



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



REVUE GÉNÉRALE

Autisme : le creuset tourangeau d'une médecine d'aujourd'hui et de demain*☆

Autism: The Tours approach for a medicine of today and tomorrow

C. Barthélémy^{a,*,d}, F. Bonnet-Brilhault^{a,b,c}

^a Université de Tours, Tours, France

^b UMR 1253, iBrain, Université de Tours, Inserm, Tours, France

^c ExAC-T, centre d'excellence autisme et troubles du neurodéveloppement, Tours, France

^d Académie nationale de médecine, France

Reçu le 11 février 2022 ; accepté le 11 février 2022

Disponible sur Internet le 23 juillet 2022

MOTS CLÉS

Autisme ;
Médecine ;
Neurophysiologie ;
Diagnostic précoce ;
Innovation
thérapeutique

Résumé Il y a maintenant 50 ans, à Tours, les travaux pionniers des Professeurs Lelord et Barthélémy ont permis de remettre la médecine au cœur de recherches et pratiques dans le champ de l'autisme. Fondée sur les principes de la recherche expérimentale énoncés par Claude Bernard, l'école de Tours a ainsi décrit comment les particularités de perception de l'environnement liées à un trouble du développement et du fonctionnement cérébral, entraînaient ces comportements atypiques de repli sur soi et de recherche d'immuableté. Depuis ces recherches pluridisciplinaires se sont poursuivies et permettent maintenant d'éclairer, à l'échelle d'un individu, le fonctionnement des réseaux neuronaux cibles à l'origine de ces troubles. Ces travaux facilitent non seulement le diagnostic précoce, véritable enjeu pronostic, mais également le développement d'innovations thérapeutiques issues du champ des nouvelles technologies.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Autism;
Medicine;
Neurophysiology;

Summary Fifty years ago, in Tours, the pioneering work of Professors Lelord and Barthélémy put medicine into the heart of research and practice in the field of autism. Based on the principles of experimental research stated by Claude Bernard, the Tours school described how the specificities of perceiving the environment linked to a developmental disorder and brain functioning led to these atypical behaviors of withdrawal and search for immutability. Since then, this multidisciplinary research has continued and now allows us to shed light on

☆ Journées des 27 et 28 septembre 2021 délocalisées à Tours.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : catherine.barthelemy@univ-tours.fr (C. Barthélémy).

Early diagnosis;
Therapeutic
innovation

the functioning of the target neuronal networks involved in these disorders at the individual level. This work not only facilitates early diagnosis, a real prognostic issue, but also the development of therapeutic innovations resulting from the new technological field.

© 2022 l'Académie nationale de médecine. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

« Quand le fait qu'on rencontre est en opposition avec une théorie régnante, il faut accepter le fait et abandonner la théorie, lors même que celle-ci, soutenue par de grands noms, est généralement acceptée ».

Claude Bernard, Introduction à l'étude de la médecine expérimentale, 1865

C'est à Tours, au cœur du CHU à l'Hôpital Bretonneau, qu'ont été décrits, il y a plus d'un demi-siècle déjà, les premiers corrélats cérébraux des troubles du comportement chez des enfants et des adolescents en pédopsychiatrie. Gilbert Lelord, psychiatre et physiologiste, pionnier de la recherche sur l'autisme, a ainsi initié en France avec son équipe, des approches scientifiques qui ont transformé la compréhension de ce syndrome et, comme il le disait lui-même, « acquitté les mamans » [1].

Certes dès 1943, Leo Kanner avait au John Hopkins Hospital de Baltimore, conclu ses observations en considérant l'autisme de l'enfant comme « une incapacité innée à établir le contact affectif avec les personnes, biologiquement prévu... ». Mais la théorie psychogénétique prévalait et les pratiques thérapeutiques psychanalytiques étaient exclusives de toute autre approche.

De la clinique au cerveau : premiers corrélats en psychiatrie de l'enfant

Gilbert Lelord était d'une autre école : formé par Alfred Fessard, pionnier de l'étude des activités électriques du système nerveux et George Heuyer, fondateur de la pédopsychiatrie en France, il avait intégré le laboratoire de recherche sur les activités cérébrales dans le service d'enfants de la Salpêtrière et travaillé avec Jean Scherrer, Catherine Popov... Ainsi ont été obtenus les premières données de l'exploration d'enfants inadaptés. Parmi celles-ci la mise en évidence de troubles de l'imitation cérébrale inconsciente du mouvement d'autrui, appelée « imitation libre » et plus tard « neurones miroirs » [2]. Puis à l'Institut Marey, avec Denise Albe-Fessard, il a été montré que l'acquisition libre du cerveau repose sur une curiosité naturelle, une appétence cérébrale ce qui bouleverse « les usages et même les conceptions du conditionnement classique » [3].

L'alliance fondatrice de cliniciens et d'explorateurs du cerveau en fonctionnement : prémisses de l'Unité Inserm qui sera créée grâce à Léandre Pourcelot « Le système nerveux du fœtus à l'enfant, développement, circulation et métabolisme ».

Nommé chef de service dans le cadre des hôpitaux psychiatriques, Gilbert Lelord mène désormais ses recherches à Tours. Il constitue avec Dominique Sauvage et Catherine Barthélémy une équipe de cliniciens qui vont revisiter les hypothèses physiopathologiques à partir d'observations et

d'évaluations des comportements des enfants dès les premiers mois de vie jusqu'à l'adolescence. L'observation très fine des films familiaux permet de déceler des signes sensoriels, moteurs, très évocateurs des troubles des interactions sociales précoces spécifiques de l'autisme [4]. Une première et vaste base de données cliniques est constituée en vue de la construction et la validation de l'échelle ECA (Évaluation de Comportements Autistiques) : les analyses statistiques confirment les deux dimensions qui constitueront, vingt ans plus tard, les critères pour le diagnostic des classifications internationales DSM5 et CIM11. Cette approche permet aussi d'objectiver la place centrale des troubles sensoriels et de l'intolérance au changement dans la compréhension des mécanismes qui sous-tendent les comportements autistiques [5].

L'exploration de l'activité cérébrale se poursuit et ouvre la voie à des approches futures d'imagerie fonctionnelle par IRMf. Nicole Bruneau utilise la technique du Doppler transcrânien de Léandre Pourcelot pour mettre en évidence, chez les enfants autistes, des anomalies du traitement de stimulations sonores au niveau du cortex temporal gauche [6]. Ces anomalies seront confirmées par les travaux de Monica Zilbovicius [7]. Joëlle Martineau confirme par EEGq des anomalies des systèmes miroirs chez les enfants autistes [8].

Les travaux de biochimie de l'équipe de Jean-Pierre Müh mettent en relation les anomalies du comportement, du fonctionnement cérébral et du métabolisme des monoamines chez les enfants autistes [9]. De plus en collaboration avec Jacques Malet et, pour la première fois, des particularités de gènes intervenant dans la neurotransmission et le développement du système nerveux sont décelées [10,11] (Fig. 1).

Bases neuro-fonctionnelles de la thérapie

Dès 1978, les bases physiologiques des Thérapies d'Échange et de Développement sont posées par l'équipe de pédopsychiatrie [12] et dans la ligne de la pensée de Claude Bernard. Véritables rééducations fonctionnelles précoces des praxies sociales, elles reposent sur l'acquisition libre et l'imitation libre à la différence des thérapies de conditionnement qui pourraient favoriser les automatismes. Elles sont rigoureusement évaluées et « elles supposent une alliance thérapeutique sans réserve avec les parents qui s'inspirent d'elles pour développer à la maison une ambiance de jeu et de réussite » [13].

Les années 2000 ont constitué un véritable virage médical, scientifique et sociétal de l'autisme. La diversité des situations cliniques répondant pourtant au même diagnostic a fait naître le concept de « spectre de l'autisme », l'hypothèse du trouble du neuro-développement d'origine biologique s'est imposée au plan international, les innovations technologiques ont permis la mise en œuvre de recherches pluridisciplinaires pour la diagnostic, la



Figure 1 Dans le service des enfants de Tours, les fondateurs de l'équipe autisme de l'Unité Inserm 316. De gauche à droite - 1er rang : Jacqueline Chevreuil (infirmière surveillante), Laurence Hameury (pédopsychiatre), Catherine Barthélémy (pédopsychiatre), Pascale Dansart (orthophoniste), Catherine Mahé (éducatrice), Anne Perrot (pédopsychiatre) - 2e rang : Bernard Garreau (neurologue), Dominique Sauvage (pédopsychiatre), Léandre Pourcelot (biophysicien), Gilbert Lelord (psychiatre), Jean-Pierre Müh (biochimiste), Jean-louis Adrien (psychologue).

compréhension des mécanismes, les interventions ciblées, personnalisées tout au long de la vie : de nouveaux défis pour des recherches menées par Frédérique Bonnet-Brilhault et l'équipe de Tours dans l'actualité du XXI^e siècle.

Les recherches dans l'actualité du XXI^e siècle

L'autisme ou plus généralement ce que l'on nomme actuellement le trouble du spectre de l'autisme, recouvre un ensemble de formes cliniques extrêmement variées. La prévalence actuellement admise est de 1 % dans la population générale [14] avec une incidence de 1 naissance sur 60. Le sexe ratio est de 4 pour 1 mais il est actuellement remis en question avec une probable sous-estimation des cas chez la fille et la femme. Les trajectoires évolutives cliniques sont extrêmement diverses et on décrit maintenant des évolutions très positives où le fonctionnement cognitif, socio-émotionnel peut être encore marqué par des particularités alors que l'enfant ou l'adulte présente des capacités d'adaptation comportementales tout à fait satisfaisantes. L'autisme concernant 1 % de la population générale, 2/3 sont donc des adultes, bien que ces personnes soient encore très peu présentes dans les différents systèmes de soins dédiés aux adultes. Les formes cliniques de l'autisme à l'âge adulte sont encore largement méconnues et l'enjeu du diagnostic à cette période de la vie reste majeur tant en France que dans le monde. Au-delà de la problématique adulte se pose également maintenant la question du vieillissement de ces personnes notamment autour d'une fragilité accrue avec un vieillissement cognitif prématuré. Une première étude récente met en évidence un risque d'Alzheimer multiplié par 2,6 [15] qui nécessite bien sûr d'être confirmée.

L'utilisation du terme spectre fait référence à des formes cliniques très variées allant de l'autisme dit sévère avec une absence de développement du langage oral et le plus souvent un trouble du développement intellectuel associé, à des autismes dit de haut niveau présentant un handicap sur le plan socio-relational et des particularités du fonctionnement cognitif mais également des talents et des compétences particulières. Au cours des vingt dernières années, la proportion des diagnostics d'autisme associés à un trouble du développement intellectuel a largement diminué. Elle est actuellement minoritaire avec une évaluation entre 20 % et 30 %.

Le diagnostic reste un diagnostic clinique puisqu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'examens complémentaires biologique ou d'imagerie venant confirmer ou infirmer un diagnostic d'autisme. Cette sémiologie clinique est cependant évaluable de façon extrêmement précise tant à partir de l'observation clinique de l'enfant que de l'évaluation de sa trajectoire développementale [16]. Ces observations sont également soutenues par des analyses conjointes de différents professionnels à partir d'outils de mesure du comportement mais également du fonctionnement cognitif, socio-émotionnel, langagier et sensori-psychomoteur [17,18]. L'ensemble de ces évaluations pluridisciplinaires permet donc un diagnostic individualisé qui, bien au-delà des critères cliniques observables, va permettre de préciser le profil fonctionnel individuel de l'enfant ou de l'adulte.

Le trouble du spectre de l'autisme entre dans la catégorie des troubles dit du neuro-développement dont la composante génétique est certaine mais complexe. Plus de 200 gènes sont ainsi identifiés comme des gènes représentant des facteurs de risque de développement d'un trouble

du spectre de l'autisme. Différents mécanismes génétiques à type de CNV, de SNP ou mutation sont identifiés. Parmi ces 200 gènes, une proportion significative implique le développement et le fonctionnement synaptique mais également la régulation de la transcription [19]. Ces gènes ont une expression ubiquitaire et sont exprimés dès la période in utero. Le trouble du spectre de l'autisme débute en effet in utero et va impacter les toutes premières étapes de la mise en place de la cyto-architecture cérébrale [20,21].

Au-delà des facteurs génétiques, dont le poids est important mais ne suffit pas à exprimer à lui seul la cascade physiopathologique, on trouve ainsi des facteurs environnementaux dont la nature exacte et précise n'est pas actuellement connue [22–24].

Les arguments de plus en plus importants ciblent les mécanismes inflammatoires tant au niveau préconceptionnel avec notamment l'impact de l'obésité maternelle que lors du développement in utero. L'exposition aux polluants et aux pesticides est également retrouvée. Les combinaisons sont donc très complexes entre des facteurs génétiques de vulnérabilité et de susceptibilité interagissant avec des facteurs dits environnementaux dont l'effet sera différent en fonction de la période d'exposition. Ces facteurs vont impacter la mise en place des connexions cérébrales lors des premières étapes de structuration du développement du cerveau et vont se traduire par un trouble du développement et du fonctionnement cérébral. Des études de « resting state activity » se sont ainsi multipliées ces dernières années et mettent en évidence des atypicités fonctionnelles au repos [25]. Cependant, le trouble neuro-développemental va plus particulièrement impacter la mise en place des réseaux neuronaux utiles aux fonctions de communication. Très précocement le bébé développe en effet des aptitudes à entrer en synchronisation émotionnelle que ce soit par l'orientation de la tête, le regard mais également les premières vocalisations puis le développement du langage. Les travaux ont montré que le bébé humain et l'être humain en général, développe au sein du cerveau un ensemble de réseaux neuronaux impliqués dans le traitement de l'information dite sociale, c'est-à-dire issue du vivant et plus particulièrement de l'humain. Cette information sociale est traitée de façon privilégiée et facilitée par des systèmes très automatiques de détection des émotions. En utilisant la technique de l'Eye tracking non pas pour suivre le regard mais pour mesurer la dynamique de dilatation de la pupille face à des stimuli à type de visages exprimant différentes valences neutres ou émotionnelles, on observe chez l'enfant typique une dilatation d'autant plus importante que le visage exprime des émotions et notamment de la tristesse. Cette mesure appelée réflexe psychosensoriel est en lien avec des processus attentionnels automatiques. La même étude chez des enfants avec autisme a montré une absence de différenciation de cette dilatation pupillaire et laisse entrevoir que le traitement automatique de la valence émotionnelle du visage serait moins opérant dans l'autisme [26] (Fig. 2).

De façon tout à fait intéressante, cet indice montre une grande sensibilité pour distinguer le statut clinique autisme versus ordinaire. Il existe donc au sein du cerveau un ensemble de réseaux neuronaux qui sont résumés sous le terme de « cerveau social », réseaux neuronaux qui vont

ainsi être fonctionnels pour la perception et le traitement de l'information socio-émotionnelle. Ces réseaux neuronaux impactent de larges circuits cérébraux tant au niveau du cortex visuel, du sillon temporal supérieur, de l'amygdale, que du cortex préfrontal.

Notre équipe a également montré qu'au-delà du traitement de ces informations dites complexes à valence sociale, on pouvait identifier des atypicités de la réactivité cérébrale pour des stimuli très élémentaires de nature auditive ou visuelle [27–29]. Ces études, menées en électrophysiologie, en imagerie fonctionnelle à partir de stimuli très simples comme des formes géométriques, confirment que la réactivité à certains stimuli non sociaux qui devraient normalement être négligés peut être au contraire hyper traitée par l'enfant avec autisme. Il existe ainsi très précocement un fonctionnement atypique impactant le développement et la maturation du bébé puisque rendant plus complexe le traitement des informations socio-émotionnelles et au contraire privilégiant un traitement de stimuli non sociaux habituellement négligés [30–32]. La physiopathologie peut être ainsi expliquée en termes de cascade développementale, le trouble neuro-développemental impactant le fonctionnement cérébral, ce fonctionnement venant en retour agir sur la mise en place des fonctions de communication et donc le développement et la maturation cérébrale [33].

Sur le plan thérapeutique actuellement aucune molécule pharmacologique n'existe pour le traitement de l'autisme. Cependant grâce à la plasticité tout à fait exceptionnelle du cerveau dans la petite enfance, une intervention précoce ciblée et adaptée aura les meilleures chances de relancer la dynamique développementale. Ce sont sur ces principes qu'a été élaborée la Thérapie d'Échange et de Développement, en 1978 par les Pr Lelord et Pr Barthélémy. Cette thérapie permet de remettre en action ces systèmes de synchronisation socio-émotionnelle entre l'enfant et le thérapeute à partir d'une compréhension très affinée de ses difficultés de traitement de l'information [34]. Les techniques plus récentes d'hyperscanning qui permettent d'enregistrer de façon synchrone en EEG les fréquences cérébrales de deux personnes interagissant ont ainsi montré de façon très intéressante une synchronisation sur des fréquences cérébrales communes lors de l'interaction [35]. Dans le futur proche, la meilleure compréhension de ces mécanismes de synchronisation socio-émotionnelle et de leurs bases neurophysiologiques permettra d'affiner ces rééducations fonctionnelles.

Le développement des nouvelles technologies ouvre par ailleurs un nouveau champ d'application d'intervention dans l'autisme. On peut ainsi citer les techniques de stimulation cérébrale, notamment à partir de courants continus comme la trans Direct Current Stimulation qui est actuellement en cours d'évaluation en Europe [36]. Les nouvelles techniques nous ont aussi permis de créer un dispositif d'immersion qui permet de recréer un environnement sensoriel, auditif, visuel, sonore, à partir de vidéos du quotidien de l'enfant et qui vont faciliter son immersion progressive dans ces environnements multi sensoriels lui permettant ainsi de développer ses capacités d'adaptation [37].

Bien que ne disposant pas encore d'examen complémentaires de biologie ou d'imagerie on ne peut que

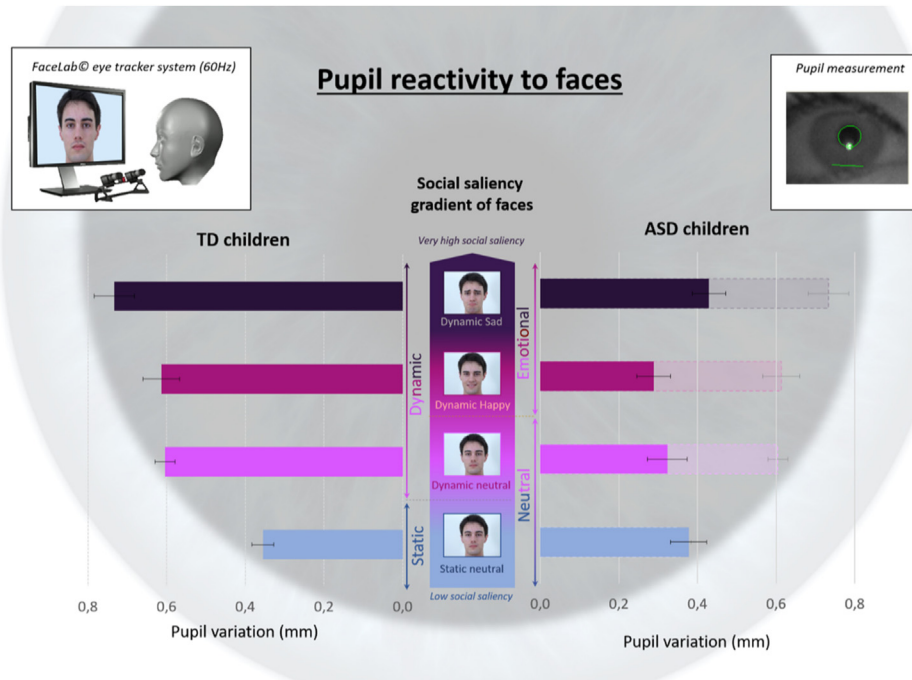


Figure 2 Variation du diamètre de la pupille en réponse à des visages émotionnels chez des enfants avec et sans TSA (Aguillon-Hernandez et al. 2020).

noter les progrès exceptionnels faits dans la compréhension de l'autisme depuis ces vingt dernières années. L'école de Tours a été pionnière en France tant dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques que dans le domaine thérapeutique avec l'élaboration d'une véritable rééducation fonctionnelle précoce de la communication sociale connue et reconnue internationalement. Les recherches progressent et rendre les connaissances les plus récentes accessibles au plus grand nombre est un défi que les équipes continuent de relever.

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Lelord G. L'exploration de l'autisme, le médecin, l'enfant et sa maman. Bernard Grasset (éd.), 1998, 302 p.
- [2] Lelord G. Modalités réactionnelles différentes de rythmes moyens et antérieurs à 10 cycles/seconde. *Rev Neurol* 1957;96:524–6.
- [3] Lelord G, et Maho C. Activités évoquées corticales et thalamiques au cours d'un conditionnement sensoriel; signes précoces de diagnostic. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27:258–69 [et 269-279 (résultats de la Thèse de Sciences, Paris, 1967, 200 p.)].
- [4] Sauvage D. Autisme du nourrisson et du jeune enfant (0-3 ans). Signes précoces et diagnostic. Paris: Masson; 1988.
- [5] Barthélémy C, Adrien JL, Tanguay P, Garreau B, Fermanian J, Roux S, et al. The behavioral summarized evaluation - validity and reliability of a scale for the assessment of autistic behaviors. *J Autism Developmental Dis* 1990;20:189–204.
- [6] Bruneau N, Garreau B, Roux S, Lelord G. Modulation of auditory evoked potentials with increasing stimulus intensity in autistic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;17:2001–8.
- [7] Zilbovicius M, Garreau B, Guérin P, Samson Y, Syrota A, Lelord G. Effects of an auditory stimulation on regional cerebral blood flow in autistic children. *Dev Brain Dysfunct* 1994;7:119–28.
- [8] Lelord G, Cochin S, Adrien JL, Barthélémy C, et Martineau J. Imitation latente de mouvements humains présentés sur écran vidéoscopique, mise en évidence par cartographie électroencéphalographique chez le spectateur. *Bull Acad Natl Med* 1998;182:833–44.
- [9] Barthélémy C, Martineau J, Garreau B, Jouve J, Muh JP, Lelord G. Behavioral-effects of oral magnesium and Vitamin-B6 on autistic-children - electrophysiological and biochemical correlates. *Behav Brain Res* 1984;12:167–8.
- [10] Petit E, Héroult J, Martineau J, Perrot A, Lenoir P, Barthélémy C, et al. Association study with two markers of a human homeogen in infantile autism. *J Med Gen* 1995;32:269–74.
- [11] Héroult J, Petit E, Martineau J, Perrot A, Lenoir P, Chérpi C, et al. Autism and Genetics: clinical approach and association study with two markers of HRAS gene. *Am J Med Gen* 1995;60:276–81.
- [12] Barthélémy C, Hameury, L, Lelord G. L'autisme de l'enfant. La thérapie d'échange et de développement. (Expansion Scientifique Française) 1995, 396 pages. Editions en anglais (1998) et en italien (1997).
- [13] Lelord G. Autisme: la maman est acquittée. Publié en ligne le 23/07/2022. [En ligne] Disponible sur: <http://www.pseudosciences.org/spip.php?article1884> (consulté le 11/02/2022).
- [14] American Psychiatric Association. American psychiatric association diagnostic and statistical manual of mental disorders. (5th ed) Whashington DC: AmericanPsychiatric Association; 2013.
- [15] Vivanti G, Tao S, Lyall K, Robins DL, Shea LL. The prevalence and incidence of early-onset dementia among adults with autism spectrum disorder. *Autism Res* 2021;14:2189–99.

- [16] Bonnet-Brilhault F, Roux S, Blanc R, Gomot M, Dansart P, Rouvre O. The BSE2 scale: a new clinical tool for diagnostic of ASD within NDDs. *Encephale* 2021, <http://dx.doi.org/10.1016/j.encep.2021.09.0009> [S0013-7006(21)00236-0. in press].
- [17] Tiébaud E, Adrien JL, Blanc R, Barthélémy C. The social cognitive evaluation battery for children with autism: a new tool for the assessment of cognitive and social development in children with autism spectrum disorders. *Autism Res Treat* 2010;875037, <http://dx.doi.org/10.1155/2010/875037>.
- [18] Le Menn-Tripi C, Vachaud A, Defas N, Malvy J, Roux S, Bonnet-Brilhault F. Sensory-psychomotor evaluation in autism: a new tool for functional diagnosis. *Encéphale* 2019;45:312–9.
- [19] Sestan N, State MW. Lost in Translation: traversing the complex Path for genomics to therapeutics in autism spectrum disorder. *Neuron* 2018;100:406–23.
- [20] Bonnet-Brilhault F, Rajerison TA, Paillet C, Guimard-Brunault M, Saby A, Ponson L. Autism is a prenatal disorder: evidence from late gestation brain overgrowth. *Autism Res* 2018;11:1635–42.
- [21] Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med* 2014;370:1209–19.
- [22] Modabbernia A, Velthorst E, Reichenberg A. Environmental risk factors for autism: an evidence based review of systematic reviews and meta-analyses. *Mol Autism* 2017;8:13.
- [23] Mandy W, Lai MC. Annual research review: the role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatr* 2016;57:271–92.
- [24] Hertz-Picciotto I, Sass JB, Engel S, Bennett DH, Bradman A, Eskenazi B. Organophosphate exposures during pregnancy and child neurodevelopment: recommendations for essential policy reforms. *PLoS Med* 2018;15 [e1002671].
- [25] Ye XA, Leung CR, Schäfer BC, Taylor JM, Doesburg MS. Atypical resting synchrony in autism spectrum disorder. *Hum Brain Mapp* 2014;35:6049–66.
- [26] Aguillon-Hernandez N, Mofid Y, Latinus M, Roché L, Bufo MR, Lemaire M, et al. The pupil: a window on social automatic processing in autism spectrum disorder children. *J Child Psychol Psychiatr* 2020;61:768–78.
- [27] Thillay A, Lemaire M, Roux S, Houy-Durand E, Barthélémy C, Knight RT. Atypical brain mechanisms of prediction according to uncertainty in autism. *Front Neurosci* 2016;10:317.
- [28] Kovarski K, Thillay A, Houy-Durand E, Roux S, Bidet-Caulet A, Bonnet-Brilhault F, et al. Brief report: early VEPs to pattern-reversal in adolescents and adults with autism. *J Autism Dev Disord* 2016;46:3377–86.
- [29] Cléry H, Andersson F, Fonlupt P, Gomot M. Brain correlates of automatic visual change detection. *Neuroimage* 2013;7:117–22.
- [30] Gomot M, Giard MH, Adrien JL, Barthélémy C, Bruneau N. Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning. *Psychophysiology* 2002;39:577–84.
- [31] Gomot M, Bernard AF, Davis HM, Belmonte K, Ashwin MC, Bullmore TE, et al. Change detection in children with autism: an auditory event-related fMRI study. *Neuroimage* 2006;29:475–84.
- [32] Gomot M, Belmonte MK, Bullmore ET, Bernard FA, Baron-Cohen S. Brain hyper-reactivity to auditory novel targets in children with high-functioning autism. *Brain* 2008;131:2479–88.
- [33] Bonnet-Brilhault F. Autism: an early neurodevelopmental disorder. *Arch Pediatr* 2017;24:384–90.
- [34] Blanc R, Latinus M, Guidotti M, Adrien JL, Roux S, Dansart P, et al. Early intervention in severe autism: positive outcome using exchange and development therapy. *Front Pediatr* 2021;9:785762, <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2021.785762> [eCollection 2021].
- [35] Santamaria L, Noreika V, Georgieva S, Clackson K, Wass S, Leong V. Emotional valence modulates the topology of the parent-infant inter-brain network. *Neuroimage* 2020;207:116341.
- [36] STIPED. Site internet. [En ligne] Disponible sur: <https://www.stiped.eu/home/> (consulté le 11/02/2022).
- [37] James A. De la réalité virtuelle pour réduire l'anxiété des enfants autistes. Rédigé le 13/01/2022, mis à jour le 28/02/2022 [En ligne] Disponible sur <https://www.allodocteurs.fr/de-la-realite-virtuelle-pour-reduire-lanxiete-des-enfants-autistes-32278.html> (consulté le 11/02/2022).