

Autisme – Données étiologiques et physiopathologiques

Plan:

- Données génétiques
- Grossesse et environnement
- Neurosciences

Dr Louis Forgeard, pédopsychiatre
Institut de Traitement des Troubles de
l'Affectivité et de la Cognition
ITTAC, Villeurbanne

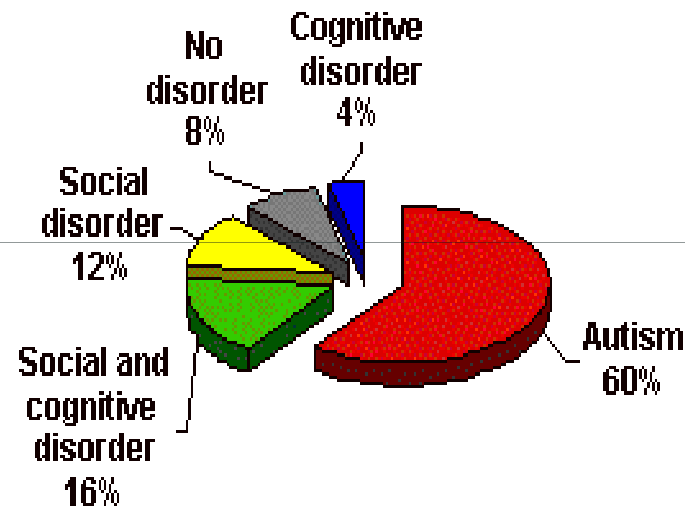
Constantine, 5-7 mai 2012
Association WAFA
SOLIMED Algérie

Autisme: hérabilité

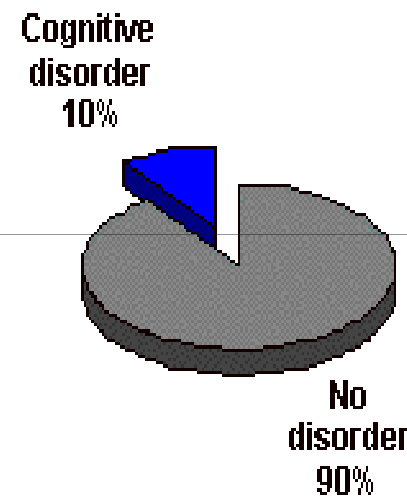
- Premier degré (enfants, fratrie)
 - 5% versus 0,2% pour les non apparentés
 - Risque relatif: 25
 - Concordance phénotypique:
 - Jumeaux monozygotes 60%
 - Jumeaux dizygotes 5%
 - Traits autistiques minimes observables chez les apparentés au 1° degré non autistes

Génétique

Monozygotic twins



Dizygotic twins



Twin concordance rates from a UK same-sex epidemiological sample

(Bailey et al, Psychol Med 25:63-67, 1995)

The concordance rate for autism is considerably higher in MZ compared to DZ twins (60% vs 0%). When milder cognitive or social deficits are included, the concordance rates reach 92% in MZ and 10% in DZ twins.

Réurrence fratrie : 4% à 7% (si 1^{ER} est une fille)

Génétique

4 garçons pour une fille

Dans 10 à 25% maladie
génétique connue associée

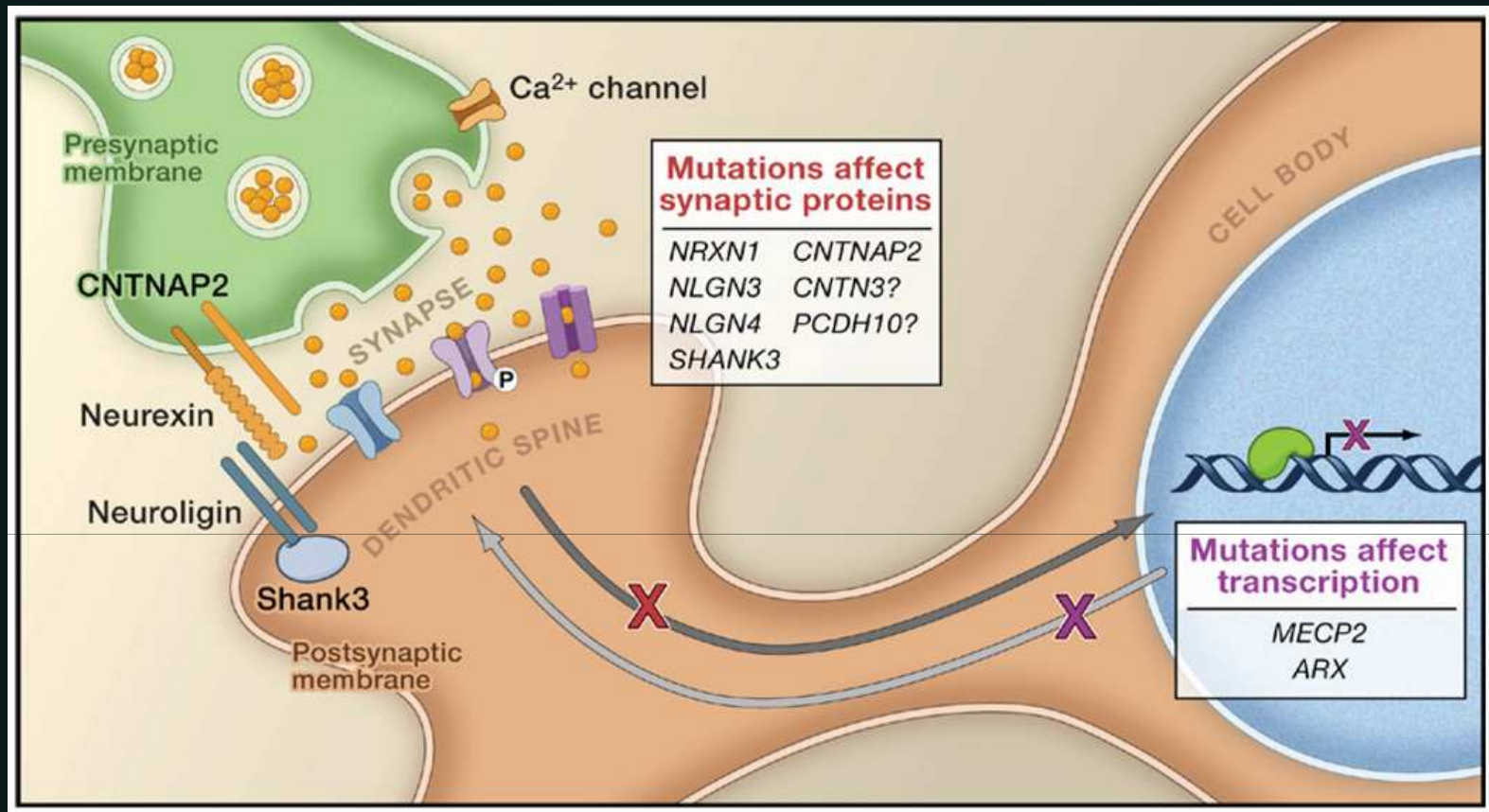
Facteurs génétiques

Taux de récurrence dans la
fratrie 5%
RR 25

60% concordance chez
jumeaux monozygotes

Anomalies génétiques

- Altérations polygéniques
- Anomalies de gènes impliqués dans
 - le développement du cerveau (neurologines), la migration neuronale
 - La mise en place précoce des connexions synaptiques (synaptogenèse)
 - Gènes influençant langage et communication
- 15% des syndromes autistiques sont liés à des pathologies génétiques
 - X-Fragile, Trisomie 21, Sclérose Tubéreuse de Bourneville

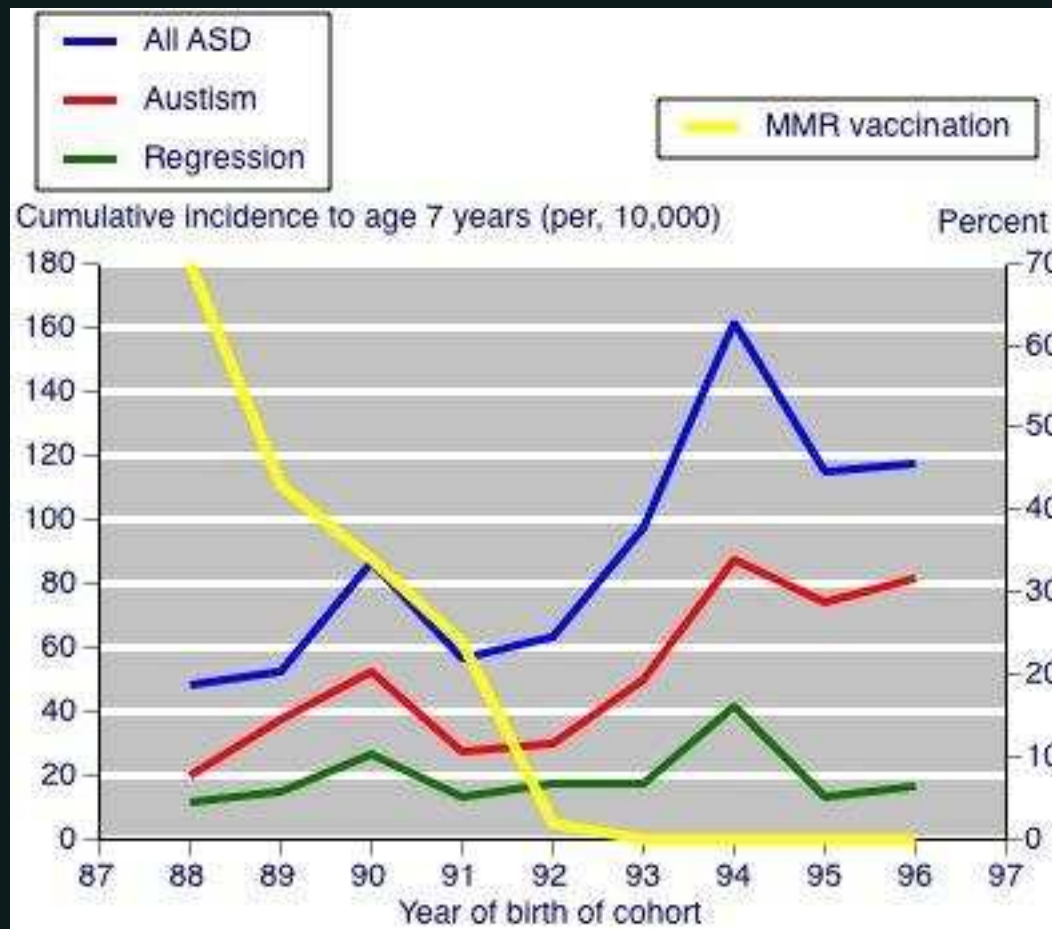


Relation entre gène et fonctionnement synaptique ?

Vaccination et autisme

- Vaccinations :
- ROR : 1998 article dans Lancet. Un groupe d'enfants présentant un autisme et une entérocolite auraient développés les symptômes après une vaccination ROR.
- Actuellement pas de lien retrouvé !
- Mercure : pas de lien avec l'autisme mais avec d'autres troubles neurodéveloppementaux

Absence de lien ROR-autisme



MMR-Vaccine and Regression in Autism Spectrum Disorders:

Negative Results Presented from Japan

T. Uchiyama, M. Kurosawa, Y. Inaba.
J Autism Dev Disord (2007)

37:210–217

Facteurs liés à la grossesse

- Anté-conceptionnels:
 - exposition à des toxiques, hypothyroïdie, stérilité
 - âge élevé des parents : 40 ans pour le père et 35 ans pour la mère (à confirmer)
- Durant la grossesse:
 - Virus: rubéole maternelle, CMV
 - Hémorragies utérines
- Périnataux
 - Souffrance néonatale avec hypoxie
 - Score APGAR diminué
 - Prématurité ou post-maturité
 - Faible poids de naissance

Neurosciences

- Plan:
 - Données neurobiologiques
 - Données cognitives
 - Théorie de l'esprit
 - Cognitions sociales
 - Théorie perceptive

Neurotransmetteurs

- Sérotonine : niveaux élevés de sérotonine dans le sang chez un tiers des autistes. Augmentation de la sérotonine dans les plaquettes.
- La noradrénaline : hypothèses d'hyperactivité du réseau sympathique
- Les opioïdes : activité centrale des beta-endorphines augmentée
- GABA/glutamate : inhibiteur/excitateur synaptique

Mécanismes cérébraux

Trouble de la connectivité cérébrale

- « les régions ne se parlent pas entre elles »
- -substance blanche : anomalie de volume et de distribution
- -substance grise : particularités dans l'organisation, le nombre et la taille des neurones dans certaines régions

Mécanismes cérébraux

- Hyperconnectivité intra frontale : hyperactivité, excessive, désorganisée, peu sélective
- Dans le même temps : la connectivité entre le lobe frontal et les autres lobes est mal synchronisée et appauvrie.

Anomalies cérébrales

- Anomalies cérébrales:
 - Cervelet
 - Cortex temporel (rôle dans la perception et le langage)
 - Cortex frontal (prise de décision et fonction exécutives)
 - Corps calleux (communication inter-hémisphérique)
- Croissance cérébrale:
 - Excès de croissance de la substance grise et blanche jusqu'environs 3 ans
 - Puis ralentissement anormal de la croissance

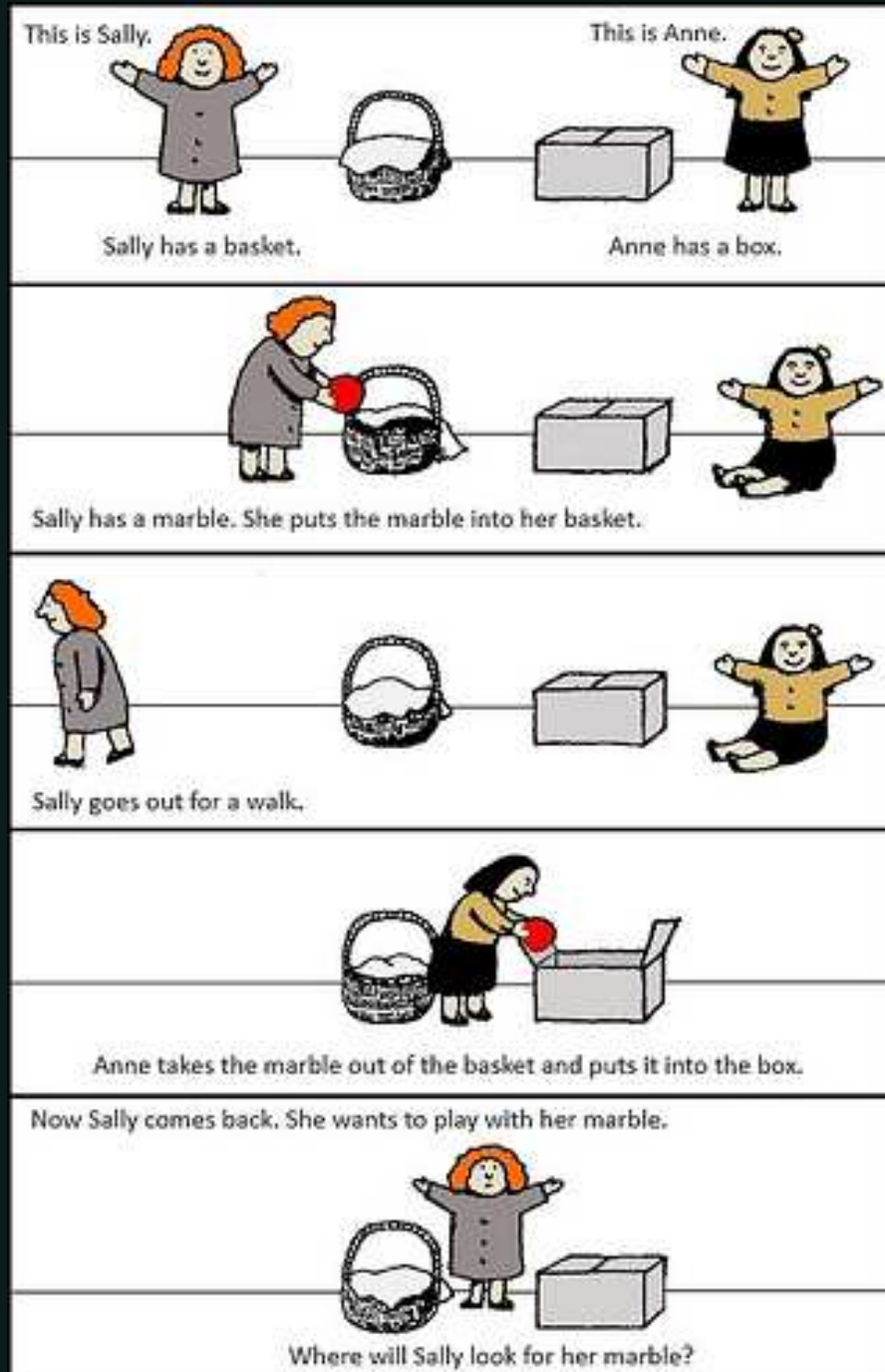
Théorie de l'esprit

- Capacité à prédire les comportements et actions d'autrui (Baron-Cohen)
- Test de la fausse croyance: Sally & Ann
- Un objet est déplacé en l'absence d'un personnage. A son retour, où va-t-il chercher l'objet?
 - A l'endroit où le spectateur sait qu'il est? (non)
 - A l'endroit où le personnage croit qu'il est? (oui)

A 4 ans:

Réussite du test de
fausse croyance pour
85% des sujets
typiques

Echec pour 80% des
sujets autistes ayant un
âge mental > 4 ans



Fausse croyance

- Chez le sujet typique, test réussi vers 3-4 ans
- Autisme: échec en comparaison à des enfants ayant des retards mentaux d'autre cause
- Spécificité cognitive dans l'autisme incluant une carence en théorie de l'esprit
- Test en théorie de l'esprit de 1^o, 2nd, 3^{ème} ordre

Méta-représentation

- Représentation de la représentation d'autrui
- Identification à l'autre (se mettre à la place)
- Distinguer ses états mentaux de ceux d'autrui
- MR impliquée dans les jeux de faire semblant
- Permet de prendre les choses pour ce qu'elles ne sont pas (une banane pour un téléphone)
- La représentation des états mentaux d'autrui repose aussi sur le langage, la compréhension de la métaphore: que veut dire l'autre?
- La MR conditionne aussi l'accès à l'humour (état mental du personnage)

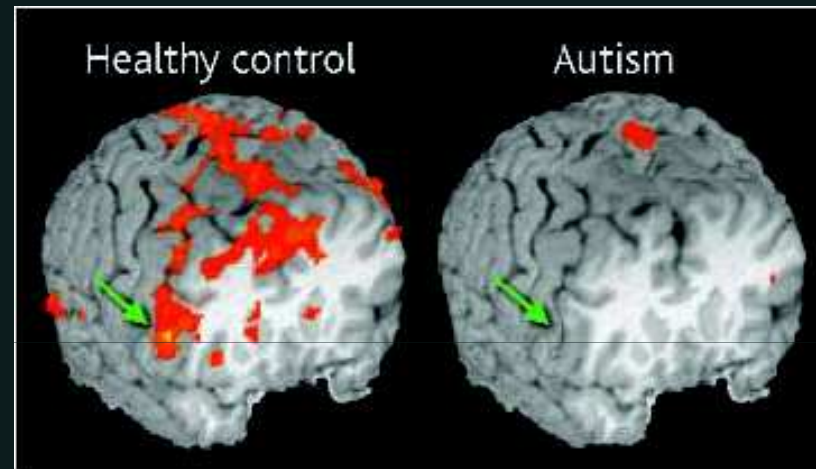
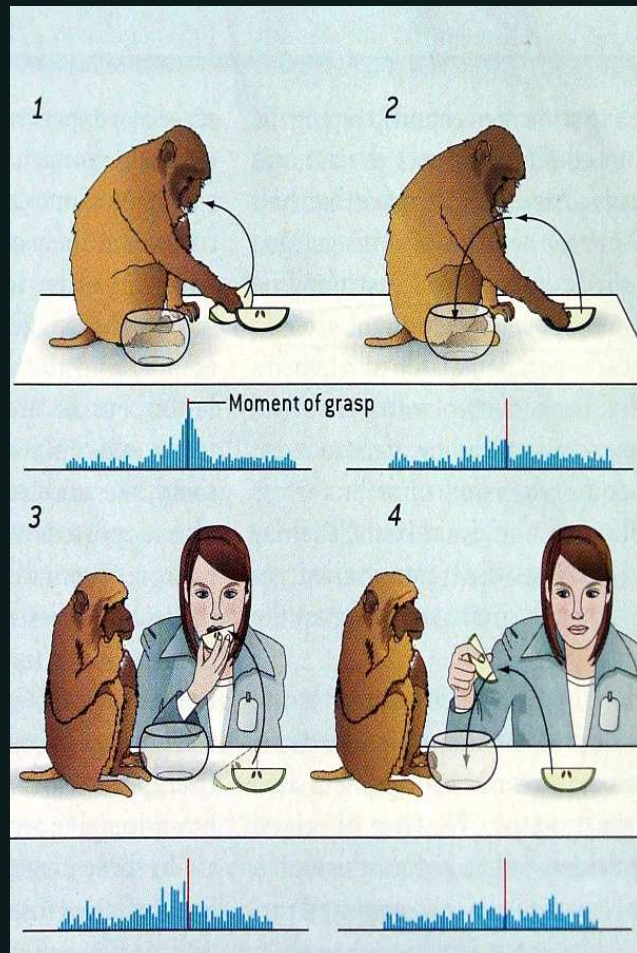
Théorie de l'esprit (ToM)

- Passe par l'intérêt pour les visages
- L'orientation du regard dès la 1^o année, attiré par les visages
- L'attention conjointe
- Elargissement de la théorie de l'esprit au *Mind Reading*
- Baron-Cohen: Cécité mentale dans l'autisme

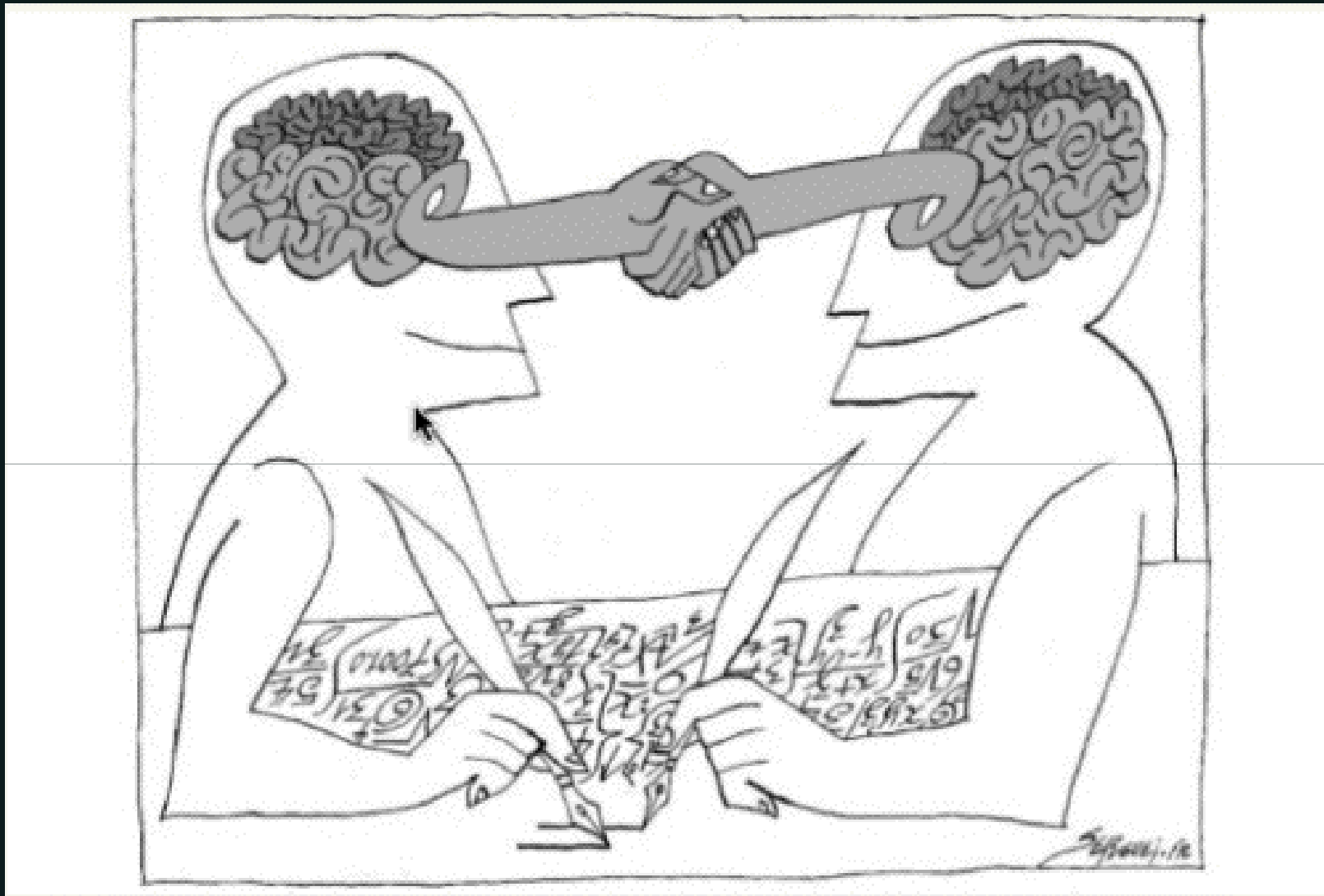
Neurones miroirs

- Rizzolatti 1996
 - Chez le singe, activation de la même structure cérébrale quand:
 - Réalisation d'une action motrice
 - Même action réalisée par quelqu'un d'autre et observée par le sujet

Neurones miroirs



Copycat smarts. The autistic brain (*right*) shows very little cooperation between brain areas when volunteers try to perform copycat finger movements. In controls (*left*), various brain regions, including the site of "mirror neurons" (*arrow*), work together during the exercise.



Dr Louis Forgeard
Constantine 5-7 mai 2012

Représentations partagées

- Système large incluant:
 - Imitation
 - Apprentissage
 - ToM
 - Empathie (version affective et émotionnelle de la ToM)
- Initiative de ces représentations partagées: Attention conjointe
- Co-pensée, Contagion d'une activité mentale par une autre
- Empathie: connaître l'autre, se faire connaître de l'autre = réciprocité
- L'enfant autiste ne se laisserait pas entraîner ds cet échange

Sillon temporal supérieur

- Région corticale de perception et d'analyse des signaux sociaux: voix visages, intention
- Via perception du mouvement des yeux, notamment
- Zilbovicius (2000): défaut d'activation du STS quand perception du langage (suj autiste)
- Gervais (2004): perception de zones auditives aspécifiques

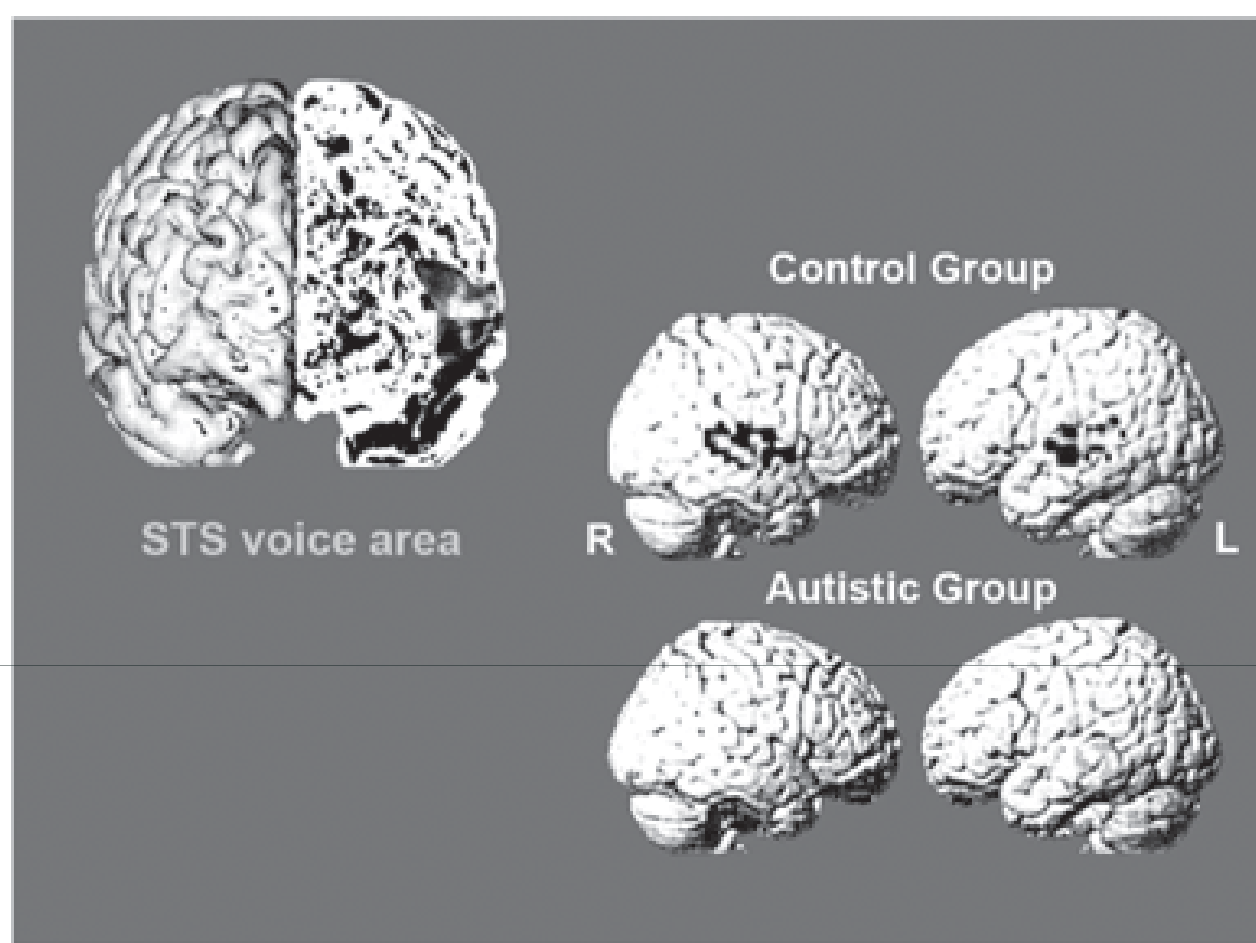


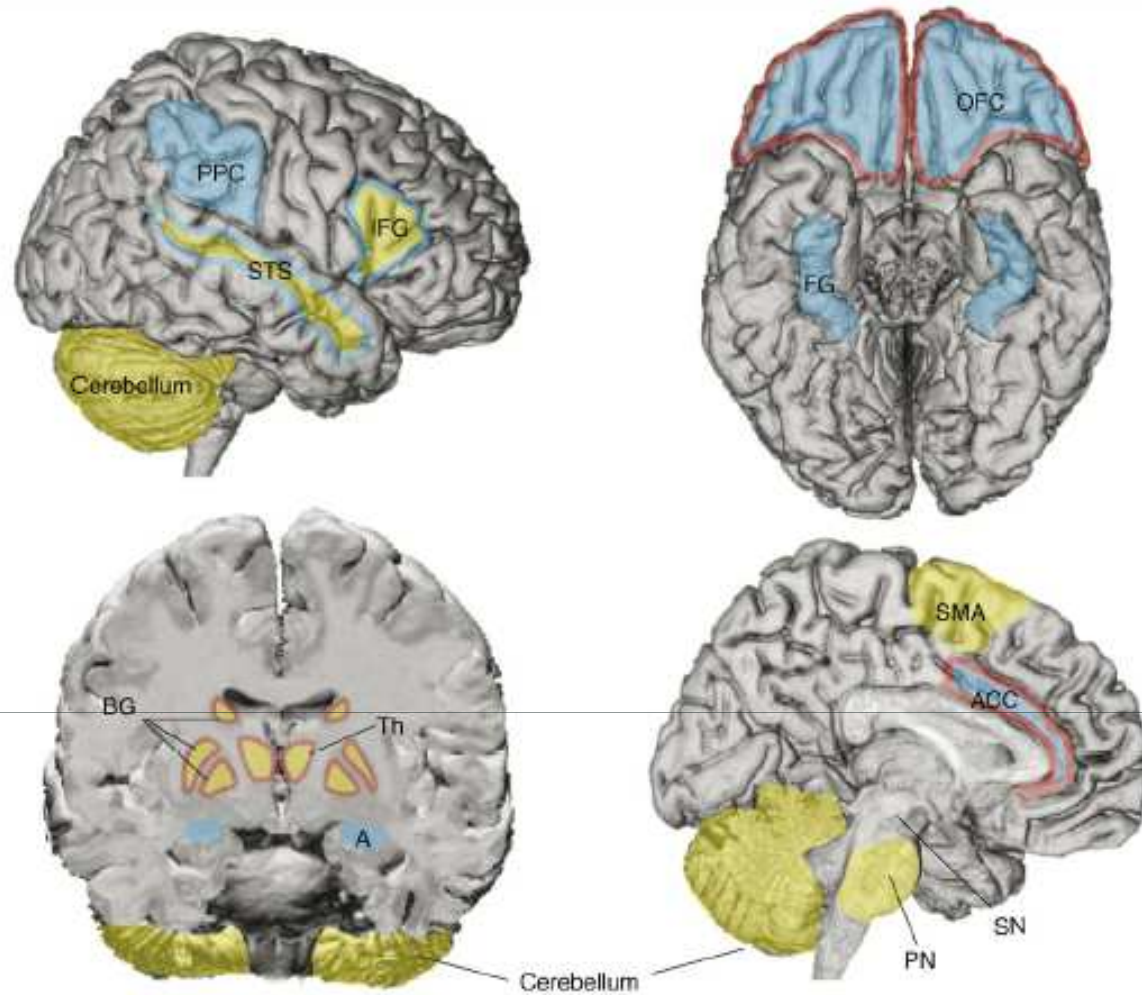
Figure 2 - Abnormal cortical voice processing in autism
Location of activation peaks for the contrast 'voice' versus 'non-voice' in each group (controls and individuals with autism) is shown in frontal and lateral view of both hemispheres.

Perception

- Étudiée selon la modalité sensorielle
 - Vision
 - Audition
- Selon la nature du stimuli. Pour la perception visuelle:
 - Visages
 - Objets inanimés immobiles
 - Objets inanimés dynamiques

Perception des visages

- Chez le sujet autiste:
 - Région oculaire sous-traitée
 - Région de la bouche sur-traitée
 - Le traitement perceptif des visages est peu influencé par leur inversion
 - Les émotions faciales ne suscitent pas les réactions physiologiques habituelles
 - Hypoactivation du Gyrus Fusiforme et de l'amygdale en IRMf
 - Les zones de reconnaissance des objets sont activées à la place du GF (Schulz, 2000)



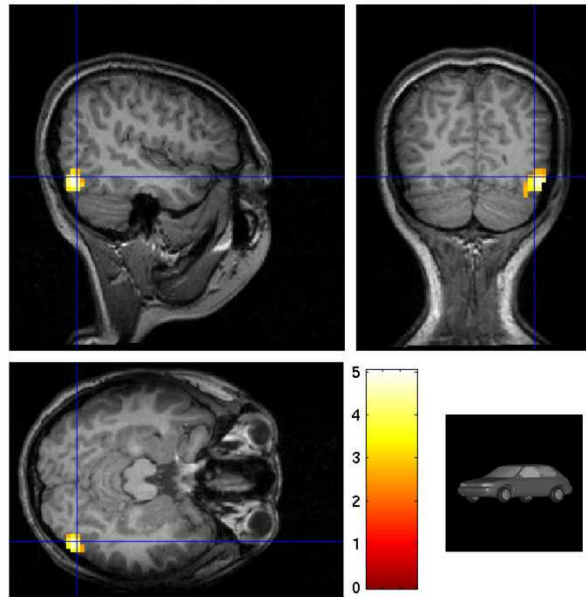
Social impairment	Communication deficits	Repetitive behaviors
OFC – Orbitofrontal cortex ACC – Anterior cingulate cortex FG – Fusiform gyrus STS – Superior temporal sulcus A – Amygdala mirror neuron regions IFG – Inferior frontal gyrus PPC – Posterior parietal cortex	IFG- Inferior frontal gyrus (Broca's area) STS – Superior temporal sulcus SMA – Supplementary motor area BG – Basal ganglia SN – Substantia nigra Th – Thalamus PN – Pontine nuclei cerebellum	OFC – Orbitofrontal cortex ACC – Anterior cingulate cortex BG – Basal ganglia Th – Thalamus

Les aires Fusiformes

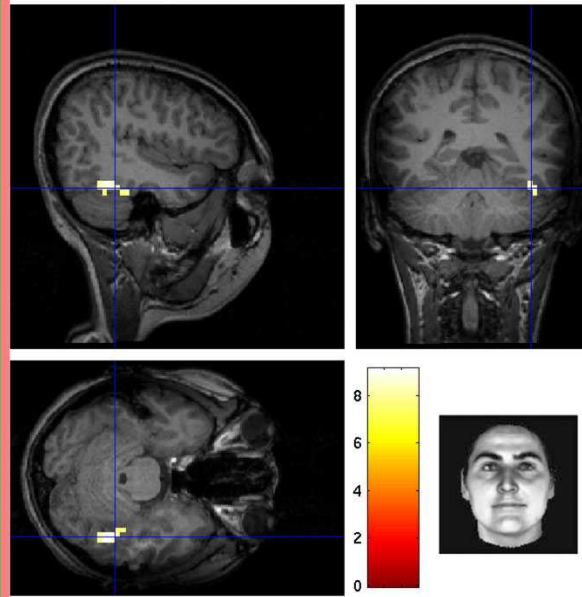
Reconnaissance des émotions exprimées par les visages et les signes qui aident à comprendre les intentions de l'autre

BRAIN ACTIVITY RESPONSE TO:

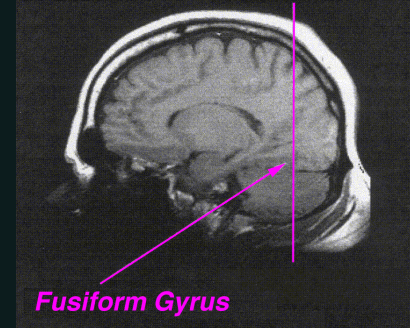
VIEWING A CAR

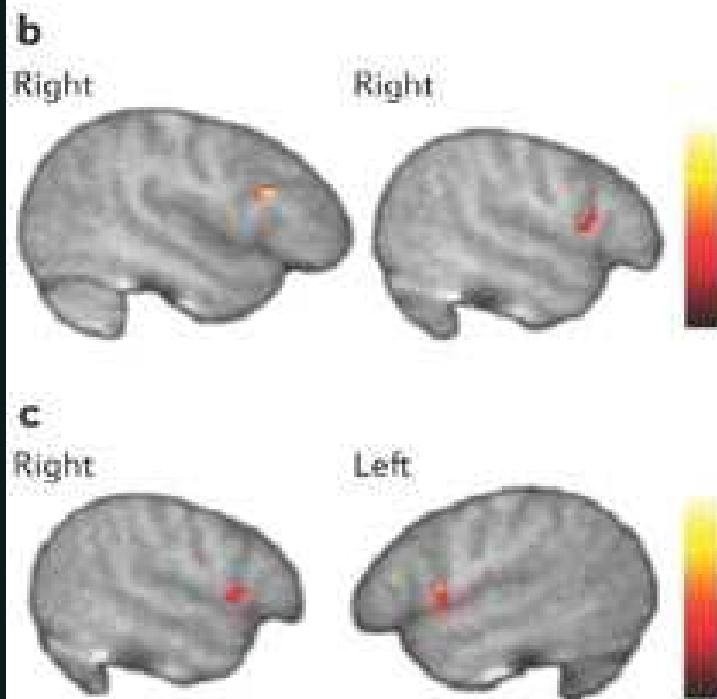
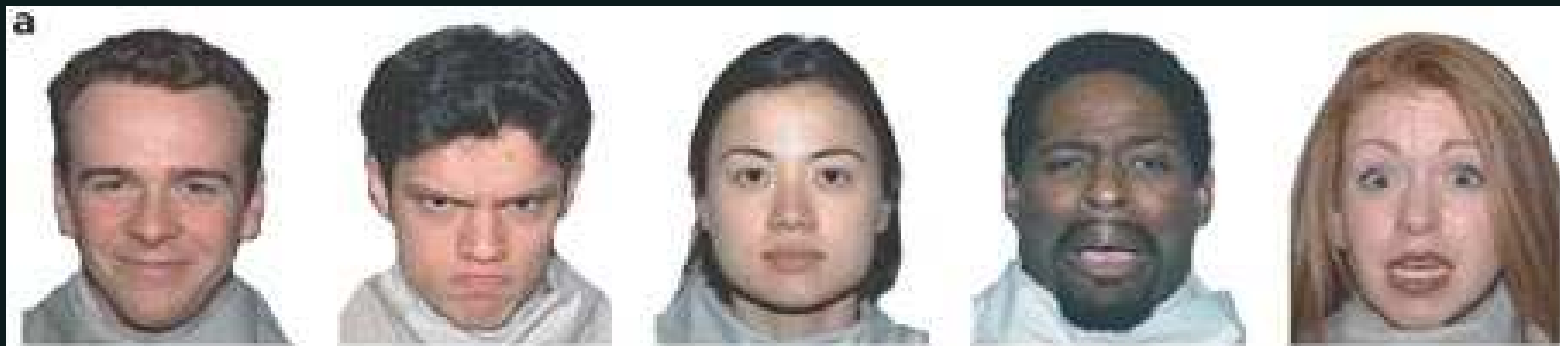


VIEWING A FACE

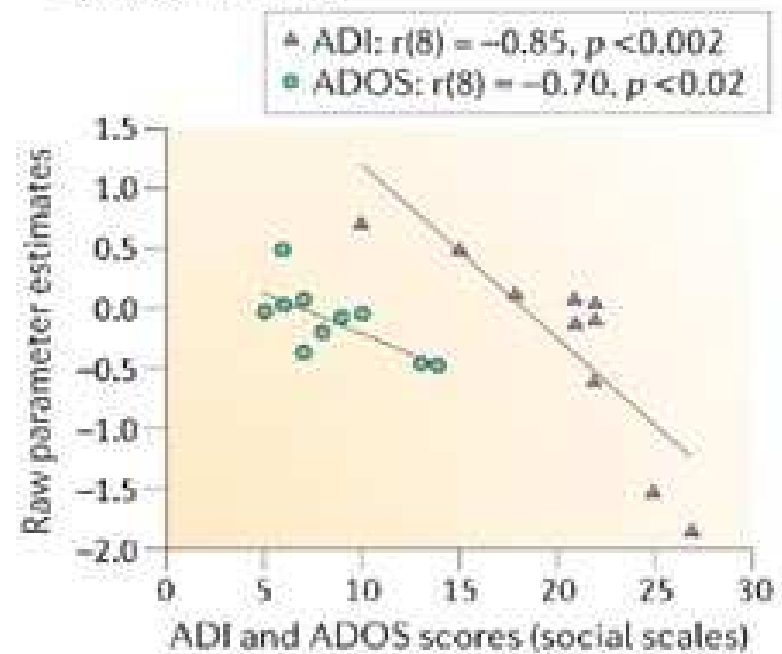


Girelli & al. slice location





d Pars opercularis activity as a function of symptom severity



Hypothèses - Visages

- Hypothèse socio-émotionnelle: Atypies observées dans le traitement des visages par absence de
 - Saillance émotionnelle des visages (Dawson 2005)
 - Déficit en cognition sociale, empathie, théorie de l'esprit (Baron-Cohen, 2005)
- Hypothèse neurale
 - Support neural aux atypies observées dans l'autisme (Critchley et al 2000)

Hypothèse perceptive

- L'anomalie responsable du syndrome autistique serait
 - Sur-fonctionnement perceptif (niveau local)
 - Hypo-fonctionnement pour le traitement de l'information (niveau global)
 - Sensibilité au détail et difficulté pour la synthèse
 - *L'autisme, une autre intelligence* L. Mottron, 2004

Hypothèses perceptives

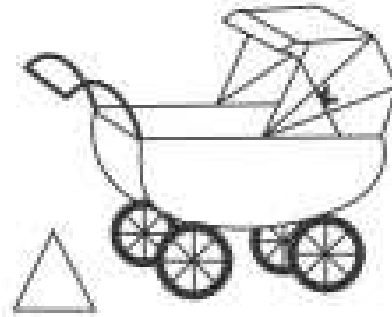
- Stratégie visuelle en cause:
 - Faible influence de l'inversion des visages sur la reconnaissance (vs le sujet sain)
 - L'analyse perceptive des visages n'utilise pas un traitement configural (étudiant les relations entre les parties du visage)
- Perception de bas-niveau
 - Biais de perception pour le niveau local (Behrmann 2006)
 - Ce biais n'est pas propre au traitement des visages, mais s'y applique particulièrement

Perception d'objets inanimés

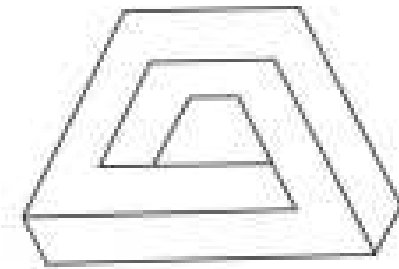
- Supériorité des sujets autistes pour des tâches demandant un niveau local d'attention
- Block Design Test: meilleures performances que les sujets typiques du fait de l'attention au niveau local, et de l'inattention au niveau global (Shah & Frith 1993)
- Supériorité dans une tâche d'extraction visuelle de détail (Jolliffe & Baron-Cohen 1997)



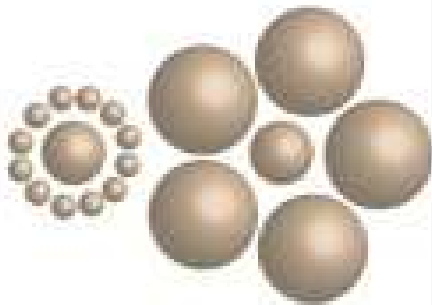
(A) Block-design



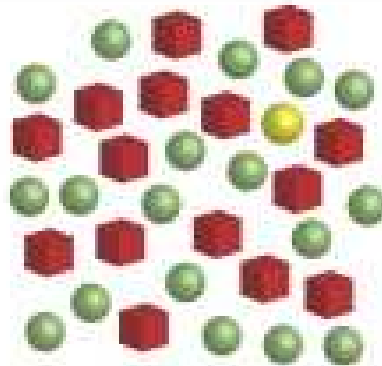
(B) Finding embedded-figure



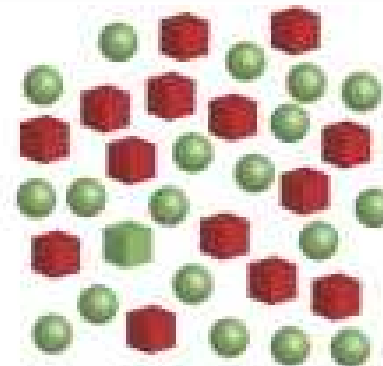
(C) Copying impossible-figure



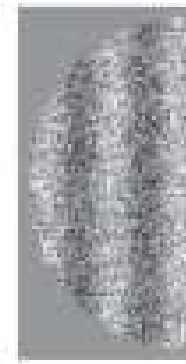
(D) Ebbinghaus illusion



(E) Feature-search



(F) Conjunction-search



(G) Orientation

Faible cohérence centrale

- Frith 1989: difficultés d'intégration des perceptions locales dans des processus de plus haut niveau
- Le sujet autiste est attiré par le détail de la scène et non sa globalité
- Pas d'intégration des informations disparates pour percevoir une synthèse de la scène
- Notamment pour les éléments indiquant l'intentionnalité (visage, voix, geste)

Limites de la Faible cohérence centrale

- Volonté d'expliquer tous les plans de la clinique et de la triade autistique
- Mais résultats expérimentaux contradictoires selon les épreuves perceptives proposées
- Difficultés à étendre les résultats à d'autres domaines non-perceptifs
- Capacité des enfants autistes de procéder au niveau global existante mais négligée (Plaisted 1999, Iarocci 2006)

Modèle du surfonctionnement perceptif (Mottron 2004)

- Surabondance d'informations perceptives chez le sujet autiste
- Diviser le champ perceptif pour s'y retrouver, donc privilégier le niveau local
- Surfonctionnement touchant les différentes modalités perceptives
- Rendant compte des pics d'habileté
- Hypothèse bottom-up: les modalités perceptives de bas-niveau entravent celles de plus haut niveau (cognition sociale)

Témoignage Temple Grandin

« La façon dont j'entends, c'est comme si j'avais une prothèse auditive réglée au maximum, c'est comme un micro qui capte tout. J'ai deux choix: le brancher et être envahie par les sons, ou le débrancher et être isolée (...) Je me dégageais quand les gens essayaient de m'embrasser car quand on me touchait, cela envoyait dans mon corps une vague de stimulation qui me submergeait et l'effet sur mon système nerveux était insupportable. »

Régulation du niveau perceptif

- Soulières 2007, Ropar & Mitchell 2002
 - Les sujets autistes ont plus de mal à attribuer la bonne catégorie aux objets s'éloignant du prototype (frontières perceptives)
 - Ils connaîtraient une influence réduite des prototypes connus sur leurs perceptions, vs le sujet normal
 - Réduction de la top-down influence dans l'autisme
 - Cela expliquerait pourquoi les processus perceptifs de bas-niveau (local) s'exprimeraient dans l'autisme, par manque de régulation, alors que le niveau global est accessible mais non-utilisé
 - Les catégories adressent des consignes aux perceptions (par exemple orientation vers les détails des frontières)

Reformulation de la faible cohérence centrale

- Happé & Frith 2006
 - Réactualisent la théorie devant ses échecs expérimentaux
 - Et les développements de l'hypothèse du *sur-*fonctionnement perceptif (vs leur *faible* cohérence)
 - Assimilent le manque de top-down influence et le mécanisme de la cohérence centrale

Synthèse

- Les causes des troubles du spectre autistique sont mal connues
 - Dimension génétique certaine
 - Dimension environnementale (anté/post-natale)
 - Altérations précoces affectant en cascade les systèmes neurofonctionnels
 - Anomalies neurophysiologiques résultantes qui sont à la fois des causes et des conséquences de l'autisme
- Autisme: voie finale d'expression commune pour diverses perturbations cérébrales