early Intervention Project. *Science*, *318*(5858), 1937-1940.
- Nevo, Y., Kramer, U., Shinnar, S., Leitner, Y., Fattal-Valevski, A., Villa, Y., & Harel, S. (2002). Macrocephaly in children with developmental disabilities. *Pediatric neurology*, *27*(5), 363-368.
- Nordt, M., Hoehl, S., & Weigelt, S. (2016). The use of repetition suppression paradigms in developmental cognitive neuroscience. *Cortex*, *80*, 61-75.
- Oakland, T., & Harrison, P. L. (2011). *Adaptive behavior assessment system-II: Clinical use and interpretation*. Academic Press.
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., & Posikera, I. N. (1999). Theta synchronization during sustained anticipatory attention in infants over the second half of the first year of life. *International Journal of Psychophysiology*, *32*(2), 151-172.
- Orekhova, E. V., Stroganova, T. A., Prokofyev, A. O., Nygren, G., Gillberg, C., & Elam, M. (2008). Sensory gating in young children with autism: relation to age, IQ, and EEG gamma oscillations. *Neuroscience letters*, *434*(2), 218-223.
- Orrù, E., Calloni, S. F., Tekes, A., Huisman, T. A., & Soares, B. P. (2018). The child with macrocephaly: differential diagnosis and neuroimaging findings. *American Journal of Roentgenology*, *210*(4), 848-859.
- Ozonoff, S. (2015). Early detection of mental health and neurodevelopmental disorders: The ethical challenges of a field in its infancy. In (Vol. 56, pp. 933-935): Wiley Online Library.
- Paul, K., Dittrichová, J., & Papoušek, H. (1996). Infant feeding behavior: Development in patterns and motivation. *Developmental Psychobiology*, *29*(7), 563-576.
- Pavlidis, E., Lloyd, R. O., Livingstone, V., O'Toole, J. M., Filan, P. M., Pisani, F., & Boylan, G. B. (2020). A standardised assessment scheme for conventional EEG in preterm infants. *Clinical Neurophysiology*, *131*(1), 199-204.
- Pirozzi, F., Nelson, B., & Mirzaa, G. (2022). From microcephaly to megalencephaly: determinants of brain size. *Dialogues in clinical neuroscience*.

- Plomin, R., & Deary, I. J. (2015). Genetics and intelligence differences: five special findings. *Molecular psychiatry*, *20*(1), 98-108.
- Räikkönen, K., Forsén, T., Henriksson, M., Kajantie, E., Heinonen, K., Pesonen, A.-K., Leskinen, J. T., Laaksonen, I., Osmond, C., & Barker, D. J. (2009). Growth trajectories and intellectual abilities in young adulthood: The Helsinki Birth Cohort study. *American Journal of Epidemiology*, *170*(4), 447-455.
- Raviv, L., & Arnon, I. (2018). The developmental trajectory of children's auditory and visual statistical learning abilities: Modality-based differences in the effect of age. *Developmental science*, *21*(4), e12593.
- Reid, V. M., Csibra, G., Belsky, J., & Johnson, M. H. (2007). Neural correlates of the perception of goal-directed action in infants. *Acta psychologica*, *124*(1), 129-138.
- Rigoulot, S., Knoth, I. S., Lafontaine, M.-P., Vannasing, P., Major, P., Jacquemont, S., Michaud, J. L., Jerbi, K., & Lippé, S. (2017). Altered visual repetition suppression in fragile X syndrome: new evidence from ERPs and oscillatory activity. *International Journal of Developmental Neuroscience*, *59*, 52-59.
- Roach, B. J., & Mathalon, D. H. (2008). Event-related EEG time-frequency analysis: an overview of measures and an analysis of early gamma band phase locking in schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*, *34*(5), 907-926.
- Rommelse, N. N., Peters, C. T., Oosterling, I. J., Visser, J. C., Bons, D., van Steijn, D. J., Draaisma, J., van der Gaag, R.-J., & Buitelaar, J. K. (2011). A pilot study of abnormal growth in autism spectrum disorders and other childhood psychiatric disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, *41*(1), 44-54.
- Saby, J. N., & Marshall, P. J. (2012). The utility of EEG band power analysis in the study of infancy and early childhood. *Developmental neuropsychology*, *37*(3), 253-273.
- Saffran, J. R., & Kirkham, N. Z. (2018). Infant statistical learning. *Annual review of psychology*, *69*, 181-203.
- Sampaio, R. C., & Truwit, C. L. (2001). Myelination in the developing human brain. *Handbook of developmental cognitive neuroscience*, 35-44.
- Schacter, D. L., & Buckner, R. L. (1998). Priming and the brain. *Neuron*, *20*(2), 185-195.
- Scher, M. S. (2008). Ontogeny of EEG-sleep from neonatal through infancy periods. *Sleep medicine*, *9*(6), 615-636.

- Schneider, W., Niklas, F., & Schmiedeler, S. (2014). Intellectual development from early childhood to early adulthood: The impact of early IQ differences on stability and change over time. *Learning and Individual Differences, 32*, 156-162.
- Schwartz, S., Shinn-Cunningham, B., & Tager-Flusberg, H. (2018). Meta-analysis and systematic review of the literature characterizing auditory mismatch negativity in individuals with autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 87*, 106-117.
- Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Ambrosini, P., Fisher, P., Bird, H., & Aluwahlia, S. (1983). A children's global assessment scale (CGAS). *Archives of general psychiatry, 40*(11), 1228-1231.
- Shaw, P., Greenstein, D., Lerch, J., Clasen, L., Lenroot, R., Gogtay, N., Evans, A., Rapoport, J., & Giedd, J. (2006). Intellectual ability and cortical development in children and adolescents. *Nature, 440*(7084), 676-679.
- Smith, J. R. (1938). The electroencephalogram during normal infancy and childhood: II. The nature of the growth of the alpha waves. *The Pedagogical Seminary and Journal of Genetic Psychology, 53*(2), 455-469.
- Smith, J. R. (1939). The "occipital" and "pre-central" alpha rhythms during the first two years. *The Journal of Psychology, 7*(2), 223-226.
- Smith, J. R. (1941). The frequency growth of the human alpha rhythms during normal infancy and childhood. *The Journal of Psychology, 11*(1), 177-198.
- Soto-Icaza, P., Vargas, L., Aboitiz, F., & Billeke, P. (2019). Beta oscillations precede joint attention and correlate with mentalization in typical development and autism. *Cortex, 113*, 210-228.
- Southgate, V., Csibra, G., Kaufman, J., & Johnson, M. H. (2008). Distinct processing of objects and faces in the infant brain. *Journal of cognitive neuroscience, 20*(4), 741-749.
- Sparrow, S. S., & Cicchetti, D. V. (1989). *The Vineland adaptive behavior scales*. Allyn & Bacon.
- Spittle, A., Orton, J., Anderson, P. J., Boyd, R., & Doyle, L. W. (2015). Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane database of systematic reviews*(11).
- Spratt, E. G., Friedenber, S., LaRosa, A., De Bellis, M. D., Macias, M. M., Summer, A. P., Hulsey, T. C., Runyan, D. K., & Brady, K. T. (2012). The effects of early neglect on cognitive, language, and behavioral functioning in childhood. *Psychology, 3*(02), 175.
- Statistics Canada. (2012). *Canadian Survey on Disability*, Ottawa: Statistics Canada.

- Stefanics, G., Háden, G., Huotilainen, M., Balázs, L., Sziller, I., Beke, A., Fellman, V., & Winkler, I. (2007). Auditory temporal grouping in newborn infants. *Psychophysiology*, *44*(5), 697-702.
- Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2010). The basics of brain development. *Neuropsychology review*, *20*(4), 327-348.
- Stroganova, T. A., & Orekhova, E. V. (2007). EEG and infant states. *Infant EEG and event-related potentials*, *251*, 280.
- Stroganova, T. A., Orekhova, E. V., & Posikera, I. N. (1999). EEG alpha rhythm in infants. *Clinical Neurophysiology*, *110*(6), 997-1012.
- Tager-Flusberg, H. (1999). *Neurodevelopmental disorders*. MIT press.
- Takesian, A. E., & Hensch, T. K. (2013). Balancing plasticity/stability across brain development. In *Progress in brain research* (Vol. 207, pp. 3-34). Elsevier.
- Tan, A. P., Mankad, K., Gonçalves, F. G., Talenti, G., & Alexia, E. (2018). Macrocephaly: solving the diagnostic dilemma. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, *27*(4), 197-217.
- Thapar, A., Pine, D. S., Leckman, J. F., Scott, S., Snowling, M. J., & Taylor, E. A. (2017). *Rutter's child and adolescent psychiatry*. John Wiley & Sons.
- Tierney, A. L., Gabard-Durnam, L., Vogel-Farley, V., Tager-Flusberg, H., & Nelson, C. A. (2012). Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder. *PloS one*, *7*(6), e39127.
- Tsujimoto, S. (2008). The prefrontal cortex: Functional neural development during early childhood. *The Neuroscientist*, *14*(4), 345-358.
- Turk-Browne, N. B., Scholl, B. J., & Chun, M. M. (2008). Babies and brains: habituation in infant cognition and functional neuroimaging. *Frontiers in Human Neuroscience*, *2*.
- Tyler, W. J., & Pozzo-Miller, L. (2003). Miniature synaptic transmission and BDNF modulate dendritic spine growth and form in rat CA1 neurones. *The Journal of physiology*, *553*(2), 497-509.
- Van Herwegen, J., & Riby, D. (2014). *Neurodevelopmental disorders: Research challenges and solutions*. Psychology Press.
- van Noordt, S., Desjardins, J. A., Team, B., & Elsabbagh, M. (2022). Inter-trial theta phase consistency during face processing in infants is associated with later emerging autism. *Autism Research*, *15*(5), 834-846.

- Vanderwert, R. E., Marshall, P. J., Nelson III, C. A., Zeanah, C. H., & Fox, N. A. (2010). Timing of intervention affects brain electrical activity in children exposed to severe psychosocial neglect. *PloS one*, *5*(7), e11415.
- Virtala, P., Putkinen, V., Kailaheimo-Lönnqvist, L., Thiede, A., Partanen, E., & Kujala, T. (2022). Infancy and early childhood maturation of neural auditory change detection and its associations to familial dyslexia risk. *Clinical Neurophysiology*, *137*, 159-176.
- von Koss Torkildsen, J., Hansen, H. F., Svangstu, J. M., Smith, L., Simonsen, H. G., Moen, I., & Lindgren, M. (2009). Brain dynamics of word familiarization in 20-month-olds: Effects of productive vocabulary size. *Brain and Language*, *108*(2), 73-88.
- Waber, D. P., Bryce, C. P., Fitzmaurice, G. M., Zichlin, M. L., McGaughy, J., Girard, J. M., & Galler, J. R. (2014). Neuropsychological outcomes at midlife following moderate to severe malnutrition in infancy. *Neuropsychology*, *28*(4), 530.
- Wang, J., Barstein, J., Ethridge, L. E., Mosconi, M. W., Takarae, Y., & Sweeney, J. A. (2013). Resting state EEG abnormalities in autism spectrum disorders. *Journal of neurodevelopmental disorders*, *5*(1), 1-14.
- Williams, C. A., Dagli, A., & Battaglia, A. (2008). Genetic disorders associated with macrocephaly. *American journal of medical genetics Part A*, *146*(15), 2023-2037.
- Woodhouse, W., Bailey, A., Rutter, M., Bolton, P., Baird, G., & Le Couteur, A. (1996). Head circumference in autism and other pervasive developmental disorders. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*(6), 665-671.
- Xie, W., Mallin, B. M., & Richards, J. E. (2018). Development of infant sustained attention and its relation to EEG oscillations: an EEG and cortical source analysis study. *Developmental science*, *21*(3), e12562.
- Zhang, K., & Sejnowski, T. J. (2000). A universal scaling law between gray matter and white matter of cerebral cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *97*(10), 5621-5626.