

Nada Kojovic et Marie Schaer

## Que nous apprennent les neurosciences sur l'autisme ?

### Résumé

*L'autisme est un trouble complexe, dont les causes restent encore peu connues. De plus en plus d'études en neurosciences suggèrent qu'un défaut d'attention pour les stimuli sociaux est associé à l'autisme dès le plus jeune âge. Alors que l'enfant regarde le monde différemment, son cerveau se développe différemment. Ces études soulèvent donc la nécessité d'un diagnostic très précoce, pour que l'intervention précoce survienne dans une période de plasticité cérébrale maximum et puisse être le plus bénéfique possible.*

### Zusammenfassung

*Bei Autismus handelt es sich um eine komplexe Störung, deren Ursachen nach wie vor kaum bekannt sind. Immer mehr neurowissenschaftliche Studien vertreten die Ansicht, dass ein Mangel an Aufmerksamkeit für soziale Stimuli mit Autismus ab dem frühesten Kleinkindalter verbunden ist. Wenn ein Kind die Welt anders anschaut, entwickelt sich sein Gehirn anders. Diese Studien unterstreichen die Notwendigkeit einer sehr frühzeitigen Diagnose, damit eine Frühintervention in einer Phase maximaler Gehirnplastizität erfolgen und damit so gut wie möglich greifen kann.*

Les troubles du spectre de l'autisme (TSA<sup>1</sup>) représentent un ensemble complexe de troubles neuro-développementaux qui touchent environ 1 enfant sur 68 (Christensen et al., 2016). Même si les causes de l'autisme ne sont pas encore connues de manière précise, on sait que ces troubles ont une forte composante génétique. En effet, les frères ou sœurs d'un enfant qui a reçu un diagnostic d'autisme présentent un risque accru (~20 %) de développer eux aussi un autisme (Ozonoff et al., 2011). Les symptômes d'autisme se manifestent par des difficultés à communiquer ou comprendre les interactions sociales, et par la présence de comportements répétitifs et d'intérêts restreints. L'autisme étant un trouble neurodéveloppemental, les difficultés sont toujours présentes depuis la petite enfance, même si dans certains cas les

symptômes sont peu prononcés jusqu'à la préadolescence ou l'adolescence, période où les exigences sociales deviennent de plus en plus complexes. On parle de spectre de l'autisme, car on retrouve une grande hétérogénéité dans les manifestations symptomatiques. Ainsi, autant l'enfant avec un retard intellectuel qui présente de grandes difficultés à communiquer et des mouvements répétitifs, que l'enfant avec d'excellentes compétences cognitives qui a de la peine à comprendre la subtilité des interactions sociales et présente des intérêts restreints très spécifiques, recevront le même diagnostic d'autisme. Les classifications diagnostiques ont d'ailleurs passablement évolué au cours des dernières années, et les troubles auparavant connus comme des entités différentes, comme le syndrome d'Asperger ou les troubles envahissant du développement, ont tous été regroupés sous le terme unique de troubles du spectre de l'autisme depuis la sortie du dernier manuel diagnostique et statistique des

<sup>1</sup> Ci-après les termes « autisme » et « trouble du spectre autistique » seront utilisés de manière interchangeable.

troubles mentaux, le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013).

Le dépistage précoce des TSA est d'une importance primordiale afin de débiter le plus rapidement possible un traitement adapté, les premières années de vie représentant une période de plasticité cérébrale maximale où le cerveau est particulièrement sensible à ces interventions (Dawson, 2008). Dans cet article, nous effectuons un survol de ce que les neurosciences peuvent nous apporter pour mieux comprendre l'origine de l'autisme, et nous donner des pistes pour améliorer les prises en charges thérapeutiques. En particulier, nous nous intéressons ici à comment ces outils pourraient nous permettre de diagnostiquer plus précocement les troubles du spectre de l'autisme, et comprendre comment les interventions comportementales précoces permettent à ces enfants de progresser.

### *Le dépistage précoce des TSA est d'une importance primordiale afin de débiter le plus rapidement possible un traitement adapté.*

#### **L'enfant avec autisme observe-t-il le monde différemment ?**

En 2002, Ami Klin et ses collaborateurs ont pour la première fois utilisé la technique de l'eye-tracking<sup>2</sup> (oculométrie en français) afin de « voir le monde à travers les yeux d'une personne avec autisme ». Cette technique utilise la réflexion de la lumière infrarouge sur la cornée pour mesurer précisément ce que la personne regarde. C'est grâce à cette première étude qu'il a été possible de mettre en évidence que les personnes avec autisme portent leur regard sur

des éléments complètement différents d'une scène sociale, par rapport à des personnes avec un développement typique. Par exemple, dans une séquence du film « Qui a peur de Virginia Woolf ? », une personne sans TSA fait typiquement de nombreux aller-retours entre les yeux des différents acteurs dans le but de comprendre l'interaction sociale. En contraste, l'adulte avec TSA regarde beaucoup moins les yeux, et a tendance à regarder plutôt les régions de la bouche et du corps des personnages ou encore des éléments de l'environnement non pertinents pour la compréhension de la scène (Klin, Jones, Schultz, Volkmar, & Cohen, 2002). Comme les yeux transmettent des informations importantes sur le statut émotionnel et les intentions, le fait de privilégier les parties inanimées de la scène ou encore les éléments du visage autres que la région des yeux peut limiter la compréhension des interactions sociales.

Suite à cette étude, la technique d'eye tracking a reçu un intérêt toujours croissant dans le domaine de l'autisme, en particulier car il s'agit d'un outil facile d'utilisation, non-invasif et ne nécessitant pas une réponse active de la part de l'enfant. Notamment, son utilisation chez les jeunes enfants ayant déjà un diagnostic et chez les enfants à haut risque de développer le trouble du spectre autistique a permis une meilleure compréhension des processus développementaux précoces en autisme. Une des questions qui a émergé rapidement après la première étude montrant que l'exploration visuelle était atypique dans l'autisme, était de se demander à quel âge les divergences commençaient à être évidentes. Pour répondre à cette question, Klin et ses collaborateurs ont suivi un groupe d'enfants à haut risque de développer un TSA. En suivant des

<sup>2</sup> Dans ce texte, nous utiliserons le terme en anglais.

frères et sœurs d'un enfant avec TSA à de multiples reprises entre l'âge de 2 et 36 mois, les auteurs ont mis en évidence que la manière d'explorer les visages changeait entre l'âge de 2 et 6 mois chez les enfants qui développaient plus tard un TSA (Jones & Klin, 2013). Alors que les enfants typiques regardaient de plus en plus les yeux pendant cette période, ceux qui développaient plus tard un TSA s'en désintéressaient progressivement. Cette observation est intéressante, car il s'agit du moment où s'atténue le réflexe qu'ont tous les nouveau-nés de regarder préférentiellement les yeux. Vers l'âge de 4 mois, l'orientation du regard commence à être contrôlée par des mécanismes attentionnels, contrôlés par le bébé, et il est possible que ces mécanismes soient altérés chez les enfants qui développent un TSA. Ce résultat ouvre une perspective prometteuse pour l'intervention précoce qui pourrait s'appuyer sur le fait que le réflexe de regarder dans les yeux soit initialement préservé, et s'intéresser à des stratégies d'interventions qui ciblent les mécanismes attentionnels chez le bébé.

Si les explications ci-dessus décrivent comment l'eye-tracking permet de mesurer l'intérêt social dans des contextes naturalistes, un autre intérêt de l'eye tracking est d'offrir la possibilité de créer différentes tâches expérimentales plus standardisées. Par exemple, un paradigme très élégant proposé par des scientifiques de l'Université de Californie consiste à présenter simultanément sur l'écran (Fig. 1) des stimuli géométriques en mouvement (type économiseur d'écran) et des vidéos de mouvement biologique (enfant en mouvement) pendant une minute, afin de mesurer la préférence visuelle (Pierce, Conant, Hazin, Stoner, & Desmond, 2011). Ce paradigme réutilisé à de



Figure 1 : Écran avec stimuli géométriques et mouvements biologiques

nombreuses reprises depuis lors a révélé que le fait de passer plus de temps à regarder la partie « géométrique » de l'écran distingue les enfants avec un TSA des enfants qui ne présentent pas les symptômes d'autisme. Au vu de sa spécificité (100 % des enfants passant plus de deux tiers du temps à regarder le mouvement géométrique ont un TSA) et de sa simplicité, cette tâche pourrait même être utilisée pour dépister les enfants nécessitant un bilan diagnostique plus approfondi. Au-delà de son bénéfice pour appuyer un diagnostic de TSA, cette tâche pourrait même avoir une valeur pronostique puisque les premiers résultats issus de notre cohorte à Genève permettent de prédire quels enfants avec TSA vont montrer une amélioration de leurs symptômes dans l'année à venir sur la base de leur préférence visuelle dans cette tâche (Franchini et al., 2016).

Ces différentes observations qui soulignent un manque d'intérêt pour les éléments sociaux sont au centre de la problématique de l'autisme et illustrent une des théories les plus souvent citées pour expliquer les symptômes autistiques : le TSA est en lien avec une diminution de la motivation sociale (Dawson, 2008). Selon cette théorie, l'autisme résulterait d'une perturbation des mécanismes psychobiologiques, mécanismes qui déterminent chez un enfant avec un développement typique l'orientation préférentielle vers le monde social (Chevallier, Kohls, Troiani, Brodtkin, & Schultz, 2012). C'est sur la base de cette hypothèse que certaines interventions thérapeutiques se sont développées, comme par exemple le « Early Start Denver Model » (Rogers & Dawson, 2013) qui utilise une série d'objectifs très structurés dans un cadre ludique afin de restaurer une certaine motivation à se tourner vers l'autre chez les enfants de un à quatre ans. Ce type d'intervention intensive permettrait aux jeunes enfants qui en bénéficient de gagner jusqu'à 20 points de QI en deux ans, et pour la majorité d'entre eux d'intégrer un cursus scolaire ordinaire (Dawson et al., 2010).

***L'eye-tracking représente un moyen très prometteur de pouvoir identifier les enfants qui pourraient bénéficier d'une intervention ultra-précoce.***

Dans les années à venir, nous allons certainement assister à des interventions de plus en plus précoces, afin de remédier le plus tôt possible au déficit d'orientation sociale et de maximiser l'effet des interventions thérapeutiques. Dans ce contexte et au vu des difficultés à diagnostiquer l'autisme

très précocement, l'eye-tracking représente un moyen très prometteur de pouvoir identifier les enfants qui pourraient bénéficier d'une intervention ultra-précoce.

### **Les altérations cérébrales associées à l'autisme**

Toutes les données des études d'eye-tracking résumées plus haut soulignent que, dès leur plus jeune âge, les personnes avec autisme s'intéressent moins au contact visuel et aux interactions sociales. Comme le développement du cerveau dépend de l'expérience et que les individus avec autisme regardent le monde différemment jour après jour, leur cerveau se développe différemment. De manière générale, la plupart des études d'imagerie cérébrale démontrent en effet que le cerveau des enfants avec autisme traite l'information sociale de manière atypique.

Une grande partie des études d'imagerie cérébrale met ainsi en évidence des différences dans le « cerveau social » chez les enfants et adolescents avec autisme. Alors que de plus en plus de scientifiques s'intéressent aux jeunes enfants à risque d'autisme, certains groupes ont commencé à acquérir des IRM cérébrales de bébés dès l'âge de six mois, pendant le sommeil naturel. Une étude récente a par exemple montré que, dès l'âge de six mois, il est possible de prédire le développement d'un TSA près de deux ans plus tard chez la majorité des enfants sur la base du développement de leur cortex (Hazlett et al., 2017). Une autre étude a montré que la matière blanche, contenant la masse des axones connectant les neurones entre eux, diffère aussi déjà à l'âge de six mois chez les enfants qui développeront un TSA par la suite (Wolff et al., 2012). Au total, autant les études d'imagerie cérébrale que celles d'eye-tracking dé-

montrent donc que les trajectoires de développement divergent très tôt chez les enfants qui développeront un autisme, suggérant qu'il faut intervenir le plus tôt possible pour espérer les restaurer, au moins partiellement.

L'observation que les altérations cérébrales sont déjà identifiables de manière claire à l'âge de six mois chez des enfants qui vont développer un autisme dans les années suivantes ouvre un certain nombre de questions éthiques et pratiques : va-t-on commencer à utiliser l'imagerie cérébrale pour prédire quels bébés vont développer un TSA ? De notre opinion, même si ces résultats sont prometteurs, les contraintes liées à l'acquisition des images IRM (sous sédation ou de nuit pendant le sommeil naturel, qui en font un examen lourd pour les familles) et leur coûts limitent le potentiel de cette technique comme un outil de dépistage. Par ailleurs, même si les prédictions basées sur l'IRM sont très bonnes, il n'en reste pas moins que le nombre de faux positifs (enfants pour lesquels l'imagerie à l'âge de six mois prédirait le développement futur d'un TSA, mais qui ne le développeront pas) ou de faux négatifs (enfants pour lesquels l'imagerie serait rassurante, alors qu'ils développeront un TSA) n'est pas négligeable pour une technique coûteuse en temps et en argent. Au contraire, l'examen d'eye-tracking est un examen beaucoup plus facile à obtenir, permettant de dépister une diminution d'intérêt pour la région des yeux ou une préférence exclusive pour les patterns géométriques déjà avant l'âge de six mois, et semble donc s'avérer une meilleure technique pour le dépistage précoce des enfants à risque. La facilité à répéter l'examen d'eye-tracking régulièrement en fait aussi un outil prometteur pour mesurer le développement

de l'intérêt social au cours du temps chez un enfant, par exemple en fonction d'une intervention thérapeutique.

Finalement, la question de savoir si l'intervention thérapeutique précoce permettrait de changer les trajectoires de développement cérébral reste ouverte car elle a été encore peu étudiée à ce jour, mais les quelques études qui l'ont fait suggèrent que l'intervention précoce et intensive a un effet très bénéfique sur le développement cérébral chez les jeunes enfants avec TSA. Ainsi, l'intervention « Early Start Denver Model » pendant une durée de deux ans à raison de 20 heures par semaine permet non seulement d'augmenter le quotient intellectuel et l'autonomie au quotidien (Dawson et al., 2010), mais aussi une normalisation de l'activation cérébrale lorsque l'enfant regarde des stimuli sociaux (Dawson et al., 2012). Ceci suggère que l'intervention précoce peut aider à façonner les circuits neuronaux responsables du traitement de l'information sociale chez les enfants atteints d'autisme.

*La plupart des études d'imagerie cérébrale démontrent que le cerveau des enfants avec autisme traite l'information sociale de manière atypique.*

## Conclusion

La recherche en neurosciences dans le domaine de l'autisme est un domaine très dynamique, ouvrant de nombreuses pistes de compréhension de ce trouble. La piste la plus explorée à ce jour est celle de l'hypothèse d'un défaut d'orientation sociale dès les premiers mois de vie. Autant les études d'eye-tracking que celles de neuroimagerie

semblent situer vers l'âge de six mois les premières divergences dans le développement de l'autisme. Jour après jour, le bébé qui développera un TSA regarde le monde différemment, ce qui conditionne ses apprentissages et empêche que son cerveau se spécialise dans les interactions sociales déjà bien avant qu'un spécialiste ne puisse poser un diagnostic. Avec l'avancée de la recherche dans le domaine, on peut cependant espérer que les mécanismes qui mènent à l'expression des symptômes autistiques deviennent de plus en plus clairs, et que les interventions thérapeutiques puissent devenir de plus en plus ciblées et efficaces.

### Références

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: American Psychiatric Association.
- Chevallier, C., Kohls, G., Troiani, V., Brodtkin, E. S., & Schultz, R. T. (2012). The social motivation theory of autism. *Trends Cogn Sci*, 16(4), 231-239. doi:10.1016/j.tics.2012.02.007
- Christensen, D. L., Baio, J., Van Naarden Braun, K., Bilder, D., Charles, J., Constantino, J. N., ... Yeargin-Allsopp M; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2016). Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years--Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2012. *MMWR Surveillance Summ*, 65(3), 1-23. doi:10.15585/mmwr.ss6503a1
- Dawson, G. (2008). Early behavioral intervention, brain plasticity, and the prevention of autism spectrum disorder. *Dev Psychopathol*, 20(3), 775-803. doi:10.1017/S0954579408000370
- Dawson, G., Jones, E. J., Merkle, K., Venema, K., Lowy, R., Faja, S., . . . Webb, S. J. (2012). Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 51(11), 1150-1159. doi:10.1016/j.jaac.2012.08.018
- Dawson, G., Rogers, S., Munson, J., Smith, M., Winter, J., Greenson, J., . . . Varley, J. (2010). Randomized, controlled trial of an intervention for toddlers with autism: the Early Start Denver Model. *Pediatrics*, 125(1), e17-23. doi:10.1542/peds.2009-0958
- Franchini, M., Wood de Wilde, H., Glaser, B., Gentaz, E., Eliez, S., & Schaer, M. (2016). Brief Report: A Preference for Biological Motion Predicts a Reduction in Symptom Severity 1 Year Later in Preschoolers with Autism Spectrum Disorders. *Front Psychiatry*, 7, 143. doi:10.3389/fpsy.2016.00143
- Hazlett, H. C., Gu, H., Munsell, B. C., Kim, S. H., Styner, M., Wolff, J. J., . . . Statistical Analysis. (2017). Early brain development in infants at high risk for autism spectrum disorder. *Nature*, 542(7641), 348-351. doi:10.1038/nature21369

Jones, W., & Klin, A. (2013). Attention to eyes is present but in decline in 2-6-month-old infants later diagnosed with autism. *Nature*, 504(7480), 427-431. doi:10.1038/nature12715

Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., & Cohen, D. (2002). Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch Gen Psychiatry*, 59(9), 809-816.

Ozonoff, S., Young, G. S., Carter, A., Messinger, D., Yirmiya, N., Zwaigenbaum, L., . . . Stone, W. L. (2011). Recurrence risk for autism spectrum disorders: a Baby Siblings Research Consortium study. *Pediatrics*, 128(3), e488-495. doi:10.1542/peds.2010-2825

Pierce, K., Conant, D., Hazin, R., Stoner, R., & Desmond, J. (2011). Preference for geometric patterns early in life as a risk factor for autism. *Arch Gen Psychiatry*, 68(1), 101-109. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.113

Rogers, S., & Dawson, G. (2013). *L'intervention précoce en autisme: le modèle de Denver pour jeunes enfants*. Dunod: Paris.

Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Ellison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., . . . Network, Ibis. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *Am J Psychiatry*, 169(6), 589-600. doi:10.1176/appi.ajp.2011.11091447



MD-PhD Marie Schaer  
Laboratoire d'Imagerie et de Psychopathologie Développementale  
Département de psychiatrie  
Faculté de médecine  
Université de Genève  
marie.schaer@unige.ch



Nada Kojovic  
Doctorante en neurosciences  
Laboratoire d'Imagerie et de Psychopathologie Développementale  
Département de psychiatrie  
Faculté de médecine  
Université de Genève  
Nada.Kojovic@unige.ch