

Université de Montréal

**Mécanismes cérébraux sous-tendant le binding en mémoire chez les personnes
autistes**

Par Marie-Ève Leclerc

Département des sciences biomédicales
Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine
en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Science (MSc.)
en sciences biomédicales option sciences psychiatriques

Novembre 2016

© Marie-Ève Leclerc

Université de Montréal
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé :
Mécanismes cérébraux sous-tendant le binding en mémoire chez les personnes autistes

Présenté par :
Marie-Ève Leclerc

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dre Anne Gallagher
Président-rapporteur

Dr David Luck
Directeur

Dre Isabelle Soulières
Co-directrice

Dr Bruno Wicker
Membre du jury

Résumé

Les individus ayant un trouble du spectre de l'autisme (TSA) présentent une altération de diverses fonctions cognitives, dont de la mémoire de travail (MdT). La MdT se définit comme un système dédié au stockage et à la manipulation de l'information disponible pour une courte durée de temps. En MdT, le fait d'associer des informations, communément appelé binding, est essentiel pour la mémoire épisodique et les processus d'apprentissage. On distingue deux formes de binding : la forme automatique, pour laquelle les associations entre les informations se font à l'insu de l'individu, et la forme contrôlée, pour laquelle il est nécessaire de fournir un effort conscient afin de faire des liens entre diverses informations. Ces deux formes de binding reposent sur des substrats neuronaux distincts : le binding automatique repose sur le fonctionnement de l'hippocampe, alors que le binding contrôlé repose sur une communication entre l'hippocampe et le CPF. Certaines études ont démontré des difficultés en binding automatique chez les personnes TSA, mais aucune étude à ce jour, à notre connaissance, n'a étudié la forme de binding contrôlé dans cette population. Des études ont démontré que ces individus ont de la difficulté dans les tâches de MdT nécessitant une organisation intentionnelle de l'information, laissant croire que le binding contrôlé est également atteint. L'objectif de cette étude était d'étudier les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant le binding automatique et contrôlé chez les personnes ayant un TSA, en comparaison avec des personnes neurotypiques (NT). Dix-sept participants TSA et seize participants NT ont effectué une tâche de binding en mémoire de travail dans un appareil IRMf. Celle-ci consistait en la présentation de mots et d'ellipses (indiquant la position spatiale) de couleur, à mémoriser. Dans la condition automatique, les mots étaient présentés directement à l'intérieur des ellipses, alors que dans la condition contrôlée, les mots étaient présentés au centre de l'écran et étaient séparés des ellipses. Les participants devaient associer eux-mêmes les mots et les ellipses de même couleur. Les résultats suggèrent que les individus TSA ont des capacités préservées de binding contrôlé et automatique. Au niveau cérébral, en lien avec le binding contrôlé, les individus TSA ont présenté des niveaux d'activation comparables à ceux des participants NT dans diverses régions cérébrales, mais ont présenté des activations dans des régions supplémentaires, notamment au niveau de l'hippocampe et du cortex frontal. Les différences dans les

activations cérébrales retrouvées entre les groupes laissent présager une modulation différente de l'activité en fonction du niveau de difficulté de la tâche et de la charge exécutive.

Mots clés : Trouble du spectre de l'autisme, binding, mémoire de travail, IRMf

Abstract

Individuals with autism spectrum disorder (ASD) demonstrate alteration of various cognitive functions, including working memory (WM). WM is defined as a limited-capacity system devoted to temporary storage and short-term handling of information. Within the different components of working memory, the ability to combine various information, referred to as binding, is crucial for episodic memory and learning processes. There are two types of binding: the automatic form, for which associations between pieces of information are made unconsciously (information being presented already bound together), and the controlled form, for which these associations require a conscious effort. These two forms of binding are based on separate neural substrates: automatic binding is based on the functioning of the hippocampus, while controlled binding is based on the communication between the hippocampus and prefrontal cortex. Some studies have suggested preserved automatic binding capabilities in autistic individuals, while other studies have shown difficulties in intentional organization of information, suggesting that controlled binding is also affected. The objective of the present study was to investigate the cognitive and brain mechanisms underlying both automatic and controlled forms of binding in individuals with ASD, in comparison with neurotypical (NT). Seventeen ASD and sixteen NT participants performed a working memory experiment in an MRI scanner. The tasks consisted in the presentation of words and ellipses (indicating a spatial position) of different colors, to memorize. In the automatic condition, words were presented directly inside ellipses. In the controlled condition, words were presented in the center of the screen, separated from ellipses. Participants had to associate words and ellipses of the same color. The results suggest that ASD individuals have preserved controlled and automatic binding capabilities. At the brain level, for the controlled binding, ASD participants presented comparable levels of activation to those of NT participants in various brain regions, but showed activations in additional regions, including the hippocampus and frontal cortex. Differences in brain activation found between groups suggest a difference in activity modulation, associated with the level of difficulty of the task and the executive load.

Key words: Autism spectrum disorder, working memory, binding, fMRI.

Chapitre 1 – Introduction	1
1. L'autisme.....	1
1.1 Historique et évolution du trouble.....	1
1.2 Description du trouble, diagnostic et prévalence.....	2
1.3 Comorbidités	5
1.4 Impacts pour les familles et la société	7
2. Profil neurocognitif associé à l'autisme	9
2.1 Principales théories cognitives dans l'autisme	9
2.2 Fonctions exécutives	17
<i>Aperçu des principales fonctions exécutives dans l'autisme</i>	18
2.3 Mémoire de travail.....	22
<i>Principaux modèles théoriques de la mémoire de travail</i>	23
<i>Neurobiologie de la mémoire de travail</i>	32
<i>La mémoire de travail dans l'autisme</i>	37
2.3 Binding.....	43
<i>Substrats neuronaux sous-tendant le binding</i>	44
<i>Binding en autisme</i>	47
Objectifs	50
Hypothèses	51
Chapitre 2 - Méthodologie	52
1. Participants.....	52
2. Protocole expérimental	57
3. Procédure	58
4. Acquisition des données d'imagerie.....	61
5. Méthodes d'analyse	61
5.1 Analyse des données comportementales	61
5.2 Analyse des données d'imagerie	62
<i>Prétraitement des données d'imagerie</i>	63
<i>Contrastes effectués</i>	63
<i>Corrélations entre les régions activées et les performances</i>	65
Chapitre 3 - Résultats	67
1. Résultats comportementaux.....	67

2. Résultats de neuroimagerie	68
Chapitre 4 - Discussion	82
1. Absence de déficit en binding chez les individus TSA.....	83
2. Les substrats neuronaux sous-tendant l'encodage des informations en binding contrôlé 87	
Similitudes entre les groupes.....	87
Différences entre les groupes	93
3. Les substrats neuronaux sous-tendant le maintien des informations en binding contrôlé 99	
Similitudes entre les groupes.....	99
Différences entre les groupes	101
4. Limites de l'étude	103
5. Forces, retombées et recherches futures	105
Conclusion	107
Bibliographie	110

Liste des tableaux

(Chapitre 2)

Tableau 1. Tableau représentant les données sociodémographiques des participants des deux groupes.

(Chapitre 3)

Tableau 2. Tableau présentant les activations propres à chacun des groupes, ainsi que les régions communément activées entre les groupes, pour l'encodage d'information (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 3. Tableau représentant les activations pour les comparaisons inter-groupes, pour l'encodage d'information (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 4. Tableau présentant les activations propres à chaque groupe, ainsi que les régions communément activées entre les groupes, pour le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 5. Tableau représentant les activations pour les comparaisons inter-groupes, pour le maintien de l'information (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Tableau 6. Tableau présentant les résultats des corrélations effectuées entre les performances (indices PR pour le binding contrôlé - le binding automatique) et les régions activées lors de l'encodage, pour chacun des groupes.

Tableau 7. Tableau présentant les résultats des corrélations effectuées entre les performances (indices PR pour le binding contrôlé - le binding automatique) et les régions activées lors du maintien, pour chacun des groupes.

Liste des figures

(Chapitre 1)

Figure 1. Figure présentant le modèle de mémoire d'Atkinson & Shiffrin.

Figure 2. Figure présentant la version courante du modèle de mémoire de travail proposé par Baddeley.

Figure 3. Figure illustrant le système de traitement de l'information proposé par Cowan.

Figure 4. Figure représentant les régions activées à travers les 189 études incluses dans la méta-analyse de Rottschy et al., 2012. Cette figure est tirée de Rottschy et al., 2012.

Figure 5. Figure représentant les activations pour les tâches de mémoire de travail verbale vs non verbale. Cette figure est tirée de Rottschy et al., 2012.

Figure 6. Activations pour les tâches nécessitant la mémorisation de l'identité de stimuli vs leur emplacement spatial. Cette figure est tirée de Rottschy et al., 2012.

(Chapitre 2)

Figure 7. Figure illustrant le déroulement de la tâche effectuée par les participants, ainsi que les différentes conditions.

Figure 8. Figure représentant les positions spatiales qui pouvaient possiblement être présentées aux participants.

(Chapitre 3)

Figure 9. Graphique des performances (indices Pr) pour la condition séparée, en fonction du groupe (TSA et NT).

Figure 10. Graphique des performances (indices Pr) selon les groupes (NT et TSA) et les conditions de binding (automatique et contrôlé).

Figure 11. Régions cérébrales activées chez les sujets NT lors de l'encodage (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Figure 12. Régions cérébrales activées chez les sujets NT lors du maintien (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Figure 13. Régions cérébrales activées chez les sujets TSA lors de l'encodage (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Figure 14. Régions cérébrales activées chez les sujets TSA lors du maintien (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Figure 15. Régions cérébrales activées de manière conjointe entre les sujets NT et les sujets TSA, lors de l'encodage des informations (binding contrôlé – binding automatique).

Figure 16. Régions cérébrales significativement plus activées chez les sujets TSA, comparativement aux sujets NT, lors de l'encodage (contraste binding contrôlé – binding automatique).

Figure 17. Régions cérébrales activées de manière conjointe entre les sujets NT et les sujets TSA, lors de l'encodage des informations (binding contrôlé – binding automatique).

Figure 18. Régions cérébrales significativement plus activées chez les sujets TSA, comparativement aux sujets NT, lors du maintien (binding contrôlé – binding automatique).

Liste des abréviations

TSA : trouble du spectre de l'autisme

NT : neurotypique

QI : Quotient intellectuel

MdT : mémoire de travail

FE : fonctions exécutives

HRDP : Hôpital Rivière-des-Prairies

IUGM : Institut universitaire en gériatrie de Montréal

UNF : Unité de neuroimagerie fonctionnelle

IRM : Imagerie par résonance magnétique

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders

WCST : Wisconsin Card Sorting Test

TED : Troubles envahissants du développement

ADI : Autism Diagnostic Interview

ADI-R : Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

APA : American Psychologist Association

ICD : International Classification of Diseases

DI : Déficience intellectuelle

WISC : Weschler Intelligence Scale for Children

WAIS : Weschler Adult Intelligence Scale

PDD-NS : Pervasive developmental disorder not otherwise specified

CANTAB : Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery

PET scan : Positron emission tomography scan

STS : Short Term Storage

AC : Administrateur central

CE : Centre executive

BP : Boucle phonologique

CVS : Calepin visuospatial

WRAML : Wide Range Assessment of memory and learning

CPF : Cortex préfrontal

LTM : Lobe temporal median

CC : Cortex cingulaire

CCA : Cortex cingulaire antérieur

DC : Détection correcte

FA : Fausses alarmes

ANCOVA : Analyse de covariance

SPM : Statistical Parametric Mapping

MNI : Montreal Neuroimaging Institute

GLM : General Linear Model

DTI : IRM de tenseur de diffusion

RNQ : Regroupement de neuro-imagerie du Québec

EPI : Echo planar imaging

BOLD : Blood Oxygene Level Dependent

CPFDL : Cortex prefrontal dorsolateral

HG : hémisphère gauche

HD : hémisphère droit

BRIEF : Behavior Inventory of Executive Function

TDA : Trouble déficitaire de l'attention

TDAH : Trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Remerciements

J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur, Dr David Luck, pour la disponibilité et le support qu'il m'a offerts durant mes deux années de maîtrise. Je voudrais également le remercier d'avoir cru en moi, de m'avoir fait confiance et de m'avoir continuellement poussé à me dépasser. Il m'a permis d'apprendre, de grandir et de découvrir en moi des forces et des faiblesses qui m'étaient inconnues avant. Mais surtout, il m'a permis d'acquérir diverses connaissances et expertises, telles qu'en neuroimagerie, en méta-analyse et en rédaction d'articles scientifiques. J'aimerais ensuite remercier ma codirectrice, Dre Isabelle Soulières, de m'avoir fourni des conseils avisés, de m'avoir aussi bien accueillie dans son laboratoire et de m'avoir offert l'opportunité de travailler sur d'autres projets. Elle m'a également permis d'augmenter de manière considérable mes connaissances en autisme et en neuropsychologie.

J'aimerais aussi remercier ma collègue Stéphanie Grot, ancienne étudiante au laboratoire et maintenant assistante de recherche, pour son soutien, son écoute, ses conseils judicieux et les formations qu'elle m'a offertes. J'aimerais également remercier les autres étudiants du laboratoire que j'ai côtoyés lors de mes années de maîtrise : Véronique Thérien, Andras Tikasz, Simon Morand-Beaulieu, et plus récemment Virginie Petel. Je voudrais les remercier pour les moments d'échanges très enrichissants et divertissants, leur écoute, leurs conseils, leur solidarité et leur support. Pour terminer, j'aimerais remercier mon conjoint, mes parents et mes amies qui m'ont énormément soutenue et encouragée pendant ces deux années.

Chapitre 1 – Introduction

1. L'autisme

1.1 Historique et évolution du trouble

Le concept d'autisme date d'environ un demi-siècle. Léo Kanner est considéré comme étant le père de l'expression « autisme infantile précoce » (plus tard appelé autisme de Kanner), ayant décrit en 1943 certaines caractéristiques communes chez 11 jeunes enfants qu'il avait évalués. Ce dernier avait observé chez eux, dès les premières années de leur vie, ce qu'il appelait un « isolement social » et un « besoin d'immuabilité ». En effet, ces enfants étaient indifférents aux autres et avaient tendance à s'isoler. Ils étaient très attachés à leur routine, avaient de la difficulté à changer leurs habitudes, toléraient difficilement le changement, et avaient un répertoire d'activités restreint. En outre, leur langage était particulier et perturbé, et peu utilisé à des fins de communication avec les autres. (Barthélémy, 2012) Parallèlement, en 1944, le Dr Hans Asperger a décrit un syndrome qu'il appela « psychopathie autistique » (plus tard dénommé syndrome d'Asperger), basé sur ses observations de quelques jeunes hommes. Ce dernier avait décrit des individus ayant un développement intellectuel égal ou parfois supérieur à la normale, des capacités langagières dans la norme (contrairement à Kanner), avec même un développement langagier précoce chez plusieurs d'entre eux. (Georgieff, 2008) De manière surprenante, tel qu'observé par Kanner, ces individus avaient de la difficulté à interagir avec les autres, à établir des relations, à partager leurs émotions et à s'adapter socialement (Barthélémy, 2012).

Le terme autisme, utilisé par Kanner et Asperger, avait été emprunté à Emil Kraepelin et Eugen Bleuler qui l'avaient utilisé bien avant pour décrire « l'évasion de la réalité » et « un repli sur soi » rencontrés chez les schizophrènes (Barthélémy, 2012). Par conséquent, en raison de l'utilisation de ce terme en référence aux individus schizophrènes, l'autisme s'est retrouvé pendant très longtemps dans le chapitre des « psychoses de l'enfant » (Mahler, 1952). Ce n'est qu'à partir des années 1980 que l'on

commença à diagnostiquer de manière formelle l'autisme, et à partir de ces mêmes années que le concept d'autisme vit une évolution spectaculaire. Précédemment, la seule référence aux troubles envahissants du développement (TED) était « l'autisme infantile ». Plus tard, en 1993, une constellation diversifiée de troubles apparentés était décrite : on parlait de l'autisme infantile, de l'autisme atypique, du syndrome de Rett, du syndrome d'Asperger, des troubles hyperactifs avec retard mental et stéréotypies, etc. (Barthélémy, 2012).

1.2 Description du trouble, diagnostic et prévalence

Récemment, les catégories diagnostic (DSM-III et IV) incluant la classe des TED ont laissé place au « Spectre autistique » regroupant un ensemble de symptômes, ainsi que des spécificateurs de la sévérité (APA, 2013). Le trouble du spectre autistique (TSA) regroupe un ensemble de conditions neurodéveloppementales caractérisées principalement par une altération dans les interactions sociales et la communication (critère A), ainsi que par la présence de comportements stéréotypiques et répétitifs (critère B). Les déficits dans les interactions et la communication sociale persistent dans le temps et sont omniprésents dans plusieurs contextes; leurs manifestations dépendent toutefois de l'âge et des habiletés intellectuelles et langagières de la personne. Les déficits langagiers sont rencontrés très fréquemment et ceux-ci peuvent s'étendre de l'absence complète de langage dans les premières années, à une mauvaise compréhension de celui-ci, ou à un langage littéraire ou trop formel. Par exemple, une prévalence de 89,7% de retards langagiers, de 75,4% de déficits dans la communication avec autrui et de 66,5% de langage répétitif ont été rapportés dans un échantillon de 295 enfants TSA âgés de 8 ans (Nicholas et al., 2008). Pour les individus ne présentant pas de tels déficits, une atteinte dans l'utilisation de la communication à des fins d'interactions sociales demeure toutefois présente. Ces difficultés peuvent notamment s'illustrer par des déficits dans la réciprocité émotionnelle et sociale, dans l'utilisation de comportements de communication à des fins d'interaction et dans le développement, le maintien et la compréhension des relations (APA, 2013). La présence de comportements et d'intérêts fixes et restreints, ainsi que de comportements répétitifs, constitue également un élément

clé du TSA. Par exemple, les intérêts des enfants TSA peuvent être similaires à ceux des enfants neurotypiques (NT) (tel qu'envers les dessins animés ou envers les trains) ou être plus inhabituels (tel qu'envers les machines à laver ou envers les lettres) (Spiker, Lin, Van Dyke, & Wood, 2012). Les objets d'intérêts varient grandement d'un enfant TSA à l'autre (Klin, Danovitch, Merz, & Volkmar, 2007; Turner, 1997). Parmi les comportements répétitifs, les enfants TSA peuvent par exemple aimer aligner des jouets ou faire tourner des jouets de manière répétitive, répéter des phrases et ou des mots entendus (APA, 2013). Les intérêts restreints et les comportements répétitifs des TSA varient considérablement d'une personne à l'autre, ainsi qu'au cours du développement. Ces intérêts et comportements tendent à être anormaux dans leur intensité ou ce sur quoi ils se concentrent. Les symptômes sont visibles dès la petite enfance (avant trois ans) (critères C) et portent une atteinte importante au fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres sphères importantes de la vie de la personne (critère D). (APA, 2013)

Dans l'ancienne version du DSM-5 (APA, 2000), on retrouvait cinq troubles distincts dans la classe des TED, soit le trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le trouble envahissant du développement non spécifié, le syndrome de Rett et le trouble désintégratif de l'enfance. Or, cette classe de troubles, à l'exception du syndrome de Rett qui a été exclus, a été remplacée, avec la récente publication du DSM-5, par le TSA. Pour recevoir le diagnostic du TSA, les critères présentés ci-haut (critères A à D) doivent être satisfaits. Toutefois, d'autres aspects doivent également être évalués et ajoutés au diagnostic comme spécificateurs. Plus précisément, la sévérité des difficultés dans la communication sociale, ainsi que les comportements stéréotypés et répétitifs doivent être indiqués. La présence d'une déficience intellectuelle et d'un retard de langage doit également être spécifiée. Avec cette nouvelle classification, aucune distinction n'est effectuée entre les anciens troubles (par exemple entre le trouble autistique et le syndrome d'Asperger) ; celle-ci laisse place à une seule classe diagnostique, en tant que spectre. La présentation du TSA varie en sévérité, et également en fonction du développement de la personne et de son âge (APA, 2013).

Plusieurs outils, détenant d'excellentes propriétés psychométriques, existent pour déceler la présence d'un TSA chez un individu, dans un objectif de recherche ou de diagnostic (Lord et al., 2000; Lord, Rutter, & Le Couteur, 1994). Les deux mesures standards utilisées le plus fréquemment sont l'Autism Diagnostic Interview (ADI) et l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS). (Gerlai & Gerlai, 2003) Elles consistent en des évaluations semi-structurées permettant d'examiner les comportements en lien avec les trois grands domaines de symptômes (réciprocité sociale, communication et comportements restreints ou répétitifs) retrouvés chez les autistes (Gerlai & Gerlai, 2003). La première mesure, de type entrevue, permet aux personnes prenant soin de l'enfant de décrire, dans leurs mots, les comportements habituels de l'enfant. La personne faisant passer l'entrevue indique pour chaque échelle si le comportement est présent et absent, et cote son intensité. De plus, l'évaluateur doit spécifier si les manifestations sont caractéristiques de celles retrouvées dans le TSA (Lord et al., 1994). L'outil peut être utilisé avec les enfants âgés de dix-huit mois et plus, ainsi qu'avec les adultes (Lord et al., 1994). La deuxième mesure, quant à elle, est composée de quatre modules, dans lesquels des activités structurées et des interactions moins structurées sont prévues, en fonction de l'âge et du développement de l'enfant, afin d'observer les comportements sociaux, de communication, de jeu, etc. Cet outil rend possible l'évaluation de comportements spontanés, dans un contexte standardisé. Un seul module est administré (durant environ 30 minutes) et sélectionné en fonction du niveau de langage de l'individu (Lord et al., 1994).

Il a été possible d'observer, à travers les années, une augmentation importante du nombre de diagnostics liés au TSA (Williams, Higgins, & Brayne, 2006; Zablotsky, Black, Maenner, Schieve, & Blumberg, 2015). Plusieurs changements pourraient permettre d'expliquer cette augmentation : un changement dans les critères diagnostiques, dans les outils disponibles pour le diagnostic, ainsi que dans la formation des professionnels de la santé, dans l'augmentation de la sensibilisation des éducateurs et dans la disponibilité d'équipes spécialisées pour le diagnostic. (Williams, Higgins, et al., 2006) Toutefois, il n'y a pas de consensus dans la littérature quant à la prévalence du TSA dans la population générale, puisque celle-ci varie énormément d'une étude à l'autre (Williams, Higgins, et

al., 2006). Alors que celle-ci est normalement estimée à environ 1% (APA, 2013), certaines études ont rapporté une prévalence tournant davantage autour de 2% pour le TSA (Centers for diseases control and prevention, 2016; Williams, Higgins, et al., 2006) et autour de 0,71% pour l'autisme uniquement (Williams, Higgins, et al., 2006). Une étude menée par Williams, Higgins, et al. (2006) a permis de démontrer que les critères utilisés pour établir le diagnostic constituent la variable la plus fortement associée à la prévalence de l'autisme et du TSA. Dans cette étude, la région était également un facteur explicatif, avec une prévalence plus importante dans les zones urbaines que rurales (53% de la variance expliquée). Pour l'autisme, l'utilisation des critères de la 10^e version de la Classification internationale des maladies (ICD-10) et du DSM-IV menaient à une estimation de la prévalence trois fois plus élevée que l'utilisation d'autres critères diagnostics, alors que pour le TSA, leur utilisation menait à une estimation deux fois plus élevée. La décennie de publication des études (par exemple entre les années 1960 et 1970, entre les années 1970 et 1980, etc.) et de la région (prévalence plus importante au Japon qu'en Amérique du Nord) étaient les variables expliquant le mieux la variance en lien avec la prévalence du trouble autistique. Finalement, l'âge de l'enfant évalué expliquait la moitié de la prévalence pour le TSA. (Williams, Higgins, et al., 2006)

1.3 Comorbidités

Bien qu'il soit généralement accepté que la présence de comorbidités dans le TSA soit un phénomène fréquent, peu de données existent chez les adultes TSA ne présentant pas de déficience intellectuelle (DI). En effet, il est normalement présumé que la cooccurrence entre le TSA et la DI soit assez courante (elle s'estime entre 35% et 45%) (Centers for diseases control and prevention, 2016). La majorité des études s'étant penchées sur l'évaluation des comorbidités rencontrées dans le TSA ont été menées auprès d'individus ayant également une DI. Toutefois, des études récentes portent à croire que les individus TSA sont sensibles au choix de tests utilisés pour évaluer le fonctionnement intellectuel (Courchesne, Meilleur, Poulin-Lord, Dawson, & Soulieres, 2015; Nader, Jelenic, & Soulieres, 2015), contrairement aux individus NT (Nader et al., 2015). En effet, des écarts ont souvent été observés entre les scores obtenus aux

différentes échelles pour les personnes TSA, alors que ce n'est pas le cas pour la population NT (Nader et al., 2015). Par exemple, l'étude de Nader, Jelenic, and Soulieres (2015), ayant inclus trois groupes de 51 individus autistes, 15 individus Asperger et 42 individus NT, a révélé un écart, chez 64% du groupe d'autistes, entre les scores de QI de performance et de QI verbal obtenus au WISC-III, avec des scores significativement plus élevés pour les premiers. Aucune différence n'a été relatée entre ces deux index pour le groupe de participants NT. Aussi, une étude ayant été menée auprès de 38 participants autistes et 24 participants NT, a démontré que les autistes obtiennent en moyenne 30 points de percentiles, voir même parfois 70 points de percentiles de plus au test des matrices de Raven, qu'à l'échelle d'intelligence pour enfants de Wechsler (WISC) (Dawson, Soulieres, Gernsbacher, & Mottron, 2007). Tel que mentionné plus tôt, des difficultés langagières sont souvent retrouvées dans le TSA. L'utilisation de tests n'incluant pas de composante verbale pourrait constituer un moyen d'avoir davantage accès au potentiel intellectuel des individus TSA (Courchesne, Meilleur, Poulin-Lord, Dawson, & Soulieres, 2015). Cela indique donc l'importance de modérer les statistiques de prévalence de DI chez les personnes TSA, puisqu'elles sont possiblement à risque de voir leur potentiel intellectuel sous-estimé, selon les tests ou les échelles administrées. Cette question pose également un problème dans l'interprétation de la prévalence de comorbidité dans cette population ; tel qu'indiqué précédemment, la majorité des études ayant été menées sur ce sujet ont inclus des personnes TSA ayant également une DI. Cela biaise les résultats puisque les personnes TSA avec et sans DI diffèrent quant à leurs symptômes et comorbidités (Matson, Dempsey, & Fodstad, 2009). Donc, la prévalence de comorbidités dans la population TSA sans DI risque de ne pas totalement être représentative.

Parmi les études menées chez les sujets TSA sans DI, l'étude de Lugnegard, Hallerback, et Gillberg (2011), effectuée auprès de 54 individus Asperger, a démontré que 70% d'entre eux avaient vécu au moins un épisode de dépression majeure au cours de leur vie, alors que 50% souffraient d'un trouble dépressif et 56% d'un trouble anxieux. À titre comparatif, en 2002, 5,5% de la population normale canadienne souffrait d'une trouble de dépression majeure et 5,8% de cette population souffrait d'un trouble anxieux (Fleury

& Grenier, 2012). Une autre étude (Hofvander et al., 2009), ayant étudié la présence de comorbidités chez trois groupes d'autistes (N = 5), d'Asperger (N = 67) et ayant un trouble envahissant du développement non spécifié (PDD-NS) (N = 50), a démontré que 43% des individus de ces trois groupes combinés avaient un diagnostic de déficit d'attention avec ou sans hyperactivité. De plus, 14% de ces individus étaient dyslexiques, 53% avaient un diagnostic de trouble de l'humeur et 50% un trouble anxieux. Finalement Morgan (2003), ayant recueilli des données à l'aide des dossiers médicaux de 164 autistes, a démontré que 35% d'entre eux avaient un autre diagnostic, dont 20% qui souffraient de dépression. De plus, dans cette étude, 11% des autistes avaient un diagnostic de bipolarité, 34% d'épilepsie et 5% de schizophrénie. Les problèmes de comportements (Matson, Rieske, & Williams, 2013) et des conditions physiques, telles de l'épilepsie et les problèmes de sommeil sont également souvent rencontrés dans la population autistique (APA, 2013).

1.4 Impacts pour les familles et la société

L'autisme est une condition nécessitant une adaptation importante de la part des familles, le recours à des interventions diverses et à des services spécialisés, et à bien des ressources pour les familles et la société. L'étude de Kogan et al. (2008) a démontré qu'aux États-Unis, parmi les enfants ayant des besoins de santé spéciaux, 535 000 enfants présentent un TSA. Ces enfants sont, comparativement aux autres enfants ayant des besoins de santé spéciaux, plus susceptibles d'avoir des difficultés d'accès aux interventions, de recevoir ces interventions tardivement et d'avoir des besoins non comblés. Les familles d'enfants TSA sont, de manière générale, moins satisfaites des interventions reçues que les autres familles d'enfants ayant des besoins spéciaux. Ces familles rapportent avoir de la difficulté à obtenir des références de spécialistes et recevoir moins de support et soulèvent qu'il y a des problèmes dans la coordination des interventions dans le système de santé. De plus, les interventions nécessaires pour ces enfants amènent des dépenses importantes pour les familles, ce qui provoque chez plusieurs d'entre-elles des difficultés financières, les amenant souvent à avoir besoin d'un revenu supplémentaire. Finalement, plus de la moitié de ces familles consacrent au moins

dix heures par semaine à coordonner les interventions et services spécialisés de leurs enfants et ont été amenées à diminuer leurs heures de travail pour ce faire. (Kogan et al., 2008)

Au niveau financier, aux États-Unis et au Royaume-Uni, les dépenses pour soutenir un enfant TSA s'élèvent à 1,4 million (Buescher, Cidav, Knapp, & Mandell, 2014). La majeure partie de ces frais, pour les enfants, provient des services d'éducation spécialisés, ainsi que de la diminution du revenu parental. Pour les adultes, elle provient davantage des soins résidentiels ou du besoin d'accommodations, ainsi que de la diminution de la productivité personnelle (Buescher et al., 2014). Au niveau psychologique, l'étude de Higgins, Bailey, et Pearce (2005) a démontré que le fait d'avoir un enfant TSA ajoute un stress important à la famille. Parmi les 53 parents sondés dans cette étude, 41% ont rapporté vivre un haut niveau de stress physique, émotionnel, financier ou marital. En outre, parmi 25% de ces familles, ce stress était perçu comme affectant négativement la vie familiale. Bref, ces chiffres illustrent l'importance que doit occuper le TSA dans la recherche et dans les programmes de prévention et d'intervention de santé publique, puisque cette condition affecte ces individus et leur famille de manière considérable, à divers niveaux.

De nombreuses études en neurosciences et en neuropsychologie ont été menées dans les dernières années afin de caractériser et de mieux comprendre le fonctionnement cognitif des personnes TSA. Outre la présence de difficultés sur le plan de la communication et des interactions sociales, ainsi que la présence de comportements stéréotypés et répétitifs, des difficultés spécifiques d'apprentissage et des difficultés sur le plan du fonctionnement exécutif sont également souvent retrouvées chez les individus TSA (Dawson et al., 2002; Geurts, Verté, Oosterlan, Roeyers, & Sergeant, 2004). Ces difficultés occupent une place centrale aujourd'hui dans les études en autisme, mais elles ne sont toujours pas considérées dans les critères et les marqueurs diagnostiques. Il est primordial de mieux comprendre le fonctionnement cognitif et cérébral de ces individus, ainsi que l'étendue des déficits, afin d'être en mesure de développer des thérapies et des méthodes éducatives

adaptées à ces personnes. Le fonctionnement cognitif et cérébral des individus TSA sera décrit dans la prochaine section de ce chapitre.

2. Profil neurocognitif associé à l'autisme

2.1 Principales théories cognitives dans l'autisme

Les personnes TSA présentent généralement un profil cognitif et intellectuel atypique, avec différentes forces (par exemple leurs capacités perceptives et visuospatiales) et faiblesses (par exemple en cognition sociale, en communication, etc.) (Pellicano, Maybery, Durkin, & Maley, 2006). Plusieurs théories ont été développées dans l'objectif d'établir un lien entre le profil cognitif et les caractéristiques comportementales des autistes, bien qu'aucune d'entre elles ne permette d'expliquer le portrait cognitif complet du TSA (Pellicano et al., 2006). Parmi celles-ci, nous aborderons la théorie de la sous-connectivité corticale, la théorie de la faible cohérence centrale, l'hypothèse d'un déficit au niveau de la théorie de l'esprit et la théorie du dysfonctionnement exécutif.

La théorie de la sous-connectivité corticale

Just, Keller, Malave, Kana, et Varma (2012) ont fait la proposition d'une théorie de la sous-connectivité corticale (Cortical underconnectivity theory), expliquant certaines connexions et activations aberrantes rapportées dans plusieurs études menées en autisme. Selon cette théorie, les individus TSA présenteraient une connectivité anatomique et fonctionnelle anormalement diminuées entre les régions frontales et pariétales. Cela ferait en sorte que la communication et le flux d'informations entre ces régions serait moins efficace et résulterait en des performances inférieures aux tâches dont la réussite dépend principalement de la contribution du lobe frontal. En fait, lorsque des tâches nécessitant l'implication des régions frontales sont effectuées, il y aurait une dépendance accrue des régions postérieures, de sorte qu'il y ait une plus grande contribution de ces régions. Cette modulation est efficace dans une certaine mesure, mais des difficultés dans les tâches apparaîtraient lorsque celles-ci sont trop complexes et que s'appuyer sur un fonctionnement postérieur ne soit plus efficace et suffisant. (Just et al., 2012) Cette idée

corrobore les résultats d'études suggérant une augmentation des déficits en mémoire de travail (MdT) en fonction de l'augmentation de la complexité de la tâche (Landa & Goldberg, 2005; McGonigle-Chalmers, Bodner, Fox-Pitt, & Nicholson, 2008; Minshew & Goldstein, 2001; Minshew, Goldstein, & Siegel, 1995; Vogan, Morgan, Lee, Powell, & Smith, 2014). Finalement, cette théorie concorde avec les résultats d'études en neuroimagerie ayant rapporté une connectivité perturbée dans le TSA lorsque des tâches de mémoire de travail (Koshino, Carpenter, Minshew, Cherkassky, & Keller, 2005; Koshino et al., 2008), de fonctionnement exécutif (Just, Cherkassky, Keller, Kana, & Minshew, 2006), de traitement d'informations sociales (Kana, Keller, Cherkassky, Minshew, & Just, 2009; Koshino et al., 2008; Schipul, Williams, Keller, Minshew, & Just, 2012) et de traitement d'informations visuelles et spatiales (Damarla et al., 2010) étaient effectuées. Ce modèle comprend toutefois des limites, notamment le fait qu'il ait été développé sur la base d'études ayant utilisé des tâches impliquant toutes le lobe frontal, ce qui diminue la capacité à généraliser les résultats à d'autres types de tâches. Des études devraient également être menées avec des tâches de toutes sortes, comme des tâches de motricité simple ou non visuelles par exemple. (Just et al., 2012) Aussi, les études menées sur le sujet ont été effectuées auprès de participants TSA de haut niveau uniquement, ce qui diminue encore une fois la capacité à généraliser et à appliquer ce modèle à l'ensemble de la population TSA (Just et al., 2012). Finalement, la sous-connectivité corticale n'est pas unique au TSA, elle a également été démontrée chez des individus ayant un retard de langage (Herbert et al., 2004) ou une dyslexie (Deutsch et al., 2005) par exemple.

La théorie de la faible cohérence centrale

La théorie de la faible cohérence centrale, proposée par Frith (1989), réfère à un style de traitement de l'information et permet d'expliquer certaines forces et faiblesses présentes dans le TSA (Hill, 2004b). Selon cette théorie, les personnes autistes tendent naturellement à prioriser le traitement des caractéristiques locales de stimuli, morceau par morceau, et auraient de la difficulté à intégrer ces caractéristiques afin de créer une représentation cohérente. L'habileté à retirer une signification globale serait atteinte (Frith & Happe, 1994) et les autistes retiendraient mieux les parties, les caractéristiques et

les petits détails de stimuli, qui passent souvent inaperçus chez les NT (Happe & Booth, 2008). Au contraire, les personnes NT sont naturellement portées à favoriser la cohérence et tendent à traiter les stimuli comme un tout (Gestalt) (Pellicano et al., 2006), ce qui permet de donner un sens aux informations, en créant une représentation plus large, grâce au contexte (Valeri & Speranza, 2009). Les individus TSA présenteraient cet attrait pour la cohérence dans une moindre mesure que les individus NT (Pellicano et al., 2006). Finalement, ce modèle, tel que décrit initialement, postulait que ce style cognitif influençait les capacités perceptives, langagières et sociales (Valeri & Speranza, 2009).

Trois principales modifications au modèle de Frith (1989) ont récemment été suggérées par Happe et Frith (2006). D'abord, les difficultés à créer des représentations cohérentes (faible cohérence) seraient indépendantes des autres déficits en interaction sociale et n'en constitueraient pas une cause (contrairement à ce qui avait été proposé); elles ne les expliqueraient pas, mais les accompagneraient plutôt. Ensuite, le traitement des éléments locaux, au détriment des éléments globaux, représenterait un biais de traitement, pouvant être modulé et surpassé, plutôt qu'un déficit. Finalement, le traitement diminué des éléments globaux serait le résultat du traitement local supérieur. (Happe & Frith, 2006) Ce style de traitement de l'information se reflète notamment par des performances supérieures dans des tâches ou dans des paradigmes expérimentaux désavantageant normalement les individus NT, tels que pour le test des figures emboîtées par exemple, ou pour lesquels un traitement de caractéristiques spécifiques est nécessaire. Le test des figures emboîtées évalue l'indépendance des champs. Celle-ci réfère à un style de traitement de l'information caractérisé par la tendance à voir des informations dans leur champ de vision, de manière séparée, et distincte de leur contexte. (Happe & Frith, 2006) La proposition selon laquelle les autistes présentent un traitement local supérieur, centré sur les détails, semble faire l'unanimité dans la littérature, mais l'idée selon laquelle les individus TSA auraient plus de difficulté dans le traitement global fait l'objet de résultats qui varient dans la littérature (voir Happe & Frith, 2006 pour une revue approfondie sur plus de 50 articles). En fait, il est maintenant davantage reconnu que les personnes TSA sont capables de traiter les informations globales, lorsque cela leur est explicitement demandé (Happe & Frith, 2006). La plus grande force de ce modèle réside dans le fait

qu'il permet de prédire certaines caractéristiques et habiletés particulières propres aux autistes (par exemple les pics de performance au test des Blocs) (Valeri & Speranza, 2009). Il importe toutefois de souligner que la théorie de la Faible cohérence centrale comporte également certaines limites. La limite la plus importante de ce modèle est qu'il n'a aucune base cognitive et neuronale; il n'existe en fait pas de processus cognitif, région cérébrale ni réseau neuronal connu dédié à la cohérence centrale. Il reste donc encore beaucoup à déterminer et à étudier sur les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant ce style de traitement de l'information (Happe & Frith, 2006). De plus, il est possible que les performances de participants dans des études ayant testé cette théorie aient été contaminées par l'implication conjointe de certaines fonctions exécutives. En effet, il se peut que les fonctions exécutives englobent également le traitement de l'information de manière contextuelle (permettant la cohérence), puisqu'elles représentent un ensemble de fonctions cognitives de haut niveau. Donc, les résultats de certaines études ayant révélé des difficultés en traitement global ont peut-être pu avoir été affectés par la présence de difficultés exécutives chez les participants. (Happe et al., 2006; Happe & Frith, 2006) Finalement, encore peu d'études ont évalué le traitement local et global de manière indépendante et ont permis de réellement connaître leur contribution individuelle. En effet, plusieurs études sur le sujet ont utilisé des tâches qui ne permettaient pas de dissocier les deux et cela peut avoir mené à une interprétation erronée de certains résultats. (Happe et al., 2006)

Théorie du déficit en théorie de l'esprit

Vers le début des années 1980, plusieurs chercheurs ont commencé à étudier les processus cognitifs impliqués dans le traitement des informations sociales chez les personnes TSA. De manière générale, ces dernières présentent des anomalies dans la conduite sociale et dans la communication, engendrant des difficultés dans la compréhension sociale. Ces difficultés ont amené les chercheurs à étudier plus spécifiquement les capacités de mentalisation en autisme, ayant mené ultérieurement au développement de la théorie du déficit en théorie de l'esprit. (Valeri & Speranza, 2009) La théorie de l'esprit réfère à l'habileté à identifier, attribuer et manipuler les états mentaux des autres, ainsi que les siens (tels que les émotions, croyances, désirs,

intentions, etc.) (Baron-Cohen, 1995; Hill, 2004a). Cette habileté est nécessaire aux interactions sociales et permet la compréhension et la prédiction des comportements des autres (Yirmiya, Erel, Shaked, & Solomonica-Levi, 1998). La théorie du déficit en théorie de l'esprit propose la présence d'un retard ou d'un déficit en théorie de l'esprit (Baron-Cohen, 1995) chez les personnes TSA, et donc une difficulté à comprendre les états mentaux (Yirmiya et al., 1998). Le déficit en théorie de l'esprit est souvent présent dans le TSA et correspond même à une caractéristique importante de l'autisme (Baron-Cohen, 1995). Ces déficits ont été démontrés dans de nombreuses études (voir Baron-Cohen, 1995 pour une revue de la littérature; Valeri & Speranza, 2009; voir Yirmiya et al., 1998 pour une méta-analyse). Par exemple, des anomalies ont été démontrées chez les TSA lorsqu'ils effectuent des tâches de "Fausses croyances", de compétences sociocognitives simples telles que les tâches de "Vraies croyances", et évaluant les "intentions" et les "désirs". De plus, même les autistes ayant de très bonnes habiletés intellectuelles ont démontré avoir de la difficulté dans les tâches plus complexes de théorie de l'esprit. (Valeri & Speranza, 2009). En outre, la méta-analyse effectuée par Yirmiya et al. (1998) a révélé des performances moindres pour les TSA, comparativement aux individus NT, dans presque toutes les tâches évaluant la théorie de l'esprit. Cette différence de performances devenait également plus prononcée avec l'âge. Bien que la théorie du déficit en théorie de l'esprit explique bien certaines caractéristiques des individus TSA, tel que les difficultés dans les interactions sociales par exemple, elle comporte certaines limites. Premièrement, les difficultés en théorie de l'esprit ne sont pas spécifiques au TSA; des études suggèrent qu'elles sont présentes dans d'autres populations cliniques aussi (Yirmiya et al., 1998), comme dans la schizophrénie (voir Spring, Schothorst, Vos, Hox, & Engeland, 2007 pour une méta-analyse) et le trouble bipolaire (voir Brune & Brune-Cohrs, 2006 pour une revue de la littérature) par exemple. Deuxièmement, il a été démontré que certains facteurs importants viennent modérer les difficultés en théorie de l'esprit, notamment la présence d'un retard mental, l'âge, les capacités verbales, etc. (Yirmiya et al., 1998). Ces facteurs ne sont toutefois pas pris en considération dans le présent modèle, mais ils devraient être spécifiés afin d'être en mesure d'interpréter avec nuance la théorie et de mieux généraliser ce qui est proposé.

Les théories de l'empathisation-systématisation et du cerveau mâle extrême

La théorie de l'empathisation-systématisation stipule que les difficultés sociales et en communication retrouvées dans la population TSA prennent leur origine dans les déficits d'empathie et les capacités particulières en systématisation. En effet, plusieurs études ont relevé que les individus TSA ont une habileté diminuée à éprouver et à démontrer de l'empathie, avec des capacités se situant dans la normale ou même supérieures à celle-ci en systématisation. (Baron-Cohen, 2002) L'empathisation est la faculté à identifier les émotions et les pensées d'autrui, et d'y répondre de manière appropriée. Cela représente en fait la capacité à se soucier du vécu des autres, et nécessite d'avoir des capacités en théorie de l'esprit et en mentalisation. La systématisation est l'aptitude à analyser les variables d'un système (toute chose incluant un "input", une opération et un "output"), d'en tirer les règles et les régularités. Cela permet de prédire le fonctionnement d'un système et d'y exercer un contrôle. (Baron-Cohen, 2002) Selon Baron-Cohen (2002), il est possible de classer les personnes selon leur capacité d'empathisation et de systématisation. Par exemple, de manière générale, les femmes auraient des capacités supérieures d'empathisation que de systématisation. À l'inverse, les hommes auraient des habiletés de systématisation supérieures à celle d'empathisation. Certaines personnes sont davantage de type balancé, avec des capacités similaires d'empathisation et de systématisation. Il y a également ce que l'auteur nomme le cerveau féminin extrême, correspondant aux personnes ayant des habiletés d'empathisation hyperdéveloppées et des habiletés de systématisation hypodéveloppée, et ce qu'il nomme le cerveau mâle extrême, représentant les individus ayant des aptitudes de systématisation hyperdéveloppées, mais des aptitudes d'empathisation hypodéveloppées. Ce dernier type, selon Baron-Cohen (2002; 2009), correspond au fonctionnement des individus TSA. Cette idée avait pour la première fois été avancée par Hans Asperger, ayant suggéré que l'autisme était une variante extrême de l'intelligence masculine (Asperger, 1994), et a été reprise par Baron-Cohen avec sa théorie du cerveau mâle extrême de l'autisme (Baron-Cohen, 2002). Cette dernière est supportée par certaines évidences; d'abord, les individus Asperger ou autistes de haut niveau obtiennent des scores plus faibles que les personnes NT au questionnaire du Quotient de l'empathie (Auyeung et al., 2009; Baron-Cohen, 2002; Baron-Cohen, Richler, Bisarya, Gurunathan, & Wheelwright, 2003; Baron-Cohen

& Wheelwright, 2004; Wheelwright et al., 2006) au test du faux pas (test de sensibilité sociale) (Baron-Cohen, O'Riordan, Stone, Jones, & Plaisted, 1999; Zalla, Sav, Stopin, Ahade, & Leboyer, 2009) et au questionnaire des amitiés (Baron-Cohen, 2002). Ensuite, les personnes TSA tendent à porter une attention accrue aux détails (Jolliffe & Baron-Cohen, 2001; Mottron, Burack, Iarocci, Belleville, & Enns, 2003; Shah & Frith, 1983; Shah & Frith, 1993) et à préférer les informations factuelles, structurées et basées sur les règles (Baron-Cohen, 2002). Ils obtiennent également de meilleurs résultats à des tests de physique intuitive que les sujets NT (Baron-Cohen, 2001), aiment généralement collectionner des objets ou organiser des items (Baron-Cohen, 2002), sont attirés par les choses prévisibles régies par des règles (Baron-Cohen et al., 1999) et obtiennent des résultats plus élevés que les individus NT au test de quotient de systématisation (Auyeung et al., 2009; Baron-Cohen, 2002; Baron-Cohen et al., 2003; Wheelwright et al., 2006). Il est à noter que la théorie du cerveau mâle extrême concorde avec ce qui est proposé par la théorie du déficit en théorie de l'esprit, mais contredit la théorie de la faible cohérence centrale. Tel que mentionné précédemment, cette dernière prédit que la tendance accrue des individus TSA à porter attention aux détails les empêche de se former une représentation globale des informations. La théorie du cerveau mâle extrême voit plutôt cette tendance comme étant bénéfique et utile, puisqu'elle permet de comprendre les systèmes. (Baron-Cohen, 2009)

Parmi les forces de la théorie du cerveau mâle extrême (Baron-Cohen, 2002), nous retrouvons l'idée selon laquelle les déficits en empathisation sont à l'origine des difficultés sociales et en communication, ainsi que selon laquelle les forces en systématisation expliquent la présence d'intérêts restreints et de comportements répétitifs, ainsi que la résistance au changement. Elle permet de plus d'expliquer le ratio homme-femme retrouvé dans la population TSA. Le fait que ces caractéristiques permettent de distinguer la population des autres populations est aussi une force. Par exemple, certaines autres conditions s'accompagnent également de déficits d'empathisation, mais les individus TSA sont les seuls à la présenter conjointement avec des capacités supérieures en systématisation. Finalement, cette théorie suggère que le fait de mettre à profit leur force en systématisation pour apprendre aux TSA à devenir davantage empathiques

pourrait être bénéfique (Baron-Cohen, 2009). Toutefois, une limite majeure de cette théorie réside dans le fait qu'elle s'applique principalement aux individus Asperger ou autistes de haut niveau, et donc qu'elle soit difficilement généralisable à l'ensemble de la population TSA (Baron-Cohen, 2009). Il a de plus été démontré que les individus autistes sont capables d'empathie émotionnelle, mais ont des capacités d'empathie cognitive plus limitées (Baron-Cohen, 2011; Dziobek et al., 2008), suggérant que cette théorie devrait être nuancée.

Théorie du dysfonctionnement exécutif

La théorie du dysfonctionnement exécutif (Hughes, Russel, & Robbins, 1994) stipule que les aspects sociaux et non sociaux retrouvés dans le TSA sont sous-tendus par des déficits au niveau du fonctionnement exécutif. Parmi les pionniers de cette approche, nous retrouvons Damasio et Maurer (1978) ayant établi un lien entre les aspects cognitifs retrouvés dans l'autisme et ceux retrouvés chez des patients présentant une lésion au niveau frontal. Maintes études ont permis de confirmer la présence de difficultés exécutives dans la population TSA (voir Hill, 2004b; Pennington & Ozonoff, 1996 pour des revues approfondies et se référer à la section décrivant le fonctionnement exécutif dans le TSA), corroborant ce que propose cette théorie.

La théorie du dysfonctionnement exécutif constitue une explication théorique valide (Kenworthy et al., 2013; O'Hearn, Asato, Ordaz, & Luna, 2008), principalement quant à l'explication de la présence de comportements répétitifs et d'intérêts restreints (Valeri & Speranza, 2009). Toutefois, quelques limites de ce modèle doivent être soulevées. D'abord, il est assez ardu d'étudier chacune des fonctions exécutives de manière indépendante et isolée. En effet, les fonctions exécutives sont des fonctions complexes partageant certains processus neuronaux et cognitifs (Kleinhans, Akshoomoff, & Delis, 2005). De plus, les tâches évaluant ces fonctions ne sont pas totalement spécifiques et "pures", en ce sens que bien qu'elles puissent évaluer principalement une certaine fonction, elles évaluent également plusieurs autres habiletés cognitives de haut niveau (Collette, Hogge, Salmon, & Van der Linden, 2006; Kleinhans et al., 2005). Par conséquent, les performances des participants à certaines tâches peuvent être affectées

par d'autres fonctions impliquées également. Ensuite, la présence de difficultés exécutives n'est pas spécifique à l'autisme; de tels déficits ont également été démontrés dans d'autres troubles neurologiques, développementaux et psychopathologiques, tel que le TDA, la schizophrénie, le syndrome Gilles de la Tourette, trouble obsessionnel compulsif, etc. (Geurts et al., 2004; Ozonoff, 1997). De façon encore plus importante, les déficits au niveau des fonctions exécutives ne sont pas présents chez l'ensemble des individus TSA. Tous les autistes ne présentent pas nécessairement des difficultés à ce niveau et certaines études ont rapporté des performances similaires entre les personnes NT et TSA (Valeri & Speranza, 2009 et voir la section suivante pour une description de chaque fonction). Toutefois, le fonctionnement exécutif est central à la cognition humaine (Baddeley, 1992, 2003) et son étude dans le TSA est essentielle afin de mieux comprendre le fonctionnement cognitif et neuropsychologique de ces individus.

2.2 Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives regroupent un ensemble de fonctions cognitives de haut niveau, impliquées dans toute action orientée vers un but et dans la régulation des processus cognitifs de bas niveau (comme le traitement d'informations visuelles). Elles permettent un haut niveau d'organisation et l'exécution de pensées et comportements complexes, tels que la pensée abstraite, la génération d'hypothèses, la prise de décisions, la planification et l'organisation par exemple. (Alvarez & Emory, 2006; Collette et al., 2006) Elles ont pour principale fonction de faciliter l'adaptation face à de nouvelles situations ou à des situations complexes (Collette et al., 2006). Elles se développent durant l'enfance et l'adolescence et jouent un rôle crucial dans le fonctionnement cognitif, le contrôle émotionnel et des interactions sociales (Anderson, 2002). Le terme fonctions exécutives est également couramment utilisé afin de décrire des fonctions cognitives régies principalement par le fonctionnement du lobe frontal (Pellicano, 2012; Scott & Schoenberg, 2011; Stuss, 2011; Stuss & Alexander, 2000). Traditionnellement, celles-ci englobent les capacités de planification, de contrôle de l'inhibition, de fluence, de flexibilité cognitive et de mémoire de travail.

Le fonctionnement exécutif dans le TSA a fréquemment été étudié à travers les années, afin de déterminer les processus cognitifs intacts et atteints (Panerai, Tasca, Ferri, Genitori D'Arrigo, & Elia, 2014). Des difficultés au niveau du fonctionnement exécutif sont parmi les déficits cognitifs les plus souvent soulevés dans la littérature en autisme (Ozonoff, Pennington, & Silomon, 2006; Verte, Geurts, Roeyers, Oosterlaan, & Sergeant, 2006), mais les fonctions atteintes, ainsi que le niveau d'atteinte, ne font toujours pas l'unanimité dans la littérature (Hill, 2004b; Pellicano, 2012). Dans la prochaine sous-section, chaque fonction exécutive sera décrite et discutée selon la littérature en autisme.

Aperçu des principales fonctions exécutives dans l'autisme

La planification

La planification est une opération complexe impliquant l'organisation, la planification, la réévaluation constante et la mise à jour d'une séquence d'actions (Hill, 2004a). Elle nécessite d'être capable de concevoir le changement à partir de la situation présente, d'évaluer ce changement sous un angle objectif et en prenant en considération diverses alternatives, afin de prendre une décision et d'établir un plan, puis de le revoir en cours de route si nécessaire (Hill, 2004b). La planification s'évalue fréquemment à l'aide de la Tour de Hanoi ou la Tour de Londres, tâches dans lesquelles l'individu évalué doit déplacer des disques de diamètres différents positionnés sur trois tiges de bois, afin de recréer un modèle sélectionné par l'examineur. Pour ce faire, le moins de mouvements possible doivent être effectués et des règles doivent être respectées (par exemple déplacer un seul disque à la fois). (Hill, 2004a) Des déficits ont été rapportés dans la population autistique, dans plusieurs études ayant administré l'un de ces tests (Geurts et al., 2004; Ozonoff & Jensen, 1999; Ozonoff, Pennington, & Rogers, 1991; Panerai et al., 2014; Semrud-Clikeman, Walkowiak, Wilkinson, & Butcher, 2010), d'autres tests alternatifs (Booth, Charlton, Hughes, & Happe, 2003; Bramham et al., 2009; Hughes et al., 1994; Panerai et al., 2014) et le Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF) (Gioia, Isquith, Kenworthy, & Barton, 2002). Toutefois, quelques études ont plutôt rapporté des performances similaires à ces tests, en comparaison avec les personnes NT (Corbett, Constantine, Hendren, Rocke, & Ozonoff, 2009; Goldberg et al., 2005; Happe

et al., 2006). Dans l'étude d'Hughes et al. (1994), des déficits avaient été retrouvés uniquement dans les niveaux de la tâche les plus complexes et les performances étaient liées au quotient intellectuel (QI) verbal. Ces résultats laissent présager la présence de difficultés en planification, mais seulement lorsqu'une demande plus élevée est placée sur le fonctionnement exécutif. Toutefois, les difficultés trouvées pourraient davantage être liées aux déficits langagiers qu'à une difficulté en planification comme telle. Bien que les études comportementales en planification semblent indiquer la présence de difficultés dans ce domaine dans le TSA, des contradictions demeurent dans la littérature. Les résultats d'études en planification doivent être interprétés prudemment ; plusieurs tâches de planification, telle que les tests des Tours, sont complexes et impliquent plusieurs processus autres que la planification (Geurts et al., 2004), tel que l'inhibition d'un mouvement inefficace par exemple (Hill, 2004b).

Le contrôle de l'inhibition

Le contrôle de l'inhibition est une autre fonction exécutive ayant souvent été étudiée dans le TSA, mais les résultats présentés dans la littérature sont inconsistants (voir Hill, 2004b; Russo et al., 2007 pour des revues de la littérature). L'inhibition représente la capacité à maintenir une règle à l'esprit, à répondre en fonction de cette règle et à ne pas répondre en fonction d'une règle concurrente (Pellicano, 2012). Autrement dit, elle implique la suppression d'une information non importante ou qui interfère, ainsi que le contrôle des impulsions (Xiao et al., 2012). Le test du Go/No-go et le test de Stroop sont deux tests souvent utilisés pour évaluer cette fonction. Dans la première tâche, les participants doivent répondre uniquement lorsqu'une cible spécifique leur est présentée (correspondant à la condition Go) et doivent inhiber leur réponse comportementale lorsqu'un autre stimulus est présenté (correspondant à la condition No-go). (Hill, 2004b) Les résultats d'études ayant évalué les capacités d'inhibition dans le TSA varient de manière assez importante dans la littérature, selon les tests utilisés. Par exemple, des performances inférieures chez les individus TSA comparativement aux individus NT ont été rapportées pour la tâche du Go/No-go (Sinzig, Vinzelberg, Evers, & Lehmkuhl, 2014; Xiao et al., 2012), ainsi que d'autres tâches alternatives (Corbett et al., 2009). Dans l'étude de Xiao et al. (2012), les participants TSA ont commis significativement plus

d'erreurs de commission et ont présenté un temps de réponse plus long pour la condition No-go comparativement aux participants NT. Dans la tâche de Stroop, les participants doivent lire le plus rapidement possible des mots représentant des couleurs, mais écrits de différentes couleurs. Les couleurs peuvent être congruentes (par exemple le mot bleu est écrit en bleu) ou non congruentes (par exemple le mot bleu est écrit en vert) avec la signification des mots. (Hill, 2004b) Des performances semblables à ce test entre les personnes TSA et NT ont souvent été rapportées (Bryson, 1983; Eskes, Bryson, & McCormick, 1990; Goldberg et al., 2005; Ozonoff & Jensen, 1999; Xiao et al., 2012; Yang, Zhou, Yao, Su, & McWhinnie, 2009), ainsi que lorsque d'autres tests ont été utilisés (Semrud-Clikeman et al., 2010).

La fluence

La fluence permet de générer de nouvelles idées, ainsi que des comportements de manière spontanée (Hill, 2004b). Selon Turner (1997), les difficultés en fluence sous-tendent la tendance des autistes à manquer de spontanéité et d'initiatives. Elles seraient en outre liées à la réticence au changement et à la forte présence de comportements répétitifs. Encore peu d'études ont examiné spécifiquement cette fonction dans l'autisme, en comparaison avec des individus NT ne présentant pas de difficultés d'apprentissage ou de retard développemental. Dans quelques études, les autistes ont présenté de moindres performances que les personnes NT aux tests de fluence de lettres (Geurts et al., 2004; Rumsey & Hamburger, 1988), de fluence phonétique (Turner, 1999), de fluence catégorielle (Geurts et al., 2004; Minshew, Goldstein, Muenz, & Payton, 1992; Panerai et al., 2014) et de fluence idéationnelle (Turner, 1999). Toutefois, d'autres études ont rapporté des résultats contraires, avec des performances similaires entre les groupes aux tests de fluence catégorielle (Corbett et al., 2009; Kenworthy et al., 2013), ainsi qu'au test de fluence de lettres (Kenworthy et al., 2013; Minshew et al., 1995).

La flexibilité cognitive

La capacité à réagir de manière efficace aux stimuli environnementaux, en alternant entre les différents stimuli à traiter et en utilisant différentes opérations cognitives, relève de la flexibilité cognitive et est un important aspect du fonctionnement exécutif (Collette et al.,

2006). Dans le TSA, des difficultés en flexibilité se reflètent par une moins bonne régulation des gestes moteurs et par la présence de comportements restreints et répétitifs (Hill, 2004a), ainsi que par une forte persévération lorsque des tests de flexibilité sont administrés (Hill, 2004b). Plusieurs études ont démontré des difficultés en flexibilité lorsque les TSA effectuent la tâche du Wisconsin Card Sorting test (WCST), une tâche utilisée principalement pour évaluer cette fonction. Dans cette tâche, la personne testée doit trier des cartes présentées d'après trois critères (couleur, forme, nombre) et selon une règle non mentionnée à la personne examinée, que cette dernière doit deviner. À chaque essai, l'évaluateur indique à la personne examinée si elle a bien classé ou non la carte. (Hill, 2004a) Plusieurs études ont démontré des performances moindres pour les participants TSA à ce test en comparaison avec les participants NT (Geurts et al., 2004; Prior & Hoffmann, 1990; Rumsey & Hamburger, 1988; Shu, Lung, Tien, & Chen, 2001). Toutefois, des performances similaires entre les groupes à ce test ont également été rapportées (Minshew et al., 1992; Yang et al., 2009). Un autre test couramment utilisé est le test de changement intra- et inter-dimensionnel du Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB). Ce test est similaire au test du WCST, mais il présente plusieurs niveaux de difficulté. Des performances similaires entre les groupes ont été rapportées à ce test (Corbett et al., 2009; Goldberg et al., 2005), ainsi qu'à d'autres types de tests (Corbett et al., 2009).

Il a été possible de voir à travers la précédente sous-section qu'un manque de consensus important existe présentement dans la littérature quant au fonctionnement exécutif des individus TSA. Il y a d'importantes variations dans les performances des personnes TSA selon la méthodologie et le type de tâche utilisés. Il n'est donc pas encore clair quelles fonctions sont atteintes et dans quelle mesure elles le sont, mais des difficultés dans chaque fonction ont été rapportées dans de nombreuses études. Toutefois, le TSA est une condition extrêmement hétérogène ; les déficits au niveau des fonctions exécutives varient grandement d'un individu à l'autre et sont loin d'être présents chez l'ensemble des individus TSA. La mémoire de travail est également une fonction exécutive ayant fait l'objet de nombreuses études dans le TSA. Celle-ci est une fonction primordiale, puisqu'elle facilite et sous-tend plusieurs autres fonctions cognitives, et est essentielle au

fonctionnement quotidien. Les déficits en mémoire de travail sont souvent considérés comme étant un élément clé du TSA (Ozonoff & Strayer, 2001). Dans la prochaine sous-section, les modèles théoriques de la mémoire de travail, et ses corrélats neuronaux chez les sujets sains seront d'abord abordés. Ensuite, les aspects préservés et atteints de la mémoire de travail dans le TSA, ainsi que leurs corrélats neuronaux seront présentés. Cette sous-section permettra par la suite d'introduire le binding, étant le processus en mémoire de travail ciblé par la présente étude.

2.3 Mémoire de travail

La mémoire de travail a été l'une des fonctions les plus étudiées en neurosciences cognitives et en neuropsychologie, puisqu'elle permet l'exécution de diverses tâches cognitives et activités quotidiennes (Wager & Smith, 2003). De plus, les déficits en mémoire de travail sont présents dans plusieurs troubles psychiatriques (tels que la schizophrénie et la dépression) et neurologiques (comme dans la maladie de Parkinson et la Chorée d'Huntington), et ont une influence importante sur la qualité de vie et le statut socio-économique des individus (Wager & Smith, 2003). Le terme mémoire de travail provient originellement du terme stockage à court terme, mais les deux concepts ont été indifférenciés pendant longtemps (Cowan, 2008) et ont souvent été étudié en tandem (Linden, 2007). Alors que le système de stockage à court terme joue un rôle de stockage passif de l'information, la mémoire de travail a un rôle plus actif; elle permet non seulement le stockage, mais également la manipulation de l'information disponible pour une courte durée (Baddeley, 2012). La mémoire de travail permet de garder activées des informations suffisamment longtemps en mémoire afin d'accomplir une tâche, tel que pour résoudre un problème de mathématique mentalement ou retenir un numéro de téléphone le temps de le composer, par exemple. La mémoire de travail est une fonction exécutive essentielle; elle fournit une interface entre la perception, la mémoire à long terme, et l'action (Conway, Jarrold, Kane, Miyake, & Towse, 2007; Linden, 2007; Miyake & Shah, 1999). Elle permet également de faciliter diverses fonctions cognitives, notamment le raisonnement, la planification, l'apprentissage et la compréhension

(Baddeley, 2003; Cowan, 2010). Bref, étudier la mémoire de travail est essentiel pour la compréhension du fonctionnement de la mémoire et des pensées (Wager & Smith, 2003).

Principaux modèles théoriques de la mémoire de travail

Le modèle d'Atkinson et Shiffrin

Un des premiers modèles de mémoire à court-terme a été proposé par Atkinson et Shiffrin (1968). Les auteurs se sont appuyés sur les travaux de Milner effectués dans les années 1960, portant sur l'effet de lésions hippocampiques, pour poser l'hypothèse selon laquelle la mémoire est composée de trois systèmes distincts, soit un système de mémoire sensorielle, de mémoire à court-terme et un système de mémoire à long-terme (Atkinson & Shiffrin, 1968). La figure 1 illustre le modèle proposé par les auteurs, représentant la manière avec laquelle le flux d'information est transféré entre les différents systèmes de mémoire. Selon leur modèle, l'information sensorielle, provenant de l'environnement, entre d'abord dans le registre sensoriel. Ce premier registre assure le rôle de stockage temporaire de l'information sensorielle, pouvant ensuite être transférée dans la mémoire à court-terme. Lorsqu'au contraire, l'information n'est pas transférée en mémoire à court-terme, elle est dégradée très rapidement. Le registre de la mémoire à court terme, est un système de stockage temporaire (15 à 30 secondes) des informations en cours d'utilisation et ayant une capacité limitée (3 ou 4 éléments selon la modalité perceptuelle) (Atkinson & Shiffrin, 1968; Todd & Marois, 2004). Dépendamment des processus de contrôle utilisés par la personne (par exemple la répétition), l'information peut ensuite être transférée en mémoire à long-terme. La mémoire à long-terme a une capacité quasi-illimitée et conserve les informations de manière permanente. Lorsqu'une information doit être récupérée, elle est déplacée de la mémoire à long-terme à la mémoire à court-terme. (Atkinson & Shiffrin, 1968)

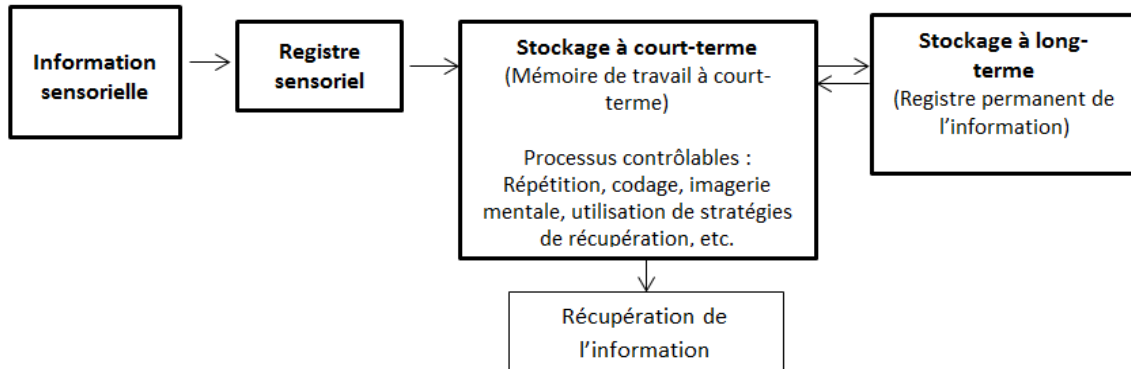
Selon les auteurs, le système de mémoire à court terme, qu'ils ont également appelé système de stockage à court-terme (STS), joue le rôle de contrôle du système exécutif de la mémoire. Il coordonne les activités complexes, permettant l'apprentissage de nouvelles informations et la récupération d'anciennes informations. Il régit également les processus

étant sous le contrôle de la personne et pouvant être utilisés lorsqu'elle le souhaite (comme les processus de répétition, de codage, d'imagerie mentale, d'utilisation de stratégies de récupération et de techniques de résolution de problèmes, etc.). D'après les auteurs, ce système de stockage correspond à un système de mémoire de travail, puisqu'il fait appel à la conscience, ainsi qu'à des processus contrôlables. Ce système de mémoire de travail permet de prendre des décisions, de résoudre des problèmes et de rediriger le flux d'information. (Atkinson & Shiffrin, 1968)

Des études ultérieures en neuropsychologie ont contredit quelques aspects de ce modèle, notamment l'idée selon laquelle le système de stockage à court terme constitue un système unitaire (Baddeley & Hitch, 1974) et le fait qu'il soit considéré comme étant un système de mémoire de travail (Shallice & Warrington, 1970; Warrington & Shallice, 1969; Warrington & Weiskrantz, 1973). En effet, selon Atkinson et Shiffrin (1968), le système de STS joue un rôle central pour la cognition et selon eux une atteinte à ce système devrait engendrer des déficits importants en mémoire à long-terme. Or, des études ont démontré que des patients présentant des problèmes de mémoire à court-terme, présentaient en fait des capacités d'apprentissage, de compréhension et de mémoire préservées (Baddeley, 2012).

Figure 1.

Figure présentant le modèle de mémoire d'Atkinson & Shiffrin. Cette figure a été inspirée de la figure 1 provenant d'Atkinson et Shiffrin (1971).



Le modèle de Baddeley

Le modèle de Baddeley (1992) offre la conceptualisation de la mémoire de travail la plus claire (Wager & Smith, 2003) et a été et demeure toujours un modèle très influent (Linden, 2007). Selon Baddeley et Hitch (1974), la mémoire de travail est un « espace de travail » flexible pouvant être divisé en différents systèmes de stockage et demandes de traitement de commandes. Leur modèle initial a été développé suite à une série d'études dans lesquelles les participants devaient effectuer des tâches de manière concurrente, de sorte à occuper de façon variée la place limitée du système de mémoire à court-terme. Par exemple, dans une de leurs études, les participants devaient effectuer une tâche de raisonnement grammatical, en même temps que d'écouter et de rappeler des séquences de chiffres, augmentant en nombre peu à peu. Les résultats de cette étude ont démontré une augmentation du temps de réponse en fonction du nombre de chiffres à rappeler. Le fait que les participants aient été capables d'effectuer la tâche, signifiait pour Baddeley qu'il y avait un système impliquant des chiffres en jeu, mais que ce système n'était pas primordial; les performances ont diminué avec l'augmentation de la charge d'informations, mais elles n'étaient tout de même pas catastrophiques. À partir de cette étude ainsi que d'autres études similaires, Baddeley et son groupe ont abandonné l'idée de la mémoire de travail comme étant un système unique, pour développer un modèle stipulant que la mémoire de travail comporte trois composantes. (Baddeley, 2012) Le modèle comprenait un administrateur central (AC), permettant un contrôle attentionnel et la coordination entre les deux autres sous-systèmes, une boucle phonologique (BP), maintenant les informations liées aux sons et au langage et un calepin visuospatial (CVS), maintenant les informations visuelles et spatiales (Baddeley, 2000, 2007). Les deux sous-systèmes sont vus comme étant des systèmes esclaves, en ce sens qu'ils retiennent l'information de manière passive et fonctionnent sous la supervision de l'AC (Baddeley & Hitch, 1974).

D'abord, la BP comprend un espace de stockage des informations phonologiques et un système d'articulation. Le système d'articulation, appelé boucle articulatoire, permet la répétition sous-vocale et un rafraîchissement constant des informations, afin d'éviter une dégradation des informations. L'espace de stockage peut retenir les informations pendant

quelques secondes uniquement, avant qu'elles disparaissent de la mémoire. Il a été proposé que ce sous-système se situe dans l'hémisphère gauche (HG) du cerveau, étant spécialisé dans le langage (Henry, 2012). Plusieurs phénomènes constituent des arguments en faveur de l'existence de la BP (Baddeley, 2012). Parmi ceux-ci, nous retrouvons l'effet de similarité phonologique (des mots semblables phonologiquement sont moins bien rappelés que des mots différents phonologiquement par exemple), l'effet de la longueur des mots (les performances en rappel pour des mots diminuent en fonction de la longueur de ces mots) (Baddeley, 2012), la suppression articuloire (empêcher une personne de se répéter mentalement des items devant être mémorisés, en lui donnant une autre tâche à faire, interfère avec la boucle articuloire et amène une diminution importante des performances) (Seron & Jeannerod, 1998) et l'effet des sons non pertinents (la présentation concurrente ou subséquente d'informations non pertinentes fournies verbalement affecte le rappel immédiat d'items) (Baddeley, 2012).

Le CVS est l'autre système esclave proposé dans le modèle de Baddeley. Il est responsable de retenir les informations d'ordre visuel et spatial pour une courte durée de temps, soit suffisamment longtemps afin qu'elles puissent être utilisées pour réfléchir, se souvenir ou effectuer une tâche de traitement par exemple (Logie, 1995). Il est responsable de mémoriser les informations de type « quoi », représentant les caractéristiques de stimuli tels que la couleur et la forme, et « où », représentant l'emplacement dans l'espace de stimuli (Henry, 2012). Bien que le CVS soit supposément responsable de maintenir les informations visuelles et spatiales, des études suggèrent qu'elles sont sous-tendues par des mécanismes distincts à l'intérieur même du système (Smith & Jonides, 1997; Vicari, Bellucci, & Carlesimo, 2006).

Le centre exécutif (CE) est la composante la plus importante (Baddeley, 2003), la plus complexe (Baddeley, 2012) et la moins bien comprise du modèle (Baddeley, 2003). En fait, cette composante était en quelque sorte un fourre-tout de capacités de traitement auquel étaient assignées les questions complexes non répondues en lien avec les deux sous-systèmes (Baddeley, 2003). Initialement, il avait été proposé qu'il soit responsable de prendre des décisions, de maintenir et de diriger intentionnellement les ressources

attentionnelles entre les sous-systèmes, de stocker les informations et qu'il avait la possibilité d'interagir avec la mémoire à long-terme. (Baddeley, 2012; Henry, 2012) L'idée que le CE détienne des capacités de stockage a été délaissée dans le modèle récemment développé par Baddeley. En effet, il est suggéré dans ce dernier modèle qu'il soit plutôt responsable de l'allocation et du contrôle des ressources attentionnelles entre les sous-systèmes. (Baddeley, 2000; Baddeley, Lewis, & Vallar, 2007) De plus, il a été précisé dans ce modèle que la relation entre le centre-exécutif et la mémoire à long-terme s'établit à travers la composante ajoutée au récent modèle, soit le tampon épisodique. (Henry, 2012) Le nouveau modèle proposé par Baddeley et son équipe est illustré à la figure 2.

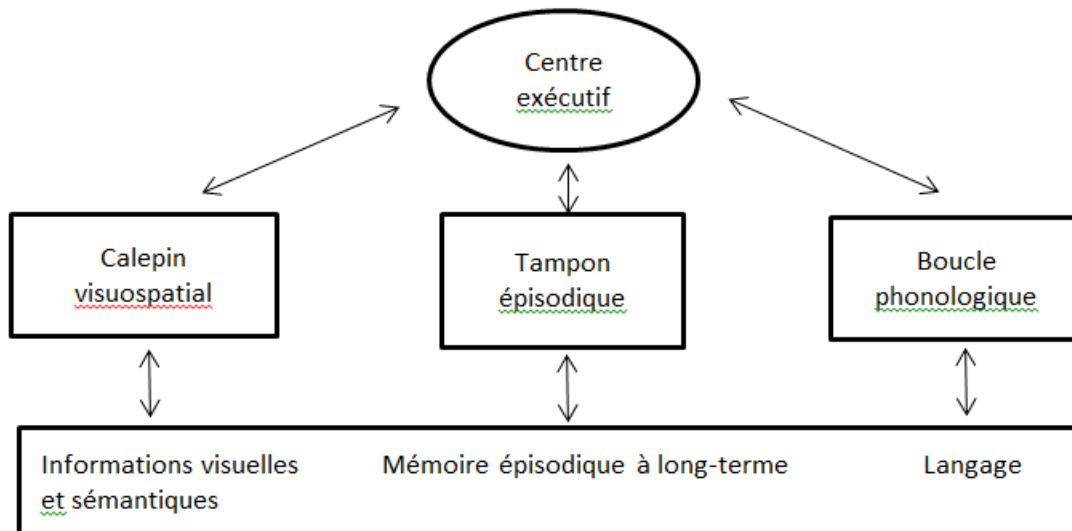
Cette nouvelle composante, le tampon épisodique, constitue le plus grand changement apporté au modèle. Il est décrit comme étant un système de stockage temporaire et à capacité limitée (environ quatre associations ou 'chunks'), des informations de diverses modalités. Il est responsable d'associer les informations provenant de différentes sources (visuelles, verbales, auditives, etc.) en mémoire de travail. (Baddeley, 2012) Il agit également à titre d'intermédiaire entre le CE et la mémoire à long-terme, afin que les connaissances acquises antérieurement puissent être utilisées pour réaliser une tâche dans l'immédiat. De plus, il rend possible l'association entre les informations visuelles, auditives et de mouvement d'une scène par exemple, de sorte qu'une représentation unifiée puisse être créée et enregistrée en mémoire. (Henry, 2012)

Ce modèle a été très influent en psychologie cognitive et en neurosciences, et a permis de faire avancer la recherche sur le développement de la mémoire chez les enfants ayant un développement typique et atypique (Henry, 2012). Toutefois, quelques questions demeurent sans réponses. Par exemple, combien de fonctions exécutives sont régies par le CE et de quelle manière sont-elles organisées et inter-reliées? Baddeley a principalement parlé d'informations verbales, visuelles et spatiales dans son modèle, mais qu'en est-il des informations provenant de l'odorat et du goût par exemple? Existe-il un sous-système également pour ce type d'informations? L'auteur a également parlé de l'existence de processus de répétition pour la BP. Il est possible de se demander si un tel

processus existe également pour le CVS et de quelle manière celui-ci fonctionne-t-il? (Baddeley, 2012) Finalement, quelques limites du modèle doivent être spécifiées. D'abord, le modèle semble incomplet. Il ne considère pas les aspects émotionnels et motivationnels et leurs effets sur la mémoire de travail. (Baddeley, 2003) Prendre en considération ces éléments est crucial pour comprendre le fonctionnement de la mémoire (Baddeley, 2003), puisque la cognition et les émotions sont inter-reliées leurs mécanismes sont étroitement liés à toutes les étapes de traitement des informations en mémoire (Phelps, 2006). Ensuite, il est proposé dans ce modèle que les processus régis par le tampon épisodique sont de nature contrôlée, alors qu'il existe également des processus inconscients et automatiques (tels que ceux liés davantage à la perception ou le binding automatique qui sera décrit plus loin par exemple) et n'ayant pas été discutés dans le modèle (Baddeley, 2003).

Figure 2.

Figure présentant la version courante du modèle de mémoire de travail proposé par Baddeley. Cette figure a été reproduite à partir de la figure 1 provenant Baddeley (2000).



Le modèle de Cowan

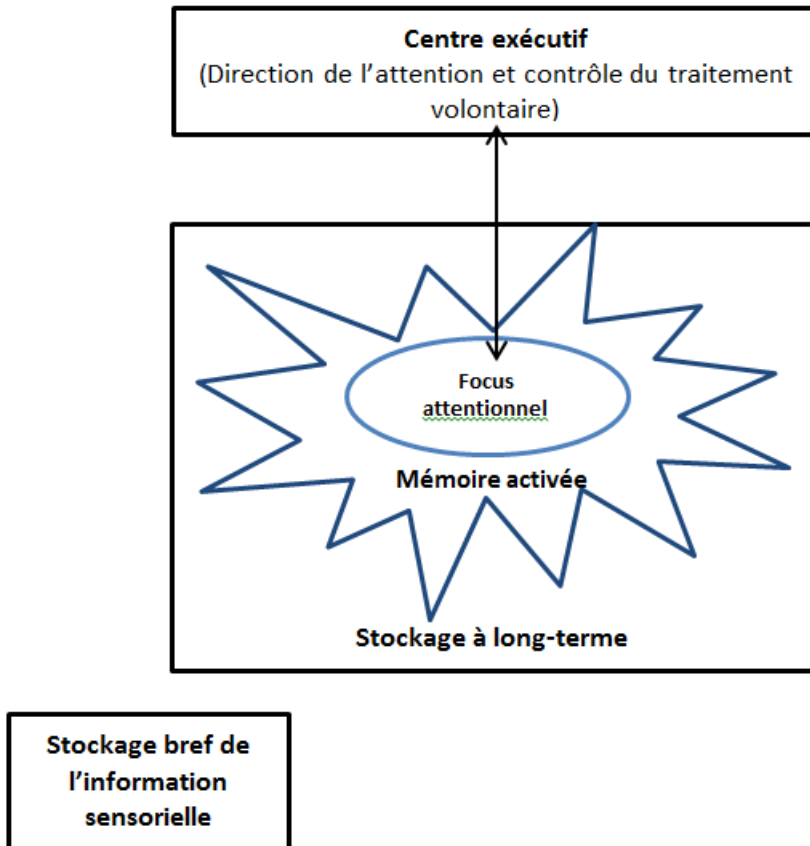
Un modèle de la mémoire de travail a également été proposé par Cowan (1988). Dans celui-ci, Cowan décrit trois types de stockage; le stockage sensoriel, qui est très bref, le stockage à long-terme et le STS. Selon l'auteur, la mémoire à court-terme et la mémoire à long-terme font partie d'un même système, dans lequel les informations pénètrent par la mémoire sensorielle et parviennent à activer directement la mémoire à long-terme. Le système de STS est une entité complexe représentant les éléments de la mémoire à long-terme étant activés. Il représente un état d'activation, comprenant la sommation de toutes les informations actives de la mémoire à long-terme. (Cowan, 1988) La figure 3 est une illustration de ce modèle.

Dans ce modèle, la partie de l'information qui est la plus activée en mémoire est appelée focus attentionnel. Ce focus attentionnel est un sous-ensemble du STS et permet un traitement conscient des informations. Les informations contenues dans le focus attentionnel sont de la même nature ou très semblables au tampon épisodique décrit par Baddeley (Baddeley, 2012). Cowan (1988) inclut également dans son modèle la présence d'un CE, qui est en constante interaction avec les autres systèmes de la mémoire. Ce CE n'est pas une structure en soi, mais davantage un ensemble de processus inter-reliés. Celui-ci englobe notamment le traitement de l'information, les processus contrôlés et le transfert d'information qui est régi par la personne. Ce système, tel que décrit par Cowan, est en quelque sorte l'équivalent de ce qui avait été décrit comme étant de la mémoire de travail par Atkinson et Shiffrin (1971), en ce sens qu'il rend possible les processus contrôlés et détient une capacité limitée. Ce CE détient plusieurs rôles; sélectionner des réseaux d'information en mémoire à court-terme, passer en revue la mémoire à court-terme afin d'identifier les informations récemment ajoutées, maintenir les informations en mémoire à long-terme en ayant recours à des processus (par exemple la répétition), favoriser un stockage plus élaboré de la mémoire à court-terme en mémoire à long-terme, et finalement résoudre des problèmes. (Cowan, 1988)

Figure 3.

Cette figure illustre le système de traitement de l'information proposé par Cowan (1988).

Cette figure est une reproduction tirée de Cowan, 1988.



De nombreuses études ont cherché à identifier les substrats neuronaux associés à la mémoire de travail chez les individus sains. En raison d'un manque de consensus dans la littérature quant à l'organisation cérébrale de la mémoire de travail, quelques méta-analyses ont été menées. Ce manque de consensus dans la littérature est possiblement dû en partie à la grande variabilité de tests disponibles et des paradigmes pouvant être utilisés dans les études afin d'évaluer la mémoire de travail (Rottschy et al., 2012).

Une première méta-analyse a été effectuée avec plus de 189 études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) menées chez les sujets NT, avec comme objectif d'examiner les régions activées en lien avec diverses tâches de mémoire de travail (Rottschy et al., 2012). Cette étude a d'abord révélé, comme effet principal, des activations répandues bilatéralement dans le réseau fronto-pariétal. Ces activations sont illustrées à la figure 4. Plus précisément, ce réseau comprenait des activations dans les deux hémisphères au niveau de l'insula antérieure, du gyrus frontal inférieur et au niveau postérieur du gyrus frontal supérieur. Des activations bilatérales ont aussi été trouvées dans le cortex moteur supplémentaire médian, le sulcus intra pariétal, le lobule pariétal supérieur et antérieur, le cortex visuel ventral, le lobule V1 du cervelet. De plus, le cortex préfrontal (CPF) latéral était activé bilatéralement dans les parties rostrales et caudales. Finalement, des activations sous-corticales ont été trouvées dans les ganglions de la base gauches, ainsi que dans les parties bilatérales du thalamus qui rejoignent le CPF et temporal.

Compte tenu de l'importante variation dans les caractéristiques méthodologiques utilisées dans les études en mémoire de travail, les auteurs ont effectué des analyses afin d'isoler les substrats neuronaux propres à ces caractéristiques. Les analyses ayant comparé les tâches de mémoire de travail verbale et non verbale ont révélé des activations distinctes; les tâches de mémoire de travail verbale ont sollicité davantage le gyrus frontal inférieur (aire de Broca), alors que les tâches de mémoire de travail non verbale tendaient à solliciter davantage l'aire prémotrice supplémentaire gauche et le cortex prémoteur dorsal

bilatéral (voir figure 5). Aussi, les analyses ayant comparé les activations selon le type de caractéristiques des stimuli à retenir (identité vs spatiale) ont démontré que les tâches nécessitant la mémorisation de l'identité des stimuli tendent à recruter de manière plus importante le gyrus frontal inférieur bilatéral, le lobule V1 du cervelet et le cortex visuel ventral. En revanche, les analyses ont démontré que les tâches impliquant la mémorisation de l'emplacement spatial de stimuli provoquent des activations plus importantes au niveau du gyrus frontal supérieur postérieur, du lobule pariétal supérieur, du précuneus et du cortex pariétal inférieur droit. La figure 6 illustre les activations propres aux tâches impliquant des informations spatiales ou sur l'identité des stimuli.

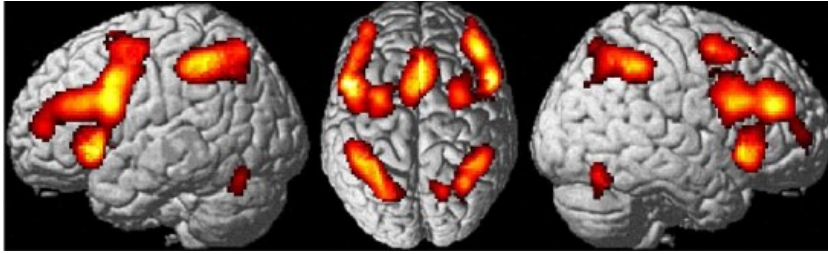


Figure 4.

Figure représentant les régions activées à travers les 189 études incluses dans la méta-analyse de Rottschy et al., 2012. Cette figure est tirée de Rottschy et al. (2012)

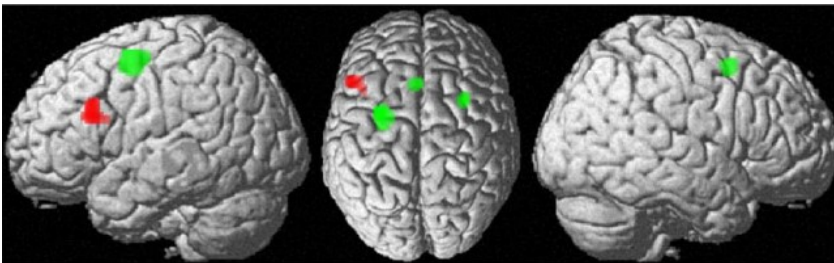


Figure 5.

Activations pour les tâches de mémoire de travail verbale (rouge) vs non verbale (vert). Cette figure est tirée de Rottschy et al. (2012)

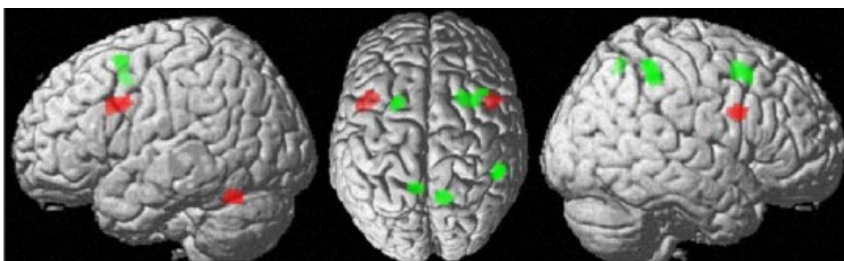


Figure 6.

Activations pour les tâches nécessitant la mémorisation de l'identité de stimuli (rouge) vs l'emplacement spatial (vert). Cette figure est tirée de Rottschy et al. (2012)

Une seconde méta-analyse (Owen, McMillan, Laird, & Bullmore, 2005) a été effectuée avec 24 études en neuroimagerie fonctionnelle ayant utilisé une tâche classique de N-Back ou une variante de ce test. Le test du N-Back est très couramment utilisé pour évaluer la mémoire de travail. Dans celui-ci, la personne doit surveiller et indiquer lorsqu'un stimulus présenté dans une liste est le même qu'un stimulus présenté n essais précédents (soit 1, 2 ou 3 essais). Ce test est assez demandant cognitivement; il nécessite d'être capable de surveiller les informations, de les mettre à jour rapidement, ainsi que de manipuler les informations en mémoire. (Kirchner, 1958; Owen et al., 2005)

L'analyse principale de cette étude a permis d'identifier plusieurs régions activées à travers toutes les études, principalement au niveau frontal et pariétal. Parmi celles-ci, il y avait le cortex pariétal postérieur médian, le cortex prémoteur bilatéral et médian, le CPF rostral bilatéral, dorsolatéral bilatéral et mi-ventrolatéral bilatéral. Des analyses subséquentes ont ensuite permis d'associer certaines variantes du test du N-Back à l'activité plus spécifique de certaines régions cérébrales. Celles impliquant la surveillance de l'identité verbale ("verbal identity monitoring") engendraient davantage d'activité au niveau du CPF ventrolatéral gauche. Celles impliquant la surveillance de la localisation ("nonverbal identity monitoring") étaient associées à une activité plus importante du CPF dorsolatéral droit, le cortex prémoteur latéral et du cortex pariétal postérieur.

Une troisième méta-analyse (Wager & Smith, 2003) incluant 60 études en imagerie de tomographie par émission de positrons (PET scan) et en IRMf portant sur la mémoire de travail, avait comme objectif de vérifier l'hypothèse selon laquelle la mémoire de travail est organisée dans le cerveau selon le type de matériel (objets, informations spatiales ou verbales). Les informations verbales comprennent les lettres et les mots, les informations spatiales incluent les informations concernant la position spatiale de stimuli et les informations sur les objets concernent les caractéristiques visuelles non-spatiales ou l'identité d'objets (Wager & Smith, 2003).

En lien avec le type de matériel, les résultats de cette étude ont d'abord démontré une dissociation dans le cortex postérieur entre les informations spatiales et les informations

concernant les objets; des activations plus importantes ont été trouvées dans la partie supérieure du cortex postérieur en lien avec les informations spatiales, alors que des activations plus importantes ont été trouvées dans le cortex temporal inférieur pour les informations sur les objets. Une latéralisation à gauche a été démontrée dans le cortex frontal inférieur et dans le cortex prémoteur, pour les tâches de mémoire de travail verbale. Les analyses laissent aussi croire à la présence d'une telle latéralisation également dans l'insula et dans les régions sous-corticales. En outre, les résultats ont démontré que le stockage d'objets a plus de chances de susciter des activations dans le cortex frontal droit, comparativement à tous les autres types de matériel. De plus, alors que le stockage d'objets était plus lié à une activité dans le cortex temporal, le stockage d'informations spatiales était davantage lié à une activité du cortex pariétal. Finalement, cette étude a démontré que le cortex frontal droit est impliqué dans les tâches de mémoire de travail verbale peu exigeantes au niveau exécutif, et qu'une augmentation de la demande au niveau exécutif augmente la latéralisation à gauche du cortex frontal pour les tâches de mémoire de travail spatiale.

Cette méta-analyse a également permis de mettre en lumière la spécialisation de certaines régions cérébrales en lien avec des processus spécifiques. La demande exécutive provoque de l'activité au niveau du cortex frontal, ainsi que du cortex pariétal supérieur. Aussi, les tâches de mémoire de travail nécessitant une constante mise à jour de l'information, ainsi que la mémorisation d'un ordre, provoque davantage d'activations dans le cortex frontal supérieur, en comparaison avec les tâches de mémoire de travail impliquant des opérations ou une double tâche. En outre, le cortex frontal antérieur et le gyrus préfrontal inférieur étaient davantage activés lorsque les tâches nécessitaient une manipulation de l'information. Finalement, le cortex somatosensoriel semble également, selon cette étude, impliqué dans tous les processus exécutifs.

En résumé, chez les sujets sains, la mémoire de travail est principalement sous-tendue par un réseau formé des régions frontales et pariétales (Linden, 2007; Owen et al., 2005; Rottschy et al., 2012; Wager & Smith, 2003). L'activité de ces régions tend à augmenter en fonction de la charge cognitive ou du niveau de difficulté des tâches exécutées

(Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014). Généralement, la mémoire spatiale est associée à l'hémisphère droit (HD) et la mémoire verbale est associée à HG (Owen et al., 1998; Smith & Jonides, 1999; Smith, Jonides, Marshuetz, & Koeppel, 1998), bien que cette différence puisse varier en fonction des tâches effectuées (Koshino et al., 2008). Les tâches de mémoire de travail spatiale tendent à recruter principalement le cortex pariétal supérieur (Wager & Smith, 2003), alors que les tâches de mémoire de travail verbale tendent à recruter HG, principalement au niveau du cortex frontal inférieur (Rottschy et al., 2012; Wager & Smith, 2003) et du CPF ventrolatéral (Owen et al., 2005).

La mémoire de travail dans l'autisme

Il a été proposé que les personnes TSA présentent des déficits en mémoire de travail et que ceux-ci engendrent des problèmes de régulation des comportements, du maintien de l'attention, de la flexibilité cognitive et de la pensée abstraite (Hughes et al., 1994; Ozonoff & McEvoy, 1994; Ozonoff et al., 1991). Or, il n'est pas tout à fait clair encore dans la littérature si les personnes TSA présentent réellement ou non des problèmes de mémoire de travail, et dans quelle mesure, puisque les résultats varient considérablement d'une étude à l'autre. Par exemple, certaines études rapportent des performances moindres pour des groupes de participants TSA comparativement aux groupes de participants NT (Corbett et al., 2009; McGonigle-Chalmers et al., 2008; Steele, Minshew, Luna, & Sweeney, 2007; Verte et al., 2006; Williams, Goldstein, & Minshew, 2005), alors que de nombreuses autres études rapportent des performances similaires entre les groupes (Koshino et al., 2005; Koshino et al., 2008; Ozonoff & Strayer, 2001; Silk et al., 2006; Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014). À cet effet, Kercood, Grskovic, Banda, et Begeske (2014) ont effectué une revue de la littérature incluant 24 études ayant évalué la mémoire de travail à l'aide de tâches neuropsychologiques et comparant les performances entre les personnes TSA et NT. Les résultats ont démontré que de manière générale, une grande partie de ces études ont rapporté de plus faibles performances pour les personnes TSA comparativement aux personnes NT. Les résultats ont également démontré que les individus TSA commettent plus d'erreurs dans les tâches, qu'ils sont moins enclins à utiliser des stratégies et que leurs performances tendent à diminuer

lorsque les tâches impliquent une certaine flexibilité cognitive et de la planification. Leurs performances tendent également à être inférieures à celles des personnes NT lorsque la tâche comporte une haute charge cognitive ou implique de la mémoire de travail spatiale. Finalement, ces déficits deviennent particulièrement prononcés lorsque les tâches augmentent en complexité. (Kercood et al., 2014)

La variabilité des résultats retrouvée dans la littérature peut possiblement provenir du fait que les études sont menées avec un large éventail de tests neuropsychologiques, avec des groupes de comparaison et d'âge qui varient considérablement, ainsi que du fait d'inclure des autistes ayant des niveaux intellectuels très variables (Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014). La variabilité peut également être due à un effet de la complexité des tâches ou de de la charge mnésique, qui varient grandement dans les études. En effet, dans plusieurs études, les difficultés en mémoire de travail tendent à apparaître lorsqu'une charge supérieure est placée sur la mémoire de travail (par exemple Landa & Goldberg, 2005; McGonigle-Chalmers et al., 2008; Minshew & Goldstein, 2001; Minshew et al., 1995; Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014). Par exemple, dans une étude utilisant une série de tests (Minshew & Goldstein, 2001), les participants TSA d'intelligence normale ont aussi bien réussi que les participants NT dans les tâches comportant des informations simples (par exemple un test d'empan de lettres), mais ont significativement moins bien réussi qu'eux dans les tâches plus complexes (par exemple test d'empan de mots ou de phrases). Dans cette étude, les déficits étaient de plus en plus apparents à mesure que la complexité augmentait.

Un autre élément semblant émerger de quelques études en mémoire de travail en autisme est la dissociation entre la mémoire de travail verbale et spatiale, avec des performances similaires entre les participants TSA et NT en mémoire de travail verbale, mais des déficits chez les participants TSA en mémoire de travail spatiale (Goldberg et al., 2005; Koshino et al., 2005; Landa & Goldberg, 2005; Luna et al., 2002; Williams, Goldstein, Carpenter, & Minshew, 2005; Williams, Goldstein, & Minshew, 2006). Cela est assez contre-intuitif compte tenu du fait que beaucoup d'autistes présentent des difficultés au niveau du langage, tout en présentant des capacités visuelles et spatiales normales et

même souvent supérieures à la normale (Frith, 1989; Russel, 1997; Shrah & Frith, 1983). Par exemple, Williams, Goldstein, Carpenter, et al. (2005) ont utilisé diverses tâches pour évaluer la mémoire de travail verbale et spatiale chez des participants TSA et NT, dont une tâche de N-Back incluant des lettres, les sous-tests de séquences lettres-chiffres et d'empan spatial de l'échelle de mémoire de Wechsler (3e version), ainsi que les sous-tests de mémoire de lettre et de nombres et de "Finger windows" inclus dans le Wide Range Assessment of memory and learning (WRAML) (Sheslow & Adams, 1990). Les résultats n'ont révélé aucune différence entre les groupes dans la tâche de N-Back verbal. Aucune différence n'a également été trouvée entre les groupes pour le sous-test de séquences lettres-chiffres de l'échelle de Wechsler, mais les personnes TSA ont significativement moins bien réussi que les NT au sous-test d'empan spatial de cette échelle. Finalement, il n'y avait pas de différence non plus entre les groupes au test de lettres et nombres du WRAML, mais les TSA ont présenté des performances significativement plus faibles que les NT au test "Finger windows". Les résultats de cette étude penchent donc en faveur d'un déficit de la mémoire de travail spatiale, mais de capacités de mémoire de travail verbale préservées. Des performances semblables entre des participants TSA et NT au test de N-Back verbal ont également été obtenues par Koshino et al. (2005).

Tel que dans l'étude de Williams, Goldstein, et Minshew (2005), l'étude de Goldberg et al. (2005) a également révélé des difficultés en mémoire de travail spatiale. Dans cette étude, les chercheurs ont utilisé une tâche de mémoire spatiale tirée du CANTAB et l'ont administrée à un groupe d'autistes de haut niveau et à un groupe de personnes NT. Les personnes TSA ont significativement moins bien performé que les personnes NT dans les problèmes moyennement difficiles et dans les problèmes les plus difficiles. Des résultats similaires ont été obtenus par Landa et Goldberg (2005), ayant également administré ce test à des autistes de haut niveau et à des individus NT. Toutefois, de tels déficits n'ont pas été trouvés dans une étude ayant utilisé une tâche de rotation mentale (Silk et al., 2006).

Encore peu d'études ont utilisé l'imagerie cérébrale pour investiguer les substrats neuronaux associés à la mémoire de travail dans l'autisme. Toutefois, quelques études en IRMf ont soulevé des différences au niveau des activations cérébrales en lien avec diverses tâches de mémoire de travail. Par exemple, Silk et al. (2006) ont fait faire une tâche de rotation mentale à un groupe de participants TSA et à un groupe de participants NT. Les participants TSA ont présenté significativement moins d'activité frontale, au niveau cortical et sous-cortical, soit dans le cortex cingulaire antérieur, le CPF dorsolatéral et le noyau caudé. Selon les auteurs, cela suggèrerait un dérèglement du réseau sous-tendant des processus clé de la mémoire de travail et du fonctionnement exécutif. Toutefois, dans cette même étude, les participants TSA, comme les participants NT, ont présenté des activations au niveau pariétal postérieur, région impliquée dans la rotation mentale (Cohen et al., 1996) et faisant partie du réseau supportant la perception des caractéristiques spatiales (Sakaka, Taira, Kusunomi, Murata, & Tanaka, 1997). Plusieurs autres études ont également rapporté des activations frontales diminuées ou anormales dans le TSA (Koshino et al., 2005; Koshino et al., 2008; Luna et al., 2002; Ring et al., 1999)

Une autre étude (Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014) menée chez des TSA pré-adolescents et ayant utilisé une tâche de N-Back avec des couleurs, a révélé des différences entre les groupes en fonction de l'augmentation de la charge cognitive; comparativement aux participants NT qui ont recruté les régions frontales et pariétales, les participants TSA ont présenté des activations uniquement au niveau des régions visuelles postérieures du cerveau (gyrus fusiforme droit et gauche et gyrus occipital médian). Dans le groupe de participants NT, il y avait une relation linéaire entre l'activité frontale et postérieure et l'augmentation en difficulté de la tâche, alors que cette relation était absente chez les participants TSA. Selon les auteurs, ces résultats suggèrent une modulation différente des processus de mémoire de travail lorsqu'une tâche devient plus exigeante sur le plan cognitif. Ces résultats concordent avec certaines études ayant relevé une augmentation des déficits en mémoire de travail en fonction de l'augmentation de la complexité ou de la difficulté des tâches effectuées par les TSA (Landa & Goldberg, 2005; McGonigle-Chalmers et al., 2008; Minshew & Goldstein, 2001; Minshew et al.,

1995; Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014). Finalement, une étude, ayant utilisé une tâche de N-Back verbale, a permis de cerner trois grandes différences entre les personnes NT et TSA quant au réseau de la mémoire de travail (Koshino et al., 2005). D'abord, les activations présentées par les participants TSA au niveau frontal bilatéral étaient synchronisées avec les activations des régions pariétales droites, alors que ces mêmes activations présentées par les participants NT étaient synchronisées avec les activations des régions pariétales gauches. Ensuite, le réseau de la mémoire de travail des personnes TSA était moins étendu (comportait 8 régions d'intérêt) que celui des personnes NT (comportait 11 régions d'intérêt). Puis, comparativement au groupe de personnes NT, les personnes TSA ont présenté une activité frontale moins synchronisée et une activité postérieure (liée au réseau visuel) plus synchronisée. Selon les auteurs, ces résultats portent à croire que les participants TSA ont traité les stimuli verbaux de manière non verbale, en utilisant des codes visuels. Cette suggestion concorde également avec l'activité du cortex pariétal inférieur qui était concentrée davantage dans l'HD que dans le gauche, qui signifierait un traitement davantage spatial que verbal. Finalement, l'activité accrue des régions postérieures chez les individus TSA semble liée à un style de traitement différent, soit possiblement un traitement de plus bas niveau et moins dépendant des régions frontales. (Koshino et al., 2005) Il importe de mentionner que les études ayant utilisé l'IRMf afin d'investiguer les capacités de mémoire de travail chez des individus TSA comportent des échantillons très petits, ce qui limite les conclusions pouvant être émises (Koshino et al., 2005; Koshino et al., 2008; Luna et al., 2002; Ring et al., 1999; Silk et al., 2006). D'autres études doivent être menées sur le sujet afin de pallier cette limite.

Des études en imagerie structurale menées chez des adolescents TSA ont révélé des différences de volume dans diverses régions, dont plusieurs étant liées à la mémoire de travail. Par exemple, un élargissement du CPF et du cortex pariétal inférieur droit (Cheng, Chou, Fan, & Lin, 2011), des régions temporales et pariétales plus minces (sulcus temporal supérieur, sulcus temporal inférieur, gyri pariétal postcentral/supérieur et supramarginal) (Wallace, Dankner, Kenworthy, Giedd, & Martin, 2010) et des noyaux caudés plus volumineux (Langen, Durston, Staal, Palmen, & van Engeland, 2007). Au

niveau de la connectivité structurelle, des anomalies au niveau de l'intégrité de la matière blanche ont été rapportées dans plusieurs études (Barnea-Goraly et al., 2004; Cheng et al., 2010; Groen, Buitelaar, van der Gaag, & Zwiers, 2011; Shukla, Keehn, & Muller, 2011; Shukla, Keehn, Smylie, & Muller, 2011).

Pour conclure sur cette section, il a été possible de voir qu'il existe beaucoup de variations dans les résultats des études en mémoire de travail dans le TSA. Toutefois, la revue de la littérature effectuée par Kercood et al. (2014) indique que les individus TSA présentent une atteinte de la mémoire de travail. Quelques particularités ont pu être soulevées dans la littérature, notamment le fait que des problèmes de mémoire de travail semblent apparaître lorsque les tâches à effectuer augmentent en difficulté. Cet effet de la charge mnésique pourrait expliquer en partie pourquoi certaines études n'ont pas trouvé de déficits de mémoire de travail (Barendse et al., 2013). Aussi, les personnes TSA semblent avoir des capacités de mémoire de travail verbale préservées, mais davantage de difficulté en mémoire de travail spatiale. Des différences cérébrales, telles qu'une diminution de l'activité préfrontale et une communication diminuée entre les régions frontales et pariétales, ont également pu être mises en évidence par certaines études. Davantage d'études doivent tout de même être menées afin de mieux comprendre le fonctionnement de la mémoire de travail dans cette population et le fonctionnement cérébral associé. Tel qu'expliqué précédemment, la mémoire de travail est une fonction exécutive essentielle. Non seulement elle favorise le raisonnement, la planification, l'apprentissage et la compréhension (Baddeley, 2003; Cowan, 2010), mais elle affecte également le comportement, le fonctionnement social et les performances académiques (Kercood et al., 2014). Par exemple, il a été démontré que les enfants présentant des difficultés en mémoire de travail apprennent moins rapidement dans diverses matières (par exemple en mathématique, en science et en lecture), ont de la difficulté à suivre les instructions en classe, sont davantage distraits et peuvent demeurer attentifs moins longtemps (Gathercole, 2008). Des difficultés en mémoire de travail ont également été associées à davantage de difficultés attentionnelles et problèmes comportementaux rapportés par des enseignants (Aronen, Vuontela, Steenari, Salmi, & Carlson, 2005).

Les études portent à croire que la mémoire de travail dans l'autisme ne soit pas nécessairement atteinte de manière uniforme, en ce sens qu'il soit possible que certains aspects de la mémoire de travail, tel que la mémoire de travail verbale, soient préservés, alors que d'autres soient plus déficitaires. Un aspect de la mémoire de travail qui demeure à ce jour très peu étudié dans la population autistique, mais qui est extrêmement important, est l'association d'information, communément appelé binding.

2.3 Binding

En mémoire de travail, le fait de faire des liens entre les informations présentées séparément relève de la mémoire associative. Lorsque les informations sont présentées, des associations doivent être faites avant d'être retenues en mémoire en tant que représentation cohérente et unifiée (Addis & McAndrews, 2006; Bergmann, Rijpkema, Fernandez, & Kessels, 2012). Tel que décrit dans la section précédente de ce mémoire, Baddeley propose l'inclusion d'un tampon épisodique dans son nouveau modèle de mémoire de travail. Cette composante représente un système de stockage temporaire, capable d'associer et de maintenir les informations de la BP et du CVS (Baddeley, 2000). Cette association rend possible une intégration unifiée des informations en mémoire épisodique, informations pouvant ensuite être récupérées de la mémoire. Selon l'auteur, le tampon épisodique joue un rôle clé dans la mémoire de travail (Baddeley, 2000, 2003). Il importe de s'intéresser et de différencier la manière avec laquelle les informations sont associées lors de l'encodage (binding automatique ou contrôlé), puisque les différentes formes de binding impliquent des mécanismes cognitifs et neuronaux distincts (Addis & McAndrews, 2006; Luck et al., 2010).

Les associations peuvent être effectuées de manière consciente ou non. Il est donc possible de distinguer principalement deux formes de binding : d'abord la forme automatique, pour laquelle les associations entre les informations se font généralement à l'insu de l'individu (soit de façon inconsciente ou soit dictée par le protocole expérimental), et ensuite la forme contrôlée, pour laquelle il est nécessaire de créer soi-même les associations entre les diverses informations. Par exemple, en cherchant ses clés,

le fait de se souvenir de les avoir déposées sur la table à café correspond à du binding automatique (puisque les associations entre les éléments sont effectuées de manière inconsciente), alors que le fait d'associer volontairement le visage, l'âge et le nom d'un nouveau collègue au bureau, correspond à du binding contrôlé. Dans la vie de tous les jours, nous formons constamment des liens entre les informations, que ce soit de manière consciente ou non. La formation d'associations entre des informations est d'une grande importance puisqu'elle est nécessaire à la formation de souvenirs (Addis & McAndrews, 2006), au raisonnement, ainsi qu'à la résolution de problèmes (Prabhakaran, Narayanan, Zhao, & Gabrieli, 2000). De plus, la mémorisation d'items liés semble être plus facile que la mémorisation d'items uniques (Addis & McAndrews, 2006; Campo et al., 2005; Wu, Chen, Li, Han, & Zhang, 2007), ce qui suggère que faire des liens entre les informations facilite la mise en mémoire.

Substrats neuronaux sous-tendant le binding

Plusieurs études suggèrent l'implication du lobe temporal médian (LTM), plus spécifiquement de l'hippocampe, dans les processus de binding (Addis & McAndrews, 2006; Luck et al., 2010; Mitchell, Johnson, Raye, & D'Esposito, 2000; Olson, Page, Sledge Moore, Chatterjee, & Verfaellie, 2006; Piekema, Kessels, Mars, Petersson, & Fernandez, 2006; Piekema, Kessels, Rijpkema, & Fernandez, 2009). Le LTM est constitué de l'hippocampe, du cortex rhinal (comprenant le cortex entorhinal et le cortex périrhinal) et du gyrus parahippocampique (Squire, Stark, & Clark, 2004). Lorsque les informations provenant des aires corticales associatives (régions fortes en intégration de modalités sensorielles) parviennent au LTM, elles atteignent d'abord le cortex rhinal et le cortex parahippocampique, avant d'être acheminées à l'hippocampe (Bear, Connors, & Paradiso, 2006). L'hippocampe est une structure interne repliée sur elle-même, située juste à côté du ventricule latéral. Elle joue un rôle primordial dans l'apprentissage, la formation des souvenirs et la mémoire en général. Il n'est pas encore clair dans la littérature si le LTM joue un rôle dans le binding en général ou seulement dans le binding d'informations spatiales (Piekema et al., 2006). Par exemple, une étude (Olson et al., 2006), ayant comparé les performances de participants ayant subi un dommage au LTM

bilatéral (certains avaient un dommage limité à l'hippocampe, alors que les autres avaient un dommage répandu aux autres structures du LTM) pour la mémorisation de stimuli uniques (objets et localisation), ainsi que leur association, a démontré qu'ils performaient moins bien dans la condition comportant des associations que dans les conditions n'en comportant pas. Des résultats similaires ont également été trouvés dans l'étude de Finke et al. (2008), ayant comparé les performances de participants contrôles et des participants ayant subi une lésion à l'hippocampe droit, pour la mémorisation de stimuli uniques (couleur et localisation) et pour l'association de ces informations. En outre, l'étude de Piekema et al. (2006) porte à croire que le rôle de cette région dépend de la nature de l'information (spatiale ou non). Dans cette étude, les participants ont présenté une plus grande activité de l'hippocampe droit en lien avec le maintien de combinaisons de caractéristiques impliquant des informations spatiales (association nombres-localisations). Toutefois, cette région n'était pas recrutée lorsqu'ils devaient mémoriser des combinaisons ne comprenant pas d'information spatiale, ou bien des informations présentées de manière unique (seulement la couleur ou la localisation). Mis ensemble, les résultats de ces études indiquent que l'hippocampe joue un rôle dans la mémorisation d'items associés, lorsqu'une composante spatiale est présente. En revanche, d'autres études ayant utilisé des stimuli non spatiaux, tels que des mots, ont également démontré l'implication de cette région dans le binding (Addis & McAndrews, 2006; Luo & Niki, 2005), suggérant qu'il joue peut-être un rôle dans l'association d'informations en général. Par exemple, Addis et McAndrews (2006) ont rapporté une corrélation entre l'activité de l'hippocampe gauche et la charge relationnelle de stimuli (présence de liens sémantiques entre des mots présentés). Pour finir, l'étude de Luck et al. (2010) suggère l'implication du gyrus parahippocampique droit dans la formation et le maintien d'associations verbales et spatiales.

Le CPF semble également intervenir dans le binding (Addis & McAndrews, 2006; Campo et al., 2005; Parkinson, Murray, & Mishkin, 1988). Localisé dans la région la plus antérieure du cerveau, il présente des interconnexions avec les structures du LTM et du diencephale (comprenant le thalamus et l'hypothalamus) (Bear et al., 2006). Il est principalement responsable de la mémoire de travail, du raisonnement, ainsi que des

fonctions exécutives. En mémoire de travail, le CPF latéral est non seulement un site important de contrôle et d'organisation de l'information, mais il contribue également à l'établissement de stratégies lors de l'encodage d'associations (Bor, Cumming, & Scott, 2004). Une des démonstrations de son rôle dans la formation d'associations est l'étude de Addis et McAndrews (2006), ayant utilisé une tâche de mémoire impliquant la présentation de triplets de mots, variant selon la quantité de liens sémantiques (aucun, un ou deux). Les essais avec peu de liens étaient considérés comme ayant une forte teneur en charge générative (aucun lien n'est fourni, donc la personne doit créer elle-même les liens), mais faibles en charge relationnelle (liens présentés), alors que c'était l'inverse pour les triplets comportant des liens déjà fournis. Lors de l'encodage, les participants devaient indiquer, pour chaque triplet de mot, le nombre de liens. Dans cette étude, l'activité au niveau du CPF bilatéral, mais de manière plus importante du côté gauche, était corrélée négativement avec le nombre de liens sémantiques fournis. Ces résultats indiquent que cette région intervient lorsqu'il est nécessaire de former des associations sémantiques et de prendre des décisions quant à la signification de mots (Addis & McAndrews, 2006). Dans une autre étude ayant comparé les performances pour la mémorisation de stimuli verbaux et spatiaux présentés de manière séparée (lettres et positions spatiales) ou associée, il a été démontré que le maintien d'informations associées mène à une plus grande activité du CPF droit que le maintien d'informations séparées (Prabhakaran et al., 2000).

Parmi les autres régions rapportées dans les études, on retrouve les régions pariétales (Campo et al., 2005; Campo et al., 2008; Shafritz, Gore, & Marois, 2002), le cortex cingulaire antérieur (CCA) (Mitchell, Johnson, Raye, & D'esposito, 2000) et le gyrus précentral gauche (Mitchell, Johnson, Raye, & D'esposito, 2000), dont les neurones sont impliqués dans le mouvement volontaire (Bear et al., 2006). Le cortex cingulaire (CC), situé dans le système limbique (système émotionnel), traite les informations sensorielles, motrices, cognitives et émotionnelles provenant de diverses sources du cerveau. En retour, il agit en influençant d'autres régions et en modifiant les réponses cognitives, motrices, endocrines et viscérales. (Bear et al., 2006) Alors que la partie postérieure du CC joue un rôle dans l'évaluation des informations, la partie antérieure joue davantage un

rôle d'exécution (Bush, Luu, & Posner, 2000). Faisant partie d'un circuit impliqué dans le traitement des informations émotionnelles et cognitives (Bush et al., 2000), le CCA est connecté à diverses autres régions et structures telles que l'hippocampe, l'hypothalamus, l'amygdale, etc. (Bear et al., 2006). Pour sa part, le cortex pariétal présente d'importantes connexions avec le CPF et est impliqué notamment dans la perception spatiale et la somesthésie. Il a de plus été associé à la représentation et à la manipulation d'informations spatiales (Shafritz et al., 2002), à l'intégration d'éléments (Campo et al., 2008; Shafritz et al., 2002) et à la mémoire de travail spatiale (Campo et al., 2005).

À l'aide d'une tâche que le Dr David Luck a récemment développée, il a montré que les deux formes de binding contrôlé et automatique reposent sur des corrélats neuronaux distincts (Grot et al., 2016). Plus précisément, les deux formes de binding reposeraient sur le fonctionnement de l'hippocampe, alors que la forme de binding contrôlé reposerait en plus sur une communication entre l'hippocampe et le CPF (Addis & McAndrews, 2006; Luck et al., 2010). Ces résultats ne vont pas tout à fait dans le même sens que ce qui a été présenté précédemment, compte tenu que l'implication du CPF ait été rapportée dans certaines études ayant utilisé des tâches impliquant du binding automatique. Or, à notre connaissance, aucune autre étude en imagerie n'a permis d'étudier et de comparer directement ces deux formes de binding. L'étude du binding contrôlé est complémentaire à celle du binding automatique, et elle offre une excellente validité écologique, puisqu'elle représente l'association consciente de liens.

Binding en autisme

Peu d'études jusqu'à ce jour ont cherché à étudier ce processus chez les individus TSA. Néanmoins, la littérature existante sur ce sujet suggère des difficultés en binding, lorsque les informations à mémoriser sont déjà associées. En effet, des performances moindres chez les TSA, comparativement aux NT, ont été observées dans des tâches où ils devaient retenir l'association entre des stimuli et leur localisation (Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2014; Ring, Gaigg, & Bowler, 2016), leur couleur (Bowler et al., 2014; Ring et al., 2016), leur combinaison et leur ordre temporel de présentation (Ring et al., 2016). Par exemple,

dans l'étude de Bowler et al. (2014), les participants devaient mémoriser les items présentés de manière unique, ainsi que les associations items - couleurs et items - localisation. Non seulement dans cette étude le groupe de participants TSA ont moins bien performé que le groupe de participants NT dans les deux conditions nécessitant la mémorisation d'associations, mais ils ont également présenté un plus grand écart que celui du groupe de participants NT entre leurs performances pour les items associés et les items présentés de manière unique. Toutefois, des résultats similaires entre des groupes de personnes TSA et de personnes NT ont été rapportés pour la mémorisation de paires de mots (Minshew & Goldstein, 2001; Williams, Goldstein, Carpenter, et al., 2005).

À notre connaissance, aucune étude n'a testé spécifiquement les capacités de binding contrôlé chez des individus TSA. Toutefois, quelques études ayant été menées suggèrent que ces personnes ont de la difficulté dans les tâches de mémoire de travail nécessitant une organisation intentionnelle de l'information (Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2008; Bowler, Gaigg, & Gardiner, 2009; Maister, Simons, & Plaisted-Grant, 2013; Renner, Grofer Klinger, & Kinger, 2000; Solomon et al., 2009). Par exemple, ils ont moins tendance à bénéficier de la présence de mots contextuellement liés, que les sujets neurotypiques, afin d'aider le rappel libre (Bowler et al., 2008). Ils ont également plus de difficultés que les personnes NT dans les tâches de mémoire pour lesquelles les stimuli présentés peuvent être associés à des catégories, afin de faciliter la mise en mémoire (Bowler et al., 2009; Maister et al., 2013). Par exemple, dans l'étude de Bowler et al. (2009), les participants avaient le temps qu'ils désiraient pour mémoriser une liste de mots appartenant à diverses catégories (i.e. sports, vêtements, etc.). L'appartenance à ces catégories n'était par contre pas mentionnée aux participants. Les résultats de cette étude ont démontré une diminution du rappel pour les participants TSA, même lorsqu'une catégorisation, pour aider la mémorisation, était possible. De plus, ils se sont rappelé de moins de catégories que les participants NT et étaient moins propices à associer les mots à leur catégorie respective. Ces résultats pourraient indiquer que les individus TSA ont moins tendance à utiliser de manière spontanée les relations entre les informations que les personnes NT (Bowler et al., 2009). Toutefois, les difficultés que présentent les personnes TSA semblent être restreintes au binding, car leur capacité à traiter

l'information liée à chaque item séparé semble préservée (Bowler et al., 2008; Bowler et al., 2009, 2014)

Il a été proposé que le déficit associatif présent dans la population TSA partage des similitudes avec celui retrouvé dans le vieillissement normal des personnes NT (Lecouvey et al., 2015). En effet, il a été démontré que les capacités de binding diminuent avec l'âge (Lecouvey et al., 2015; Naveh-Benjamin, 2000; Naveh-Benjamin, Maddox, Jones, Old, & Kilb, 2012). Par exemple, l'étude de Lecouvey et al. (2015) a évalué la manipulation de l'information en mémoire de travail, certaines fonctions exécutives (flexibilité mentale, inhibition, mise à jour), la vitesse de traitement de l'information et les capacités de binding chez des individus NT âgés entre 18-84 ans. Celle-ci a démontré que l'âge a un effet délétère significatif sur toutes ces fonctions (incluant le binding), à l'exception de la flexibilité. Au niveau cérébral, le lobe frontal, l'insula gauche, ainsi que les parties antérieures et moyennes du CC semblent contribuer au déclin des capacités de binding lié à l'âge (Lecouvey et al., 2015). Similairement, des anomalies cérébrales au niveau du lobe frontal et du CCA ont été démontrées chez les individus TSA (Lecouvey et al., 2015). Par exemple, des études antérieures ont rapporté des activations irrégulières du CCA liées au réseau attentionnel (Agam, Joseph, Barton, & Manoach, 2010; Fan et al., 2012), une diminution de l'activité du CCA en lien avec l'exécution d'une tâche de rotation mentale (Silk et al., 2006), et de l'activité des régions frontales médianes lorsque la charge cognitive d'une tâche de mémoire de travail visuospatiale augmente (Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014).

Au niveau cérébral, les mécanismes neuronaux responsables des difficultés en binding présentes chez les personnes TSA demeurent très peu étudiés. Toutefois, il a été suggéré que les patrons de performances mnésiques retrouvés chez les individus TSA sont sous-tendus par une altération du lobe frontal et temporal médian (Bowler et al., 2008). Au niveau anatomique, il semblerait que les enfants autistes aient un volume hippocampique droit et gauche supérieur à celui d'enfants neurotypiques (Schumann et al., 2004), et présentent une altération au niveau de la forme de l'hippocampe (Dager et al., 2007). Une autre étude (Brieber et al., 2007), ayant utilisé l'IRM structurelle et la morphométrie pour

comparer les différences de matière grise chez des individus TSA avec un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH), TSA sans TDAH, et neurotypiques, a démontré que les personnes TSA sans TDAH présentent une réduction du volume de matière grise dans le LTM gauche, une augmentation de son volume dans le cortex pariétal inférieur gauche et dans le gyrus supra marginal droit. Au niveau fonctionnel, les sujets TSA recrutent également moins la région postérieure gauche de l'hippocampe, mais davantage les régions préfrontales lorsqu'ils encodent correctement des triplets de mots appartenant à des catégories sémantiques (Gaigg, Bowler, Ecker, Calvo-Merino, & Murphy, 2015), suggérant une certaine compensation pour les processus de binding qui sont déficitaires (Gaigg et al., 2015). Finalement, d'autres études en neuroimagerie suggèrent également une altération du circuit reliant le CPF et l'hippocampe (Solomon et al., 2009). Les difficultés en binding rapportées dans les études comportementales concordent avec les quelques atypies frontales et hippocampiques rapportées dans la littérature. Néanmoins, la littérature à ce sujet reste limitée; d'autres études doivent être menées afin de mieux cerner quels sont les mécanismes cérébraux intacts et quels sont les mécanismes atteints dans le TSA, en lien avec l'association d'information en mémoire.

Objectifs

La mémoire de travail est une fonction exécutive primordiale; elle interagit avec les autres types de mémoire, elle permet d'accomplir de nombreuses tâches quotidiennes et elle facilite diverses autres fonctions cognitives. Le TSA serait entre autres caractérisé par certaines difficultés au niveau du fonctionnement exécutif, de la mémoire de travail, ainsi que du binding. Des études ont démontré des difficultés en binding automatique (Bowler et al., 2014; Noonan, Haist, & Müller, 2009; Ring et al., 2016), mais aucune étude à ce jour, à notre connaissance, n'a étudié la forme de binding contrôlé dans cette population. Des études ont démontré que ces personnes ont de la difficulté dans les tâches de mémoire de travail nécessitant une organisation intentionnelle de l'information (Bowler et al., 2008; Bowler et al., 2009; Renner et al., 2000), laissant croire que le binding contrôlé est également atteint. Cela concorderait avec les résultats d'études démontrant une activité atypique des régions frontales dans cette population lorsque des

tâches de mémoire de travail sont effectuées (Koshino et al., 2005; Koshino et al., 2008; Luna et al., 2002; Ring et al., 1999).

L'objectif principal de cette étude était d'étudier les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant le binding automatique et contrôlé chez les personnes ayant un TSA, en comparaison avec des personnes NT. La tâche de mémoire associative utilisée a déjà démontré une bonne sensibilité pour différencier les performances de patients schizophrènes versus celles de sujets sains, tant au niveau comportemental qu'au niveau des mécanismes cérébraux sous-jacents (Grot et al., 2016). Cette tâche a été utilisée dans la présente étude, dans l'objectif de l'adapter à l'étude du binding auprès de participants TSA. Une attention particulière a été portée sur le binding contrôlé dans ce mémoire, puisque son évaluation offre une partie cruciale, écologique et manquante au portrait du fonctionnement de la mémoire dans l'autisme.

Jusqu'à présent, notre compréhension des mécanismes physiopathologiques sous-tendant les déficits de mémoire de travail demeure limitée. Cette étude visait notamment à mieux comprendre le fonctionnement cognitif des personnes TSA et cerner l'étendue des déficits de mémoire de travail en autisme, en déterminant quels sont les mécanismes intacts et atteints. Une meilleure compréhension de ces mécanismes permettrait de guider de façon rationnelle la mise au point de nouvelles méthodes thérapeutiques qui permettraient d'augmenter la cognition, comme la neuromodulation par exemple ou des interventions en psychologie ciblée.

Hypothèses

Nous avons vu dans la littérature que le binding automatique semble atteint dans l'autisme et ces personnes ont peut-être également des difficultés en binding contrôlé. De plus, des études en mémoire de travail ont démontré une augmentation des déficits en fonction de l'augmentation de la charge cognitive et de la complexité des tâches effectuées (Kercood et al., 2014; Landa & Goldberg, 2005; McGonigle-Chalmers et al., 2008; Minshew & Goldstein, 2001; Minshew et al., 1995; Vogan, Morgan, Lee, Powell,

Smith, et al., 2014). **Au niveau comportemental, nous posons l'hypothèse que les participants TSA présenteront des performances moindres que celles des participants NT dans les deux formes de binding. Les difficultés en binding seront encore plus prononcées pour la forme de binding contrôlée, puisque cette forme de binding nécessite un plus grand effort cognitif et une manipulation de l'information plus importante.**

Nous avons également vu dans l'introduction que le binding est principalement soutenu par le fonctionnement du CPF (Addis & McAndrews, 2006; Campo et al., 2005; Prabhakaran et al., 2000) et de l'hippocampe (Addis & McAndrews, 2006; Luck et al., 2010; Luo & Niki, 2005; Mitchell, Johnson, Raye, Mather, & D'esposito, 2000; Olson et al., 2006; Piekema et al., 2006; Piekema et al., 2009). Plusieurs études ont rapporté une activité diminuée des régions frontales (Koshino et al., 2008; Luna et al., 2002; Silk et al., 2006) lorsque des tâches de mémoire de travail étaient effectuées et une implication moindre de l'hippocampe chez les autistes a également été suggérée dans la littérature (Bowler et al., 2008; Minshew & Goldstein, 2001). Comparativement au binding automatique, le binding contrôlé s'appuie à la fois sur le fonctionnement frontal et hippocampique (Addis & McAndrews, 2006). **Nous posons l'hypothèse que pour le binding contrôlé, comparativement au binding automatique, les participants TSA présenteront une hypoactivation des régions préfrontales et hippocampiques en comparaison aux participants NT.**

Chapitre 2 - Méthodologie

1. Participants

Seize participants NT ont été recrutés et dix-sept participants TSA ont été recrutés à partir de la banque de participants de la Clinique spécialisée en autisme de l'Hôpital Rivière-des-Prairies (HRDP). Leur diagnostic d'autisme a été établi par une équipe multidisciplinaire de l'HRDP, qui a administré l'Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R) et l'ADOS. Ces deux outils sont fréquemment utilisés en clinique et en

recherche et constituent des outils standardisés, valides et fidèles. Tel que décrit dans l'introduction, l'ADI-R est une entrevue standardisée effectuée avec la personne ou sa famille et permet d'évaluer les comportements habituels de la personne (Lord et al., 1994). Quinze des seize participants TSA ayant passé l'ADI-R ont obtenu un score supérieur au seuil clinique. Pour sa part, l'ADOS est une entrevue clinique standardisée qui s'effectue avec la personne, et qui vise à évaluer la présence de symptômes liés au TSA (Lord et al., 1994). Quatorze des seize participants TSA ayant passé l'ADOS ont obtenu un score supérieur au seuil clinique. Les participants de l'étude ont tous reçu soit un diagnostic d'autisme (n = 13) ou de syndrome d'Asperger (n = 4).

Les deux groupes de participants ont été appariés selon le QI moyen. L'âge moyen et le ratio homme-femme ont été utilisés comme covariables dans les analyses comportementales, puisqu'il y a une différence significative entre les groupes sur ces deux variables. Les inclure dans les analyses permet de s'assurer que les effets trouvés ne sont pas mieux expliqués par ces différences. Les données sociodémographiques des participants sont illustrées dans le tableau 1.

Les critères d'inclusion pour tous les participants de l'étude étaient :

- 1) **Être droitier** : le langage est latéralisé dans l'HG chez la majorité des individus. Toutefois, les probabilités que le langage soit latéralisé dans l'HD augmentent chez les individus gauchers et la latéralité varie généralement chez les personnes ambidextres (Knecht et al., 2000). Inclure dans l'étude uniquement des personnes droitières permet de contrôler pour cette spécialisation du langage, qui diffère chez les gauchers et les ambidextres et d'éviter d'ajouter une source de variation dans les données d'imagerie. La latéralité des participants a été évaluée avec le questionnaire de latéralité manuelle d'Edinburg (Oldfield, 1971).
- 2) **Être francophone** : la tâche a été conçue en français. Les sujets devaient être en mesure de bien comprendre la signification des mots et ne devaient pas avoir à prendre du temps afin de traduire les mots du français à l'anglais. Par conséquent,

inclure des participants anglophones engendrerait la présence d'une variable confondante dans les résultats.

- 3) **Ne pas présenter de contre-indication pour l'IRM :** puisqu'un champ magnétique est à la base du fonctionnement de la machine d'IRM, les participants ne devaient avoir aucun métal magnétique dans le haut de leur corps ou sur eux. Non seulement la présence d'un quelconque métal pourrait être très dangereuse pour le participant, mais cela créerait également des artéfacts dans les images. Les participants ne devaient pas non plus être claustrophobes. Ces éléments ont été évalués à l'aide d'un questionnaire de dépistage des métaux, fourni par l'unité de neuroimagerie fonctionnelle (UNF) de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal (IUGM). Ce questionnaire visait à déceler toute contre-indication pour l'IRM. Ce questionnaire est disponible en annexe 1.

- 4) **Être âgé entre 18 et 40 ans :** des recherches ont révélé des difficultés en mémoire de travail (Badcock & Salthouse, 1990; Dobbs & Gail, 1989; Mattay et al., 2006; Park et al., 1996; Wingfield, Stine, Lahar, & Aberdeen, 1988) et en binding (Chalfonte & Johnson, 1996; Kessels, Hobbel, & Postma, 2007; Mitchell, Johnson, Raye, & D'esposito, 2000; Mitchell, Johnson, Raye, Mather, et al., 2000; Naveh-Benjamin et al., 2012) chez les adultes plus âgés. Par exemple, les résultats obtenus dans quatre expérimentations conduites par Naveh-Benjamin (2000) indiquent un déficit lié à l'âge dans l'encodage et la rétention d'informations associées. Ces résultats concordent avec ceux obtenus par Chalfonte et Johnson (1996), démontrant la présence d'un déclin disproportionnel chez les adultes plus âgés, en comparaison avec les adultes plus jeunes, dans la reconnaissance d'informations associées. Limiter l'âge des participants à 40 ans permet d'avoir un échantillon d'individus NT (sans difficultés cognitives au préalable) représentatif de la population normale, pouvant être comparé à l'échantillon d'individus TSA et permettant ainsi d'optimiser les chances de déceler un effet réel.

5) Avoir un QI supérieur à 85 : Puisque le QI est corrélé positivement aux capacités de mémoire de travail (Ackerman, Beier, & Boyle, 2005; Conway, Cowan, Bunting, Therriault, & Minkoff, 2002; Engle, Laughlin, Tuholski, & Conway, 1999; Fry & Hale, 1996; Mohn, Sundet, & Rund, 2014), les participants devaient être en mesure de réussir un assez grand nombre d'essais afin que des analyses comportementales puissent être effectuées (les analyses ne prennent en considération que les bonnes réponses). Ceux-ci devaient également comprendre la tâche, ce qui était attendu d'eux et l'implication de l'étude.

Finalement, afin d'être incluses dans la présente étude, les personnes NT et TSA ne devaient pas présenter de problèmes graves de santé (tels qu'un cancer ou avoir subi un accident vasculaire cérébral par exemple), ni de troubles neurologiques (par exemple l'épilepsie). Elles devaient également ne pas avoir de problème d'audition et devaient avoir une vision pouvant, au besoin, être corrigée avec des lunettes compatibles avec la machine IRM. Les personnes NT ne devaient pas prendre de médicament psychoactif et elles, ainsi que les membres de leur famille, ne devaient jamais avoir obtenu de diagnostic psychiatrique. Les individus TSA prenant des médicaments psychoactifs (tel que le Ritallin) ne devaient pas en consommer jusqu'à deux jours avant la séance en IRM.

	TSA	NT	Test T	Valeur P
Taille de l'échantillon	17 (2F, 15H)	16 (7F, 9H)	4,25*	0,04*
Âge				
M (ET)	23,11 (3,6)	26,87 (4,95)	-2,504	0,018*
Étendue	14	18		
Latéralité				
M (ET)	87 (14,04)	90 (16,9)	0,034	0,973
Étendue	46	61,2		
ADI-R				
N	16			
M (seuil)				
Communication	16 (8)			
Interactions sociales	22 (10)			
Comportements répétitifs	5,5 (3)			
ADOS				
N	16			
M				
Communication	4,47			
Interactions sociales	9,76			
Jeu imaginaire	0,94			
Comportements stéréotypés	3,29			
QI global				
M (ET)	104,29 (12)	107,2 (10)	-0,724	0,47
Étendue	42	29		
QI Verbal				
M (ET)	102 (16,5)	106,66 (8,9)	-0,9	0,017*
Étendue	58	31		
QI performance				
M (ET)	108,5 (8,7)	107,93 (15)	0,022	0,13
Étendue	32	49		

Tableau 1. Tableau représentant les données sociodémographiques des participants des deux groupes. Pour les participants ayant passé le WAIS-IV, les scores en QI verbal et de performance utilisés sont ceux obtenus aux indices de compréhension verbale et de raisonnement perceptif.

*Résultats au test de Chi-deux, pour le ratio homme-femme

*Résultats significatif ($p < 0,05$)

2. Protocole expérimental

La tâche expérimentale effectuée par les participants est illustrée à la figure 7. Cette tâche a été reprise de l'étude de Grot et al. (2016). Elle consiste en une tâche de mémoire de travail, permettant de comparer les formes de binding automatique et contrôlé. Dans celle-ci, trois mots et trois ellipses (indiquant la position spatiale) de couleur étaient présentés et devaient être mémorisés. Il y avait toujours huit positions spatiales possibles (voir figure 8). Dans la condition automatique, les mots étaient présentés directement à l'intérieur des ellipses. Les participants devaient mémoriser les associations entre mots et positions spatiales telles que présentées. Dans la condition contrôlée, les mots étaient présentés au centre de l'écran, et étaient séparés des ellipses. Les participants devaient faire l'effort d'associer eux-mêmes les mots et les ellipses de même couleur. Dans la condition séparée, les mots et les ellipses étaient séparés spatialement et devaient être mémorisés ainsi. Dans cette condition, aucune association n'était requise. Pour les trois conditions, les participants avaient trois secondes pour mémoriser les stimuli et devaient ensuite maintenir l'information en mémoire durant dix secondes. Après ce délai, pour les conditions de binding automatique et contrôlé, un mot était présenté dans une position spatiale, pendant cinq secondes, et les participants devaient décider si l'association mot-position spatiale avait été présentée (le mot présenté est associé à la bonne position spatiale) ou non (le mot est associé à une mauvaise position spatiale). Pour la condition séparée, un mot était présenté au centre de l'écran et séparé de la position spatiale, et les participants devaient indiquer si le mot et la position avaient été présentés. Finalement, il y avait une pause de dix secondes entre la fin d'un essai et le début d'un autre (intervalle inter-essais). Cet intervalle inter-essais permet à la réponse hémodynamique de revenir à son niveau de base, avant le début du prochain essai. La raison d'être de la condition séparée dans cette tâche expérimentale tient du fait qu'elle comprend les mêmes composantes verbales, spatiales et motrices que les deux autres conditions de binding. Cela permet, en contrastant les conditions de binding à celle-ci lors des analyses, d'extraire les activations qui sont réellement uniquement liées à l'association automatique et contrôlée d'informations.

Les mots utilisés en guise de stimuli ont été tirés d'une liste de mots français standardisée (Ferrand et al., 2010). Lors de l'élaboration de la tâche, cinq évaluateurs naïfs ont validé l'absence de lien sémantique entre les mots présentés lors d'un même essai. Les mots de chaque condition ont été sélectionnés afin d'éviter un effet de familiarité et de longueur des mots, à l'aide d'une étude normative menée au préalable. La longueur, la fréquence et la valence des mots ont été contrôlés lors de la conception de la tâche expérimentale; tous les mots étaient constitués de deux ou trois syllabes et étaient neutres. Ils étaient présentés sur un fond d'écran noir, de taille 570 x 455 mm, et étaient écrits en format d'écriture Times New Roman, de taille 36. Finalement, les positions des ellipses ont été déterminées de manière randomisée.

Les essais étaient regroupés en 6 ensembles: chaque ensemble comprenait quinze essais (cinq par condition). Chaque ensemble d'essais était d'une durée de sept minutes et quinze secondes. Entre chaque ensembles d'essais, une pause d'environ une à deux minutes (cela pouvait aller jusqu'à cinq minutes si le participant le désirait) était donnée au participant. La tâche comportait un total de quatre-vingt-dix essais, soit trente par condition. La tâche expérimentale était d'une durée totale d'environ cinquante minutes. La tâche utilisée dans cette étude suit un design événementiel; ce type de design est avantageux puisqu'il permet de comparer aisément les diverses conditions sur de courtes périodes, ainsi que de regrouper les événements pour chaque essai, afin de reconstituer la courbe hémodynamique. Cette reconstruction a été possible grâce à une désynchronisation de l'acquisition des volumes et de la présentation des stimuli, ayant permis de scanner à différents endroits sur la courbe hémodynamique. La tâche détient de plus l'avantage de permettre de reconstruire les réponses hémodynamiques pour chacune des phases de mémoire (encodage, maintien, récupération) et ainsi être en mesure de détecter les activations cérébrales propres à chacune de ces phases.

3. Procédure

Le recrutement des participants a été effectué via une entrevue téléphonique. Tous les participants, à l'exception de ceux recrutés à partir de la communauté, présentaient déjà

une évaluation intellectuelle dans leur dossier de recherche. Les participants avaient, au préalable, passé l'une des versions de l'échelle d'intelligence de Wechsler (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS) ou la version abrégée incluant sept sous-tests (trois non verbaux et quatre verbaux) (Brian, Meyers, Bayless, & Whetstone, 1999). Les participants recrutés à partir de la communauté devaient au préalable se présenter à une rencontre, afin d'effectuer cette évaluation. Pour celle-ci, le WAIS IV était administrée par une étudiante au doctorat en neuropsychologie. Lors de l'entrevue téléphonique, l'étude était expliquée aux participants : la nature de l'étude, son déroulement, les avantages et risques, la confidentialité et la compensation financière remise. Ensuite, si la personne contactée était intéressée à participer à l'étude, des questions étaient posées afin de vérifier si elle correspondait aux critères d'inclusion de l'étude. Pour ce faire, deux questionnaires étaient administrés par téléphone; le premier permettait de déceler la présence de comorbidités et de problèmes de la santé mentale dans la famille, et le second était le questionnaire de dépistage pour l'IRM fourni par l'UNF.

Tel qu'expliqué dans le premier chapitre de ce mémoire, la présence de comorbidités est un phénomène fréquent dans le TSA. Il n'est également pas rare de retrouver des problèmes de santé mentale dans leur famille. La présence d'une comorbidité ou d'un trouble de la santé mentale dans la famille ne constituait pas un critère d'exclusion en soi, puisqu'il aurait été quasi impossible de recruter uniquement des individus TSA sans comorbidité et dont aucun membre de la famille rapprochée ne présente aucun trouble de la santé mentale. Cela permet même de mieux comprendre comment s'inscrit le TSA et permet de dresser un portrait plus juste de cette condition. Afin d'évaluer la présence de comorbidités, ainsi que de troubles de la santé mentale dans la famille, un questionnaire était administré par téléphone, à l'étape du recrutement. Ce dernier permettait de passer en revue l'histoire passée de l'individu : diagnostic présent ou passé de trouble de développement ou d'un trouble psychiatrique, d'un trouble d'apprentissage scolaire, d'un épisode d'épilepsie et d'un traumatisme cérébral. Un exemple de question posée est "Présentez-vous actuellement ou avez-vous déjà présenté des difficultés d'apprentissage scolaire, telles que la dyslexie, un trouble de calcul, ou autre ? ". Ensuite, les participants se voyaient demander si un membre de leur famille (fratrie, parents, oncles, tantes,

grands-parents) présentait ou aurait déjà présenté un trouble du spectre de l'autisme, un trouble de l'attention, une déficience intellectuelle ou des retards significatifs de développement, un trouble d'apprentissage scolaire, un trouble de l'humeur, un trouble anxieux, ou quelconque trouble neurologique qui pourrait avoir une composante héréditaire (par exemple la schizophrénie, l'épilepsie, etc.). On demandait également aux participants s'ils avaient des problèmes visuels ou auditifs, ainsi que s'ils avaient pris des médicaments et avaient été très malades ou hospitalisés dans la dernière année. Finalement, le dépistage des métaux était effectué, via le questionnaire fourni par l'UNF. Si les personnes contactées correspondaient aux critères d'inclusion, un rendez-vous pour une première rencontre (participants NT) ou pour la seconde rencontre (participants TSA) était cédé.

Lors de la deuxième rencontre, les participants devaient se présenter à l'IUGM pour la séance en IRM. Les participants devaient tout d'abord lire et signer le formulaire de consentement. Ils devaient également signer les différents autres documents liés à l'étude (par exemple le formulaire de dépistage sur les métaux). Ensuite, la tâche était expliquée aux participants, via un ordinateur. Lorsque ces derniers avaient compris la tâche et avaient réussi les trois exemples d'essais, ils étaient amenés à effectuer une session de pratique, d'une durée d'environ cinq minutes, dans laquelle les trois conditions étaient testées. Ensuite, le déroulement des différentes séquences dans la machine IRM était expliqué à nouveau aux participants. Les participants étaient par la suite invités à aller dans la salle comprenant la machine IRM. Les participants étaient installés dans la machine IRM, puis devaient effectuer la tâche. Les participants faisaient d'abord la tâche expérimentale (séquence d'IRM fonctionnel), puis une séquence d'IRM anatomique (durée de douze minutes) et finalement une séquence d'IRM de tenseur de diffusion (DTI) (durée de douze minutes).

Ce projet a été approuvé par le comité d'éthique de l'HRDO et du Regroupement de neuro-imagerie du Québec (RNQ). Tous les participants ont participé volontairement à cette étude et ont signé le formulaire de consentement.

4. Acquisition des données d'imagerie

La session en IRM s'est déroulée dans l'appareil IRM 3T (Siemens Magnetom TRIO) de l'UNF, à l'IUGM. La session a débuté avec une acquisition fonctionnelle du cerveau entier, utilisant une séquence T2*, selon une séquence EPI (echo planar imaging), parallèlement à l'axe formé par la commissure antérieure et la commissure postérieure (axe CA-CP). Les stimuli étaient projetés via un projecteur LCD et un système de miroir permettant au participant couché de voir les stimuli projetés derrière de lui. Pour cette séquence, les images ont été acquises selon un contraste BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), avec une matrice de résolution 64 X 64, une taille des voxels de 3mm cube (résolution planaire de 3 mm par 3 mm et épaisseur de 3 mm), un temps de répétition de 2,25 secondes et un temps d'écho de 30 secondes ont été utilisés. Au total, 200 volumes ont été acquis, pour chacun des blocs, lors de cette séquence. Dans cette tâche, l'acquisition des volumes et la présentation des stimuli ont été désynchronisées, dans l'objectif de scanner à différents endroits sur la courbe hémodynamique, et de permettre de décorréler les essais d'événements successifs. Ensuite, une séquence anatomique du cerveau (3D T1), d'une durée de 11 minutes, était lancée. Lors de cette séquence, 175 tranches étaient acquises. Une matrice de résolution de 256 X 256, une taille de voxels de 1mm cube (résolution planaire de 1 mm par 1 mm et épaisseur de 1 mm), un temps de répétition de 22 millisecondes et un temps d'écho de 9,2 millisecondes ont été choisis.

5. Méthodes d'analyse

5.1 Analyse des données comportementales

Les données comportementales ont été analysées à l'aide du logiciel SPSS. L'analyse de ces données a été effectuée en fonction du modèle "Two-high Threshold Model" (Snodgrass & Corwin, 1988), utilisant l'indice Pr. Ce modèle est largement utilisé en recherche (Broder, Kellen, Schutz, & Rohrmeier, 2013); il correspond à une méthode valide permettant d'évaluer la reconnaissance d'items appris et de distinguer les performances des biais de réponse (Snodgrass & Corwin, 1988). Celui-ci se calcule en

soustrayant les fausses alarmes (FA) aux détections correctes (DC) ($DC - FA$). Le fait d'identifier correctement qu'une association mot-position a été présentée lors de l'encodage représente une DC. À l'inverse, indiquer à tort qu'une association mot-position spatiale a été présentée, alors qu'elle ne le l'avait pas été, correspond à une FA. L'indice Pr a été utilisé et calculé pour chaque condition, pour chaque participant.

Afin d'évaluer les performances de base des participants, des analyses séparées ont été effectuées pour la condition séparée. Pour cette analyse, les indices de discrimination Pr des participants TSA et NT ont été comparés à l'aide d'un test *t*. Cette analyse a permis de comparer les performances des deux groupes en mémoire, lorsque six informations (trois informations verbales et trois informations spatiales) sont présentées. Cette condition a été analysée séparément des deux autres conditions, puisque cette condition nécessite la mémorisation d'informations verbales et spatiale, mais n'implique pas de binding. La mémorisation d'associations et d'items séparés impliquent des processus cognitifs et des corrélats neuronaux différents (Luck et al., 2010).

Afin de comparer les performances en binding automatique et en binding contrôlé chez les deux groupes, une analyse de covariance (ANCOVA) a été effectuée. Cette analyse permet d'examiner des différences de moyennes, tout en contrôlant pour des variables continues (Field, 2013). La forme de binding (automatique vs. contrôlé) a été utilisée comme facteur intra-groupe, le groupe (autistes vs. typiques) et l'âge ont été utilisés comme facteurs inter-groupes, et le genre a été utilisé comme covariable.

5.2 Analyse des données d'imagerie

Le prétraitement et l'analyse des données ont été effectués à l'aide du logiciel SPM8 (Statistical Parametric Mapping).

Prétraitement des données d'imagerie

Les trois premières images ont été enlevées afin d'atteindre l'équilibre magnétique. Une correction du mouvement a d'abord été effectuée afin de réaligner tous les volumes d'un même participant en fonction d'un volume de référence moyen. Une correction temporelle a aussi été effectuée, puisque notre protocole est de type événementiel. Ensuite, les images anatomiques et fonctionnelles des participants ont été déformées et normalisées (à l'aide du recalage, la segmentation et la normalisation fonctionnelle), afin que celles-ci correspondent à l'espace stéréotaxique du Montreal Neuroimaging Institute (MNI). Cela permet de rapporter les résultats dans un espace standard, ce qui rend possible la comparaison des cerveaux entre les participants, ainsi qu'entre les études, et l'extrapolation des résultats à la population générale. Finalement, un lissage spatial, à l'aide d'un filtre gaussien de 8 mm, a été appliqué sur les images. Cette étape permet de moyenniser l'activité de voxels voisins, afin de diminuer le bruit dans les données.

Contrastes effectués

L'analyse des données est basée sur le modèle linéaire général (GLM). Le GLM est une technique statistique permettant d'estimer la force de l'activation pour chaque voxel, et ce, en tenant compte de nos conditions de tâche. Pour le GLM, des mesures répétées sont effectuées afin d'extraire la moyenne d'activité pour chaque sujet, pour chaque condition.

L'amplitude des mouvements de chaque participant a été prise en compte dans les analyses du GLM et utilisée comme régresseur. En moyenne, le groupe de participants TSA a bougé de 0,0594 degré en translation et de 0,0003 degré en rotation, et le groupe de participants NT a bougé de 0,0473 degré en translation et 0,0003 degré en rotation. Les deux groupes ne diffèrent pas quant à l'amplitude de leurs mouvements ($t = 0,98$; $> 0,05$).

Pour faire les analyses de premier niveau, neuf régresseurs ont été modélisés, soit un pour l'encodage, le maintien et la récupération, pour chacune des trois conditions (condition de

binding contrôlé, condition de binding automatique, condition séparée). Il a été démontré que les différentes phases de la mémorisation en mémoire de travail reposent sur des substrats neuronaux différents (Linden, 2007) et la tâche utilisée dans la présente étude offre l'avantage d'être en mesure d'isoler aisément ces phases lors des analyses d'imagerie et d'isoler les activations propres à chacune d'elles. Cela permet de rendre plus précis et spécifiques les résultats.

Dans la présente étude, les activations cérébrales d'intérêts étaient celles propres au fait de fournir un effort afin de créer des associations. Pour ce faire, la condition de binding automatique a été soustraite à la condition de binding contrôlé; le contraste modélisé est binding contrôlé – binding automatique. Afin d'extraire l'activité liée à ce contraste, mais pour chacune des phases de mémoire, ce contraste a été modélisé trois fois; pour l'encodage [binding contrôlé – binding automatique **E**], le maintien [binding contrôlé – binding automatique **M**] et la récupération [binding contrôlé – binding automatique **R**]. Les analyses de premier niveau permettent de faire ressortir les activations propres à chaque sujet, pour chacun des contrastes modélisés. Pour les analyses de deuxième niveau, les cartes d'activation produites pour chaque sujet lors des analyses de premier niveau ont été combinées pour chacun des groupes. Des tests-t pour échantillon unique ont été effectués pour obtenir les activations propres aux deux groupes pour les trois contrastes. Ces analyses ont été effectuées en cerveau entier, avec un seuil statistique de $p < 0,001$ non-corrigé pour les comparaisons multiples et un seuil d'extension de 15 voxels consécutifs.

Des comparaisons inter-groupes ont été réalisées pour les trois contrastes modélisés [binding contrôlé – binding automatique **E**], le maintien [binding contrôlé – binding automatique **M**] et la récupération [binding contrôlé – binding automatique **R**]. Les comparaisons effectuées pour chaque contraste sont : TSA – NT, permettant de faire ressortir les activations que les patients présentent de manière plus importante que les contrôles, et NT – TSA, permettant de faire ressortir les activations que les contrôles présentent de manière plus importante que les patients. Pour ces contrastes, des tests-t pour échantillons indépendants ont été effectués, avec un seuil statistique de $p < 0,001$

non-corrigé pour les comparaisons multiples et un seuil d'extension de 15 voxels consécutifs. Finalement, des analyses de conjonction entre les groupes ont été réalisées pour les trois contrastes modélisés [binding contrôlé – binding automatique **E**], le maintien [binding contrôlé – binding automatique **M**] et la récupération [binding contrôlé – binding automatique **R**], afin de mettre en évidence les activations présentées de manière similaire par les deux groupes. Pour ces analyses, un seuil statistique de $p < 0,001$ non-corrigé pour les comparaisons multiples et un seuil d'extension de 15 voxels consécutifs ont été utilisés.

Corrélations entre les régions activées et les performances

Des corrélations de Pearson ont été réalisées de manière séparée pour les deux groupes, entre les clusters d'activation pour les trois contrastes (binding contrôlé – binding automatique pour chaque phase) et les indices PR des participants. Pour ce faire, les valeurs bêta, représentant le niveau d'activation des pics d'activation de chaque clusters, pour chaque contraste, ont été mises en corrélation avec les performances (PR binding contrôlé – PR binding automatique) de chaque participant.

Figure 7. La figure ci-dessous illustre le déroulement de la tâche effectuée par les participants, ainsi que les différentes conditions.

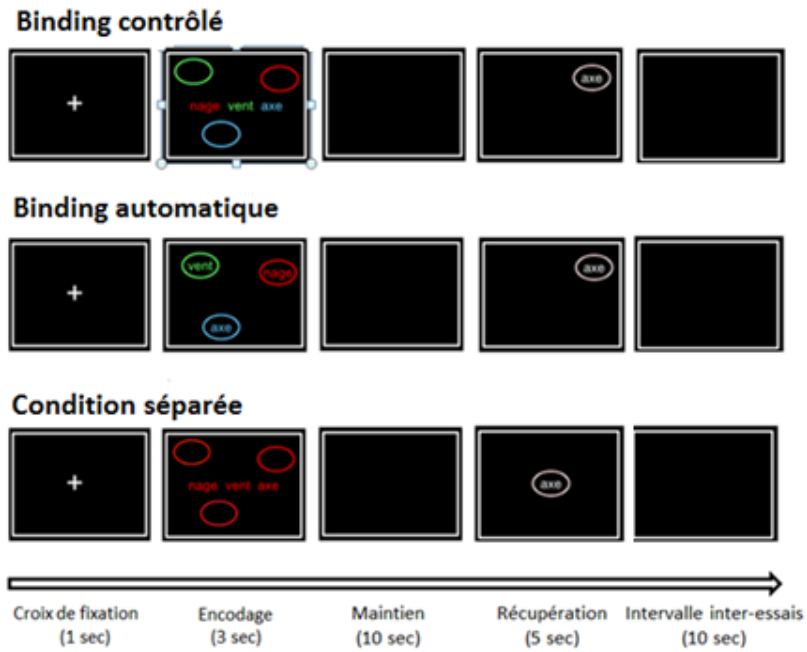
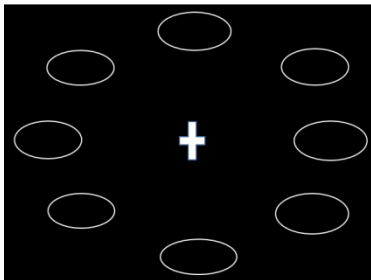


Figure 8. La figure ci-dessous représente les positions spatiales qui pouvaient possiblement être présentées aux participants.



Chapitre 3 - Résultats

1. Résultats comportementaux

I. Résultats pour la condition séparée

Il n'y a pas de différence significative entre les deux groupes pour la condition séparée ($t = -1,32$ $p > 0,05$). Les participants des groupes TSA et NT semblent donc être aussi performants pour mémoriser les stimuli présentés de manière séparée. Les performances des deux groupes dans cette condition sont illustrées dans la figure 9.

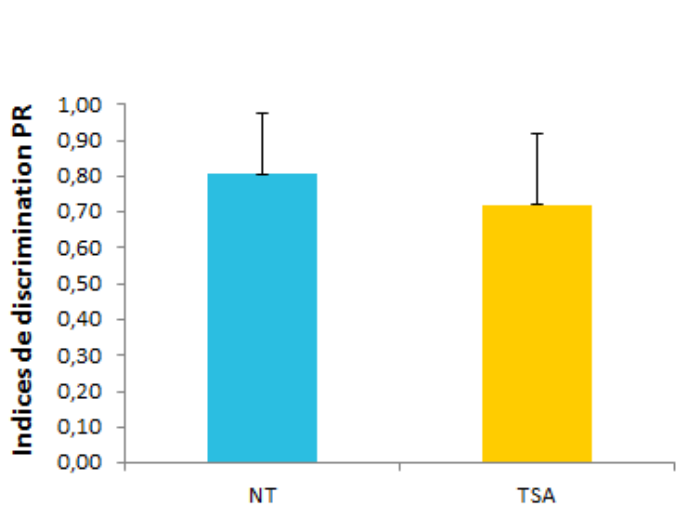


Figure 9. Performances (indices Pr) pour la condition séparée, en fonction du groupe (TSA et NT). Les barres d'erreur représentent les écarts-type.

II. Résultats pour les conditions de binding automatique et contrôlé

Les analyses ont révélé un effet de condition $F(\text{ddl}) = 5,58$; $p = 0,03$; les deux groupes de participants ont présenté des performances inférieures pour la condition de binding contrôlé, en comparaison avec la condition de binding automatique. Cela démontre que pour les deux groupes de participants, la condition de binding contrôlé s'est avérée plus difficile que la condition de binding automatique. Les performances des deux groupes, pour les deux conditions de binding, sont illustrées dans la figure 10. Les analyses ont

également démontré qu'il n'y a pas d'effet de groupe ($p > 0,05$), ni d'interaction entre les conditions et le facteur groupe ($p > 0,05$). Les analyses n'ont révélé aucun effet de l'âge ($p > 0,05$), ni du ratio hommes-femmes ($p > 0,05$). Finalement, les analyses n'ont pas révélé d'interaction entre les conditions et le facteur âge ($p > 0,05$), ni entre les conditions et le facteur ratio hommes-femmes ($p > 0,05$). Les performances des participants ne varient donc pas en fonction du groupe auquel ils appartiennent, en fonction de leur âge, ni en fonction du ratio hommes-femmes.

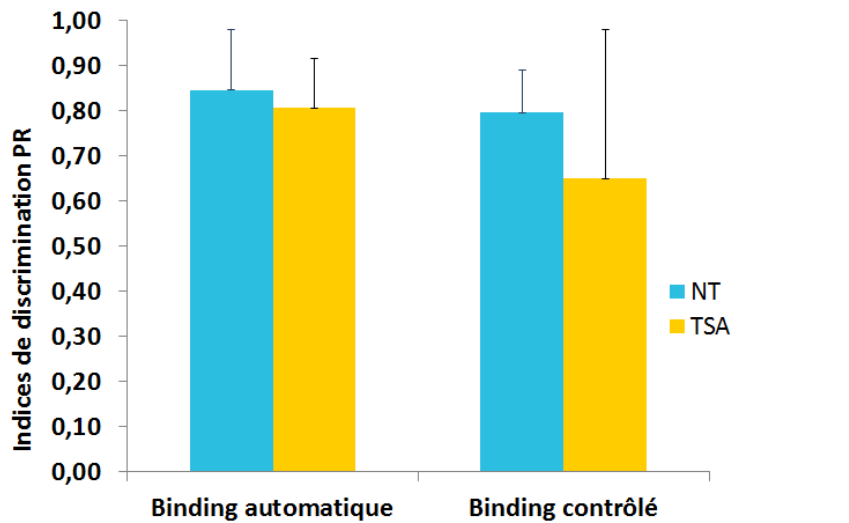


Figure 10. Performances (indices Pr) selon les groupes (NT et TSA) et les conditions de binding (automatique et contrôlé). Les barres d'erreur représentent les écarts-type.

2. Résultats de neuroimagerie

L'Atlas *Anatomy*, disponible à partir du logiciel SPM8, a été utilisé afin d'identifier les pics d'activation des différents clusters. Les images présentant les activations sont en vue postérieure, latérale et dorsale.

Les régions sous-tendant le binding contrôlé ont été mises en évidence par la soustraction de la condition de binding automatique à la condition de binding contrôlé contraste [binding contrôlé – binding automatique]. Les résultats sont d'abord présentés pour

chacun des groupes, selon la phase de la mémorisation, et ensuite pour les différences inter-groupes.

I. Régions cérébrales sous-tendant l'association intentionnelle d'information chez les NT

i. Encodage

Lors de l'encodage des informations, les participants NT ont présenté des activations dans l'hippocampe gauche, le putamen bilatéral, le précunéus, le gyrus précentral gauche, le gyrus frontal inférieur gauche, le gyrus postcentral droit, le gyrus temporal supérieur gauche et finalement dans le gyrus occipital inférieur gauche. Les régions recrutées par les sujets NT lors de l'encodage des informations sont illustrées dans la figure 11 et dans le tableau 2.

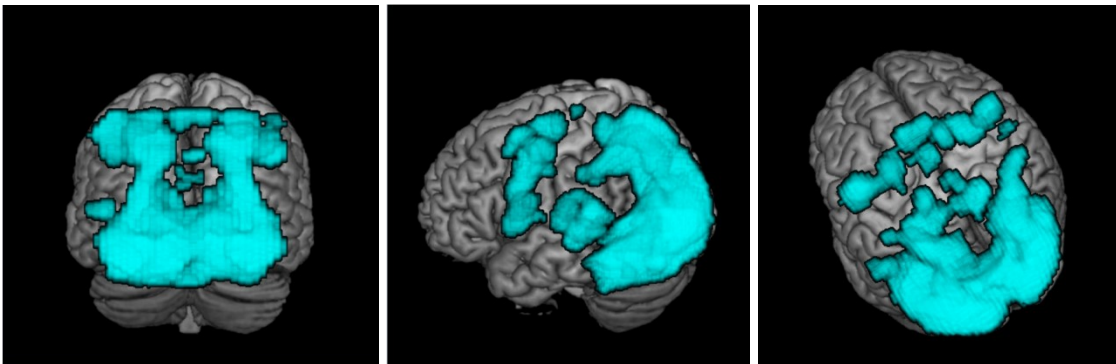


Figure 11. Régions cérébrales activées chez les sujets NT lors de l'encodage (contraste binding contrôlé – binding automatique).

ii. Maintien

Lors du maintien d'information, les participants NT ont présenté principalement des activations au niveau du lobule pariétal supérieur droit et du gyrus frontal inférieur droit. Les régions activées par les sujets NT lors du maintien sont illustrées dans la figure 12 et dans le tableau 4.

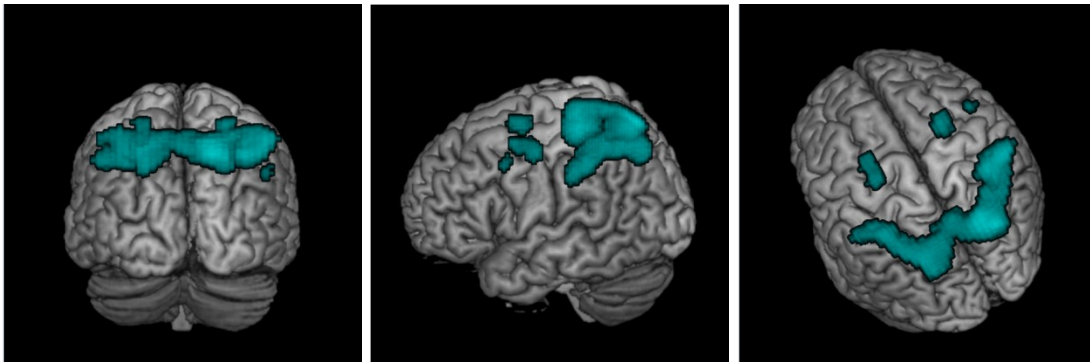


Figure 12. Régions cérébrales activées chez les sujets NT lors du maintien (contraste binding contrôlé – binding automatique).

iii. Récupération

Pour le contraste [contrôlé – automatique], les sujets NT n'ont présenté aucune activation significative lors de la récupération des informations.

II. Régions cérébrales sous-tendant l'association intentionnelle d'information chez les sujets TSA

i. Encodage

Pour l'encodage d'information, des activations ont été trouvées chez les sujets TSA au niveau de plusieurs gyri; du gyrus fusiforme bilatéral, du gyrus frontal moyen droit et inférieur gauche et du gyrus temporal moyen gauche. Les régions activées par les sujets TSA lors de l'encodage sont illustrées dans la figure 13 et dans le tableau 2.

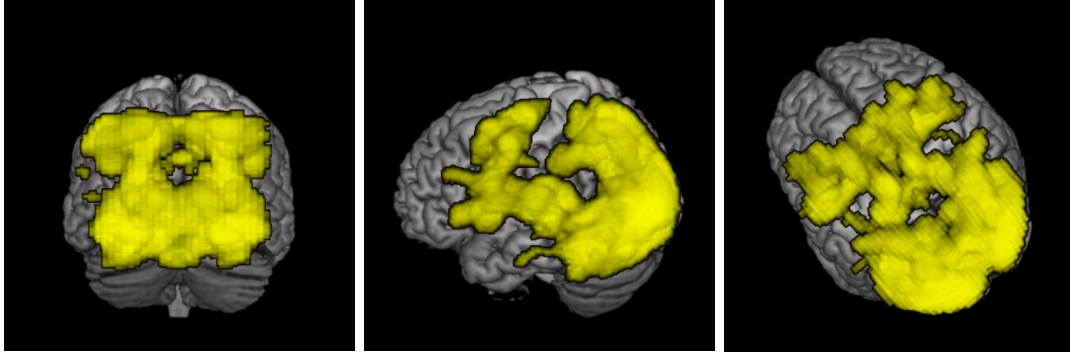


Figure 13. Régions cérébrales activées chez les sujets TSA lors de l’encodage (contraste binding contrôlé – binding automatique).

i. Maintien

Lors du maintien des informations, les sujets TSA ont présenté des activations dans le lobule pariétal supérieur bilatéral, dans le gyrus frontal moyen bilatéral, dans le gyrus précentral droit, dans le thalamus gauche et dans le cervelet gauche. Les régions activées par les sujets TSA lors du maintien sont illustrées dans la figure 14 et dans le tableau 4.

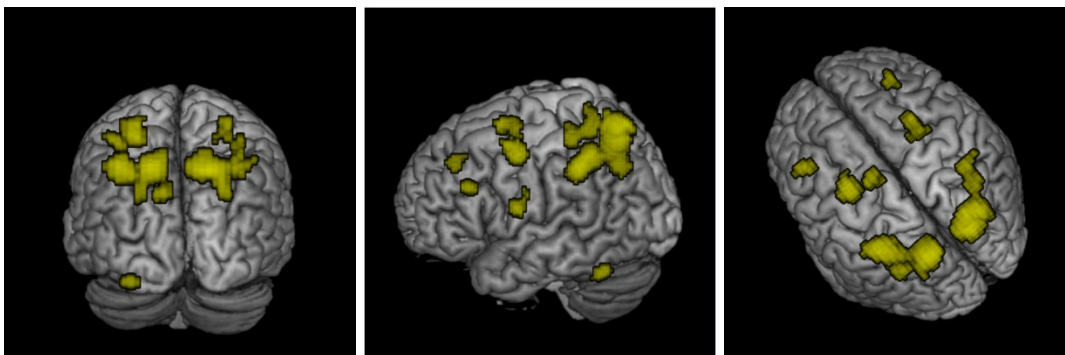


Figure 14. Régions cérébrales activées chez les sujets TSA lors du maintien (contraste binding contrôlé – binding automatique).

ii. Récupération

De la même manière que les sujets NT, les sujets TSA n'ont présenté aucune activation significative lors de la récupération des informations.

Groupe	Hémisphère D\G	Régions cérébrales	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées du MNI		
					x	y	z
NT							
	Gauche	Gyrus occipital inférieur	23 220	13,62	-24	-92	-6
	Gauche	Gyrus lingual		13,39	-12	-86	-12
	Droit	Gyrus lingual		12,98	28	-78	-12
	Gauche	Hippocampe	1 649	10,35	-20	-30	-4
	Gauche	Gyrus frontal inférieur	360	6,96	46	6	26
	Gauche	Gyrus précentral	1 938	6,43	-48	-2	48
	Droit	Gyrus frontal médian		6,09	6	10	50
		Précunéus	54	5,83	0	-54	-34
	Gauche	Gyrus temporal supérieur	181	5,26	-48	-42	6
	Gauche	Gyrus temporal moyen		4,05	-54	-36	2
	Droit	Putamen	240	4,97	22	14	2
	Gauche	Putamen	275	4,78	-20	10	2
	Gauche	Pallidum		3,87	-20	-2	4
	Droit	Gyrus postcentral	38	4,01	52	-14	52
TSA							
	Gauche	Gyrus fusiforme	34 923	13,76	-36	-42	-20
	Gauche	Gyrus occipital inférieur		13,31	-24	-90	-6
	Droit	Gyrus lingual		13,18	28	-64	-8
	Droit	Gyrus frontal moyen	5 101	8,4	36	-4	48
	Gauche	Gyrus précentral		8,09	-54	-2	38
	Droit	Gyrus fusiforme	21	4,28	36	-10	-30
	Droit	Gyrus fusiforme		3,77	42	-16	-26
	Gauche	Gyrus temporal moyen	19	3,77	-52	-44	8
	Gauche	Gyrus frontal inférieur	18	3,77	-58	4	18
NTATSA							
	Gauche	Gyrus occipital inférieur	22 510	13,15	-24	-92	-6
	Gauche	Gyrus lingual		12,88	-14	-84	-12
	Droit	Gyrus lingual		12,68	28	-78	-12
	Gauche	Hippocampe	1 631	10,35	-20	-30	-4
	Droit	Extra-nuclear		9,17	22	-28	-4
	Droit	Gyrus frontal inférieur	319	6,8	46	8	26
	Gauche	Gyrus Précentral	1881	6,43	-48	-2	48
	Droit	Gyrus frontal médian		6,28	26	2	50
	Droit	Aire supplémentaire moteuse		6,09	6	10	50
	Droit	Vermis	5,34	5,34	0	-52	-34
	Droit	Gyrus cingulaire	119	5,06	6	-2	28
	Droit	Putamen	240	4,97	22	14	2
	Gauche	Putamen	275	4,78	-20	10	0
	Gauche	Pallidum		3,87	-20	-2	4
	Gauche	Gyrus temporal moyen	19	3,7	-52	-44	8

Tableau 2. Tableau présentant les activations propres à chacun des groupes, ainsi que les régions communément activées entre les groupes, pour l'encodage des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

*Les régions en gras représentent les pics d'activation pour les différents clusters.

Groupe	Hémisphère	Régions cérébrales	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées du MNI		
	D\G				X	Y	Z
TSA > NT					X	Y	Z
	Droit	Gyrus Lingual	133	4,47	26	-60	-4
		Gyrus					
	Droit	parahippocampique		3,86	28	-48	-8
		Gyrus					
	Droit	parahippocampique		3,8	22	-44	-14
		Gyrus occipital					
	Droit	supérieur	43	4,31	-22	-70	26
	Gauche	Précunéus	54	4,24	-14	-58	48
	Gauche	Gyrus fusiforme	41	4,17	-36	-42	-16
	Gauche	Gyrus fusiforme		3,99	-30	-48	-16
		Gyrus occipital					
	Droit	supérieur	21	3,89	26	-70	34
	Gauche	Gyrus occipital moyen	25	3,69	-32	-86	4
NT > TSA Aucun cluster de plus de 15 voxels consécutifs n'est significatif							

Tableau 3. Tableau représentant les activations pour les comparaisons inter-groupes, pour l'encodage des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

*Les régions en gras représentent les pics d'activation pour les différents clusters.

Groupe	Hémisphère D\G	Régions cérébrales	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées du MNI		
					X	Y	Z
NT							
	Droit	Lobule pariétal supérieur	3 796	7,18	20	-68	50
	Droit	Lobule pariétal inférieur		6,61	38	-38	42
	Droit	Lobule pariétal inférieur		6,56	50	-34	48
	Gauche	Gyrus frontal moyen		4,29	-26	4	52
	Droit	Gyrus frontal inférieur	25	4	52	10	18
TSA							
	Droit	Lobule pariétal supérieur	983	5,96	14	-72	52
	Droit	Précunéus		5,57	22	-64	50
	Droit	Précunéus		4,51	26	-64	40
	Gauche	Lobule pariétal supérieur		5,73	-18	-68	54
	Gauche	Lobule pariétal inférieur		5,72	-38	-42	40
	Gauche	Lobule pariétal inférieur		5,55	-38	-48	46
	Gauche	Gyrus frontal moyen		4,92	-30	0	52
	Gauche	Thalamus	87	4,75	-12	-4	6
							-
	Gauche	Thalamus		3,59	-8	-10	14
	Gauche	Gyrus frontal moyen	69	4,61	-40	28	28
	Droit	Gyrus frontal moyen	127	4,49	30	6	50
	Droit	Gyrus frontal moyen		3,83	28	-2	50
							-
	Gauche	Cervelet	69	4,4	-32	-56	30
	Droit	Gyrus frontal moyen	51	4,27	36	34	20
NT \wedge TSA							
	Droit	Précunéus	584	5,91	16	-72	52
	Droit	Précunéus		5,57	22	-64	50
	Gauche	Lobule pariétal supérieur	652	5,32	-22	-68	54
	Gauche	Lobule pariétal inférieur		5,03	-36	-42	42
	Gauche	Lobule pariétal supérieur		4,91	-12	-66	58
	Gauche	Gyrus frontal moyen	96	4,3	-26	-8	46
	Gauche	Gyrus frontal moyen		4,29	-26	4	52
	Droit	Extra-nucléar	65	4,15	28	6	50
	Droit	Gyrus frontal moyen		3,81	26	-4	48
	Droit	Lobule pariétal supérieur	159	4,11	38	-34	38
	Droit	Lobule pariétal inférieur		4	34	-44	42
	Droit	Lobule pariétal inférieur		3,84	36	-50	52

Tableau 4. Tableau présentant les activations propres à chaque groupe, ainsi que les régions communément activées entre les groupes, pour le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

*Les régions en gras représentent les pics d'activation pour les différents clusters.

Groupe	Hémisphère D\G	Régions cérébrales	Taille du cluster	Valeur T	Coordonnées du MNI		
					X	Y	Z
TSA > NT					X	Y	Z
	Gauche	Thalamus	25	3,69	-8	-4	4
	Droit	Gyrus frontal inférieur	41	3,61	34	20	-12
	Droit	Putamen	19	3,53	20	16	-8
NT > TSA Aucun cluster de plus de 15 voxels consécutifs n'est significatif							

Tableau 5. Tableau représentant les activations pour les comparaisons inter-groupes, pour le maintien des informations (contraste binding contrôlé – binding automatique).

*Les régions en gras représentent les pics d'activation pour les différents clusters.

ii. Comparaison inter-groupes des régions cérébrales sous-tendant l'association intentionnelle d'information

i. *Encodage*

Similitudes entre les groupes

Les analyses de conjonction ont démontré que les participants TSA et NT présentent des niveaux d'activation comparables au niveau du gyrus occipital inférieur gauche, de l'hippocampe gauche, du gyrus frontal inférieur droit, du gyrus précentral gauche, du vermis droit, du gyrus cingulaire droit, du putamen bilatéral et du gyrus temporal moyen gauche. Les régions activées par les deux groupes de manière similaire lors de l'encodage, en lien avec le contraste [binding contrôlé – binding automatique], sont illustrées dans la figure 15 et dans le tableau 2.

Différences entre les groupes

Les sujets TSA ont présenté des niveaux d'activation supérieurs à ceux des sujets NT dans diverses régions cérébrales; dans le gyrus lingual droit, dans le gyrus fusiforme gauche, dans le gyrus occipital supérieur droit et moyen gauche, ainsi que dans le précunéus gauche. Les régions activées en lien avec ce contraste sont illustrées dans la figure 16 et dans le tableau 3. Les sujets NT n'ont présenté aucune activation significativement plus élevée que celles des sujets TSA.

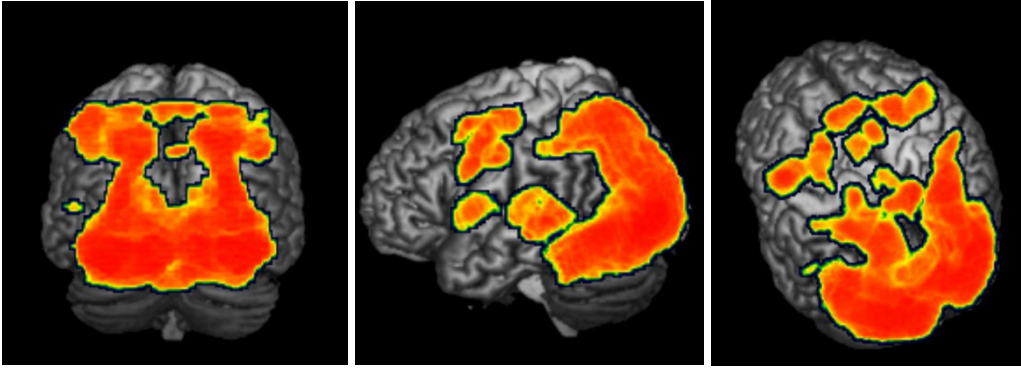


Figure 15. Régions cérébrales activées de manière conjointe entre les sujets NT et les sujets TSA, lors de l'encodage des informations (binding contrôlé – binding automatique).

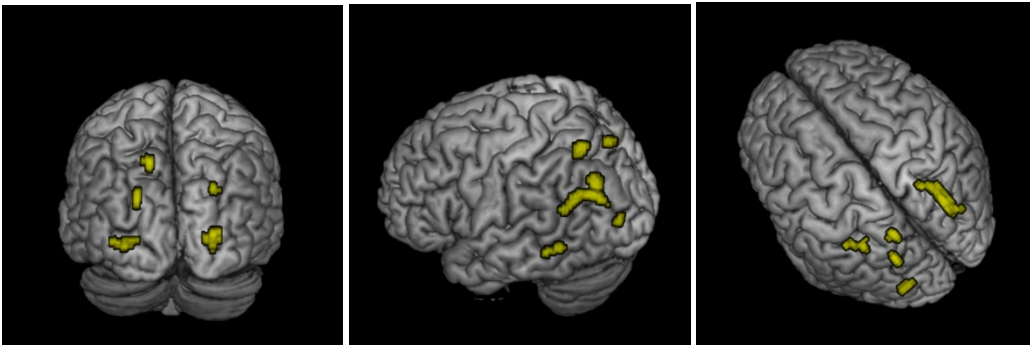


Figure 16. Régions cérébrales significativement plus activées chez les sujets TSA, comparativement aux sujets NT, lors de l'encodage (contraste binding contrôlé – binding automatique).

ii. Maintien

Similitudes entre les groupes

Les analyses de conjonction ont révélé une activité similaire, entre les groupes, du précunéus droit, du lobule pariétal supérieur bilatéral et du gyrus frontal moyen gauche. Les régions activées de manière comparable chez les deux groupes lors du maintien, en lien avec le contraste [binding contrôlé – binding automatique], sont illustrées dans la figure 17 et le tableau 4.

Différences entre les groupes

Lors du maintien d'information, une plus grande activité du thalamus gauche, du gyrus frontal inférieur droit et du putamen droit est retrouvée chez les sujets TSA, comparativement à chez les sujets NT. Les régions activées en lien avec ce contraste sont illustrées dans la figure 18 et dans le tableau 5. Les sujets NT n'ont présenté aucune activation significativement plus élevée que celles des sujets TSA pour ce contraste.

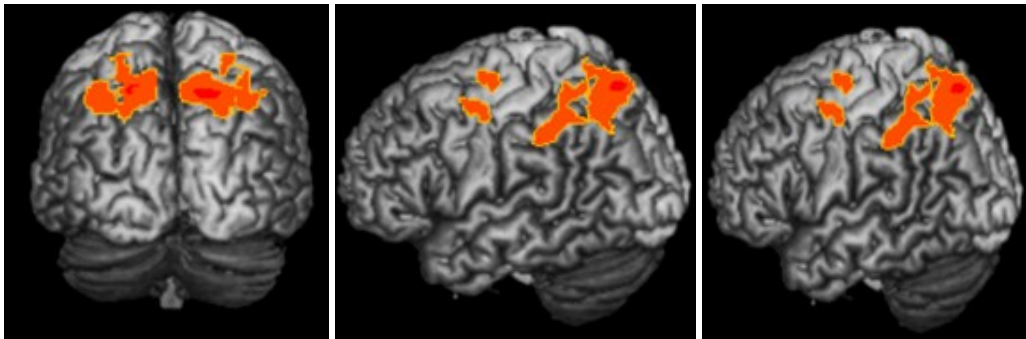


Figure 17. Régions cérébrales activées de manière conjointe les sujets NT et les sujets TSA, lors du maintien des informations (binding contrôlé – binding automatique).

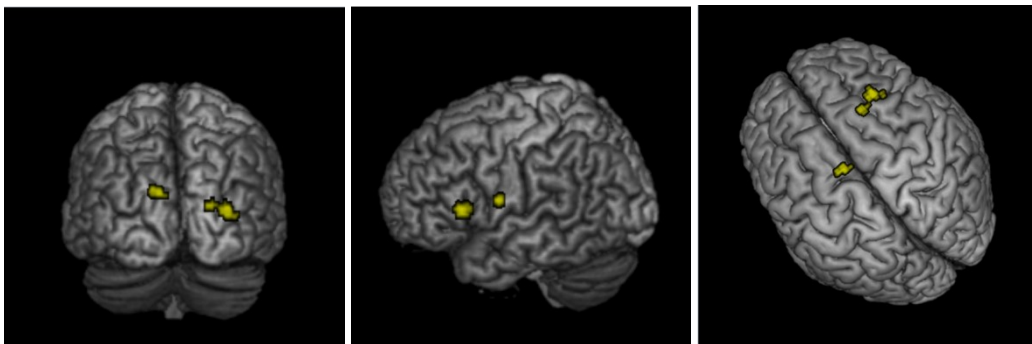


Figure 18. Régions cérébrales significativement plus activées chez les sujets TSA, comparativement aux sujets NT, lors du maintien (binding contrôlé – binding automatique).

iii. Récupération

Similitudes entre les groupes

Les deux groupes n'ont présenté aucune activation commune lors de la récupération des informations.

Différences entre les groupes

Aucune différence significative entre les groupes n'a été relevée au niveau des activations cérébrales pour la récupération des informations.

iii. Corrélation entre la réponse hémodynamique et les données comportementales

Aucune des corrélations effectuées pour chaque groupe, entre les régions activées et les indices PR lors de l'encodage et du maintien, pour la condition [binding contrôlé – binding automatique], n'est significative (tous les $p > 0,006$ pour l'encodage et tous les $p > 0,016$ pour le maintien; α corrigé pour les comparaisons multiples par la correction de Bonferroni). Aucune analyse de corrélation n'a été effectuée pour la phase de récupération puisqu'aucune région n'était activée de manière significative pour ce contraste. Les résultats des corrélations effectuées pour l'encodage sont présentés dans le tableau 6 et les résultats des corrélations effectuées pour le maintien sont présentés dans le tableau 7.

Régions cérébrales	Sujets TSA		Sujets NT	
	Coefficient de corrélation de Pearson	Valeur P	Coefficient de corrélation de Pearson	Valeur P
Gyrus lingual	-,212	,414	,042	,877
Gyrus lingual	-,273	,290	,285	,284
Gyrus fusiforme	-,324	,205	,238	,375
Gyrus occipital supérieur	-,080	,761	-,260	,331
Précunéus	,210	,418	-,165	,542
Gyrus temporal inférieur	-,174	,503	,463	,071
Gyrus fusiforme	-,187	,473	,210	,436
Gyrus occipital supérieur	-,242	,350	-,201	,455
Gyrus occipital moyen	-,242	,350	-,201	,455

Tableau 6. Tableau présentant les résultats des corrélations effectuées entre les performances (indices PR pour le binding contrôlé - le binding automatique) et les régions activées lors de l'encodage, pour chacun des groupes.

Régions cérébrales	Sujets TSA		Sujets NT	
	Coefficient de corrélation de Pearson	Valeur P	Coefficient de corrélation de Pearson	Valeur P
Thalamus	,489	,046	,474	,055
Gyrus frontal inférieur	,039	,883	,048	,856
Putamen	,056	,830	,059	,823

Tableau 7. Tableau présentant les résultats des corrélations effectuées entre les performances (indices PR pour le binding contrôlé - le binding automatique) et les régions activées lors du maintien, pour chacun des groupes.

Chapitre 4 - Discussion

L'objectif principal de la présente étude était de comparer les performances en binding automatique et contrôlé entre des participants NT et TSA, ainsi que d'étudier les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant les deux formes de binding. Une tâche de mémoire associative, permettant d'évaluer directement le binding automatique et contrôlé, a été effectuée par les participants, dans un appareil IRM. La tâche consistait en la présentation et la mémorisation de trois mots et trois ellipses (indiquant la position spatiale) de couleur. Dans la condition contrôlée, les mots étaient présentés au centre de l'écran, et étaient séparés des ellipses. Les participants devaient faire l'effort d'associer eux-mêmes les mots et les ellipses de même couleur. Dans la condition séparée, les mots et les ellipses étaient séparés spatialement et devaient être mémorisés ainsi. Dans cette condition, aucune association n'était requise.

Au niveau comportemental, nous avons posé l'hypothèse selon laquelle les participants TSA présenteraient des performances moindres que les participants du groupe contrôle dans les deux conditions de binding. Nous pensions également que les difficultés en binding seraient encore plus prononcées pour la forme de binding contrôlé. Les résultats de cette étude ont infirmé les deux hypothèses. En effet, ceux-ci ont révélé des performances similaires entre les deux groupes, dans les deux formes de binding. Cela signifie donc que les personnes TSA, telles que représentées par notre échantillon, ne présentent pas de difficulté en binding en mémoire de travail.

Au niveau cérébral, nous avons émis l'hypothèse que les participants TSA présenteraient une hypoactivation des régions préfrontales et hippocampiques comparativement aux participants NT, lorsque la forme de binding contrôlé serait comparée à la forme de binding automatique. Dans le présent mémoire, uniquement les résultats pour la forme de binding contrôlé ont été présentés, puisque les activations liées à l'association intentionnelle d'informations étaient celles d'intérêt. Les analyses n'ont pas révélé d'hypoactivation des régions frontales et hippocampiques chez les participants TSA, en

comparaison avec les participants NT, ce qui infirme notre hypothèse. Les participants TSA et NT ont présenté des activations communes au niveau frontal, occipital, temporal et sous-cortical (notamment au niveau de l'hippocampe) lors de l'encodage, et au niveau frontal et pariétal lors du maintien. Toutefois, comparativement aux participants NT, les participants TSA ont présenté des activations plus importantes au niveau occipital, pariétal, temporal et hippocampique lors de l'encodage et au niveau du putamen, du thalamus et du gyrus frontal inférieur lors du maintien. Aucune différence d'activation n'a été trouvée entre les groupes pour la récupération des informations. Les participants NT n'ont présenté aucune activation plus importante que les participants TSA. Ces résultats suggèrent donc que malgré l'absence de différence entre les groupes au niveau comportemental, la comparaison entre la condition de binding contrôlé et de binding automatique a permis de révéler des différences au niveau des patrons d'activité cérébrale. Cela suggère qu'il existe des distinctions dans les mécanismes cérébraux impliqués et/ou les mécanismes cognitifs mis en œuvre par les deux groupes, lorsque des associations entre des informations sont effectuées de manière intentionnelle.

1. Absence de déficit en binding chez les individus TSA

Le binding automatique implique la mémorisation d'associations effectuées de manière inconsciente, alors que le binding contrôlé implique préalablement une association intentionnelle et consciente des informations. Cette dernière forme de binding implique une organisation contrôlée des informations, un plus grand effort cognitif et une manipulation de l'information plus importante (Grot et al., 2016). Les résultats de cette étude suggèrent que les personnes TSA ne présentent pas d'atteinte dans les deux formes de binding, suggérant que les processus automatiques et contrôlés des individus TSA sont intacts. Toutefois, tel que présenté dans l'introduction de ce mémoire, plusieurs études indiquent que les personnes TSA ont de la difficulté dans les tâches de binding automatique (Bowler, Gardiner, & Berthollier, 2004; Noonan et al., 2009; Ring et al., 2016), ainsi que dans celles impliquant une organisation intentionnelle de l'information (Bowler et al., 2008; Bowler et al., 2009; Maister et al., 2013; Renner et al., 2000; Solomon et al., 2009), portant à croire que le binding contrôlé serait également atteint.

Quelques hypothèses peuvent être émises quant aux résultats comportementaux. D'abord, tel qu'expliqué dans l'introduction, les personnes TSA semblent sensibles à la charge émise sur la mémoire de travail. Un effet spécifique lié à la charge mnésique (memory load specific effect) a souvent été rapporté dans la littérature en autisme. En effet, les performances des autistes diminuent souvent en fonction de l'augmentation de la charge cognitive ou de la complexité des stimuli à mémoriser (Landa & Goldberg, 2005; McGonigle-Chalmers et al., 2008; Minshew & Goldstein, 2001; Minshew et al., 1995; Steele et al., 2007; Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014; Williams, Goldstein, et al., 2006). Par exemple, dans l'étude de Williams, Goldstein, et al. (2006), des enfants et des adolescents autistes ont effectué différents sous-tests du WRAML (Sheslow & Adams, 1990). Les résultats de cette étude ont révélé des performances intactes lorsque des stimuli simples étaient présentés (par exemple des nombres et des lettres), mais de plus faibles performances que les personnes NT lorsque des stimuli visuels (tels que des images) et verbaux (tels que des phrases ou des histoires) complexes devaient être mémorisés. De manière similaire, dans l'étude de Minshew et Goldstein (2001), des performances comparables entre les participants TSA et les participants NT ont été rapportées lorsque des informations simples devaient être mémorisées (par exemple au test d'empan de lettres), mais des performances significativement plus faibles ont été rapportées pour le groupe d'individus TSA dans les tâches plus complexes (par exemple test d'empan de mots ou de phrases).

Toujours dans le même sens, dans l'étude de Goldberg et al. (2005), les participants TSA ont commis plus d'erreurs que les participants NT à une tâche de mémoire de travail dans les conditions comportant un nombre élevé de stimuli à mémoriser, mais pas dans les conditions comportant un petit nombre de stimuli. À l'inverse, dans une autre étude ayant utilisé un faible nombre de stimuli (cinq et moins), une absence de déficit en mémoire de travail a été rapportée (Ozonoff & Strayer, 2001). Il est donc possible de penser que dans la présente étude, le nombre de stimuli présentés aux participants et devant être mémorisés n'était pas suffisamment élevé afin de déceler des difficultés dans le groupe de participants TSA. Il est possible que la mémorisation d'uniquement trois associations soit relativement facile pour les individus TSA. Par exemple, dans l'étude de Bowler et

al. (2014), ayant évalué le binding entre des items et des couleurs, ainsi qu'entre des items et des localisations, les personnes TSA devaient mémoriser plus de vingt stimuli. Des performances significativement plus faibles pour les participants TSA ont été rapportées dans cette étude, en comparaison avec les personnes NT. Toutefois, dans l'étude de Ring et al. (2016), des difficultés ont été rapportées pour le groupe de personnes TSA alors que seulement trois associations devaient être mémorisées. Par contre, dans cette étude les participants étaient des adultes âgés de plus de 40 ans (moyennes d'âge de 43 ans), alors que le fait d'être âgé de plus de 40 ans constituait un critère d'exclusion dans notre étude. Tel qu'indiqué précédemment dans ce mémoire, plusieurs études ont révélé des difficultés en mémoire de travail (Badcock & Salthouse, 1990; Dobbs & Gail, 1989; Mattay et al., 2006; Park et al., 1996; Wingfield et al., 1988) et en binding (Chalfonte & Johnson, 1996; Kessels et al., 2007; Mitchell, Johnson, Raye, & D'esposito, 2000; Mitchell, Johnson, Raye, Mather, et al., 2000; Naveh-Benjamin et al., 2012) chez les adultes plus âgés. Donc, l'âge pourrait possiblement expliquer pourquoi un déficit a été rapporté dans l'échantillon de Ring et al. (2016). L'idée selon laquelle le nombre de stimuli était possiblement insuffisant dans notre étude concorde avec ce qui a été mentionné par plusieurs des participants TSA suite à la séance en IRM. En effet, certains d'entre eux ont mentionné qu'ils auraient aimé avoir eu à mémoriser davantage d'informations, tel que la couleur par exemple. Ils auraient préféré avoir eu à rappeler les mots, les positions spatiales, ainsi que les couleurs, alors que cela n'a jamais été mentionné par les participants NT.

Une autre explication des résultats comportementaux est le fait que la récupération des informations ait été effectuée à l'aide d'un test de reconnaissance et non de rappel libre. La reconnaissance se base sur la familiarisation et implique l'identification de stimuli préalablement présentés, alors que le rappel libre implique la récupération totale d'informations dans la mémoire (Wood, Green Wood, Boyd, & Héту, 2015). Dans notre étude, les participants devaient indiquer si l'association mot-position spatiale avait été présentée lors de l'essai ou non. Selon la «task support hypothesis» (Bowler et al., 2004; Bowler, Matthews, & Gardiner, 1997), les individus TSA ont davantage de difficulté dans les tâches de mémoire lorsque peu de support ou d'indices sont fournis

lors du rappel des informations, mais ont tendance à performer aussi bien que les individus NT lorsque des indices sont fournis. Cette hypothèse a été posée sur la base des résultats de diverses études expérimentales ayant été menées avec des groupes d'individus TSA et NT et ayant démontré des performances moindres pour le rappel libre et des performances normales pour le rappel indicé (Boucher & Warrington, 1976; Bowler et al., 1997; Gardiner, Bower, & Grice, 2003; Tager-Flusberg, 1991) et la reconnaissance (Bowler et al., 2004; Bowler, Gardiner, & Grice, 2000; Bowler, Gardiner, Grice, & Saavalainen, 2000; Gardiner et al., 2003) chez les personnes TSA. Toutefois, des résultats n'allant pas dans ces directions ont également été rapportés (Boucher & Warrington, 1976; Lopez & Leekam, 2003). Néanmoins, il est tout de même possible que le choix de la récupération comme test de rappel ait facilité la tâche aux participants TSA et leur ait permis de performer comme l'autre groupe.

Enfin, l'échantillon d'individus TSA inclus dans la présente étude présente une moyenne de QI de 104, ce qui représente un niveau intellectuel dans la normale. Il a été démontré que les performances en mémoire de travail sont liées positivement au fonctionnement intellectuel (voir Ackerman et al., 2005 pour une méta-analyse; Engle et al., 1999; Fry & Hale, 1996; Luciano et al., 2001; Mohn et al., 2014), donc qu'un QI plus élevé prédit généralement de meilleures capacités en mémoire de travail. Par exemple, l'étude de Conway et al. (2002) a permis de démontrer que la mémoire de travail, contrairement à la mémoire à court terme, est fortement corrélée à l'intelligence fluide. Alors que la mémoire à court terme joue un rôle passif dans le stockage des informations, la mémoire de travail permet non seulement le stockage des informations, mais également une manipulation des informations disponibles pour une courte durée de temps (Baddeley, 2012). L'étude de Fry et Hale (1996) a elle aussi permis de démontrer que les capacités en mémoire de travail sont liées à l'intelligence fluide. Une étude récente (Mohn et al., 2014), menée auprès de plus de 250 personnes NT et ayant évalué divers domaines cognitifs, a démontré que la mémoire de travail est associée au QI de manière plus importante que le fonctionnement exécutif, la vitesse de traitement et l'apprentissage verbal et visuel. Cela s'expliquerait, selon les auteurs, par le fait que la mémoire de travail soit probablement une fonction encore plus complexe (Mohn et al., 2014). Dans

une méta-analyse, Ackerman et al. (2005) ont séparé les études ayant évalué la mémoire de travail et la mémoire à court terme. Les résultats ont permis d'établir qu'il existe une corrélation moyenne de 0,397 entre l'intelligence générale et la mémoire de travail et une corrélation moyenne de 0,26 entre la mémoire à court terme et l'intelligence générale. L'échantillon de la présente étude est composé d'individus ayant un fonctionnement intellectuel dans la normale. Il est donc possible que les performances du groupe de participants TSA aient été influencées par le fonctionnement intellectuel du groupe et que si l'échantillon avait été composé d'individus ayant des QI plus variables ou plus faibles, une différence entre les groupes aurait pu être détectée.

Pour conclure, les résultats comportementaux de cette étude portent à croire que les différentes composantes décrites dans le modèle de Baddeley sont intactes dans la population TSA. Toutefois, ils contredisent ce qui avait été rapporté dans la littérature en binding dans le TSA (Bowler et al., 2008; Bowler et al., 2009, 2014; Maister et al., 2013; Renner et al., 2000; Ring et al., 2016; Solomon et al., 2009). Plusieurs éléments pourraient possiblement permettre d'expliquer les performances similaires trouvées entre les groupes : le fait que la tâche ait inclus uniquement trois stimuli à mémoriser, le fait que le rappel ait été effectué à l'aide d'une tâche de reconnaissance et finalement le fait que l'échantillon soit composé d'individus ayant un fonctionnement intellectuel dans la normale. L'autisme est une condition extrêmement hétérogène au niveau interindividuel; il existe énormément de variation entre les individus TSA au niveau cognitif et intellectuel. Il est donc possible que des difficultés en binding soient présentes chez une partie seulement de la population TSA.

2. Les substrats neuronaux sous-tendant l'encodage des informations en binding contrôlé

Similitudes entre les groupes

Les régions propres à l'association intentionnelle d'informations ont pu être mises en évidence à l'aide du contraste [binding contrôlé – binding automatique]. Plusieurs de ces

régions étaient activées de manière similaire chez les deux groupes de participants. Lors de l'encodage des informations, les deux groupes ont présenté des activations au niveau de l'hippocampe gauche, du gyrus frontal inférieur droit, du gyrus précentral gauche, du gyrus occipital inférieur gauche, du vermis, du gyrus cingulaire droit, du putamen bilatéral et du gyrus temporal moyen gauche.

L'hippocampe est situé dans le LTM et joue un rôle primordial dans l'apprentissage, la formation des souvenirs et la mémoire en général, et est impliqué dans le binding visuospatial (Luck et al., 2010; Piekema et al., 2006) et dans le binding d'informations non spatiales (tel que des mots) (Addis & McAndrews, 2006; Luo & Niki, 2005). Plus précisément, l'hippocampe permet la formation des associations lors de l'encodage (Addis & McAndrews, 2006; Henke, Weber, Kneifel, Wieser, & Buck, 1999), le maintien actif des informations associées en mémoire (Piekema et al., 2006), et contribue de manière importante à l'efficacité de l'encodage (Addis & McAndrews, 2006; Strange, Otten, Josephs, Rugg, & Dolan, 2002). Dans notre étude, l'activité de l'hippocampe se trouvait au niveau de l'HG. L'étude d'Addis et McAndrews (2006), ayant utilisé une tâche dans laquelle des triplets de mots comprenant un certain nombre d'associations sémantiques (aucune, une ou deux) étaient présentés, a permis de mettre en évidence qu'il existe une corrélation positive entre l'activité de l'hippocampe gauche et la charge relationnelle de stimuli (présence de liens sémantiques entre des mots présentés). Dans cette étude, l'activité de cette région permettait également de prédire un effet subséquent de la mémoire, c'est-à-dire que l'encodage des mots ayant été par la suite correctement reconnus était lié à l'activité de l'hippocampe gauche. Le fait que les participants des deux groupes aient présenté des niveaux plus importants d'activité dans l'hippocampe gauche pour la condition de binding contrôlé, comparativement à la condition de binding automatique, confirme d'abord le rôle de l'hippocampe non seulement dans la mémorisation d'items associés, mais également dans la formation des associations lors de l'encodage. Le fait que l'activation se trouve dans l'HG pourrait laisser présager que les deux groupes de participants ont effectué un traitement plus important des informations verbales.

Deux régions frontales ont été recrutées de manière plus importante pour la condition de binding contrôlé, corroborant le rôle primordial du lobe frontal dans le contrôle exécutif. D'abord, le gyrus frontal inférieur fait partie du réseau de base de la mémoire de travail, est impliquée dans la mémoire de travail verbale et dans les tâches nécessitant la mémorisation de l'identité de stimuli (Rottschy et al., 2012). Il jouerait en outre un rôle dans la manipulation d'informations en mémoire de travail (Wager & Smith, 2003). Dans notre étude, des activations supérieures du gyrus frontal inférieur ont été soulevées uniquement au niveau de l'HD, responsable principalement des informations spatiales. Les activations communes entre les deux groupes au niveau du gyrus frontal droit concordent avec celles des d'autres études (par exemple Luna et al., 2002; Ring et al., 1999). Le fait que cette région ait été recrutée de manière plus importante pour la condition de binding contrôlé, comparativement à l'autre forme de binding, pourrait être expliqué par l'implication d'une manipulation plus importante des informations spatiales. Ensuite, l'activité du gyrus précentral a été associée dans la littérature à la charge mnésique (Cohen et al., 1997; Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1997; Fockert, Rees, Frith, & Lavie, 2000). Cette structure joue un rôle dans la mémoire de travail en général (Cohen et al., 1997), la mémoire de travail verbale (Awh et al., 1996; Braver et al., 1997; Crosson et al., 1999; Jonides et al., 1997) et spatiale (Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1996; Owen, Evans, & Petrides, 1996), dans l'attention visuelle en mémoire de travail (Fockert et al., 2000), et le binding (Mitchell, Johnson, Raye, & D'Esposito, 2000). Dans l'étude de Mitchell, Johnson, Raye, et D'Esposito (2000), les participants devaient mémoriser des objets, des localisations, et des associations items-localisations. Celle-ci a révélé une activation plus importante du gyrus précentral gauche dans la condition impliquant la mémorisation des associations, que dans les deux conditions sans association. En accord avec les résultats de notre étude, l'étude de Noonan et al. (2009) a également révélé une activité commune de cette région entre des groupes de participants TSA et NT en lien avec une tâche de mémoire de source. Les activations retrouvées dans notre étude au niveau du gyrus frontal inférieur droit et du gyrus précentral gauche corroborent le fait que le binding contrôlé comporte un plus haut niveau de difficulté et le fait qu'il soit plus exigeant cognitivement. Celui-ci nécessite un recrutement plus important du fonctionnement exécutif, des processus attentionnels et

une plus grande manipulation des informations verbales et spatiales avant de les mémoriser, ce qui expliquerait l'implication plus importante de ces deux régions frontales.

Outre les régions liées à nos hypothèses, des activations communes du gyrus occipital inférieur gauche, du vermis droit, du gyrus cingulaire droit, du putamen bilatéral et du gyrus temporal moyen gauche ont également été soulevées par le contraste [binding contrôlé – binding automatique]. Le gyrus occipital inférieur participe au traitement des aspects visuels de stimuli lorsque des tâches de mémoire de travail sont effectuées (Matsuyoshi et al., 2012) et a un rôle à jouer dans l'attention spatiale (Hopfinger, Buonocore, & Mangun, 2000). Il a également été démontré que son activité varie en fonction du nombre de stimuli à maintenir en mémoire de travail et que la modulation de ses activations résulterait du contrôle attentionnel émis (Matsuyoshi et al., 2012). Son implication a été de plus rapportée dans la méta-analyse menée par Rottschy et al. (2012), plus particulièrement en lien avec la mémorisation de l'identité de stimuli en mémoire de travail. Les niveaux d'activation supérieurs du gyrus occipital inférieur gauche en lien avec l'encodage des informations à associer, comparativement à l'encodage des informations déjà associées, pourraient signifier qu'une attention visuelle plus importante a été déployée par les deux groupes de participants pour la condition de binding contrôlé, résultant en une activité plus importante des régions visuelles.

Ensuite, le gyrus cingulaire (ou couramment appelé cortex cingulaire) fait partie du lobe limbique, correspondant à la partie du cortex entourant le corps calleux et étant composé aussi de l'hippocampe, l'hypothalamus, l'amygdale et le fornix (Bear et al., 2006). Tel que décrit dans l'introduction du mémoire, le gyrus cingulaire traite les informations sensorielles, motrices, cognitives et émotionnelles provenant de diverses sources du cerveau et en retour agit en influençant d'autres régions et en modifiant les réponses cognitives, motrices, endocrines et viscérales (Bush et al., 2000). Chez les personnes NT, le CC est notamment impliqué dans la mémoire de travail (Cohen et al., 1997), le contrôle attentionnel (Hopfinger et al., 2000), le traitement d'informations visuospatiales (Silk et al., 2006), l'attention spatiale (Gitelman et al., 1999) et le binding (Addis &

McAndrews, 2006; Mitchell, Johnson, Raye, & D'esposito, 2000). Par exemple, dans l'étude d'Addis et McAndrews (2006), les activations du CCA bilatéral étaient liées à la charge générative, ainsi qu'à la charge relationnelle. En fait, son activité augmentait non seulement lorsque les mots présentés contenaient des associations sémantiques (charge relationnelle), mais également lorsqu'ils en contenaient moins (associé à une plus grande charge générative). Ces résultats indiquent donc que cette région est impliquée dans la mémorisation d'items associés (correspondant à la charge relationnelle), ainsi que dans la formation d'associations (correspondant à la charge générative). De plus, l'étude de Mitchell, Johnson, Raye, et D'esposito (2000) a démontré une plus grande activité de cette région dans la condition impliquant la mémorisation des associations, que dans les deux conditions sans association. Des études ont rapporté, comme dans la présente étude, des niveaux d'activation de cette région similaires entre des groupes de personnes TSA et NT (Luna et al., 2002; Noonan et al., 2009). Dans l'étude de Luna et al. (2002), ayant utilisé une tâche de mémoire de travail spatiale, les participants TSA ont présenté des niveaux d'activité comparables à ceux des participants NT, mais uniquement dans la partie antérieure du CC; ils ont présenté des niveaux d'activité inférieurs à l'autre groupe dans la partie postérieure. Dans cette étude, les individus TSA présentés des performances significativement plus faibles à la tâche que les individus NT et selon les auteurs, la diminution de l'activité de la région postérieure sous-tendrait en partie des difficultés dans les processus cognitifs exécutifs, affectant les capacités de mémoire de travail spatiale. Les résultats de notre étude ne concordent donc pas avec les résultats obtenus par Luna et al. (2002), puisque nos résultats laissent sous-entendre un niveau d'activité similaire du CC chez les participants TSA et NT. Les activations du CC droit retrouvées dans notre étude s'expliqueraient par son implication dans le contrôle attentionnel et dans la formation des associations. Nos résultats corroborent également les résultats de l'étude d'Addis et McAndrews (2006).

Le putamen, lui, est l'une des structures appartenant aux ganglions de la base, étant constitués du putamen, des noyaux caudés, du globus pallidus et du noyau sous-thalamique. Les ganglions de la base reçoivent des informations de diverses régions cérébrales, plus particulièrement du cortex préfrontal, frontal et pariétal, et sont impliqués

dans certains processus cognitifs et aspects de la mémorisation. (Bear et al., 2006) Les connexions entre le cortex et les ganglions de la base forment en quelque sorte une boucle, c'est-à-dire que les informations provenant du cortex parviennent aux ganglions de la base, ainsi qu'au thalamus, pour ensuite rejoindre à nouveau le cortex. Conjointement avec le noyau caudé, le putamen forme le striatum. Le striatum est la principale cible, parmi les ganglions de la base, recevant les informations en provenance du cortex. (Bear et al., 2006) Les noyaux basaux détiennent d'importantes connexions avec le cortex frontal (Alexander, DeLong, & Strick, 1986). Le putamen est impliqué dans la mise à jour continue d'informations en mémoire de travail (Van Hecke et al., 2013) et dans le binding visuo-spatial (Piekema et al., 2006; Yeh, Kuo, & Liu, 2007). Le vermis est la région médiane du cervelet (Bear et al., 2006), structure associée à diverses fonctions cognitives (Gottwald, Mihajlovic, Wilde, & Mehdorn, 2003; Strick, Dum, & Fiez, 2009), telles l'apprentissage (Strick et al., 2009), le langage (Strick et al., 2009), le contrôle exécutif (Strick et al., 2009), la mémoire de travail en général et la mémoire de travail verbale (Desmond, Gabrieli, Wagner, Ginier, & Glover, 1997; Durisko & Fiez, 2010; Ravizza et al., 2006; Strick et al., 2009; Timmann & Daum, 2007). Par exemple, l'étude de Durisko et Fiez (2010), ayant utilisé une tâche de mémoire de travail verbale, a permis de révéler des activations dans sept sous-régions du cervelet, présentant chacune différents patrons d'activité et étant impliquées dans différentes fonctions spécifiques. En lien avec nos résultats, cette étude a démontré que la partie supérieure médiane du cervelet est impliquée dans le traitement du langage. Il a également été proposé que le cervelet est impliqué dans la boucle articulatoire lorsqu'une tâche de mémoire de travail verbale est effectuée (Desmond et al., 1997; Ravizza et al., 2006) et que cette structure contribue à l'encodage phonologique des informations verbales en mémoire de travail (Ravizza et al., 2006). Par exemple, dans une étude dans laquelle une tâche de mémoire de travail verbale impliquant la répétition lors de l'encodage a été effectuée, l'amplitude de l'activité du cervelet était liée aux performances en rappel (Davachi, Maril, & Wagner, 2001). Finalement, le rôle du cervelet s'étend en outre à l'attention soutenue (Gottwald et al., 2003) et à la flexibilité attentionnelle (Courchesne & Allen, 1997). Le rôle du cervelet dans l'attention soutenue et la répétition pour les informations verbales pourrait expliquer pourquoi dans notre étude les participants ont présenté une activité de cette région plus

importante dans la condition de binding contrôlé que dans la condition de binding automatique. Il est possible que la condition de binding contrôlé ait incité les participants à utiliser la répétition des mots et le langage intérieur davantage, comme stratégie d'encodage. En effet, il semblerait que l'activité du cervelet ressemble souvent à celle de l'aire de Broca lorsque des tâches de mémoire de travail verbale sont effectuées et son activité a été associée à plusieurs reprises au langage intérieur (Ackermann, Mathiak, & Riecker, 2007; Ravizza et al., 2006).

Mis ensemble, ces résultats indiquent que la formation d'associations lors de l'encodage nécessite le recrutement, outre l'implication supplémentaire du lobe frontal pour former les associations, d'un réseau neuronal plus étendu afin qu'un contrôle attentionnel et exécutif plus important soit effectué pour être en mesure de manipuler et de traiter suffisamment les informations pour les mémoriser. Nos résultats ont donc permis d'identifier d'autres régions participant au binding contrôlé, tel que le putamen par exemple et de confirmer l'implication du CC, de l'hippocampe et des régions frontales. L'activité du gyrus occipital inférieur gauche pourrait indiquer qu'en plus de l'aspect exécutif et de manipulation plus importante, le binding contrôlé nécessite peut-être une attention visuelle accrue. Finalement, l'activité du vermis pourrait laisser présager que pour la condition de binding contrôlé, les participants ont davantage utilisé le langage intérieur ou la répétition de mots comme stratégie d'encodage.

Différences entre les groupes

Lors de l'encodage des informations, comparativement aux individus NT, les individus TSA ont présenté des niveaux d'activation plus élevés au niveau de trois régions du cortex occipital : le gyrus lingual droit, le gyrus occipital moyen gauche et le gyrus occipital supérieur droit. Ils ont également présenté des niveaux d'activation significativement plus élevés que les individus NT dans le précunéus gauche, le gyrus fusiforme gauche et le gyrus parahippocampique droit. Le fait qu'ils aient présenté des activations autant au niveau de l'hémisphère gauche que du droit, lors de l'encodage, pourrait suggérer un traitement supplémentaire à la fois des informations verbales et

spatiales. L'activité du gyrus lingual a été rapportée dans des études de mémoire de travail (Cohen et al., 1997), d'attention visuelle (Fink et al., 1996), d'attention spatiale (Hopfinger et al., 2000) et de lecture (Mechelli, Humphreys, Mayall, Olson, & Price, 2000). Plusieurs études en imagerie (Brefczynski & Edgar, 1999; Heize et al., 1994; Luck et al., 2010; Mangun & Hillyard, 1991; Mangun, Hopfinger, Kussmaul, Fletcher, & Heinze, 1997; Van Voorhis & Hillyard, 1977) ont de plus démontré que le gyrus lingual est impliqué dans l'attention dirigée et dans le traitement de haut niveau de stimuli présentés visuellement. Le niveau d'activité plus important de cette région retrouvé chez le groupe de participants TSA, comparativement à l'autre groupe, concorde avec d'autres études (Noonan et al., 2009; Ring et al., 1999). Le gyrus occipital moyen et le gyrus occipital supérieur se situent à la surface latérale du cortex occipital. (Bear et al., 2006) Le gyrus occipital moyen gauche semble impliqué dans la mémoire de travail (Cohen et al., 1997) et l'attention visuo-spatiale (Mangun et al., 1997). L'étude de Matsuyoshi et al. (2012), ayant utilisé une tâche de mémoire de travail visuelle, a démontré une augmentation de l'activité du cortex occipital latéral en fonction de l'augmentation du nombre d'items à mémoriser. Puis, de manière similaire, l'étude de Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al. (2014), ayant utilisé une tâche de mémoire de travail visuospatiale, a démontré une augmentation de l'activité du gyrus occipital moyen gauche en fonction de l'augmentation du niveau de difficulté de la tâche à effectuer. Mis ensemble, les résultats de ces deux études indiquent que cette région tend à être davantage impliquée lorsque la charge mnésique augmente.

Une activité plus importante des régions occipitales, comparativement à la population NT, a souvent été rapportée dans les études menées avec des individus TSA en lien avec des tâches de mémoire de travail (Noonan et al., 2009; Ring et al., 1999; Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al., 2014). Par exemple, l'étude de Noonan et al. (2009), ayant utilisé une tâche de mémoire de source (association des mots à leur source visuelle ou auditive), a démontré que malgré diverses régions activées de manière commune entre les groupes, le groupe de participants TSA a présenté des niveaux d'activation supérieurs dans le gyrus occipital moyen gauche. Aussi, dans l'étude de Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al. (2014), des enfants TSA de haut niveau et des enfants NT ont

effectué une tâche de mémoire visuospatiale augmentant en difficulté (4 niveaux différents de difficulté). Celle-ci a révélé une augmentation de l'activité cérébrale dans les régions frontales et pariétales en fonction de la difficulté pour le groupe d'enfants NT, mais uniquement une augmentation de l'activité cérébrale dans les régions postérieures du cerveau (dans le gyrus occipital moyen bilatéral et le gyrus fusiforme bilatéral) pour le groupe d'enfants TSA. Selon les auteurs, ces résultats indiquent que les individus NT et TSA modulent différemment les processus liés à la mémoire de travail lorsqu'une tâche augmente en difficulté; dans les niveaux de difficulté les plus élevés, les individus NT se sont appuyés sur les régions frontales et pariétales, correspondant au réseau de base de la mémoire de travail, alors que les individus TSA se sont appuyés davantage sur les régions postérieures, régions étant associées à un traitement visuel. L'augmentation de l'activité des régions liées à la mémoire de travail était absente dans le groupe de participants TSA. Les résultats de cette étude corroborent ceux de Koshino et al. (2005), ayant utilisé la tâche du N-back, ainsi que ceux de Ring et al. (1999), ayant utilisé une tâche de traitement local des informations et de recherche visuelle. Selon Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al. (2014), les résultats de leur étude concorderaient avec la proposition selon laquelle les individus TSA utiliseraient davantage un style de traitement de l'information visuel, s'appuyant sur les aspects visuels, les caractéristiques et les détails des stimuli (Ring et al., 1999). Cela serait également en accord avec le modèle du surfonctionnement perceptif (Mottron, Dawson, Soulieres, Hubert, & Burack, 2006), suggérant que les individus TSA présentent une activité supérieure des régions liées à la vision et à la perception, mais une activité frontale diminuée. Selon les auteurs (Mottron et al., 2006), les personnes TSA seraient caractérisées, et c'est en partie ce qui les distinguerait des individus NT, par un meilleur fonctionnement, une implication et une autonomisation plus importante des régions postérieures du cerveau, impliquées dans la vision et la perception.

Les résultats de notre étude ne concordent qu'en partie avec les résultats de l'étude de Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al. (2014) et de Koshino et al. (2005). En effet, dans notre étude, les participants TSA ont présenté un même niveau d'activité frontale que les participants NT et ne se sont pas uniquement appuyés sur les régions postérieures.

Ils ont en fait présenté le même niveau d'activité qu'eux dans les régions frontales, occipitales et sous-corticales, mais ont présenté des activations dans des régions additionnelles. Cela signifie qu'ils ne présentent pas d'atteinte dans le réseau de base responsable de l'encodage en binding contrôlé et qu'ils ont été capables d'établir des stratégies d'organisation de l'information lors de l'encodage. Toutefois, il a été démontré que chez les individus NT, l'activité du cortex occipital augmente en fonction du traitement visuel et cognitif à effectuer (Mechelli et al., 2000; Petersen, Fox, Posner, Mintun, & Raichle, 1998). Il est donc possible que les personnes TSA modulent le réseau sous-tendant l'encodage en binding contrôlé différemment; ils recruteraient un réseau plus étendu et s'appuieraient également davantage sur les régions postérieures du cerveau en raison du niveau de difficulté plus élevé de la condition de binding contrôlé comparativement à la condition de binding automatique. Cela pourrait indiquer que lorsque l'information à encoder est plus complexe, ou que la tâche requière davantage de ressources cognitives pour encoder les informations, ils utilisent un style de traitement de l'information qui est plus visuel et perceptif, plutôt que purement cognitif.

Lors de l'encodage, l'activité supérieure des participants TSA au niveau du gyrus fusiforme gauche, du gyrus parahippocampique droit et du précunéus gauche est également d'intérêt. Le précunéus est impliqué dans la mémoire de travail en général (Owen et al., 2005), la mémoire de travail spatiale (voir Rottschy et al., 2012 pour une méta-analyse), la mémoire de travail verbale (LaBar, Gitelman, Parrish, & Mesulam, 1999), l'attention spatiale (Gitelman et al., 1999; LaBar et al., 1999), le binding (Luck et al., 2010) et l'attention visuelle (Cavanna & Trimble, 2006; Fockert et al., 2000). Le gyrus fusiforme, pour sa part, fait partie du réseau occipito-temporal, jouant un rôle important dans l'identification d'objets (par exemple reconnaissance de formes ou de couleurs) (Ungerleider & Mishkin, 1982) et est notamment impliqué dans la mémoire de travail spatiale (Courtney et al., 1996) et le binding (Luck et al., 2010).

Les résultats quant à l'activité du précunéus et du gyrus fusiforme en lien avec la mémoire de travail dans le TSA varient dans la littérature. Par exemple, dans l'étude de Ring et al. (1999) et l'étude de Luna et al. (2002), des niveaux comparables d'activité du

précunéus gauche entre les personnes TSA et NT ont été rapportés. Toutefois, dans l'étude de Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al. (2014), les individus TSA n'ont pas présenté d'augmentation de l'activité du précunéus bilatéral, comparativement aux individus NT, en fonction de l'augmentation de la difficulté de la tâche. Pour ce qui est du gyrus fusiforme gauche, les participants TSA de l'étude de Koshino et al. (2008) ont présenté des niveaux d'activation moins importants de cette région, que les participants NT, en lien avec une tâche de N-Back. Toutefois, des niveaux d'activation supérieurs du gyrus fusiforme gauche pour les participants TSA, en comparaison avec les participants NT (Noonan et al., 2009) ont été rapportés en lien avec une tâche de mémoire de source et des niveaux d'activité plus importants du gyrus fusiforme droit (Ring et al., 1999) ont été rapportés en lien avec la tâche des figures emboîtées.

Finalement, le gyrus parahippocampique droit a été recruté de manière plus importante par le groupe d'individus TSA que par groupe d'individus NT. Le gyrus parahippocampique fait partie du lobe temporal médian, impliqué dans le binding (Hannula & Ranganath, 2008; Jonides et al., 2008; Olson et al., 2006; Piekema et al., 2006) et le traitement d'informations relationnelles (Cohen et al., 1997). En fait, le LTM est une structure essentielle dans l'association d'informations en mémoire, afin qu'une représentation unifiée puisse être créée et enregistrée (Eichenbaum, 2001). Par exemple, l'étude d'Olson et al. (2006), ayant comparé les performances de participants ayant subi un dommage au lobe temporal médian bilatéral pour la mémorisation de stimuli uniques (objets et localisation), ainsi que leur association, a démontré qu'ils performaient moins bien dans la condition comportant des associations que dans les conditions n'en comportant pas. Une autre étude (Hannula & Ranganath, 2008), ayant utilisé une tâche de binding en mémoire de travail impliquant la mémorisation de la position spatiale de quatre items, a révélé que l'activité de diverses régions du LTM prédisait les réponses correctes. Le fait que les participants TSA aient recruté davantage le gyrus parahippocampique droit, confirme d'abord le rôle que détient le LTM dans le binding en général, mais pourrait également indiquer que l'association contrôlée des informations, comparativement à l'association automatique des informations, a nécessité un plus grand effort et davantage de ressources cognitives pour les participants TSA que pour les

participants NT. Pour sa part, le gyrus parahippocampique est une région clé sous-tendant la mémoire spatiale (Malkova & Minshkin, 2003; Parkinson et al., 1988) et le binding (Hannula & Ranganath, 2008; Jonides et al., 2008; Luck et al., 2010; Olson et al., 2006; Piekema et al., 2006). Plus précisément, il est impliqué dans la formation et le maintien d'associations verbales et spatiales (Luck et al., 2010).

Mis ensembles, ces résultats indiquent que même si les personnes TSA et NT partagent des similitudes au niveau des régions cérébrales participant à l'encodage des associations, les personnes du groupe de TSA se sont en plus appuyés sur le fonctionnement de diverses autres régions, dont de trois régions occipitales (gyrus lingual, gyrus occipital supérieur droit et gyrus occipital moyen gauche), du gyrus parahippocampique droit, du précunéus gauche et du gyrus fusiforme gauche. Ces régions n'ont pas été recrutées par le groupe d'individus NT. Ces activations supplémentaires pourraient indiquer que lorsqu'une tâche est exigeante cognitivement et requière beaucoup de ressources, recruter les régions de base liées au binding et à la mémoire de travail ne serait peut-être pas suffisant pour les individus TSA et qu'ils doivent s'adapter en recrutant l'aide de diverses autres régions, s'appuyant par conséquent sur un plus grand réseau cérébral. Ainsi, ils se baseraient sur d'autres régions liées au binding (notamment le gyrus parahippocampique droit), à la mémoire de travail spatiale et verbale (le précunéus, le gyrus fusiforme gauche, régions occipitales), au traitement visuel et à l'attention (régions occipitales, précunéus gauche). Cette modulation différente, avec une activité supérieure des régions occipitales corrobore notamment les résultats de Koshino et al. (2005) et de Vogan, Morgan, Lee, Powell, Smith, et al. (2014), laissant présager qu'elle résulterait d'une demande trop élevée sur la mémoire de travail. Recruter ces diverses régions apporterait un soutien cognitif et perceptif afin d'être en mesure d'effectuer une tâche trop exigeante cognitivement et de performer dans une même mesure que les individus NT. Il est également possible que cette modulation résulte en fait d'un simple style de traitement de l'information, lors de l'encodage, qui diffère et qui serait propre à la population TSA. Ce traitement de l'information pourrait par exemple peut-être refléter un fonctionnement perceptuel de haut niveau, en accord avec le modèle du fonctionnement perceptuel de haut niveau (Motttron et al., 2006).

3. Les substrats neuronaux sous-tendant le maintien des informations en binding contrôlé

Similitudes entre les groupes

Lors du maintien des informations, les deux groupes ont présenté des activations principalement au niveau du lobe frontal et pariétal, plus précisément dans le précunéus droit, le lobule pariétal supérieur bilatéral et le gyrus frontal moyen gauche. Le précunéus fait partie du cortex associatif, comportant un large réseau de connexions distribuées, partageant des connexions avec diverses régions sous-corticales et corticales, et assumant le traitement et l'intégration des diverses informations sensorielles (Cavanna & Trimble, 2006). Il fait également partie du réseau occipito-pariétal, responsable du traitement visuo-spatial (Ungerleider & Mishkin, 1982). Il partage des connexions bilatérales et réciproques avec plusieurs régions adjacentes, tel que le CC postérieur, et est connecté de manière sélective au lobule pariétal (Ungerleider, Courtney, & Haxby, 1998). Comme dans notre étude, le précunéus droit a également été activé de manière similaire par les deux groupes de participants TSA et NT de l'étude de Ring et ses collègues (1999), ayant administré la tâche des figures emboîtées. Le lobule pariétal supérieur fait non seulement partie du réseau fronto-pariétal de la mémoire de travail (Cohen et al., 1997; Mayer et al., 2007; voir Rottschy et al., 2012 pour une méta-analyse), mais il sous-tend également le contrôle des processus attentionnels (Mayer et al., 2007; voir Wager, Jonides, & Reading, 2004 pour une méta-analyse) et la mémoire de travail spatiale (voir Rottschy et al., 2012 pour une méta-analyse). Il a également été proposé que le lobule pariétal moyen bilatéral participe, conjointement avec le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL), au maintien actif d'informations en mémoire de travail (par exemple en permettant la répétition) (Cohen et al., 1997). Le précunéus est également interconnecté au lobe frontal, et de manière plus concentrée avec le CPF DL (Cavanna & Trimble, 2006). Nos résultats ont révélé une activation du gyrus frontal moyen gauche lorsque les deux groupes de participants ont maintenu les informations en mémoire. Cette région correspond en partie au CPF DL. Le CPF DL est impliqué dans de nombreux processus cognitifs, tels que les fonctions exécutives, le maintien de l'attention et la mémoire de travail (Cohen et al., 1997;

Courtney et al., 1997; Owen et al., 1996; Owen et al., 1999; Yeh et al., 2007). Il joue également un rôle clé dans le traitement et le maintien des informations spatiales (Belger et al., 1998; McCarthy et al., 1996; Owen et al., 1996; Owen et al., 1999; Zarahn, Aguirre, & D'Esposito, 2000) et son activité a été rapportée en lien avec la charge mnésique (Cohen et al., 1997; Courtney et al., 1996; Fockert et al., 2000). Le fait que le CPFDL soit sensible à la charge cognitive est en accord avec le fait que cette région ait un rôle important à jouer dans le maintien actif des informations en mémoire de travail (Cohen et al., 1997). De plus, il a été démontré qu'à l'intérieur même du CPF, les fonctions cognitives de plus haut niveau sont régies par le CPFDL (tel que la manipulation active d'informations), alors que le maintien d'informations plus simples est régi par les régions inférieures du CPF (D'Esposito, Zarahn, & Lease, 1998; Owen et al., 1998; Petrides, 1994). Cela corrobore nos résultats, puisque le binding contrôlé est un processus requérant une plus grande manipulation d'informations et plus de ressources cognitives que le binding automatique (Grot et al., 2016).

Dans notre étude, il semble donc que les régions activées par les deux groupes lors du maintien des informations correspondent davantage à des régions liées à la mémoire de travail qu'à des régions impliquées spécifiquement dans le binding. Comme nous avons pu le voir plus haut, ces régions ont été rapportées de manière récurrente dans diverses études ayant utilisé des tâches de mémoire de travail verbale et spatiale, d'attention visuelle et spatiale. Le précunéus jouerait un rôle important dans la mémoire de travail verbale et spatiale spécifiquement (LaBar et al., 1999; Owen et al., 2005; voir Rottschy et al., 2012 pour une méta-analyse), ainsi que dans le maintien de l'attention (Cavanna & Trimble, 2006; Fockert et al., 2000; Gitelman et al., 1999). Le lobule pariétal supérieur sous-tendrait également de manière importante la mémoire de travail en général (Cohen et al., 1997; Mayer et al., 2007; voir Rottschy et al., 2012 pour une méta-analyse), ainsi que la mémoire de travail spatiale (voir Rottschy et al., 2012 pour une méta-analyse), mais aurait également un rôle à jouer dans le contrôle des processus attentionnels et le maintien actif des informations en mémoire de travail (Cohen et al., 1997). Finalement, le gyrus frontal moyen, appartenant au CPFDL, aurait été impliqué en raison de son rôle dans le traitement et le maintien des informations spatiales (Belger et al., 1998; Carlson et

al., 1998; McCarthy et al., 1996; Owen et al., 1996; Zarahn et al., 2000), le maintien de l'attention et le maintien actif des informations en mémoire de travail (Cohen et al., 1997; Courtney et al., 1997; Leung, Gore, & Goldman-Rakic, 2002; Owen et al., 1996; Owen et al., 1999; Yeh et al., 2007). L'activité supérieure de ces régions révélée par le contraste [binding contrôlé – binding automatique] indique que l'association intentionnelle d'information est bel et bien plus exigeante cognitivement pour les deux groupes de participants, au niveau attentionnel et de la charge placée sur la mémoire de travail verbale et spatiale. Celle-ci nécessiterait également un traitement plus important et un maintien plus actif des informations. Le fait que les participants se soient appuyés davantage sur le gyrus frontal moyen au niveau de l'HG, et non le droit, concorde avec les résultats de la méta-analyse effectuée par Wager et Smith (2003). Cette méta-analyse avait révélé une augmentation de la latéralisation à gauche de cette région, en lien avec une demande exécutive élevée lorsque des tâches de mémoire de travail spatiale sont effectuées. Dans notre tâche, le maintien des informations nécessitait une attention accrue pour une durée relativement longue de dix secondes. Des stratégies de maintien devaient être mises en place par les individus afin que les informations ne disparaissent pas de la mémoire et puissent être par la suite récupérées.

Différences entre les groupes

Lors du maintien des informations, les personnes TSA ont présenté des activations plus importantes au niveau du putamen droit, du gyrus frontal inférieur droit et du thalamus gauche. Le gyrus frontal inférieur se situe dans le lobe frontal, alors que le putamen et le thalamus se situent au niveau sous-cortical. Le thalamus est un noyau du diencephale (Herrero, Barcia, & Navarro, 2002), jouant le rôle de centre de relais pour les informations sensorielles et motrices (Herrero et al., 2002), et participant au fonctionnement langagier (Engelborghs, Marien, Martin, & De Deyn, 1998; Johnson & Ojemann, 2000), attentionnel (Buchel et al., 1998) et mnésique (Engelborghs et al., 1998; Johnson & Ojemann, 2000). Il est également impliqué dans le réseau de base de la mémoire de travail (D'Esposito & Postle, 2015; LaBar et al., 1999; voir Rottschy et al., 2012 pour une méta-analyse; Van Hecke et al., 2013) et joue un rôle dans l'attention

spatiale (LaBar et al., 1999). Le thalamus présente des connexions bidirectionnelles multiples avec diverses zones corticales et est placé anatomiquement de manière à être en mesure de réguler le transfert d'information au cortex et entre les diverses zones corticales (Crick, 1984; Saalman & Kastner, 2011; Sherman & Koch, 1986; Singer, 1977). Outre une anomalie dans la taille du thalamus (Hardan et al., 2006; Tamura, Kitamura, Endo, Hasegawa, & Someya, 2010; Tsatsanis et al., 2003), peu d'études ont rapporté l'activité de cette région dans les études en mémoire de travail dans le TSA. Toutefois, Koshino et al. (2008) ont rapporté une activité inférieure du thalamus gauche chez les individus TSA, en comparaison avec les individus NT, en lien avec une tâche de mémoire de travail comportant des visages et Koshino et ses collègues (2005) ont soulevé une diminution de l'activité du thalamus bilatéral pour les conditions de langage expressif et réceptif chez les individus TSA, en lien avec une tâche de N-back comportant des lettres. Par contre, Luna et al. (2002) ont rapporté des niveaux d'activité similaires entre les groupes de personnes TSA et NT en lien avec une tâche de mémoire de travail spatiale. L'activité du thalamus gauche a aussi été rapportée dans une étude ayant utilisé une tâche de mémoire à court-terme d'informations verbales, menées avec des participants TSA (Johnson & Ojemann, 2000). Dans cette dernière, une augmentation de l'activité de cette région était liée à la mémorisation d'informations verbales, et une diminution de son activité était liée à la mémorisation d'informations non-verbales. Compte tenu du rôle à jouer du thalamus gauche dans le langage et dans la mémoire de travail, son activité plus importante chez les participants TSA de notre étude, en comparaison aux participants NT, pourrait indiquer un traitement plus profond ou un maintien plus actif des informations verbales, par exemple par l'utilisation du langage intérieur ou l'autorépétition. Ensuite, tel que décrit précédemment (sous-section similitudes entre les groupes lors de l'encodage), le putamen est impliqué dans la mise à jour des informations en mémoire de travail (Van Hecke et al., 2013) et dans le binding visuospatial (Piekema et al., 2006; Yeh et al., 2007).

Donc, les résultats pour le maintien des informations indiquent que les personnes TSA ont recruté trois régions liées au binding (putamen), à la mémoire de travail (gyrus frontal inférieur, thalamus, putamen) et à l'attention spatiale (thalamus) de manière plus

importante que les NT. Le fait que l'activation du gyrus frontal inférieur, ainsi que celle du putamen, soient latéralisées à droite pourrait laisser présager qu'ils ont aussi employé des stratégies de maintien plus actives des informations spatiales, tel que l'utilisation de la visualisation mentale ou l'autorépétition mentale des positions spatiales par exemple. L'activation du gyrus frontal inférieur droit est également en accord avec l'idée que la charge mnésique était supérieure pour les participants TSA que pour les participants NT, puisque l'augmentation de l'activité de cette région a été associée dans la littérature à une demande plus importante sur la mémoire de travail (Cohen et al., 1997; Courtney, Ungerleider, Keil, & Haxby, 1997; Fockert, Rees, Frith, & Lavie, 2000). La trop grande demande aurait également favorisé l'activité du putamen droit et du thalamus gauche, permettant un traitement supplémentaire des informations spatiales et verbales. Toutefois, le recrutement de ces trois régions a probablement contribué à avoir de meilleures performances, puisque les participants TSA ont performé à la tâche de manière comparable aux participants NT.

4. Limites de l'étude

Malgré les résultats intéressants de cette étude, quelques limites sont à considérer. D'abord, cette étude comporte un nombre relativement restreint de participants inclus dans notre échantillon. En effet, le groupe de TSA comprend 17 participants et le groupe de participants NT en comprend 16. Avoir un échantillon plus grand augmenterait la puissance des analyses d'IRM et permettrait d'utiliser un seuil statistique encore plus strict. Aussi, cela permettrait d'effectuer des analyses supplémentaires, tel que selon des sous-groupes (par exemples selon un groupe de QI plus faible et un groupe de QI plus élevé), selon des covariables (tels que le genre des participants, ou les symptômes cliniques par exemple), et effectuer des corrélations avec les performances. Cependant, il est relativement fréquent que les études menées en IRMf soient menées avec des N en dessous de 20. Par exemple, dans la méta-analyse effectuée par Rottschy et al. (2012), 141 des 189 études incluses comportaient moins de 20 participants. Cela est encore plus vrai pour les études en IRM menées avec des échantillons d'individus ayant un TSA. En effet, il peut être parfois assez difficile de recruter des participants TSA pour les études

menées en IRMf, puisqu'il est relativement fréquent que ces derniers soient réticents par rapport à cette technique ou que celle-ci engendre de l'inquiétude chez eux. Bref, bien qu'il serait encore plus avantageux d'avoir un N plus élevé, le N obtenu n'entrave pas la qualité de notre étude.

Ensuite, cette étude ne permet peut-être pas de généraliser les résultats à l'ensemble de la population TSA. En effet, l'échantillon d'individus TSA inclus dans l'étude présente une moyenne de QI de 104,29 (ET = 12), ce qui correspond à un niveau intellectuel dans la normale. Or, tel qu'expliqué dans l'introduction, environ 35% à 40% (Centers for diseases control and prevention, 2016) des individus TSA présentent une DI. Cela signifie que les résultats de notre étude ne sont possiblement pas généralisables aux individus TSA ayant un QI inférieur à la moyenne. Cependant, il était important pour cette étude d'inclure des individus ayant un fonctionnement intellectuel dans la normale afin que suffisamment d'essais puissent être réussis (puisque le QI est associé à la mémoire de travail), afin que des analyses comportementales puissent être effectuées (elles ne prenaient en compte que les bonnes réponses). Cela permettait également de s'assurer que les participants comprendraient bien les consignes de la tâche, l'importance de la tâche et ce qui était attendu d'eux.

Finalement, une dernière limite est la présence de comorbidités dans le groupe d'individus TSA. Tel qu'expliqué dans l'introduction de ce mémoire, la présence de comorbidités est très fréquente dans le TSA (Hofvander et al., 2009; Lugnegard et al., 2011; Morgan, 2003). Par exemple, Hofvander et al. (2009) ont déterminé que plus de 43% de leur échantillon d'individus TSA présentait un diagnostic de déficit d'attention avec ou sans hyperactivité. En outre, 14% de ces individus étaient dyslexiques, 53% avaient un diagnostic de trouble de l'humeur et 50% un trouble anxieux. L'inclusion d'individus TSA présentant un trouble comorbide permet de favoriser la représentativité de notre échantillon, de mieux comprendre de quelle manière s'inscrit le TSA et de dresser un portrait plus exact de la condition. Par contre, il est possible que la présence de comorbidités ait influencé nos résultats. Ceci étant dit, dans notre échantillon de participants TSA, uniquement trois individus présentaient une comorbidité : un individu

présentait à la fois une dyslexie et un trouble anxieux, un autre une dysphasie et un autre un TDA. De plus, il a été démontré que les résultats à divers tests neuropsychologiques sont peu influencés par la présence de comorbidités chez des personnes TSA (Wilson et al., 2014). Il semblerait également que les individus TSA et ceux présentant à la fois un TSA et un trouble d'attention avec ou sans hyperactivité ne diffèrent pas quant à leurs performances à diverses tâches de mémoire et d'apprentissage, d'attention, de fonctionnement exécutif et d'habiletés intellectuelles (Nyden et al., 2010). Dans cette étude, trois groupes de participants TSA, TSA présentant aussi un TDA/H et TDA/H uniquement ont été comparés. Parmi les trois groupes, celui de TDA/H uniquement était le plus atteint. Cela corrobore l'idée, selon l'auteur, que bien qu'il existe un regroupement entre les diagnostics de TSA et de TDA/H, les problèmes neurocognitifs retrouvés chez les personnes TSA-TDA/H ne peuvent être vus comme une addition des problèmes neurocognitifs des personnes TSA et TDA/H.

5. Forces, retombées et recherches futures

Une force de cette étude est la tâche utilisée; celle-ci permet d'étudier spécifiquement et de comparer directement le binding automatique et contrôlé. Elle inclut trois conditions, soit une condition de base, une condition de binding contrôlé et une condition de binding automatique. Les deux conditions de binding comportent les mêmes composantes spatiales, verbales et motrices. La seule différence entre ces deux conditions est la nature du lien entre les informations présentées; pour la forme automatique les liens entre les informations sont effectués de manière inconsciente, alors que pour la forme de binding contrôlé les liens entre les informations sont effectués consciemment, en fournissant un effort cognitif. L'utilisation de cette tâche permet donc l'évaluation des mécanismes contrôlés et des mécanismes automatiques. Le binding automatique a été étudié à quelques reprises à l'aide de l'IRMf (par exemple Addis & McAndrews, 2006; Luck et al., 2010; Mitchell, Johnson, Raye, & D'Esposito, 2000; Olson et al., 2006; Piekema et al., 2006; Piekema et al., 2009), mais à notre connaissance, aucune étude, outre celle de (Grot et al., 2016) menée avec des individus NT et schizophrènes, n'a utilisé une tâche permettant d'étudier directement le binding contrôlé et permettant une comparaison avec

l'autre forme de binding. L'étude de la forme de binding automatique est importante, mais celle de la forme de binding contrôlé l'est d'autant plus, puisqu'elle reflète davantage ce qui est vécu dans la vie de tous les jours. En effet, nous devons continuellement effectuer des associations et des liens entre des informations de manière volontaire. De plus, cette forme de binding nécessite une plus grande implication des fonctions exécutives, une plus grande attention et une plus grande manipulation des informations (Grot et al., 2016).

En TSA, les études en mémoire de travail utilisent souvent des tâches de mémoire standardisées, des stimuli simples ou des tests ne permettant pas de décortiquer les processus impliqués (tel que le N-back) et permettant difficilement d'identifier les processus sélectivement atteints. Cette étude est la toute première, à notre connaissance, à avoir étudié le binding dans l'autisme à l'aide de l'IRMf. Jusqu'à présent, seulement trois études avaient spécifiquement étudié le binding en mémoire de travail dans l'autisme (Bowler et al., 2014; Noonan et al., 2009; Ring et al., 2016) et aucune d'entre elles n'avait encore été menée à l'aide de l'IRMf. Tel qu'expliqué plus haut, le binding contrôlé engendre une plus grande charge sur le fonctionnement exécutif et sur la mémoire de travail, permettant de mieux circonscrire l'étendue des processus préservés et atteints. Étudier le binding permet donc d'augmenter les connaissances et notre compréhension du fonctionnement de la mémoire de travail dans cette population.

La mémoire de travail est une fonction exécutive primordiale; elle interagit avec les autres types de mémoire, elle permet d'accomplir de nombreuses tâches quotidiennes et elle facilite diverses autres fonctions cognitives. La meilleure compréhension des mécanismes cognitifs et physiologiques liés à la mémoire de travail dans le TSA a des répercussions au niveau de l'intervention. Cela permettrait de guider de façon rationnelle la mise au point de nouvelles méthodes thérapeutiques qui permettraient d'augmenter la cognition ou d'optimiser les réseaux neuronaux qui sont peut-être moins efficaces, comme la neuromodulation par exemple ou des interventions en psychologie ciblée. Des méthodes d'enseignement basées sur les forces et faiblesses des individus TSA pourraient également être développées.

Plusieurs études ont relevé une anomalie de la connectivité corticale dans le TSA en lien avec des tâches de mémoire de travail (Koshino et al., 2005; Koshino et al., 2008), de fonctionnement exécutif (Just et al., 2006) et de traitement visuospatial (Damarla et al., 2010), en accord avec la théorie de la sous-connectivité corticale décrite dans l'introduction. Dans le futur, il serait intéressant d'étudier la connectivité fonctionnelle en lien avec la mémoire de travail chez les individus TSA, afin de vérifier si les mécanismes sous-tendant l'association intentionnelle d'informations ne résulteraient pas d'une diminution de la connectivité. Cela pourrait être effectué, par exemple, à l'aide de la technique de DTI. Cette technique permet notamment de vérifier l'intégrité des fibres de matière blanche entre des régions et donne des indications sur d'éventuelles anomalies de ces fibres, non visibles via l'IRMf (Hoa, Micheau, Gahide, Le Bars, & Taourel, 2008). Cela permettrait aussi de vérifier si effectivement, il existe une diminution de la communication entre le CPF et l'hippocampe chez les personnes TSA (Solomon et al., 2009), mais également de mieux comprendre comment les régions soulevées par nos analyses interagissent ensemble lorsqu'une tâche de binding contrôlé est effectuée. Ceci est la toute première étude s'étant attardée aux mécanismes cérébraux et cognitifs sous-tendant le binding contrôlé dans la population TSA. Il serait donc également important de répliquer les résultats de la présente étude, mais avec un échantillon plus grand, afin d'augmenter la confiance que nous pouvons avoir envers nos résultats.

Conclusion

Outre la présence de difficultés sur le plan de la communication et des interactions sociales, ainsi que la présence de comportements stéréotypés et répétitifs, des difficultés dans le fonctionnement exécutif et dans la mémoire de travail sont également retrouvées dans le TSA. Ces difficultés occupent une place centrale aujourd'hui dans les études en autisme, mais elles ne sont toujours pas considérées dans les critères et les marqueurs diagnostiques. Les troubles de la mémoire de travail représentent une cible privilégiée des interventions, mais les mécanismes physiopathologiques des perturbations de la mémoire de travail chez les personnes TSA demeurent à ce jour peu connus. Parmi les processus en mémoire de travail, le binding est très présent dans notre vie de tous les

jours, puisque nous formons constamment des liens entre les informations, que ce soit de manière consciente ou non. L'objectif principal de cette étude était d'étudier les mécanismes cognitifs et cérébraux sous-tendant le binding automatique et contrôlé chez les personnes ayant un TSA, en comparaison avec des personnes NT. Toutefois, les résultats d'imagerie présentés dans ce mémoire étaient concentrés sur le binding contrôlé, afin de mieux comprendre le fonctionnement de l'organisation volontaire d'informations.

Les résultats indiquent que les deux formes de binding seraient préservées dans le TSA. Les performances similaires entre les groupes pourraient être expliquées par certaines caractéristiques méthodologiques de notre tâche, tel que le fait qu'elle comporte uniquement trois stimuli à mémoriser ou par le choix de la reconnaissance comme test de rappel. Elles pourraient également être expliquées par le fonctionnement intellectuel normal de notre échantillon d'individus TSA, puisqu'il a été démontré que le QI est positivement corrélé aux capacités de mémoire de travail (voir Ackerman et al., 2005 pour une méta-analyse; Conway et al., 2002; Engle et al., 1999; Fry & Hale, 1996; Luciano et al., 2001; Mohn et al., 2014). Au niveau cérébral, les analyses ont révélé une activité comparable entre les groupes dans diverses régions liées au binding et à la mémoire de travail. Chez les deux groupes de participants, l'encodage d'associations effectuées intentionnellement est sous-tendu par l'activité de régions occipitales, temporales et sous-corticales (notamment au niveau de l'hippocampe), régions davantage liées au binding. Le maintien de ces associations est sous-tendu par une activité frontale et pariétale, régions davantage liées à la mémoire de travail. Toutefois, comparativement aux participants NT, les participants TSA ont présenté des activations supplémentaires dans diverses régions liées au binding et à la mémoire de travail, lors de l'encodage et du maintien. Les différences dans les activations cérébrales retrouvées entre les groupes, en lien avec l'association intentionnelle d'informations, laissent présager une modulation différente de l'activité en fonction du niveau de difficulté de la tâche et de la charge exécutive. Cela suggère que les individus NT et TSA utilisent des stratégies et des mécanismes de mémoire de travail qui diffèrent en fonction de cette charge, avec possiblement un encodage basé davantage sur les aspects visuels et perceptif et un maintien plus actif des informations pour les personnes TSA.

Cette étude a permis d'élargir nos connaissances et notre compréhension du fonctionnement cérébral et cognitif de la mémoire de travail et du binding contrôlé dans la population TSA. Sur la base de cette étude, ainsi que d'autres complémentaires qui seraient menées dans le futur, il serait nécessaire de guider de façon rationnelle le développement d'interventions permettant l'optimisation de certains réseaux neuronaux qui ne sont peut-être pas suffisamment efficaces ou de techniques d'apprentissage basées sur les forces et faiblesses des individus TSA, afin d'améliorer la qualité de vie de ces individus.

Bibliographie

- Ackerman, P. L., Beier, M. E., & Boyle, M. O. (2005). Working memory and intelligence: the same or different constructs? *Psychol Bull*, *131*(1), 30-60. doi: 10.1037/0033-2909.131.1.30
- Ackermann, H., Mathiak, K., & Riecker, A. (2007). The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: Clinical and functional imaging data. *The Cerebellum*, *6*(3), 202-213. doi: 10.1080/14734220701266742
- Addis, D. R., & McAndrews, M. P. (2006). Prefrontal and hippocampal contributions to the generation and binding of semantic associations during successful encoding. *NeuroImage*, *33*(4), 1194-1206. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.07.039
- Agam, Y., Joseph, R. M., Barton, J. J., & Manoach, D. S. (2010). Reduced cognitive control of response inhibition by the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorders. *Neuroimage*, *52*(1), 336-347. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.04.010
- Alexander, G. E., DeLong, M. R., & Strick, P. L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci*(9), 357-381.
- Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: a meta-analytic review. *Neuropsychol Rev*, *16*(1), 17-42. doi: 10.1007/s11065-006-9002-x
- Anderson, P. (2002). Assessment and development of executive function (EF) during childhood. *Child Neuropsychol*, *8*(2), 71-82. doi: 10.1076/chin.8.2.71.8724
- APA (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-5*. (5^e éd.). Arlington, VA.
- Aronen, E. T., Vuontela, V., Steenari, M. R., Salmi, J., & Carlson, S. (2005). Working memory, psychiatric symptoms, and academic performance at school. *Neurobiol Learn Mem*, *83*(1), 33-42. doi: 10.1016/j.nlm.2004.06.010
- Asperger, H. (1994). Die "Austistischen Psychopathem" im Kindesalter. *Arch. Psychiatr. Nevenkr.*, *117*, 76-136.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). *Human memory: a proposed system and its control processes*. In *The psychology of learning and motivation: Advances in research and theory*. (Spence, K.W.^e éd.). Academic Press.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). *The control processes of short-term memory*. Stanford, California: Stanford University.
- Auyeung, B., Wheelwright, S., Allison, C., Atkinson, M., Samarawickrema, N., & Baron-Cohen, S. (2009). The children's Empathy Quotient and Systemizing Quotient: sex differences in typical development and in autism spectrum conditions. *J Autism Dev Disord*, *39*(11), 1509-1521. doi: 10.1007/s10803-009-0772-x
- Awh, E., Jonides, J., Smith, E. E., Eric, S., Schumacher, E. H., Koeppe, R. A., & Katz, S. (1996). Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: Evidence from positron emission tomography. *Psychologic Science*, *7*(1).
- Badcock, R. L., & Salthouse, T. A. (1990). Effects of increased processing demands on age differences in working memory. *Psychology and aging*, *5*(3), 421-428.
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*(255), 556-559.
- Baddeley, A. (2000). The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends in cognitive sciences*, *4*(11), 417-423.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*, *4*(10), 829-839. doi: 10.1038/nrn1201
- Baddeley, A. (2007). *Working memory, thought, and action*. Oxford: Oxford University Press.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*, *63*, 1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422

- Baddeley, A., Lewis, V., & Vallar, G. (2007). Exploring the articulatory loop. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section A*, 36(2), 233-252. doi: 10.1080/14640748408402157
- Baddeley, A. D., & Hitch, G. J. (1974). *Psychology of Learning and Motivation* (Bower G.A^e éd.). New-York: Academic Press Inc. .
- Barendse, E., Hendricks, M. P., Jansen, J. F., Backes, W. H., Hofman, P. A., Thoonen, G., . . . Aldenkamp, A. P. (2013). Working memory deficits in high-functioning adolescents with autism spectrum disorders: neuropsychological and neuroimaging correlates. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 5(14).
- Barnea-Goraly, N., Kwon, H., Menon, V., Eliez, S., Lotspeich, L., & Reiss, A. L. (2004). White matter structure in autism: preliminary evidence from diffusion tensor imaging. *Biol Psychiatry*, 55, 323-326. doi: 10.1016/s0006-3223(03)01151-x
- Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness*. Cambridge: MIT Press.
- Baddeley, A. (2012). Working memory: theories, models, and controversies. *Annu Rev Psychol*, 63, 1-29. doi: 10.1146/annurev-psych-120710-100422
- Baron-Cohen, S. (2001). Theory of mind and autism: a review. *International Review of Mental Retardation*, 23(169).
- Baron-Cohen, S. (2002). The extreme male brain theory of autism. *Trends Cogn Sci*, 6(6).
- Baron-Cohen, S. (2009). Autism: the empathizing-systemizing (E-S) theory. *Ann N Y Acad Sci*, 1156, 68-80. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04467.x
- Baron-Cohen, S. (2011). *The science of evil*. New-York.
- Baron-Cohen, S., O'Riordan, M., Stone, V., Jones, R., & Plaisted, K. (1999). Recognition of faux pas by normally developing children and children with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 29(5).
- Baron-Cohen, S., Richler, J., Bisarya, D., Gurunathan, N., & Wheelwright, S. (2003). The systemizing quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high-functioning autism, and normal sex differences. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1430), 361-374. doi: 10.1098/rstb.2002.1206
- Baron-Cohen, S., & Wheelwright, S. (2004). The empathy quotient: An investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. . *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 34(2).
- Barthélémy, C. e. B.-B. (2012). *L'autisme: de l'enfance à l'âge adulte*. (Béatrice Brottier^e éd.). Paris.
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2006). *Neurosciences à la découverte du cerveau*. (3^e éd.). Baltimore, Maryland: Lippincott Williams & Wilkins.
- Belger, A., Puce, A., Krystal, J. H., Gore, J. C., Goldman-Rakic, P., & McCarthy, G. (1998). Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and non spatial working memory using fMRI. *Human Brain Mapping*, 6, 14-32.
- Bergmann, H. C., Rijpkema, M., Fernandez, G., & Kessels, R. P. (2012). The effects of valence and arousal on associative memory and long-term memory. *PLoS One*.
- Booth, R., Charlton, R., Hughes, C., & Happe, F. (2003). Disentangling weak coherence and executive dysfunction: planning drawing in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358(1430), 387-392. doi: 10.1098/rstb.2002.1204
- Bor, D., Cumming, N., & Scott, C. E. L. (2004). Prefrontal cortical involvement in verbal encoding strategies. *European Journal of Neuroscience*, 19, 3365-3370.

- Boucher, J., & Warrington, E. K. (1976). Memory deficits in early infantile autism: some similarities to the amnesic syndrome. *British journal of developmental psychology*, *67*(1), 73-87.
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2008). Effects of related and unrelated context on recall and recognition by adults with high-functioning autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, *46*(4), 993-999. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.12.004
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2009). Free Recall Learning of Hierarchically Organised Lists by Adults with Asperger's Syndrome: Additional Evidence for Diminished Relational Processing. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *39*(4), 589-595. doi: 10.1007/s10803-008-0659-2
- Bowler, D. M., Gaigg, S. B., & Gardiner, J. M. (2014). Binding of Multiple Features in Memory by High-Functioning Adults with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *44*(9), 2355-2362. doi: 10.1007/s10803-014-2105-y
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Berthollier, N. (2004). Source memory in adolescents and adults with Asperger's syndrome *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *34*(5).
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., & Grice, S. (2000). Episodic memory and remembering in adults with Asperger syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*(4).
- Bowler, D. M., Gardiner, J. M., Grice, S., & Saavalainen, P. (2000). Memory illusions: False recall and recognition in adults with Asperger's syndrome. *Journal of abnormal psychology*, *109*(4). doi: 10.1037//0021-843x
- Bowler, D. M., Matthews, N. J., & Gardiner, J. M. (1997). Asperger's syndrome and memory: Similarity to autism but not amnesia. *Neuropsychologia*, *35*(1), 65-70.
- Bramham, J., Ambery, F., Young, S., Morris, R., Russell, A., Xenitidis, K., . . . Murphy, D. (2009). Executive functioning differences between adults with attention deficit hyperactivity disorder and autistic spectrum disorder in initiation, planning and strategy formation. *Autism*, *13*(3), 245-264. doi: 10.1177/1362361309103790
- Braver, T. S., Cohen, J. D., Nystrom, L. E., Jonides, J., Smith, E. E., & Noll, D. C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, *5*, 49-62.
- Brefczynski, J. A., & Edgar, A. D. (1999). A physiological correlates of the 'spotlight' of visual attention. *Nature Neuroscience*, *2*, 370-374.
- Brian, M., Meyers, J. E., Bayless, J., & Whetstone, M. M. (1999). Validity of the Ward Seven-Subtest WAIS-III Short Form in a Neuropsychological population. *Applied Neuropsychology*, *6*(4), 243-246.
- Brieber, S., Neufang, S., Bruning, N., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., . . . Konrad, K. (2007). Structural brain abnormalities in adolescents with autism spectrum disorder and patients with attention deficit/hyperactivity disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, *48*(12), 1251-1258. doi: 10.1111/j.1469-7610.2007.01799.x
- Broder, A., Kellen, D., Schutz, J., & Rohrmeier, C. (2013). Validating a two-high-threshold measurement model for confidence rating data in recognition. *Memory*, *21*(8), 916-944. doi: 10.1080/09658211.2013.767348
- Brune, M., & Brune-Cohrs, U. (2006). Theory of mind--evolution, ontogeny, brain mechanisms and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev*, *30*(4), 437-455. doi: 10.1016/j.neubiorev.2005.08.001
- Bryson, S. E. (1983). Interference effects in autistic children: Evidence for the comprehension of single stimuli. *Journal of abnormal psychology*, *92*(2), 250-254.
- Buchel, C., Josephs, O., Rees, G., Turner, R., Trith, C. D., & Fritson, K. J. (1998). The functional anatomy of attention to visual motion. A functional MRI study. *Brain*, *121*, 1281-1294.

- Buescher, A. V., Cidav, Z., Knapp, M., & Mandell, D. S. (2014). Costs of autism spectrum disorders in the United Kingdom and the United States. *JAMA Pediatr*, *168*(8), 721-728. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.210
- Bush, G., Luu, P., & Posner, M. I. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in cognitive sciences*, *4*(6), 215-222.
- Campo, P., Maestu, F., Capilla, A., Fernandez, S., Fernandez, A., & Ortiz, T. (2005). Activity in human medial temporal lobe associated with encoding process in spatial working memory revealed by magnetoencephalography. *Eur J Neurosci*, *21*(6), 1741-1748. doi: 10.1111/j.1460-9568.2005.03943.x
- Campo, P., Maestu, F., Capilla, A., Morales, M., Fernandez, S., del Rio, D., & Ortiz, T. (2008). Temporal dynamics of parietal activity during word-location binding. *Neuropsychology*, *22*(1), 85-99. doi: 10.1037/0894-4105.22.1.85
- Carlson, S., Martinkaupronen, H. J. p., S., Rama, P., Salli, E., Korvenoja, A., & Abbas, A. (1998). Distribution of cortical activation during visuospatial n-back tasks as revealed by functional magnetic resonance imaging. *Cereb Cortex*, *8*, 743-752.
- Cavanna, A. E., & Trimble, M. R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, *129*, 564-583.
- Centers for diseases control and prevention, C. f. d. c. a. (2016). *Autism Spectrum Disorder - Data and Statistics*. Atlanta.
- Chalfonte, B., & Johnson, M. K. (1996). Feature memory and binding in young and older adults. *Memory & Cognition*, *24*(4), 403-416.
- Cheng, Y., Chou, K. H., Chen, I. Y., Fan, Y. T., Decety, J., & Lin, C. P. (2010). Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *Neuroimage*, *50*(3), 873-882. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.01.011
- Cheng, Y., Chou, K. H., Fan, Y. T., & Lin, C. P. (2011). ANS: aberrant neurodevelopment of the social cognition network in adolescents with autism spectrum disorders. *PLoS One*, *6*(4), e18905. doi: 10.1371/journal.pone.0018905
- Cohen, J. D., Perlstein, W. M., Braver, T. S., Nystrom, L. E., Noll, D. C., Jonides, J., & Smith, E. E. (1997). Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature*, *386*.
- Cohen, M. S., Kosslyn, S. M., Breiter, H. C., DiGirolamo, G. J., Thompson, W. L., Anderson, A. K., . . . Belliveau, J. W. (1996). Changes in cortical activity during mental rotation: a mapping study using functional magnetic resonance imaging. *Brain*, *119*, 89-100.
- Collette, F., Hogge, M., Salmon, E., & Van der Linden, M. (2006). Exploration of the neural substrates of executive functioning by functional neuroimaging. *Neuroscience*, *139*(1), 209-221.
- Conway, A. R. A., Cowan, N., Bunting, M. F., Theriault, D. J., & Minkoff, S. R. B. (2002). A latent variable analysis of working memory capacity, short-term memory capacity, processing speed, and general fluid intelligence. *Intelligence*, *30*, 163-183.
- Conway, A. R. A., Jarrold, C., Kane, M. J., Miyake, A., & Towse, J. N. (2007). *Variation in working memory*. New York: Oxford University Press.
- Corbett, B. A., Constantine, L. J., Hendren, R., Rocke, D., & Ozonoff, S. (2009). Examining executive functioning in children with autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typical development. *Psychiatry Res*, *166*(2-3), 210-222. doi: 10.1016/j.psychres.2008.02.005
- Courchesne, E., & Allen, G. (1997). Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum. *Learning and memory*, *4*, 1-35.

- Courchesne, V., Meilleur, A. A., Poulin-Lord, M. P., Dawson, M., & Soulieres, I. (2015). Autistic children at risk of being underestimated: school-based pilot study of a strength-informed assessment. *Mol Autism*, *6*, 12. doi: 10.1186/s13229-015-0006-3
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1996). Object and spatial visual working memory active separate neural systems in human cortex. *6*(39), 1047-3211.
- Courtney, S. M., Ungerleider, L. G., Keil, K., & Haxby, J. V. (1997). Transient and sustained activity in a distributed neural system for human working memory. *Nature*, *386*.
- Cowan, N. (1988). Evolving conceptions of memory storage, selective attention, and their mutual constraints within the human information-processing system. *Psychiatric Bulletin*, *104*(2), 163-191.
- Cowan, N. (2008). What are the differences between long-term, short-term, and working memory? , *169*, 323-338. doi: 10.1016/s0079-6123(07)00020-9
- Cowan, N. (2010). The Magical Mystery Four: How is Working Memory Capacity Limited, and Why? *Curr Dir Psychol Sci*, *19*(1), 51-57. doi: 10.1177/0963721409359277
- Crick, F. (1984). Function of the thalamic reticular complex: The searchlight hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, *81*, 4586-4590.
- Crosson, B., Rao, S. M., Woodley, S. J., Rosen, A. C., Bobhold, J. A., Mayer, A., . . . Stein, E. A. (1999). Mapping of semantic, phonological, and orthographic verbal working memory in normal adults functional magnetic resonance imaging. *Neuropsychology*, *13*(2), 171-187.
- D'Esposito, M., & Postle, B. R. (2015). The cognitive neuroscience of working memory. *Annu Rev Psychol*, *66*, 115-142. doi: 10.1146/annurev-psych-010814-015031
- D'Esposito, M., Zarahn, E., & Lease, R. K. S. (1998). Functional MRI studies of spatial and nonspatial working memory. *Cognitive brain research*, *7*, 1-13.
- Dager, M., Wang, L., Friedman, S. D., Shaw, D. W., Constantino, J. N., Artru, A. A., . . . Csernansky, J. G. (2007). Shape mapping of the hippocampus in young children with autism spectrum disorder. *American journal of Neuroradiology*, *28*, 672-677.
- Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2010). Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res*, *3*(5), 273-279. doi: 10.1002/aur.153
- Damasio, A. R., & Maurer, R. G. (1978). A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol*, *35*(12), 777-786.
- Davachi, L., Maril, A., & Wagner, A. D. (2001). When keeping in mind supports later bringing to mind: neural markers of phonological rehearsal predict subsequent remembering. . *Journal of cognitive neuroscience*, *13*, 1059-1070.
- Dawson, G., Webb, S. J., Schellenberg, G. D., Dager, S., Friedman, S. D., Aylward, E., & Richards, T. (2002). Defining the broader phenotype of autism: genetic, brain, and behavioral perspectives. *Development and psychopathology*, *14*, 581-611.
- Dawson, M., Soulieres, I., Gernsbacher, M. A., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*, *18*(8), 657-662. doi: 10.1111/j.1467-9280.2007.01954.x
- Desmond, J. E., Gabrieli, J. D. E., Wagner, A. D., Ginier, B. L., & Glover, G. H. (1997). Lobular patterns of cerebellar activation in verbal working-memory and finger-tapping tasks as revealed by functional mri. *Journal or neuroscience*, *17*(24), 9675-9685.
- Deutsch, G. K., Dougherty, R. E., Bammer, R., Siok, W. T., Gabrieli, J. D. E., & Wandell, B. (2005). Children's reading performance is correlated with white matter structure measured by diffusion tensor imaging. *Cortex*, *41*, 354-363.
- Dobbs, A. R., & Gail, R. (1989). Adult age differences in working memory. *Psychology and aging*, *4*(4), 500-503.

- Durisko, C., & Fiez, J. A. (2010). Functional activation in the cerebellum during working memory and simple speech tasks. *Cortex*, *46*(7), 896-906. doi: 10.1016/j.cortex.2009.09.009
- Dziobek, I., Rogers, K., Fleck, S., Bahnemann, M., Heekeren, H. R., Wolf, O. T., & Convit, A. (2008). Dissociation of cognitive and emotional empathy in adults with Asperger syndrome using the Multifaceted Empathy Test (MET). *J Autism Dev Disord*, *38*(3), 464-473. doi: 10.1007/s10803-007-0486-x
- Eichenbaum, H. (2001). The hippocampus and declarative memory: cognitive mechanisms and neural codes. *Behavioural Brain Research*, *127*, 199-207.
- Engelborghs, S., Marien, P., Martin, J. J., & De Deyn, P. P. (1998). Functional anatomy, vascularisation and pathology of the human thalamus. *Acta Neurologica Belgica*, *98*(3), 252-265.
- Engle, R. W., Laughlin, J. E., Tuholski, S. W., & Conway, A. R. A. (1999). Working memory, short-term memory, and general fluid intelligence: a latent-variable approach. *Journal of experimental Psychology: General*, *128*(3), 309-331.
- Eskes, G. A., Bryson, S. E., & McCormick, T. A. (1990). Comprehension of concrete and abstract words in autistic children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *20*(61-73).
- Fan, J., Bernardi, S., Van Dam, N. T., Anagnostou, E., Gu, X., Martin, L., . . . Hof, P. R. (2012). Functional deficits of the attentional networks in autism. *Brain Behav*, *2*(5), 647-660. doi: 10.1002/brb3.90
- Ferrand, L., New, B., Brysbaert, M., Keuleers, E., Bonin, P., Meot, A., . . . Pallier, C. (2010). The French Lexicon Project: lexical decision data for 38,840 French words and 38,840 pseudowords. *Behav Res Methods*, *42*(2), 488-496. doi: 10.3758/BRM.42.2.488
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics*. (4th^e éd.). London: SAGE Publications Ltd.
- Fink, G. R., Halligan, P. W., Marshall, J. C., Frith, C. D., Frackowiak, R. S. J., & Dolan, R. J. (1996). Where in the brain does visual attention select the forest and the trees? . *Nature*, *382*, 626-628.
- Finke, C., Braun, M., Ostendorf, F., Lehmann, T. N., Hoffmann, K. T., Kopp, U., & Ploner, C. J. (2008). The human hippocampal formation mediates short-term memory of colour-location associations. *Neuropsychologia*, *46*(2), 614-623. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.10.004
- Fleury, M. J., & Grenier, G. (2012). *État de situation sur la santé mentale au Québec et réponse du système de santé et de services sociaux* Commissaire à la santé et au bien-être du Québec, 2012.
- Fockert, J. W., Rees, G., Frith, C. D., & Lavie, N. (2000). The role of working memory in visual selective attention. *Science*, *291*, 1803-1806.
- Frith, U. (1989). *Autism: Explaining the enigma*. Cambridge, UK.
- Frith, U., & Happe, F. (1994). Autism: beyond "theory of mind". *Cognition*, *50*, 115-132.
- Fry, A. F., & Hale, S. (1996). Processing speed, working memory, and fluid intelligence: Evidence for a developmental cascade. *Psychological science*, *7*(4).
- Gaigg, S. B., Bowler, D. M., Ecker, C., Calvo-Merino, B., & Murphy, D. G. (2015). Episodic Recollection Difficulties in ASD Result from Atypical Relational Encoding: Behavioral and Neural Evidence. *Autism Res*, *8*(3), 317-327. doi: 10.1002/aur.1448
- Gardiner, J. M., Bower, G. H., & Grice, S. (2003). Further evidence of preserved priming and impaired recall in adults with Asperger's syndrome.
- Gathercole, S. (2008). Working memory in classroom. *The psychologist*, *23*, 382-385.
- Georgieff, N. (2008). *Qu'est-ce que l'autisme?* . Paris.

- Gerlai, J., & Gerlai, R. (2003). Autism: a large unmet medical need and a complex research problem. *Physiology & Behavior*, *79*(3), 461-470. doi: 10.1016/s0031-9384(03)00165-3
- Geurts, H. M., Verté, S., Oosterlan, J., Roeyers, H., & Sergeant, J. A. (2004). How specific are executive functioning deficits in attention deficit hyperactivity disorder and autism? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *45*(4), 836-854.
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Kenworthy, L., & Barton, R. M. (2002). Profiles of everyday executive function in acquired and developmental disorders. *Child Neuropsychol*, *8*(2), 121-137. doi: 10.1076/chin.8.2.121.8727
- Gitelman, D. R., Nobre, A. C., Parrish, T. B., LaBar, K. S., Kim, Y. H., Meyer, J. R., & Mesulam, M. M. (1999). A large-scale distributed network for covert spatial attention. Further anatomical delineation based on stringent behavioural and cognitive controls
- Goldberg, M. C., Mostofsky, S. H., Cutting, L. E., Mahone, E. M., Astor, B. C., Denckla, M. B., & Landa, R. J. (2005). Subtle Executive Impairment in Children with Autism and Children with ADHD. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *35*(3), 279-293. doi: 10.1007/s10803-005-3291-4
- Gottwald, B., Mihajlovic, Z., Wilde, B., & Mehdorn, H. M. (2003). Does the cerebellum contribute to specific aspects of attention? *Neuropsychologia*, *41*(11), 1452-1460. doi: 10.1016/s0028-3932(03)00090-3
- Groen, W. B., Buitelaar, J. K., van der Gaag, R. J., & Zwiers, M. P. (2011). Pervasive microstructural abnormalities in autism: a DTI study. *J Psychiatry Neurosci*, *36*(1), 32-40. doi: 10.1503/jpn.090100
- Grot, S., Petel, V., Lipp, O., Soulières, I., Dolcos, F., & Luck, D. (2016). Abnormal prefrontal and parietal activity linked to deficient active binding in working memory in schizophrenia. *Soumis*.
- Hannula, D. E., & Ranganath, C. (2008). Medial temporal lobe activity predicts successful relational memory binding. *J Neurosci*, *28*(1), 116-124. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3086-07.2008
- Happe, F., Booth, R., Charlton, R., & Hughes, C. (2006). Executive function deficits in autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: examining profiles across domains and ages. *Brain Cogn*, *61*(1), 25-39. doi: 10.1016/j.bandc.2006.03.004
- Happe, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord*, *36*(1), 5-25. doi: 10.1007/s10803-005-0039-0
- Happe, F. G., & Booth, R. D. (2008). The power of the positive: revisiting weak coherence in autism spectrum disorders. *Q J Exp Psychol (Hove)*, *61*(1), 50-63. doi: 10.1080/17470210701508731
- Hardan, A. Y., Girgis, R. R., Adams, J., Gilbert, A. R., Keshavan, M. S., & Minshew, N. J. (2006). Abnormal brain size effect on the thalamus in autism. *Psychiatry Res*, *147*(2-3), 145-151. doi: 10.1016/j.psychres.2005.12.009
- Heize, H. J., Mangun, G. R., Burcher, W., Hinrichs, H., Scholz, M., Munte, T. F., . . . Hillyard, S. A. (1994). Combined spatial and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in humans. *Nature*, *392*, 543-546.
- Henke, K., Weber, B., Kneifel, S., Wieser, H. G., & Buck, A. (1999). Human hippocampus associates information in memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, *96*, 5884-5889.
- Henry, L. (2012). *The development of working memory in children*. London: SAGE Publications.
- Herbert, M. R., Ziegler, D. A., Makris, N., Filipek, P. A., Kemper, T. L., Normandin, J. J., . . . Caviness, V. S., Jr. (2004). Localization of white matter volume increase in autism and developmental language disorder. *Ann Neurol*, *55*(4), 530-540. doi: 10.1002/ana.20032

- Herrero, M. T., Barcia, C., & Navarro, J. M. (2002). Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Childs Nerv Syst*, *18*(8), 386-404. doi: 10.1007/s00381-002-0604-1
- Higgins, D. J., Bailey, S. R., & Pearce, J. C. (2005). Factors associated with functioning style and coping strategies of families with a child with an autism spectrum disorder. *Autism*, *9*(2), 125-137. doi: 10.1177/1362361305051403
- Hill, E. L. (2004a). Evaluating the theory of executive dysfunction of autism. *Developmental Review*(24), 189-233.
- Hill, E. L. (2004b). Executive dysfunction in autism. *Trends Cogn Sci*, *8*(1), 26-32.
- Hoa, D., Micheau, A., Gahide, G., Le Bars, E., & Taourel, P. (2008). *L'IRM pas à pas*.
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nyden, A., Wentz, E., Stahlberg, O., . . . Leboyer, M. (2009). Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry*, *9*, 35. doi: 10.1186/1471-244X-9-35
- Hopfinger, J. B., Buonocore, M. H., & Mangun, G. R. (2000). The neural mechanisms of top-down attentional control. *Nature* *3*(3).
- Hughes, C., Russel, J., & Robbins, T. W. (1994). Evidence for executive dysfunction in autism. *Neuropsychologia*, *32*, 477-492.
- Johnson, M. D., & Ojemann, G. A. (2000). The role of the human thalamus in language and memory: evidence from electrophysiological studies. *Brain Cogn*, *42*(2), 218-230. doi: 10.1006/brcg.1999.1101
- Jolliffe, T., & Baron-Cohen, S. (2001). A test of central coherence theory: can adults with high functioning autism or Asperger syndrome integrate fragments of an object? . *Cog, Neuropsychiatry*, *6*, 193-216.
- Jonides, J., Lewis, R. L., Nee, D. E., Lustig, C. A., Berman, M. G., & Moore, K. S. (2008). The mind and brain of short-term memory. *Annu Rev Psychol*, *59*, 193-224. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093615
- Jonides, J., Schumacher, E. H., Smith, E. E., Lauber, E. J., Awh, E., Minoshima, S., & Koeppe, R. A. (1997). Verbal working memory load affects regional brain activation as measured by PET. *Journal of cognitive neuroscience*, *9*(4), 462-475.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2006). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*, *17*(4), 951-961. doi: 10.1093/cercor/bhl006
- Just, M. A., Keller, T. A., Malave, V. L., Kana, R. K., & Varma, S. (2012). Autism as a neural systems disorder: a theory of frontal-posterior underconnectivity. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(4), 1292-1313. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.02.007
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2009). Atypical frontal-posterior synchronization of Theory of Mind regions in autism during mental state attribution. *Soc Neurosci*, *4*(2), 135-152. doi: 10.1080/17470910802198510
- Kenworthy, L., Wallace, G. L., Birn, R., Milleville, S. C., Case, L. K., Bandettini, P. A., & Martin, A. (2013). Aberrant neural mediation of verbal fluency in autism spectrum disorders. *Brain Cogn*, *83*(2), 218-226. doi: 10.1016/j.bandc.2013.08.003
- Kercood, S., Grskovic, J. A., Banda, D., & Begeske, J. (2014). Working memory and autism: A review of literature. *Research in Autism Spectrum Disorders*, *8*(10), 1316-1332. doi: 10.1016/j.rasd.2014.06.011
- Kessels, R. P., Hobbel, D., & Postma, A. (2007). Aging, context memory and binding: a comparison of "what, where and when" in young and older adults. *Int J Neurosci*, *117*(6), 795-810. doi: 10.1080/00207450600910218

- Kirchner, W. K. (1958). Age difference in short-term retention of rapidly changing information. *Journal of experimental Psychology*, 55(4), 1958.
- Kleinmans, N., Akshoomoff, N., & Delis, D. C. (2005). Executive functions in autism and Asperger's disorder: flexibility, fluency, and inhibition. *Dev Neuropsychol*, 27(3), 379-401. doi: 10.1207/s15326942dn2703_5
- Klin, A., Danovitch, J., Merz, A., & Volkmar, F. (2007). Circumscribed interests in higher functioning individuals with autism spectrum disorders: an exploratory study. *Research & Practice for Persons with Severe Disabilities*, 32, 89-100.
- Knecht, S., Drager, B., Deppe, M., Bobe, L., Lohmann, H., Floel, A., . . . Henningsen, H. (2000). Handedness and hemispheric language dominance in healthy humans. *Brain Behav*, 123, 2512-2518.
- Kogan, M. D., Strickland, B. B., Blumberg, S. J., Singh, G. K., Perrin, J. M., & van Dyck, P. C. (2008). A national profile of the health care experiences and family impact of autism spectrum disorder among children in the United States, 2005-2006. *Pediatrics*, 122(6), e1149-1158. doi: 10.1542/peds.2008-1057
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., & Keller, T. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *Neuroimage*, 24, 810-821.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex*, 18(2), 289-300. doi: 10.1093/cercor/bhm054
- LaBar, K. S., Gitelman, D. R., Parrish, T. B., & Mesulam, M. M. (1999). Neuroanatomic overlap of working memory and spatial attention networks: A functional MRI comparison within subjects. *Neuroimage*, 10, 695-704.
- Landa, R. J., & Goldberg, M. C. (2005). Language, social, and executive functions in high functioning autism: a continuum of performance. *J Autism Dev Disord*, 35(5), 557-573. doi: 10.1007/s10803-005-0001-1
- Langen, M., Durston, S., Staal, W. G., Palmen, S. J., & van Engeland, H. (2007). Caudate nucleus is enlarged in high-functioning medication-naive subjects with autism. *Biol Psychiatry*, 62(3), 262-266. doi: 10.1016/j.biopsych.2006.09.040
- Lecouvey, G., Quinette, P., Kalpouzos, G., Guillery-Girard, B., Bejanin, A., Gonneaud, J., . . . Desgranges, B. (2015). Binding in working memory and frontal lobe in normal aging: is there any similarity with autism? *Front Hum Neurosci*, 9, 90. doi: 10.3389/fnhum.2015.00090
- Leung, H. C., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. S. (2002). Sustained mnemonic response in the human middle frontal gyrus during on-line storage of spatial memoranda. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(4), 659-671.
- Linden, D. E. (2007). The working memory networks of the human brain. *Neuroscientist*, 13(3), 257-267. doi: 10.1177/1073858406298480
- Logie, R. H. (1995). Essays in cognitive psychology. *Visuo-spatial working memory*. Hillsdale, NJ, England: Lawrence Erlbaum Associates.
- Lopez, B., & Leekam, S. R. (2003). Do children with autism fail to process information in context? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 44(2), 285-300.
- Lord, C., Risi, S., Lambrecht, L., Cook, E. H., Leventhal, B. L., DiLavore, P. C., . . . Rutter, M. (2000). The autism diagnostic observation schedule-generic: A standard measure of social and communication deficits associated with spectrum of autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 30(3).

- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autis diagnostic interview-revised: A revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 24(5).
- Luciano, M., Wright, M. J., Smith, G. A., Geffen, G. M., Geffen, L. B., & Martin, N. G. (2001). Genetic Covariance Among Measures of Information Processing Speed, Working Memory, and IQ. *Behavior Genetics*, 31(6), 581-592. doi: 10.1023/a:1013397428612
- Luck, D., Danion, J. M., Marrer, C., Pham, B. T., Gounot, D., & Foucher, J. (2010). The right parahippocampal gyrus contributes to the formation and maintenance of bound information in working memory. *Brain Cogn*, 72(2), 255-263. doi: 10.1016/j.bandc.2009.09.009
- Lugnegard, T., Hallerback, M. U., & Gillberg, C. (2011). Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res Dev Disabil*, 32(5), 1910-1917. doi: 10.1016/j.ridd.2011.03.025
- Luna, B., Minshew, N. J., Garver, B. A., Lazar, N. A., Thulborn, K. R., Eddy, W. F., & Sweeney, J. A. (2002). Neocortical system abnormalities in autism. An fMRI study of spatial working memory. *Neurology*, 59, 834-840.
- Luo, J., & Niki, K. (2005). Does hippocampus associate discontinuous events? Evidence from event-related fMRI. *Hippocampus*, 15(2), 141-148. doi: 10.1002/hipo.20054
- Mahler, M. S. (1952). On child psychosis and schizophrenia: autistic and symbiotic infantile psychoses. *The Psychoanalytic Study of the Child*, 7, 286-305.
- Maister, L., Simons, J. S., & Plaisted-Grant, K. (2013). Executive functions are employed to process episodic and relational memories in children with autism spectrum disorders. *Neuropsychology*, 27(6), 615-627. doi: 10.1037/a0034492
- Malkova, L., & Minshkin, M. (2003). One-trial memory for object-place associations after separate lesions of hippocampus and posterior parahippocampal region in the monkey. *The journal of neuroscience*, 23(5), 1956-1965.
- Mangun, G. R., & Hillyard, S. A. (1991). Modulations of sensory-evoked brain potentials indicate changes in perceptual processing during visual-spatial priming. *Journal of experimental Psychology: Human perception and performance*, 17(4), 1057-1074.
- Mangun, G. R., Hopfinger, J. B., Kussmaul, C. L., Fletcher, E. M., & Heinze, H. J. (1997). Covariations in ERP and PET measures of spatial selective attention in human extrastriate cortex. *Hum Brain Mapp*, 5, 273-279.
- Matson, J. L., Dempsey, T., & Fodstad, J. C. (2009). Stereotypies and repetitive/restrictive behaviours in infants with autism and pervasive developmental disorder. *Dev Neurorehabil*, 12(3), 122-127. doi: 10.1080/17518420902936730
- Matson, J. L., Rieske, R. D., & Williams, L. W. (2013). The relationship between autism spectrum disorders and attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Res Dev Disabil*, 34(9), 2475-2484. doi: 10.1016/j.ridd.2013.05.021
- Matsuyoshi, D., Ikeda, T., Sawamoto, N., Kakigi, R., Fukuyama, H., & Osaka, N. (2012). Differential roles for parietal and occipital cortices in visual working memory. *PLoS One*, 7(6). doi: 10.1371/journal.pone.0038623.g001
- Mattay, V. S., Fera, F., Tessitore, A., Hariri, A. R., Berman, K. F., Das, S., . . . Weinberger, D. R. (2006). Neurophysiological correlates of age-related changes in working memory capacity. *Neurosci Lett*, 392(1-2), 32-37. doi: 10.1016/j.neulet.2005.09.025
- Mayer, J. S., Bittner, R. A., Nikolic, D., Bledowski, C., Goebel, R., & Linden, D. E. (2007). Common neural substrates for visual working memory and attention. *Neuroimage*, 36(2), 441-453. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.03.007

- McCarthy, G., Puce, A., Constable, R. T., Krystal, J. H., Gore, J. C., & Goldman-Rakic, P. (1996). Activation of human prefrontal cortex during spatial and nonspatial working memory tasks measured by functional MRI. *Cereb Cortex*, *6*, 600-611.
- McGonigle-Chalmers, M., Bodner, K., Fox-Pitt, A., & Nicholson, L. (2008). Size sequencing as a window on executive control in children with autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, *38*(7), 1382-1390. doi: 10.1007/s10803-007-0396-y
- Mechelli, A., Humphreys, G. W., Mayall, K., Olson, A., & Price, C. J. (2000). Differential effects of word length and visual contrast in the fusiform and lingual gyri during reading. *Proc Biol Sci*, *267*(1455), 1909-1913. doi: 10.1098/rspb.2000.1229
- Minschew, N. J., & Goldstein, G. (2001). The pattern of intact and impaired memory functions in autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *42*(8), 1095-1101.
- Minschew, N. J., Goldstein, G., Muenz, L. R., & Payton, J. B. (1992). Neuropsychological functioning in nonmentally retarded autistic individuals. *J Clin Exp Neuropsychol*, *14*(5), 749-761. doi: 10.1080/01688639208402860
- Minschew, N. J., Goldstein, G., & Siegel, D. J. (1995). Speech and language in high-functioning autistic individuals. *Neuropsychology*, *9*(2), 255-261.
- Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., & D'esposito, M. (2000). fMRI evidence of age-related hippocampal dysfunction in feature binding in working memory. *Cognitive brain research*, *10*, 197-206.
- Mitchell, K. J., Johnson, M. K., Raye, C. L., Mather, M., & D'esposito, M. (2000). Aging and reflective processes of working memory: binding and test load deficits. *Psychology and aging*, *15*(3).
- Miyake, A., & Shah, P. (1999). *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*. New York: Cambridge University Press.
- Mohn, C., Sundet, K., & Rund, B. R. (2014). The relationship between IQ and performance on the MATRICS consensus cognitive battery. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(2), 96-100. doi: 10.1016/j.scog.2014.06.003
- Morgan, C. N., Roy, M., & Chance, P. (2003). Psychiatric comorbidity and medication use in autism: A community survey. *Psychiatric Bulletin*, *27*, 378-381.
- Mottron, L., Burack, J., Iarocci, G., Belleville, S., & Enns, J. T. (2003). Locally oriented perception with intact global processing among adolescents with high-functioning autism: evidence from multiple paradigms. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *44*(6), 904-913.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: an update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*, *36*(1), 27-43. doi: 10.1007/s10803-005-0040-7
- Nader, A. M., Jelenic, P., & Soulières, I. (2015). Discrepancy between WISC-III and WISC-IV Cognitive Profile in Autism Spectrum: What Does It Reveal about Autistic Cognition? *PLoS One*, *10*(12), e0144645. doi: 10.1371/journal.pone.0144645
- Naveh-Benjamin, M. (2000). Adult age differences in memory performance: Tests of an associative deficit hypothesis. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, *26*(5), 1170-1187. doi: 10.1037/0278-7393.26.5.1170
- Naveh-Benjamin, M., Maddox, G. B., Jones, P., Old, S., & Kilb, A. (2012). The effects of emotional arousal and gender on the associative memory deficit of older adults. *Mem Cognit*, *40*(4), 551-566. doi: 10.3758/s13421-011-0169-x
- Nicholas, J. S., Charles, J. M., Carpenter, L. A., King, L. B., Jenner, W., & Spratt, E. G. (2008). Prevalence and characteristics of children with autism-spectrum disorders. *Ann Epidemiol*, *18*(2), 130-136. doi: 10.1016/j.annepidem.2007.10.013

- Noonan, S. K., Haist, F., & Müller, R.-A. (2009). Aberrant functional connectivity in autism: Evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain Research*, *1262*, 48-63. doi: 10.1016/j.brainres.2008.12.076
- Nyden, A., Niklasson, L., Stahlberg, O., Anckarsater, H., Wentz, E., Rastam, M., & Gillberg, C. (2010). Adults with autism spectrum disorders and ADHD neuropsychological aspects. *Res Dev Disabil*, *31*(6), 1659-1668. doi: 10.1016/j.ridd.2010.04.010
- O'Hearn, K., Asato, M., Ordaz, S., & Luna, B. (2008). Neurodevelopment and executive function in autism. *Dev Psychopathol*, *20*(4), 1103-1132. doi: 10.1017/S0954579408000527
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.
- Olson, I. R., Page, K., Sledge Moore, K., Chatterjee, A., & Verfaellie, M. (2006). Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *Journal neurosci.*, *26*(17), 4596-4601.
- Owen, A. M., Evans, A. C., & Petrides, M. (1996). Evidence for a two-storage model of spatial working memory processing within the lateral frontal cortex: A positron emission tomography study. *Cerebral Cortex*, *6*(38), 1047-3211.
- Owen, A. M., Herrod, N. J., Menon, D. K., Clark, J. C., Downey, S. P. M. J., Carpenter, A., . . . Pickard, J. D. (1999). Redefining the functional organization of working memory processes within human lateral prefrontal cortex. *European Journal of Neuroscience*, *11*, 567-574.
- Owen, A. M., McMillan, K. M., Laird, A. R., & Bullmore, E. (2005). N-back working memory paradigm: a meta-analysis of normative functional neuroimaging studies. *Hum Brain Mapp*, *25*(1), 46-59. doi: 10.1002/hbm.20131
- Owen, A. M., Stern, C. E., Look, R. B., Tracey, I., Rose, B. R., & Petrides, M. (1998). Functional organization of spatial and non spatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. . *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, *95*, 7721-7726.
- Ozonoff, S. (1997). Components of executive function in autism and other disorders. (*Autism as an executive disorder*. (p. 313). New-York: Oxford University Press.
- Ozonoff, S., & Jensen, J. (1999). Brief report: Specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *29*(2).
- Ozonoff, S., & McEvoy, R. E. (1994). A longitudinal study of executive function and theory of mind development in autism. *Development and psychopathology*, *6*, 415-431.
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1991). Executive function deficits in high-functioning autistic individuals: Relation to theory of mind. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *32*, 1081-1105.
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Silomon, M. (2006). Neuropsychological perspectives on developmental psychopathology. Dans D. Cicchetti & D. J. Cohen (dir.), *Developmental psychopathology: Developmental neuroscience* (Vol. 2, p. 332-380). New Jersey.
- Ozonoff, S., & Strayer, D. L. (2001). Further evidence of intact working memory in autism. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *31*(3), 257-263.
- Panerai, S., Tasca, D., Ferri, R., Genitori D'Arrigo, V., & Elia, M. (2014). Executive Functions and Adaptive Behaviour in Autism Spectrum Disorders with and without Intellectual Disability. *Psychiatry J*, *2014*, 941809. doi: 10.1155/2014/941809
- Park, D. C., Lautenschlager, G., Smith, A. D., Earles, J. L., Frieske, D., Zwahr, M., & Gaines, C. L. (1996). Mediators of long-term memory performance across life. *Psychology and aging*, *11*(4), 621-637.

- Parkinson, J. K., Muray, E. A., & Mishkin, M. (1988). A selective mnemonic role for hippocampus in monkeys: memory for the location of object. *The journal of neuroscience*, *8*(11), 4159-4167.
- Pellicano, E. (2012). The development of executive function in autism. *Autism Res Treat*, *2012*, 146132. doi: 10.1155/2012/146132
- Pellicano, E., Maybery, M., Durkin, K., & Maley, A. (2006). Multiple cognitive capabilities deficits in children with an autism spectrum disorder: "Weak" central coherence and its relationship to theory of mind and executive control. *Development and psychopathology*, *18*, 77-98.
- Pennington, B. F., & Ozonoff, S. (1996). Executive functions and developmental psychology. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *37*, 51-87.
- Petersen, S. E., Fox, P. T., Posner, M. I., Mintun, M., & Raichle, M. E. (1998). Positron emission tomography studies of the cortical anatomy of single-word processing. *Nature*, *331*, 585-588.
- Petrides, M. (1994). Frontal lobes and behaviour. *Current opinion in neurobiology*, *4*(2), 207-211.
- Phelps, E. A. (2006). Emotion and cognition: insights from studies of the human amygdala. *Annu Rev Psychol*, *57*, 27-53. doi: 10.1146/annurev.psych.56.091103.070234
- Piekema, C., Kessels, R. P., Mars, R. B., Petersson, K. M., & Fernandez, G. (2006). The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage*, *33*(1), 374-382. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.035
- Piekema, C., Kessels, R. P., Rijpkema, M., & Fernandez, G. (2009). The hippocampus supports encoding of between-domain associations within working memory. *Learn Mem*, *16*(4), 231-234. doi: 10.1101/lm.1283109
- Prabhakaran, V., Narayanan, K., Zhao, Z., & Gabrieli, J. D. E. (2000). Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nature Neuroscience*, *3*(1).
- Prior, M. R., & Hoffmann, W. (1990). Brief report: Neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *20*, 581-590.
- Ravizza, S. M., McCormick, C. A., Schlerf, J. E., Justus, T., Ivry, R. B., & Fiez, J. A. (2006). Cerebellar damage produces selective deficits in verbal working memory. *Brain*, *129*(Pt 2), 306-320. doi: 10.1093/brain/awh685
- Renner, P., Grofer Klinger, L., & Kinger, M. R. (2000). Implicit and explicit memory in autism: is autism an amnesic disorder? . *Journal of Autism and Developmental Disorders*, *30*, 3-14.
- Ring, H. A., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Williams, S. C. R., Brammer, M., Andrew, C., & Bullmore, E. (1999). Cerebral correlates of preserved cognitive skills in autism: a functional MRI study of embedded figure task performance. *Brain*, *122*, 1305-1315.
- Ring, M., Gaigg, S. B., & Bowler, D. M. (2016). Relational Memory Processes in Adults with Autism Spectrum Disorder. *Autism Res*, *9*(1), 97-106. doi: 10.1002/aur.1493
- Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A. R., Schulz, J. B., . . . Eickhoff, S. B. (2012). Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*, *60*(1), 830-846. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.11.050
- Rumsey, J. M., & Hamburger, S. D. (1988). Neuropsychological findings in high-functioning men with infantile autism, residual state. *J Clin Exp Neuropsychol*, *10*(2), 201-221. doi: 10.1080/01688638808408236
- Russel, J. (1997). *Autism as an Executive Disorder*. Oxford, UK: Oxford University Press.
- Russo, N., Flanagan, T., Iarocci, G., Berringer, D., Zelazo, P. D., & Burack, J. A. (2007). Deconstructing executive deficits among persons with autism: implications for cognitive neuroscience. *Brain Cogn*, *65*(1), 77-86. doi: 10.1016/j.bandc.2006.04.007

- Saalman, Y. B., & Kastner, S. (2011). Cognitive and perceptual functions of the visual thalamus. *Neuron*, 71(2), 209-223. doi: 10.1016/j.neuron.2011.06.027
- Sakaka, H., Taira, M., Kusunomi, M., Murata, A., & Tanaka, Y. (1997). The tins lecture: The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends in neurosciences*, 20, 350-357.
- Schipul, S. E., Williams, D. L., Keller, T. A., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2012). Distinctive neural processes during learning in autism. *Cereb Cortex*, 22(4), 937-950. doi: 10.1093/cercor/bhr162
- Schumann, C. M., Hamstra, J., Goodlin-Jones, B. L., Lotspeich, L. J., Kwon, H., Buonocore, M. H., . . . Amaral, D. G. (2004). The amygdala is enlarged in children but not adolescents with autism; the hippocampus is enlarged at all ages. *J Neurosci*, 24(28), 6392-6401. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1297-04.2004
- Scott, J. G., & Schoenberg, M. R. (2011). Frontal Lobe/Executive Functioning. 219-248. doi: 10.1007/978-0-387-76978-3_10
- Semrud-Clikeman, M., Walkowiak, J., Wilkinson, A., & Butcher, B. (2010). Executive functioning in children with Asperger syndrome, ADHD-combined type, ADHD-predominately inattentive type, and controls. *J Autism Dev Disord*, 40(8), 1017-1027. doi: 10.1007/s10803-010-0951-9
- Seron, X., & Jeannerod, M. (1998). *Neuropsychologie humaine*. (2e^e éd.). Belgique.
- Shafritz, K. M., Gore, J. C., & Marois, R. (2002). The role of the parietal cortex in visual feature binding. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 99(16), 10917-10922. doi: 10.1073/pnas.152694799
- Shah, A., & Frith, U. (1983). An islet of ability in autism: a research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 24, 613-620.
- Shah, A., & Frith, U. (1993). Why do autistic individuals show superior performance on the block design test? . *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 34, 1351-1364.
- Shallice, T., & Warrington, E. K. (1970). Independent functioning of verbal memory stores: a neuropsychological study. *Q J Exp Psychol*, 22(2), 261-273. doi: 10.1080/0033557043000203
- Sherman, S. M., & Koch, C. (1986). The control of retinogeniculate transmission in the mammalian lateral geniculate nucleus. *Exp. Brain Res.*, 63, 1-20.
- Sheslow, D., & Adams, W. (1990). *Wide Range Assessment of Memory and Learning*. Wilmington, DE: Jastak Associates.
- Shrah, A., & Frith, U. (1983). An islet of ability in autistic children: A research note. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 24(4), 613-620.
- Shu, B. C., Lung, F. W., Tien, A. Y., & Chen, B. C. (2001). Executive function deficits in non-retarded autistic children. *Autism*, 5(2), 165-174.
- Shukla, D. K., Keehn, B., & Muller, R. A. (2011). Tract-specific analyses of diffusion tensor imaging show widespread white matter compromise in autism spectrum disorder. *J Child Psychol Psychiatry*, 52(3), 286-295. doi: 10.1111/j.1469-7610.2010.02342.x
- Shukla, D. K., Keehn, B., Smylie, D. M., & Muller, R. A. (2011). Microstructural abnormalities of short-distance white matter tracts in autism spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 49(5), 1378-1382. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2011.02.022
- Silk, T. J., Rinehart, N., Bradshaw, J. L., Tonge, B., Egan, G., & O'Boyle, M. W. e. a. (2006). Visuospatial processing and the function of prefrontal-parietal networks in autism spectrum disorders: a functional MRI study. *American Journal of Psychiatry*, 163.
- Singer, W. (1977). Control of thalamic transmission by corticofugal and ascending reticular pathways in the visual system. *Psychol. Rev.*, 57, 386-420.

- Sinzig, J., Vinzelberg, I., Evers, D., & Lehmkuhl, G. (2014). Executive function and attention profiles in preschool and elementary school children with autism spectrum disorders or ADHD. *International Journal of Developmental Disabilities, 60*(3), 144-154. doi: 10.1179/2047387714y.0000000040
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cognitive Psychology, 33*, 5-42.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (1999). Storage and executive processes in the frontal lobes. *Sciences, 283*, 1657-1661.
- Smith, E. E., Jonides, J., Marshuetz, C., & Koeppel, R. A. (1998). Components of verbal working memory: evidence from neuroimaging. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A, 95*, 876-882.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: Applications to dementia and amnesia. *Journal of experimental Psychology: General, 117*(1), 34-50.
- Solomon, M., Ozonoff, S. J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., & Carter, C. S. (2009). The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia, 47*(12), 2515-2526. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.019
- Spiker, M. A., Lin, C. E., Van Dyke, M., & Wood, J. J. (2012). Restricted interests and anxiety in children with autism. *Autism, 16*(3), 306-320. doi: 10.1177/1362361311401763
- Spring, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., & Engeland, H. V. (2007). Theory of mind in schizophrenia: Meta-analysis. *British journal of psychiatry, 191*, 5-13.
- Squire, L. R., Stark, C. E., & Clark, R. E. (2004). The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci, 27*, 279-306. doi: 10.1146/annurev.neuro.27.070203.144130
- Steele, S. D., Minshew, N. J., Luna, B., & Sweeney, J. A. (2007). Spatial working memory deficits in autism. *J Autism Dev Disord, 37*(4), 605-612. doi: 10.1007/s10803-006-0202-2
- Strange, B. A., Otten, L. J., Josephs, O., Rugg, M. D., & Dolan, R. J. (2002). Dissociable human perirhinal, hippocampal, and parahippocampal roles during verbal encoding. *The journal of neuroscience, 2*, 523-528.
- Strick, P. L., Dum, R. P., & Fiez, J. A. (2009). Cerebellum and nonmotor function. *Annu Rev Neurosci, 32*, 413-434. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.060407.125606
- Stuss, D. T. (2011). Functions of the frontal lobes: relation to executive functions. *J Int Neuropsychol Soc, 17*(5), 759-765. doi: 10.1017/S1355617711000695
- Stuss, D. T., & Alexander, M. P. (2000). Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research, 63*, 289-298.
- Tager-Flusberg, H. (1991). Semantic processing in the free of autistic children: further evidence for a cognitive deficit. *British journal of developmental psychology, 9*, 417-430.
- Tamura, R., Kitamura, H., Endo, T., Hasegawa, N., & Someya, T. (2010). Reduced thalamic volume observed across different subgroups of autism spectrum disorders. *Psychiatry Res, 184*(3), 186-188. doi: 10.1016/j.pscychresns.2010.07.001
- Timmann, D., & Daum, I. (2007). Cerebellar contributions to cognitive functions: A progress report after two decades of research. *The Cerebellum, 6*(3), 159-162. doi: 10.1080/14734220701496448
- Todd, J. J., & Marois, R. (2004). Capacity-limit of visual short-term memory in human posterior parietal cortex. *Nature, 428*.
- Tsatsanis, K. D., Rourke, B. P., Klin, A., Volkmar, F. R., Cicchetti, D., & Schultz, R. T. (2003). Reduced thalamic volume in high-functioning individuals with autism. *Biological Psychiatry, 53*(2), 121-129. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01530-5
- Turner, M. (1997). Towards an executive dysfunction account of repetitive behaviour in autism. Dans J. Russel (dir.), *Autism as an executive disorder* Oxford: Oxford University Press.

- Turner, M. (1999). Generating novel ideas: Fluency performances in high-functioning and learning disabled individuals with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 40(2), 189-201.
- Ungerleider, L. G., Courtney, S. M., & Haxby, J. V. (1998). A neural system for human visual working memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A*, 95, 883-890.
- Ungerleider, L. G., & Mishkin, M. (1982). Two cortical visual systems. Dans D. J. I. Ingle, M. A. Goodale & R. J. W. Mansfield (dir.), *Analysis of visual behavior* (p. 549-586). Cambridge, Mass: The MIT Press.
- Valeri, G., & Speranza, M. (2009). Modèles neuropsychologiques dans l'autisme et les troubles envahissants du développement. *Développements*, 1, 34-48.
- Van Hecke, J., Gladwin, T. E., Coremans, J., Destoop, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2013). Towards a solution for performance related confounds: frontal, striatal and parietal activation during a continuous spatiotemporal working memory manipulation task. *Brain Imaging Behav*, 7(1), 85-90. doi: 10.1007/s11682-012-9194-z
- Van Voorhis, S., & Hillyard, S. A. (1977). Visual evoked potentials and selective attention to points in space. *Perception & Psychophysics*, 22(1), 54-62. doi: 10.3758/bf03206080
- Verte, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2006). Executive functioning in children with an Autism Spectrum Disorder: can we differentiate within the spectrum? *J Autism Dev Disord*, 36(3), 351-372. doi: 10.1007/s10803-006-0074-5
- Vicari, S., Bellucci, S., & Carlesimo, G. A. (2006). Evidence from two genetic syndromes for the independence of spatial and visual working memory. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 48, 126-131.
- Vogan, V. M., Morgan, B. R., Lee, W., Powell, T. L., & Smith, A. D. (2014). The neural correlates of visuo-spatial working memory in children with autism spectrum disorder: effects of cognitive load. *Journal of neurodevelopmental disorders*, 6(19).
- Vogan, V. M., Morgan, B. R., Lee, W., Powell, T. L., Smith, M. L., & Taylor, M. J. (2014). The neural correlates of visuo-spatial working memory in children with autism spectrum disorder: effect of cognitive loads. *Journal of developmental disorders*, 6(19).
- Wager, T. D., Jonides, J., & Reading, S. (2004). Neuroimaging studies of shifting attention: a meta-analysis. *NeuroImage*, 22(4), 1679-1693. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.03.052
- Wager, T. D., & Smith, E. E. (2003). Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, affective & behavioral neuroscience*, 3, 255-274.
- Wallace, G. L., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2010). Age-related temporal and parietal cortical thinning in autism spectrum disorders. *Brain*, 133(Pt 12), 3745-3754. doi: 10.1093/brain/awq279
- Warrington, E. K., & Shallice, T. (1969). The selective impairment of auditory verbal short-term memory. *Brain*(92), 885-896.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1973). *The physiological basis of memory*. (J.A. Deutsch^e éd.). Oxford, England: Academic Press
- Wheelwright, S., Baron-Cohen, S., Goldenfeld, N., Delaney, J., Fine, D., Smith, R., . . . Wakabayashi, A. (2006). Predicting Autism Spectrum Quotient (AQ) from the Systemizing Quotient-Revised (SQ-R) and Empathy Quotient (EQ). *Brain Res*, 1079(1), 47-56. doi: 10.1016/j.brainres.2006.01.012
- Williams, D. L., Goldstein, G., Carpenter, P. A., & Minshew, N. J. (2005). Verbal and spatial working memory in autism. *J Autism Dev Disord*, 35(6), 747-756. doi: 10.1007/s10803-005-0021-x

- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2005). Impaired memory for faces and social scenes in autism: clinical implications of memory dysfunction. *Arch Clin Neuropsychol*, *20*(1), 1-15. doi: 10.1016/j.acn.2002.08.001
- Williams, D. L., Goldstein, G., & Minshew, N. J. (2006). The profile of memory function in children with autism. *Neuropsychology*, *20*(1), 21-29.
- Williams, J. G., Higgins, J. P., & Brayne, C. E. (2006). Systematic review of prevalence studies of autism spectrum disorders. *Arch Dis Child*, *91*(1), 8-15. doi: 10.1136/adc.2004.062083
- Wilson, C. E., Happe, F., Wheelwright, S. J., Ecker, C., Lombardo, M. V., Johnston, P., . . . Murphy, D. G. (2014). The neuropsychology of male adults with high-functioning autism or asperger syndrome. *Autism Res*, *7*(5), 568-581. doi: 10.1002/aur.1394
- Wingfield, A., Stine, E. A., Lahar, C. J., & Aberdeen, J. S. (1988). Does the capacity of working memory change with age? *Exp Aging Res*, *14*(2-3), 103-107. doi: 10.1080/03610738808259731
- Wood, S. E., Green Wood, E., Boyd, D., & Héту, F. (2015). *L'univers de la psychologie*. (2^e éd.). Montréal, Qc.
- Wu, X., Chen, X., Li, Z., Han, S., & Zhang, D. (2007). Binding of verbal and spatial information in human working memory involves large-scale neural synchronization at theta frequency. *Neuroimage*, *35*(4), 1654-1662. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.02.011
- Xiao, T., Xiao, Z., Ke, X., Hong, S., Yang, H., Su, Y., . . . Lui, Y. (2012). Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: Evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One*, *7*(10). doi: 10.1371/journal.pone.0046569.t001
- Yang, J., Zhou, S., Yao, S., Su, L., & McWhinnie, C. (2009). The relationship between theory of mind and executive function in a sample of children from mainland China. *Child Psychiatry Hum Dev*, *40*(2), 169-182. doi: 10.1007/s10578-008-0119-4
- Yeh, Y. Y., Kuo, B. C., & Liu, H. L. (2007). The neural correlates of attention orienting in visuospatial working memory for detecting feature and conjunction changes. *Brain Res*, *1130*(1), 146-157. doi: 10.1016/j.brainres.2006.10.065
- Yirmiya, N., Erel, O., Shaked, M., & Solomonica-Levi, D. (1998). Meta-analyses comparing theory of mind abilities of individuals with autism, individuals with mental retardation, and normally developing individuals. *Psychologic Bulletin*, *124*(3), 283-307.
- Zablotsky, B., Black, L. I., Maenner, M. J., Schieve, L. A., & Blumberg, S. J. (2015). *Estimated Prevalence of Autism and Other Developmental Disabilities Following Questionnaire Changes in the 2014 National Health Interview Survey*. In: *National health statistics reports*.
- Zalla, T., Sav, A. M., Stopin, A., Ahade, S., & Leboyer, M. (2009). Faux pas detection and intentional action in Asperger Syndrome. A replication on a French sample. *J Autism Dev Disord*, *39*(2), 373-382. doi: 10.1007/s10803-008-0634-y
- Zarahn, E., Aguirre, G., & D'Esposito, M. (2000). Replication and further studies of neural mechanisms of spatial mnemonic processing in humans. *Cognitive Brain Research*, *9*(1), 1-17. doi: 10.1016/s0926-6410(99)00033-6