

Université de Montréal

La représentation auditive motrice reflétée par la négativité de discordance chez l'enfant
présentant un trouble du spectre de l'autisme

Par Mélissa Lortie

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des études supérieures
en vue de l'obtention du grade de Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie recherche-intervention option neuropsychologie clinique

décembre 2015

© Mélissa Lortie, 2015

Résumé

Il est maintenant bien établi que le cerveau humain est doté d'un système de neurones qui s'active tant à la perception qu'à l'exécution d'une action. Les neurones miroirs, ainsi que le système qu'ils forment avec des structures adjacentes appelées système neurones miroirs (SNM), ont été relié à la compréhension d'action et pourrait être impliqué dans les fonctions sociales de haut niveau tel que l'empathie et l'imitation. Dans la foulée spéculative reliant le SNM à la sphère sociale, le dysfonctionnement de ce système a rapidement gagné intérêt dans la genèse des anomalies du domaine social chez les personnes présentant le Trouble du spectre de l'autisme (TSA). Néanmoins, l'hypothèse voulant que le dysfonctionnement social des TSA repose sur une atteinte du SNM est controversée. En effet, les études soutenant cette hypothèse nécessitent des fonctions cognitives et sociales qui peuvent contribuer à l'obtention de résultats atypiques, telles que la compréhension des consignes, l'attention sur des stimuli sociaux ou la réalisation d'acte moteur. Récemment, un protocole auditif de négativité de discordance (MMN) utilisant des stimuli reliés à l'action humaine a été utilisé pour mesurer l'activité du SNM. Cette technique semble prometteuse dans la mesure où elle ne nécessite pas de capacités attentionnelles ou langagières, elle est brève et demande un montage minimal d'électrodes. Le premier article avait comme objectif principal de mesurer la validité de convergence du protocole MMN relié à l'action avec celui du rythme mu, le protocole le plus utilisé pour enregistrer l'activité miroir à l'aide de l'électroencéphalographie (EEG). Les modes de stimulation ont été délivrées en bloc successif à un groupe de 12 adultes en santé. Alors que les deux techniques ont modulé efficacement les régions fronto-centrales et centrales respectivement, mais ne sont pas corrélées, nous avons conclu qu'il est possible

qu'elles mesurent des aspects différents du SNM. Le deuxième article avait comme objectif principal de mesurer l'activité du SNM à l'aide du protocole MMN relié à l'action chez 10 enfants présentant un TSA ainsi que chez 12 enfants neurotypiques dans la même tranche d'âge (5-7ans). Chez les enfants TSA, nous avons montré un patron de latence inversée, comparativement aux enfants du groupe contrôle; ils traitaient plus rapidement les sons contrôles que les sons reliés à l'action humaine, alors que la tendance inverse était observée chez les contrôles. De plus, bien que les deux groupes différaient quant aux sons d'action, ils ne différaient pas quant aux sons contrôles. Quant à l'amplitude, les enfants TSA se distinguaient du groupe contrôle par une amplitude restreinte du son d'action provenant de la bouche. Par ailleurs, les mesures neurophysiologiques et neuropsychologiques n'étaient pas corrélées. En sommes, basé sur la prémisse que ce protocole MMN pourrait mesurer l'activité du SNM, cette thèse a comme but d'améliorer les connaissances quant à son utilisation chez l'adulte et l'enfant neurotypique ainsi que chez l'enfant TSA. Celui-ci pourrait ultimement être utilisé comme un biomarqueur potentiel du TSA.

Mots clés : Trouble du spectre de l'autisme, Troubles neurodéveloppementaux, adultes, développement de l'enfant, évaluation neuropsychologique, cognition sociale, perception des représentations auditives motrices, évaluation par électroencéphalographie, psychophysologie, neuroanatomie.

Abstract

Mirror-neuron system (MNS) has been suggested to underlie action understanding, which is believed to be involved in higher social functions such as empathy and imitation. Numerous studies have also provided indirect evidence supporting the existence of a MNS in the human brain using functional magnetic resonance imaging, transcranial magnetic stimulation, magnetoencephalography and electroencephalography (EEG). As evidence relating MNS function with social cognition accumulated, its dysfunction was proposed to underlie social impairments in Autism Spectrum Disorder (ASD). Although some studies have reported structural and/or functional data supporting this hypothesis, it remains controversial. Indeed, the techniques used to probe MNS activity often require the participant to understand the task, display sustained attention and present spared visual cognitive functions, which could be altered in ASD population. This, in turn, could partly explain differences in MNS activity found between individuals with ASD and neurotypical participants. The auditory mismatch negativity (MMN) protocol has recently been proposed as a viable tool to assess MNS activity using action-related sounds. This relatively short oddball paradigm does not require visual, attentional or language skills and can be performed with minimal electrode installation (minimal use of 4 electrodes). This action-related MMN may therefore be well-suited to investigate MNS function in very young children or populations with mental disabilities, such as ASD. The first article of this thesis assessed the convergent validity of the action-related MMN protocol with a mu rhythm suppression paradigm, which is the most commonly used EEG measure of MNS activity. To do so, both protocols were consecutively administered in healthy adults in the same experimental session. While both techniques successfully

modulated the fronto-central and central brain regions using action-related stimuli, they did not correlate significantly. This suggests that the two techniques may not probe the same aspects of MNS function. The second article aimed at investigating MNS activity in children with ASD using the action-related MMN protocol. Data were compared to age-matched typically developing children. We show that children with ASD present an opposite pattern to that of control children : whereas MMN latencies are shorter for action-related sounds compared to control sounds in neurotypical children, the opposite pattern is observed in children with ASD. Furthermore, although the two groups present different response patterns with regards to action-related sounds, they repond similarly to control sounds. For amplitude measurements, children with ASD display reduced amplitude to action-related sounds produced by the mouth compared to neurotypical children. In summary, this thesis aimed at determining whether and action-related MMN protocol could be used to measure MNS activity in neurotypical adults and children, as well as in ASD children. The action-related MMN could potentially be used as a biological biomarker of ASD pending further studies.

Keywords: Autistic Spectrum Disorder, neurodevelopmental disorders, adults, child development, perception of auditory-motor representations, neuropsychological assessment, social cognition, electroencephalography assessment, psychophysiology, neuroanatomy.

Table des matières

| | |
|--|----|
| Résumé..... | 1 |
| Abstract..... | 4 |
| Table des matières..... | 7 |
| Liste des tableaux..... | 9 |
| Liste des figures | 10 |
| Liste des sigles et abréviations..... | 12 |
| Remerciements..... | 15 |
| Chapitre 1 : Introduction..... | 18 |
| 1.1. Introduction générale | 19 |
| 1.2. Le Trouble du spectre de l'autisme..... | 20 |
| 1.2.1. Trouble du spectre de l'autisme: prévalences et étiologies | 25 |
| 1.2.2 Corrélat neuroanatomiques chez les personnes présentant un TSA..... | 27 |
| 1.2.3. Le cerveau social des personnes présentant un TSA | 28 |
| 1.3. Les neurones miroirs..... | 30 |
| 1.3.1 Les neurones miroirs chez le singe | 31 |
| 1.3.2. Le système neurones miroirs chez l'humain | 33 |
| 1.3.3. Évidences du SNM chez l'enfant :..... | 42 |
| 1.3.4. Le SNM chez l'humain: de l'action à la cognition sociale..... | 44 |
| 1.3.5. Le système neurones miroirs chez les personnes présentant un TSA..... | 45 |
| 1.3.6. Limitations des cadres expérimentaux pour l'étude du SNM chez la personne avec un TSA | 50 |
| 1.3.7. Investigation du SNM chez les enfants TSA par la MMN : une approche novatrice | 52 |
| 1.4. Objectifs expérimentaux et hypothèses | 56 |
| 1.4.1. Article 2: Étude du SNM à l'aide de l'EEG: une comparaison entre la MMN et le rythme mu. | 56 |

| | |
|---|------|
| 1.4.2. Article 2: La MMN de sons d'action: étude chez l'enfant présentant un trouble du spectre de l'autisme et neurotypique..... | 58 |
| Chapitre 2: Article 1..... | 59 |
| Chapitre 3: Article 2..... | 101 |
| Chapitre 4 : Discussion | 141 |
| 4.1 Discussion générale | 142 |
| 4.1.1 Discussion des hypothèses de l'article 1 | 143 |
| 4.1.2 Discussion des hypothèses de l'article 2..... | 147 |
| 4.2 La représentation auditive de l'action et le SNM | 150 |
| 4.2.1. La représentation auditive chez l'enfant et l'adulte neurotypique: le reflet d'une modulation du SNM?..... | 150 |
| 4.2.2 La représentation auditive tardive d'action chez l'enfant TSA: le reflet d'une défaillance du SNM ?..... | 152 |
| 4.2.3 Limitations méthodologiques..... | 155 |
| 4.3. La MMN d'action, un marqueur potentiel du TSA?..... | 159 |
| 4.4 Autres pistes futures..... | 160 |
| 4.5 Conclusion | 162 |
| Bibliographie..... | i |
| Annexe 1 | i |
| Annexe 2 | xxii |
| Annexe 3 | xxix |
| Annexe 4 | liii |

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères diagnostic du DSM-5 pour les TSA (Winner, 2012)..... 22

Article 2 :

Table 1. Behavioral results from neuropsychological assessment of social skills (ABAS-II), Imitation skills (Nepsy-II), Receptive vocabulary (Evip) and Manual coordination speed (Grooved pegboard) in ASD and neurotypical groups.. 129

Liste des figures

| | |
|--|----|
| Figure 1. Représentation neuroanatomique du système neurones miroirs : | 30 |
| Figure 2. Illustration du <i>oddball</i> classique (A), du <i>oddball</i> multidéviant (B), de la MMN (C) et des sources du signal (D) | 53 |
| Article 1 : | |
| Figure 1 : Illustration of (a) the oddball auditory stimulation block with five deviant conditions and the standard (b) repetitive blocks using four deviant conditions repeated consecutively for four blocks..... | 92 |
| Figure 2: Representation of (a) the auditory stimuli used to induce MMN and iMMN and (b) the stimuli used to trigger Mu suppression. The top section (a) illustrates the time-frequency analysis for each acoustic stimulus and the bottom section (b) shows a frame picture from one of the videos used to stimulate alpha power band. | 93 |
| Figure 3: Mean ERP response of deviants and standard stimuli. | 94 |
| Figure 4: Mean MMN response (top) and mean iMMN response (bottom) for each action-related sound and its respective control..... | 95 |
| Figure 5: Mean alpha amplitude and standard deviation for conditions in pooled electrodes C3-Cz-C4..... | 96 |
| Figure 6: Mean latency and standard deviation for Action-related stimuli and controls for MMN (on the left) and for iMMN (on the right) over FCz | 97 |
| Figure 7: Mean amplitude and standard deviation for deviant stimuli for MMN (on the left) and for iMMN (on the right) over FCz | 98 |

Article 2:

Figure 1. Representation of the auditory stimuli used to induce MMN. 131

Figure 2. Illustration of the oddball auditory stimulation block with five deviants conditions and the standard. 132

Figure 3. Grand average MMN response for action-related sounds within groups133

Figure 4. Grand average MMN response for none-related to action sounds within groups....134

Figure 5. Average MMN latency for action-related sounds and control sounds within groups.....135

Figure 6. Mean MMN response for mouth-suction compared to mouth-control for ASD (A), for neurotypical children (B) and mean MMN response for finger click compared to finger-control for ASD (C), for neurotypical children (D)..... 136

Figure 7. Average MMN amplitude for deviants sounds within groups.....137

Liste des sigles et abréviations

EEG : Électroencéphalographie

EMG : Électromyographie

Etc. : Et cætera

F1 : Cortex moteur primaire du singe

F4 : Cortex prémoteur latéral du singe

F5 : Cortex prémoteur ventral du singe

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MEG : Magnétoencéphalographie

MMN : Négativité de discordance (traduction de *Mismatch negativity*)

M1 : Cortex moteur primaire

PÉE : Potentiel évoqué électroencéphalographique

PÉM : Potentiel évoqué moteur

SNM : Système neurones miroirs

SMT : Stimulation magnétique transcrânienne

TSA : Trouble du spectre de l'autisme

7b : Portion rostrale du lobule pariétal inférieur du singe

Je dédie cette thèse à mon oncle Marco.

Parce qu'à chaque jour tu t'adaptes avec force, courage et détermination avec ce que la veille

t'a laissé et sans savoir ce que demain t'enlèvera.

Ta force de caractère m'inspirera toujours.

« Tu fais ce que tu peux avec ce que t'as. Après, tu te dépasses. »

« Peace. »

Marco Dispaltro

Multi-médaillé paralympique

Remerciements

Je souhaite d'abord remercier mon directeur de recherche, Hugo Théoret, de m'avoir offert une supervision flexible et personnalisée qui m'a non seulement permis de me réaliser en tant que clinicienne-chercheuse, mais aussi en tant que personne. L'appui, la confiance et la liberté qu'il m'a accordés ont été déterminants dans la poursuite et l'aboutissement de mes études doctorales. J'aimerais également remercier ma codirectrice, Dre Cousineau, pour son soutien ainsi que pour m'avoir généreusement ouvert les portes de sa clinique. Les travaux qui constituent cette thèse n'auraient pu être effectués sans l'appui financier des IRSC, CRSNG et FRSQ.

Au cours de mes études, j'ai eu la chance de connaître plusieurs professeurs et professionnels qui ont alimenté mon intérêt et nourri ma curiosité pour les neurosciences et la psychologie clinique. D'abord, j'aimerais remercier spécialement les professeurs Colette Jordan-Ionescu et Dom Miceli de l'UQTR grâce à qui j'ai pu effectuer mes premiers pas en recherche et du coup, découvrir une passion. Je souhaite remercier mes superviseurs de Practicums et d'Internats, Michelle Mckerral, Chantale Mailloux, Sylvain Bernier et Stéphanie Caillé, puisque chacun à leur manière, ils m'ont offert une base solide en tant que praticienne. J'aimerais remercier Maryse Lassonde d'avoir élaboré un programme de neuropsychologie clinique d'une qualité exceptionnelle, dans lequel j'ai eu la chance d'évoluer, ainsi que Franco Lepore, Maria et Stéphane pour rendre le CERNEC un environnement de recherche si stimulant pour les étudiants. Je désire également remercier les professeurs Dave Saint-Amour

et François Champoux ainsi que les techniciens Bernard Bouchard et Phetsamone Vannasing pour leur inestimable collaboration dans mes études.

Merci à toutes les personnes présentant un Trouble du spectre de l'autisme (TSA) et autre trouble neurodéveloppemental, petit et grand, qui ont parsemé mon chemin; votre fascinante neurodiversité alimente ma soif de comprendre et d'appivoiser ces particularités. Merci à leur famille, à leurs parents, à leurs proches et aux divers intervenants pour votre implication essentielle dans les projets de recherche. Une mention spéciale pour Annick qui me permet de suivre, via Facebook, son odysée dans l'autisme de sa fille au jour le jour, avec une grande sincérité, amour et humour. Merci aux organismes communautaires, dont la Société de l'autisme régionale des Laurentides, de faire la différence pour les familles et les personnes qui présentent un TSA, mais aussi pour m'avoir offert mes premières expériences en autisme, un évènement déterminant dans mon parcours.

Je tiens bien sûr à remercier ma famille pour vos encouragements et votre soutien dans cette longue aventure doctorale, spécialement ma mère Colette, mon père Daniel, mes grands-parents Lise et Mathieu, ma tante Josée et ma petite cousine Carole. Merci aussi à ma belle-famille qui m'a appuyée tout au long de la poursuite de mes études, spécialement mon beau-père Jean-Yves. Une mention à Julia pour souligner notre amitié indéfectible à travers les chapitres de nos vies. À Madeleine et Maude, mes acolytes neuropsychosupermamans, je me sens privilégiée d'avoir développé une belle relation d'amitié et d'avoir vécu tant de moments importants avec vous au cours de ce doctorat. À mes collègues et amis du CERNEC, en outre

Isabelle et Julie B., et du programme de psychologie clinique, en outre Tzio et Julie D, merci d'avoir parsemés ce parcours de moments de rires, de détente, de folies, mais aussi d'entraide et de solidarité.

J'aimerais témoigner de mon immense gratitude envers mon mari, ami et collègue Jean-Francois, avec qui la poursuite de mes rêves et la réalisation de mes (trop nombreux) projets font de ma vie une belle et heureuse histoire. Merci pour tout, et surtout d'être «simplement toi ».

Malik et Isaac, vous êtes mon plus grand bonheur, ma plus grande fierté. Vous m'avez ouvert les yeux à une nouvelle dimension de l'existence humaine et rempli mon cœur d'un amour sans borne. Mon plus grand souhait est qu'à votre tour, vous poursuiviez vos rêves et que vous vous accomplissiez pleinement... avec honnêteté, courage et détermination, quel que soit votre chemin, peu importe les embûches, relevez-vous et foncez; ça en vaut la peine !

Chapitre 1 : Introduction

1.1. Introduction générale

Les déficits sociaux ont toujours occupé une place centrale dans la conceptualisation du Trouble du spectre de l'autisme (TSA). Il a été récemment proposé qu'une anomalie du système neurones miroirs (SNM) puisse être impliquée dans ces déficits. Le SNM est un réseau cérébral constitué de neurones dits « miroirs », des cellules ayant comme particularité d'être modulées tant à l'exécution qu'à l'observation d'une action. Selon plusieurs auteurs, ce système serait à la base de la compréhension sociale, alors qu'il nous permettrait de simuler l'activité d'autrui. Il a également été suggéré que ce système pourrait être impliqué dans les habiletés imitatives, langagières, empathiques, de compréhension d'actions, d'intentions et d'émotions. Bien que la présence du SNM dans le cerveau humain soit maintenant bien établie et que plusieurs auteurs aient montré un fonctionnement atypique SNM chez les personnes atteintes de TSA, cette hypothèse demeure controversée. On reproche entre autres aux études mesurant l'activité du SNM et les habiletés sociales des personnes avec TSA d'utiliser des paradigmes expérimentaux qui exploitent leurs faiblesses, notamment l'attention et la compréhension implicite. Pourtant, l'hypothèse d'une dysfonction du SNM revêt une grande importance, alors qu'elle pourrait permettre d'expliquer la cause des déficits sociaux et permettre la création de maintes opportunités cliniques, tant pour la réadaptation que pour l'identification précoce du trouble. Ainsi, cette hypothèse mérite d'être approfondie à l'aide d'une approche qui saura contourner les limitations des situations expérimentales actuelles pour permettre un portrait plus représentatif des personnes avec TSA. La récente proposition d'un protocole de négativité de discordance en électroencéphalographie constitue une avenue intéressante, et pourrait être utilisée pour l'ensemble de la population TSA, peu importe les

particularités intellectuelles, langagières, sociales et comportementales et ainsi apporter un nouvel éclairage quant à la validité de l'hypothèse d'une dysfonction du SNM au sein du TSA.

En guise d'introduction aux études composant cette thèse, une présentation du TSA, des anomalies sociocommunicationnelles associées et des corrélats neuroanatomiques sera d'abord effectuée. Dans une deuxième section, la littérature documentant les caractéristiques des neurones miroirs chez le singe et du système qu'ils constituent chez l'humain, ainsi que leurs fonctions présumées, sera résumée. Une revue de la littérature sur les données en faveur et en défaveur d'une hypothèse de dysfonction du SNM chez les personnes TSA sera ensuite abordée ainsi que les limites quant aux devis expérimentaux utilisés pour mesurer son activité au sein de cette population. Enfin, une approche novatrice en lien avec les articles de la présente thèse sera exposée, tout en abordant les objectifs et hypothèses de chacun de ceux-ci.

1.2. Le Trouble du spectre de l'autisme

L'autisme est une condition hétérogène et complexe qui fascine les chercheurs et les cliniciens depuis plusieurs décennies et dont la conceptualisation s'est transformée au fil des grands courants théoriques propres à chaque époque. Radicalement influencée par la vision psychanalytique de Bruno Bettelheim dans les années 50, l'autisme était conçu comme une forme de psychose infantile induite par une pauvre relation maternelle. Cette hypothèse est maintenant largement discréditée et depuis, le visage de l'autisme a bien évolué. Avec l'essor du constructivisme dans les années 1970-80, alors que la psychologie s'intéresse activement aux processus cognitifs, plusieurs auteurs proposent une conceptualisation de l'autisme

comme étant le reflet de troubles cognitifs persistants et d'origine développementale. Depuis les dernières décennies, avec les découvertes en neurosciences, génétique et épigénétique, l'autisme est reconnu comme un trouble neurodéveloppemental dont les causes exactes sont toujours inconnues.

En 1943, Leo Kanner propose la première description de « l'autisme infantile », qu'il décrit comme un trouble dans le contact affectif, caractérisé par un isolement extrême, et un fort désir d'immuabilité (Frith, 1991). À peu près au même moment, Hans Asperger rapporte le cas de quatre garçons qui présentent des symptômes similaires, quoique de moindre intensité, alors que ceux-ci manifestent un manque d'empathie, une faible capacité à se faire des amis, une conversation unidirectionnelle, une forte préoccupation vers des intérêts spéciaux et des mouvements maladroits (Frith, 1991), duquel découle le syndrome d'Asperger. Bien que la distinction entre le syndrome d'Asperger et de l'autisme ainsi que leur validité clinique respective ont été le sujet de vifs débats au cours de dernières décennies, le nouveau *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux-5^e édition (DSM-5)* les regroupe maintenant sous une seule entité clinique appelée TSA, qui inclus en outre, en plus de l'autisme et du syndrome d'Asperger, le trouble envahissant du développement non spécifié (DSM-5, 2013).

Bien que notoirement hétérogènes dans leurs manifestations, les TSA sont caractérisés par une triade d'atypies, incluant 1) des difficultés dans les interactions sociales; 2) des difficultés communicationnelles pragmatiques et réciproques; et 3) des intérêts et comportements restreints et répétitifs ainsi que des particularités sensorielles. Les deux

premiers domaines d'atypies concernent une absence, une altération ou une réduction significative d'habiletés dans ces sphères, dont des difficultés de réciprocité avec autrui, une communication non verbale déficitaire ainsi que des difficultés à établir et maintenir des relations interpersonnelles adéquates selon l'âge et le rendement cognitif. D'ailleurs, puisque ces deux domaines sont interreliés, le DSM-5 parle d'un déficit sociocommunicationnel, regroupant sous un seul concept les deux premiers domaines d'atypies. Le troisième domaine concerne des activités, intérêts, comportements et/ou de la recherche de stimulation sensorimotrice qui sont stéréotypés, répétitifs et/ou restreints. Bien qu'elles évoluent, l'ensemble de ces particularités débutent à l'enfance et demeurent présentes tout au long de la vie d'un individu. Celles-ci engendrent des conséquences cliniquement significatives sur le fonctionnement adaptatif et ce, dans plusieurs sphères de la vie. Le TSA est maintenant catégorisé selon le niveau de gravité, d'après l'ampleur des déficits présents et le niveau fonctionnel de l'individu, allant du *Niveau 1 (qui nécessite un soutien)* au *Niveau 3 (qui nécessite un soutien très substantiel)*. Les critères diagnostiques actuels sont résumés dans le Tableau 1.

Tableau 1. Critères diagnostiques du DSM-5 pour les TSA (Winner, 2012)

Doit présenter les critères A, B, C et D :

A. Déficits persistants dans la communication et l'interaction sociales sans égard au contexte, non justifiés par des retards de développement généraux, se manifestant par la présence des trois éléments suivants :

1. Incapacités de réciprocité sociale ou émotionnelle; depuis une démarche sociale anormale jusqu'à l'incapacité à initier l'interaction sociale, en passant par l'incapacité à entretenir une conversation avec autrui en raison du manque d'intérêt, d'émotions, d'affect et de réaction.

2. Comportements de communication non verbaux utilisés pour l'interaction sociale déficients; depuis des communications verbales et non verbales mal intégrées jusqu'à l'anormalité du contact visuel et du langage corporel, en passant par l'incapacité à comprendre et à utiliser les comportements de communication non verbale et au manque total d'expression faciale ou de gestes pertinents.

3. Incapacité à établir et à entretenir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement (outre les relations avec les soignants); difficultés à adapter son comportement à différents contextes sociaux, difficultés à partager un jeu imaginaire et à se faire des amis, absence manifeste d'intérêt pour autrui.

B. Modèles de comportement, activités ou intérêts restreints et répétitifs, caractérisés par au moins deux des éléments suivants :

1. Discours, utilisation d'objets ou mouvements moteurs stéréotypés ou répétitifs (notamment, stéréotypies motrices, écholalie, utilisation répétitive des objets ou usage de phrases idiosyncrasiques).

2. Attachement excessif à des routines, modèles de comportement verbal et non verbal ritualisés ou résistance excessive au changement (notamment rituels moteurs, insistance à suivre le même trajet ou à manger les mêmes aliments, questionnement répétitif ou détresse extrême face à de petits changements).

3. Intérêts très restreints, à tendance fixative, anormaux quant à l'intensité et à la concentration (notamment un attachement marqué ou une préoccupation à l'égard d'objets inhabituels, intérêts excessivement circonscrits ou empreints de persévérance).

4. Hyper- ou hypo-réactivité à des stimuli sensoriels ou intérêt inhabituel envers des éléments sensoriels de l'environnement (notamment une indifférence apparente à la douleur, à la chaleur ou au froid, réponse négative à des sons ou à des textures donnés, le geste de renifler ou de toucher de façon excessive des objets, fascination pour les lumières ou les objets qui tournent).

C. Les symptômes doivent être présents depuis la petite enfance (mais il est possible qu'ils se manifestent pleinement seulement au moment où les demandes sociales dépassent les capacités limitées)

D. Les symptômes mis ensemble limitent et altèrent le fonctionnement quotidien

Le processus diagnostique du TSA est particulièrement laborieux, car il ne repose, encore à ce jour, que sur l'observation de symptômes. L'identification d'atypies est parfois ardue, puisque ceux-ci varient d'un bout à l'autre d'un spectre; une atteinte sociocommunicationnelle par exemple, peut varier d'une absence quasi complète de communication chez un individu à de subtiles difficultés pragmatiques chez un autre. Les atypies varient d'autant plus que le diagnostic peut être émis chez des individus de tous niveaux d'intelligence. Les symptômes menant à déterminer ou non la présence des critères diagnostiques sont ainsi variables et hétérogènes d'un individu à l'autre. Le diagnostic différentiel est lui aussi une tâche complexe, ceci parce que les symptômes du TSA

chevauchent en partie ceux d'autres troubles neuropsychiatriques et neurodéveloppementaux, mais aussi en raison de taux élevé de comorbidité. En effet, plusieurs autres conditions peuvent entraîner des répercussions dans les domaines relationnel, exécutif et comportemental mimant les symptômes du TSA. D'autre part, un individu avec un TSA peut présenter des conditions comorbides non spécifiques à la maladie, telles que de l'épilepsie, des troubles gastro-intestinaux, des difficultés sur le plan attentionnel, moteur ou sensoriel. Il n'appartient qu'aux spécialistes de démêler le tout à savoir si ces difficultés appartiennent ou non au TSA et si tel est le cas, de quelle manière elles contribuent au tableau clinique.

Bien que crucial pour la prise en charge et la mise en place d'interventions efficaces, le diagnostic précoce du TSA est souvent difficile. En plus de la complexité du tableau même, l'une des raisons principales pour expliquer cette difficulté est la grande hétérogénéité développementale présente en bas âge. Chaque enfant évolue dans les sphères développementales à sa manière, parfois de façon inégale, et ce à un rythme qu'il lui est propre. En théorie, les enfants passeraient par les mêmes stades et développeraient certains comportements précis selon les âges. Toutefois, il est possible que ceux qui échappent à la norme se rattrapent, et ce sans présenter de déficits subséquentement au retard initial. C'est le cas par exemple de certains enfants qui développent le langage expressif très tardivement (« late-talkers »), sans pour autant présenter de troubles langagiers francs plus tard. D'autre part, la présence en bas âge de caractéristiques communes inhérentes à d'autres troubles de la petite enfance, tels que le trouble du langage et le retard global du développement (ex. retard de langage et comportements sociaux atypiques), peut mimer plusieurs caractéristiques du TSA, qui, avec le temps et l'adaptation, tendent à se différencier. Enfin, une autre difficulté à

établir le diagnostic du TSA chez le jeune enfant est qu'à la subjectivité de l'évaluateur s'additionnent celles des parents et des autres personnes gravitant autour de l'enfant. En effet, l'histoire développementale de l'enfant ainsi que l'identification de comportements atypiques sont des informations essentielles à la démarche clinique, mais ils demeurent subjectifs et potentiellement teintés par l'opinion, l'expérience et les connaissances propres à chacun.

La détection précoce, permettant l'accès à une prise en charge ciblée, rapide et potentiellement plus efficace, par l'identification de marqueurs neurobiologiques sensibles et fiables des TSA constitue sans aucun doute l'un des grands défis médicaux du 21^e siècle. Bien que des percées majeures aient été réalisées ces dernières années, notamment grâce à l'épidémiologie génétique (Uddin et al., 2014), il n'existe pour le moment aucun marqueur biologique ou neurophysiologique accessible et fiable permettant de détecter la présence du TSA.

1.2.1. Trouble du spectre de l'autisme: prévalences et étiologies

Aux États-Unis, l'organisation *Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network* rapporte des taux d'incidence du TSA en constante augmentation, alors qu'en 2000 une personne sur 150 avait un diagnostic de TSA à l'âge de 8 ans, en 2010 c'est un enfant sur 68. Au Canada, l'augmentation de diagnostics TSA est de l'ordre de 9.7%-14.6% chez les enfants de 2 à 14 ans selon une étude récente (Ouellette et coll., 2014). Bien que les raisons précises derrière cette hausse fulgurante restent à établir, pour plusieurs celles-ci pourraient être expliquées par l'élargissement des critères diagnostiques et l'inclusion de personnes de tous les niveaux d'intelligence sous cette même bannière diagnostique (Polyak et coll., 2015).

De même, il est probable que l'accroissement de la sensibilisation de la population générale face aux TSA et le développement de l'expertise chez les professionnels de la santé et des services spécialisés puissent également avoir contribué à cette augmentation vertigineuse. Quoiqu'il en soit, le TSA est une problématique importante, ayant des impacts sur le quotidien non seulement les individus diagnostiqués à court et à long terme, mais également leur famille et leur communauté.

On estime à environ 25% les cas de TSA *syndromiques* (Miles, 2011), qui sont secondaires à une condition médicale, telle que le X-Fragile, le syndrome de Rett, la Sclérose tubéreuse de Bourneville, la Neurofibromatose de type I, l'hypomélanose de Ito, ou le syndrome de la délétion 22q11. Dans le cas de TSA dit *idiopathique*, qui constitue la grande majorité des cas, il n'existe aucune condition connue pour expliquer les symptômes cliniques. Bien que la proportion exacte demeure à établir, il semble certain qu'une composante génétique soit impliquée dans les TSA. L'une des preuves les plus frappantes est le fait que les risques qu'un enfant présente un TSA sont significativement augmentés lorsqu'un membre de sa fratrie est déjà diagnostiqué avec ce trouble. Ainsi, le risque se situe entre 3 et 20% lorsqu'un membre de la fratrie présente un TSA, passe à 30% lorsque deux membres sont affectés, et atteint 60% dans le cas de jumeaux identiques (Skuse et coll., 2005). De même, le fait que le sexe-ratio soit nettement plus élevé chez les garçons que chez les filles plaide également en faveur d'une étiologie génétique, impliquant possiblement le chromosome X (Skuse et coll., 2005). En fait, plus d'une centaine d'anomalies génétiques (gènes ou régions génomiques) reliées aux TSA ont été répertoriées à ce jour. Or, on sait que ces gènes ou anomalies génétiques ont une pénétrance incomplète, mais contribuent à prédisposer un

individu à présenter un TSA. Ainsi, bien que les facteurs génétiques apparaissent comme la pierre angulaire de l'étiologie des TSA, les chercheurs sont maintenant confrontés à déterminer comment d'autres facteurs, notamment l'environnement pré et périnatal (Froehlich-Santino et coll., 2014), contribuent au développement du TSA chez les enfants à risque. Or, il paraît aujourd'hui clair que le TSA a une genèse polygénique et multifactorielle, de laquelle découle des anomalies comportementales et neurobiologiques (pour une revue de la littérature sur le sujet, se référer à Kim, YS et Leventhal, 2015).

1.2.2 Corrélats neuroanatomiques chez les personnes présentant un TSA

Le TSA est un trouble neurodéveloppemental, c'est-à-dire que le développement du système nerveux central présente des anomalies. Au cours des dernières années, la neurobiologie des TSA a suscité un grand engouement dans la communauté scientifique : des pages entières pourraient être consacrées à la seule énumération des anomalies retrouvées dans le système nerveux des personnes présentant un TSA. Au niveau de la microstructure, à la base même du système nerveux, on retrouve nombre d'anomalies neuronales et synaptiques, dont un fonctionnement atypique de l'acide ribonucléique (Darnell et coll., 2011), des processus de migration cellulaire, de différenciation et d'apoptose cellulaires anormaux (Wei et coll., 2014), résultant en une neuroarchitecture du tissu cérébral inhabituelle (Stoner et al., 2014) ; anomalies auxquelles s'ajoute un fonctionnement altéré des systèmes GABAergique (Takano, 2015), glutaminergique (Chen et coll., 2014) et sérotoninergiques (Jaiswal et coll., 2015) à la synapse. Il est aussi suggéré que les processus de réseautage neuronal se feraient de manière atypique, résultant d'une connectivité parfois moindre, principalement dans les régions cérébrales éloignées (Murias et coll., 2007; Belmonte et coll., 2004). Au niveau

macrostructurel, le cerveau des TSA présente plusieurs particularités, incluant un patron de croissance atypique caractérisé par une rapide expansion et une stagnation subséquente du développement cérébral (Courchesne et coll., 2011). Plusieurs études de neuroimagerie ont documenté les altérations neuromorphologiques présentes chez les personnes avec un TSA (Ecker et coll., 2015). Parmi les observations fréquemment rapportées, on note une réduction du volume du corps calleux et des principales voies de matière blanche (Rane et coll., 2015) de même qu'une augmentation importante de la matière grise affectant les lobes frontaux et temporaux (Kana et coll., 2015). Quant à la symptomatologie des TSA, il est intéressant de noter que le cerveau des personnes avec un TSA présente une trajectoire développementale atypique dans plusieurs aires cérébrales impliquées dans la cognition sociale, dont les cortex orbitofrontal et préfrontal, incluant le gyrus frontal inférieur, les sulcus et gyrus temporaux supérieurs, le pôle temporal, et l'insula (Hoeft et coll., 2011; Amaral et coll., 2008). De plus, l'amygdale, une structure centrale du système limbique et cruciale dans le traitement de stimuli émotionnels, est élargie comparativement aux individus en santé (Bellani et coll., 2013). Les régions principales du cerveau social sont présentées dans la Figure 1. Il apparaît donc que l'ensemble des composantes du réseau dédié à la cognition sociale au sein des TSA présente d'une façon ou d'une autre des différences morphologiques notables comparativement à l'individu neurotypique.

1.2.3. Le cerveau social des personnes présentant un TSA

Plusieurs des régions corticales, sous-corticales, et des fibres de matière blanche impliquées dans la cognition sociale présentent des anomalies chez les personnes avec un TSA. Dans la quasi-totalité des cas, ces anomalies morphologiques s'accompagnent de

différences fonctionnelles notables telles que mises en lumière par différentes tâches d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Ces altérations fonctionnelles se retrouvent notamment au sein de régions corticales dédiées aux processus sociaux de haut niveau comme le cortex préfrontal médian et le cortex orbitofrontal, et réfèrent directement au phénotype sociocognitif des TSA, alors que ceux-ci présentent des particularités au niveau de l'empathie, de l'imitation, de la compréhension et d'inférences des états mentaux d'autrui (Charman et coll., 1997). En fait, l'ensemble du réseau impliqué dans ces processus complexes apparaissent atypiques chez les personnes présentant un TSA, incluant le cortex prémoteur, le lobule pariétal inférieur, la jonction temporo-pariétale, l'insula antérieure, le pôle temporal, la partie postérieure du sulcus temporal supérieur et le gyrus temporal supérieur (Zaki and Ochsner, 2012).

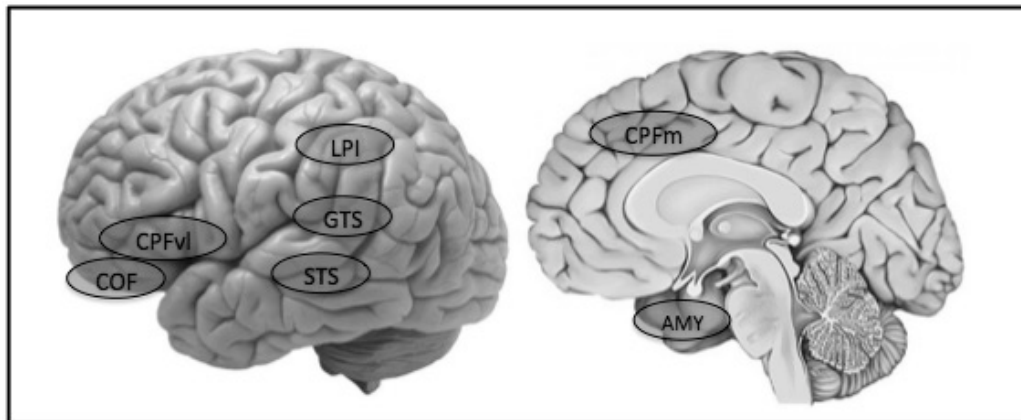


Figure 1. Représentation neuroanatomique du cerveau social

Fait intéressant, ces régions sont sollicitées tant par le ressenti émotionnel et l'autoréflexion, que lors de l'évaluation des émotions et pensées des autres (Frith, 2007). Ce chevauchement important dans les réseaux neuronaux impliqués dans ces deux processus

ont amené plusieurs chercheurs à postuler l'existence d'un système de simulation qui permettrait de comprendre l'autre au travers de son propre canevas cérébral, en se « mettant à la place » de l'autre (Gallese, 1996). Par-delà le simple chevauchement, cette hypothèse est soutenue par le fait que le niveau d'activité au sein de plusieurs de ces régions, dont le cortex préfrontal, prémoteur, le lobule pariétal inférieur et le sulcus temporal supérieur, est associé à la capacité de l'observateur à comprendre l'affect vécu par un individu cible (Zaki et coll., 2009, Mascaró et coll., 2013). Ainsi, plus ces régions présentent une forte activité, plus l'individu semble apte à comprendre l'autre. Il est donc possible que ces régions, dont bon nombre présentent des anomalies anatomiques et fonctionnelles chez les personnes avec un TSA, contribuent aux déficits sociocommunicationnels caractéristiques de ce trouble. Il a été proposé qu'une anomalie du « système neurones miroirs » puisse mener à des déficits sociocognitifs, système qui est documenté dans la section suivante du présent ouvrage.

1.3. Les neurones miroirs

Les neurones dits « miroirs » voient leur activité être modulée tant lors de l'exécution d'une action que lors de la perception de celle-ci. Ce type de cellules nerveuses a été découvert fortuitement il y a maintenant plus d'une vingtaine d'années, par enregistrement unicellulaire, dans la partie rostrale du cortex prémoteur ventral (F5) du singe macaque. Des chercheurs italiens, Di Pellegrino et collaborateurs (1992), ont enregistré une modulation électrique chez le même neurone lorsque le singe se saisissait d'une cacahuète et lorsque l'animal observait l'expérimentateur prendre la noix. Cette découverte a depuis donné lieu à une abondante littérature, tant scientifique que populaire, ainsi qu'à de nombreuses spéculations, notamment quant à leurs rôles et fonctions. La présence d'un tel système dans le

cerveau humain est maintenant bien établie grâce à quelques évidences directes et une abondante littérature procurant des évidences indirectes convergentes. Dans cette section, une brève recension des études chez le singe sera d'abord faite, suivie par un résumé des études réalisées chez l'humain. Finalement, les principales théories quant aux rôles et fonctions des neurones miroirs seront brièvement discutées.

1.3.1 Les neurones miroirs chez le singe

Suite à la découverte initiale des neurones miroirs dans la région F5 du singe, d'autres études d'enregistrement unicellulaire ont répertorié des NM dans le cortex prémoteur dorsal (F4), la portion rostrale du lobule pariétal inférieur (7b ; Fogassi et coll., 2005), le cortex primaire (F1) et plus récemment, dans l'aire ventrale et latérale intrapariétale du singe (Kilner et Lemon, 2013). Bien que la région la plus importante demeure le cortex prémoteur ventral (F5), seulement le tiers des cellules nerveuses de la région F5 rencontre les critères pour être qualifiés de « neurones miroirs », c'est-à-dire décharger tant à l'exécution qu'à l'observation d'action. Quant au patron de réponse observé, certains NM montrent une excitation cellulaire alors que d'autres s'inhibent. Par exemple, une étude montre que près de la moitié des NM enregistrés présente une facilitation classique lors de l'observation d'action alors que l'autre moitié montre plutôt une suppression comparativement au niveau de base (Kraskov et coll., 2009). Il est possible que cette suppression d'activité soit impliquée dans l'inhibition comportementale, alors que la perception d'action n'engendre habituellement pas d'action motrice explicite.

Les NM montrent une spécificité à l'égard de certains types d'actions précises. Par ailleurs, il existe une variabilité dans cette spécificité : certains neurones offrent une réponse unique à un type spécifique d'action, alors que d'autres ont une réponse plus globale, généralisant leur modulation à diverses actions. En effet, près de la moitié des NM répond de manière congruente à une action précise, comme celle de prendre un objet, sans par ailleurs avoir de spécificité pour le type de préhension, c'est-à-dire que les cellules réagissent peu importe si l'expérimentateur prend un objet avec sa main ou seulement du bout des doigts (di Pellegrino et coll., 1992). D'autre part, environ le tiers des NM serait hautement sélectif et ne réagirait qu'à une action particulière (Gallèse et coll., 1996), alors que les autres seraient modulés pour plus d'une action, prendre et maintenir un objet par exemple (Rizzolatti et coll., 1996). D'autres études montrent que les NM ne déchargent pas lors de la présentation d'une action exécutée à l'aide d'un outil, sauf lorsque les singes ont été fortement exposés à ceux-ci (Ferrari et coll., 2005, Rochat et coll., 2010), illustrant la malléabilité du SNM. En fait, le SNM est multimodal et ne répond pas seulement aux représentations visuelles d'actions, mais aussi à leurs représentations auditives (Kohler et coll., 2002). Kilner et Lemon (2013) ont d'ailleurs fait la recension de plusieurs études montrant que les NM sont sensibles à d'autres modes de représentation d'actions, qu'elles soient en partie cachées ou simplement suggérées (Keyser et coll., 2003; Caggiano et al, 2009). Le fait que les NM répondent de façon indifférenciée à plusieurs représentations d'action a mené les chercheurs à émettre l'hypothèse que ceux-ci pourraient incarner le concept d'acte moteur au niveau cérébral.

En résumé, les études chez le singe montrent l'existence de neurones qui réagissent à la manière d'un « miroir » : qui s'active à l'exécution d'un acte, et miroite l'activation à la

perception. Certains neurones seraient modulés par une représentation spécifique, d'autres par une représentation plus générale d'une action, voire multimodale ou même hypothétique (mentale). Cette modulation peut par ailleurs être exprimée sous forme d'une augmentation ou d'une diminution de la réponse neuronale.

1.3.2. Le système neurones miroirs chez l'humain

Plusieurs données suggèrent fortement que le cerveau humain est muni d'un « système de neurones miroirs (SNM) », sollicité tant par l'exécution d'actes moteurs que leur perception. Ce réseau serait notamment constitué du lobule pariétal inférieur et du gyrus frontal inférieur, et recevrait des afférences d'autres régions, notamment du sulcus temporal supérieur, une région impliquée dans la perception des mouvements biologiques.

Les données soutenant l'existence du SNM chez l'humain proviennent d'observations directes et indirectes de l'activité miroir de neurones. Les prochaines lignes résumeront ces données, acquises à l'aide des principales techniques d'investigation neurophysiologique utilisées chez l'humain : la stimulation magnétique transcrânienne (STM), l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et l'électroencéphalographie (EEG). Précisons qu'une documentation plus exhaustive de la technique EEG sera présentée compte tenu du rôle central qu'elle occupe dans le présent ouvrage.

1.3.2.1. Stimulation magnétique transcrânienne (SMT)

La SMT consiste en l'application d'un filament fait d'un fil de cuivre dans lequel circule un fort courant électrique. Les passages du courant électrique engendrent une variation du champ magnétique. Lorsque le filament est apposé sur le cuir chevelu, le champ magnétique traverse le crâne, sans être altéré, et induit une dépolarisation neuronale ciblée au niveau de la région corticale située directement sous le filament. L'avantage de la SMT est de permettre l'investigation du système moteur et de la voie corticospinale avec une excellente résolution temporelle et spatiale.

Dans l'étude du SNM, la SMT est typiquement utilisée avec l'électromyographie (EMG) pour mesurer des changements provoqués dans l'excitabilité de la voie corticospinale durant l'observation d'actions. Une stimulation du cortex primaire moteur (M1) engendre des potentiels d'action dans les nerfs efférents qui induisent une contraction musculaire dans le groupe de muscles ciblé. Cette contraction musculaire est quantifiée par électromyographie, ce qu'on appelle les potentiels évoqués moteurs (PÉM). L'amplitude et la latence des PÉM procurent ainsi une mesure objective de l'excitabilité de la voie corticospinale dans diverses situations, dont l'observation d'action, qui est généralement comparée à une mesure de base obtenue dans une condition contrôlée.

Les premières données suggérant l'existence d'un mécanisme « miroir » au sein du cerveau humain ont été répertoriées à l'aide de la SMT dans un contexte d'observation d'action. Fadiga et collaborateurs (1995) ont montré que l'amplitude des PÉM dans le groupe musculaire impliqué dans le mouvement de préhension était significativement plus importante lorsque les sujets observaient une action de préhension comparativement à l'observation

d'objets statiques ou de fluctuations lumineuses. De plus, ils ont démontré que cette facilitation motrice est également présente lors de l'observation de gestes abstraits du bras.

Depuis cette première démonstration, plus d'une centaine d'études ont étudié le SNM avec un protocole similaire, ce qui permet de présenter un portrait plus nuancé des caractéristiques du SNM humain. De cette littérature se dégage d'abord des évidences robustes quant au fait que l'activité motrice est modulée par l'observation d'action (Naish *et coll.*, 2014). En effet, plusieurs études montrent que l'observation passive de mouvements du bras, de la main ou des doigts, par exemple, résulte en une augmentation de l'amplitude des PÉM dans les muscles impliqués pour réaliser le mouvement observé (Aziz-Zadeh *et coll.*, 2002; Catmur *et coll.*, 2007; Fadiga *et coll.*, 1995; Gangitano *et coll.*, 2001; Strafella et Paus, 2000). La perception d'action dans la modalité auditive engendrerait également une facilitation motrice (Buccino *et coll.*, 2005).

D'autre part, bien que la majorité des études rapporte une facilitation motrice spécifique aux muscles impliqués dans l'acte observé (Cattaneo *et coll.* 2009, Fadiga *et coll.*, 1995, Urgesi *et coll.*, 2010), quelques études suggèrent également un recrutement non spécifique, alors que d'autres muscles que ceux impliqués dans l'action sont modulés, ou encore présentent une diminution de l'amplitude des PÉM. Ces résultats, en apparence contradictoires, sont néanmoins cohérents avec une réponse « miroir » (Naish *et coll.*, 2014). Basé sur une revue exhaustive de la littérature qui utilise un protocole SMT, Naish *et collègues* (2014) suggèrent que la spécificité de la réponse pourrait être liée au décours temporel; une vague de réponse initiale, précoce (vers 90 ms), engendrerait une facilitation motrice globale suivie d'une deuxième vague tardive (vers 200-350 ms) qui engendrerait une

réponse spécifique. Suite à la perception d'une action, la réponse précoce produirait une excitation musculaire générale, possiblement pour rendre l'ensemble des muscles disponibles à produire un mouvement subséquent, qui lui sera spécifique et adapté au contexte environnemental. La deuxième vague de réponse, tardive et ciblée, pourrait prendre une direction dichotomique, à savoir une modulation facilitatrice et/ou inhibitrice. Naish et collaborateurs (2014) proposent que la direction de la modulation résulte en un équilibre fragile entre la production d'une contraction musculaire et l'inhibition de celle-ci, empêchant possiblement l'entrave à l'action programmée, ou encore permettre d'éviter une imitation fortuite d'un geste perçu (échopraxie).

1.3.2.2. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) mesure l'activité du cerveau en détectant les changements associés au niveau d'oxygène dans le sang (signal BOLD : blood oxygenation level-dependent). Des comparaisons statistiques entre la réponse hémodynamique de diverses régions cérébrales durant une tâche expérimentale et contrôle permettent de produire une cartographie de l'activité cérébrale. Parmi les techniques non invasives, l'IRMf présente une excellente résolution spatiale ainsi qu'une bonne représentation du fonctionnement cérébral dans son ensemble. Cette technique a néanmoins une faible résolution temporelle, alors que les changements du flux sanguin ne se produisent qu'après plusieurs secondes suivant l'activité neuronale.

Depuis les études pionnières de Rizzolatti et Decety (Rizzolatti et al, 1996; Decety et al, 1997), de nombreuses données issues de la neuroimagerie montrent que des zones cérébrales de l'humain, homologues à celles dites miroirs chez le singe, sont activées lors de l'observation et de l'exécution de mouvements (Aziz-Zadeh et coll., 2004; Gazzola et al, 2006; Iacoboni et coll., 1999; Molnar-Szakacs et coll., 2005). Plus particulièrement, le cortex frontal inférieur et lobe pariétal supérieur s'activent tant par l'exécution que l'observation d'une même action (Iacoboni et al., 1999 ; Gazzola et Keysers, 2009).

Molenberghs et collaborateurs (2012) ont récemment réalisé une revue de la littérature des régions dites « miroirs » comprenant 125 études IRMf. Outre les régions fronto-pariétales, les résultats de l'ensemble des études révèlent une sollicitation spécifique du gyrus frontal inférieur gauche et droit, du cortex prémoteur ventral et du lobule pariétal inférieur. Puisque différentes tâches et stimuli ont été utilisés dans l'étude des mécanismes miroirs chez l'humain, les auteurs ont divisé les études en quatre catégories, selon le type de stimuli utilisé, afin de mieux comprendre les patrons d'activation. Les études n'employant que des stimuli visuomoteurs (n=76), montrent les patrons d'activation classique, à savoir le lobe pariétal inférieur, le lobe frontal postérieur inférieur et le cortex prémoteur ventral, en plus du cortex prémoteur dorsal, le lobe pariétal supérieur, la portion postérieure du gyrus temporal médian, et le cervelet. En plus des régions miroirs classiques, les études employant des stimuli audiomoteurs (N=12), montrent également une activation autour et dans le cortex primaire auditif. Les études employant des stimuli affectifs quant à elles (n=21) montrent une activation robuste de l'amygdale, de l'insula et du gyrus cingulaire. Enfin, les quelques études employant des stimuli somatosensoriels (n=4) suggèrent l'activation de la partie ventrale et de la partie

dorsale du gyrus postcentral, correspondant au cortex somatosensoriel primaire. Cette importante revue de la littérature confirme une remarquable stabilité dans les patrons d'activation en lien avec le SNM, et montre que les régions impliquées dépassent largement les zones motrices initialement répertoriées.

1.3.2.3. L'enregistrement intracrânien

L'enregistrement unicellulaire intracrânien (ECI) utilise des microélectrodes apposées directement sur la surface du cortex ou en profondeur dans le tissu cérébral, suite à une craniotomie. Due à la nature invasive et risquée de cette intervention, elle est généralement limitée aux cadres cliniques chez l'humain, plus particulièrement chez des individus présentant une épilepsie réfractaire. En effet, lorsque l'EEG de surface montre peu de résultats concluants, c'est souvent vers cette méthode que les neurochirurgiens se tournent pour repérer le foyer épileptogénique. L'ECI est actuellement la seule technique qui permette un enregistrement électrophysiologique d'un seul neurone à la fois.

La seule étude procurant des évidences directes soutenant l'hypothèse de l'existence de NM chez l'humain a été réalisée par Mukamel et collaborateurs (2010). Ils ont effectué l'enregistrement extracellulaire chez 21 patients épileptiques alors qu'ils observaient et exécutaient des gestes faciaux et de préhension. Dans toutes les régions examinées, lesquelles couvraient une vaste surface, une majorité de neurones répondait soit à l'exécution ou à l'observation, mais ce n'est qu'une minorité de neurones qui répondait aux deux conditions, correspondant à la définition classique des neurones miroirs. Ces derniers ont été répertoriés dans le lobe frontal médian, le lobe temporal médian (plus spécifiquement dans l'hippocampe), le gyrus parahippocampique, ainsi que dans le cortex entorhinal. Une réponse

de facilitation a été trouvée dans près de la moitié des neurones de type « miroirs », alors qu'une inhibition était présente dans environ 30% des cas, tandis 20% des cellules présentait une réponse dichotomique, à savoir une facilitation dans une condition et une inhibition dans l'autre. Cette étude revêt une grande importance puisqu'elle montre hors de tout doute que le cerveau humain est doté de neurones qui s'activent tant durant l'exécution que durant l'observation d'une action motrice, et confirme les résultats obtenus chez le singe.

1.3.2.4. L'électroencéphalographie

L'une des techniques les plus répandues pour étudier et quantifier l'activité cérébrale est l'électroencéphalographie (EEG) au cuir chevelu. On sait depuis plusieurs années que les cellules du cerveau produisent une activité électrique (Swartz et coll., 1998). Cette activité fut notamment mise en lumière par Pravdich-Neminsky (1912), qui fut le premier à associer une modulation de l'activité électrique du cerveau à un stimulus externe. La technique développée par ce dernier, maintenant connue sous le nom de potentiel électroencéphalographique évoqué (PÉÉ), consiste en la présentation répétée de stimuli pour ensuite moyenner l'activité électrique cérébrale associée au stimulus en question. Ce processus permet d'éliminer l'activité endogène de base du cerveau et de ne conserver que celle spécifique au stimulus présenté, qui prend alors la forme d'une onde, de laquelle on peut analyser l'amplitude, la répartition spatiale et le décours temporel (Luck, 2005). Malgré sa faible résolution spatiale, l'EEG est une excellente technique pour mesurer la chronométrie des réponses corticales.

Le rythme alpha (8-13Hz)

Une technique alternative aux PÉÉ consiste à décomposer le signal EEG en bandes de fréquences. Berger et Gastaut, pionniers de l'EEG chez l'humain, avaient déjà remarqué que l'activité motrice et cognitive engendrait la modulation de certaines oscillations présentes dans le tracé EEG. Or, malgré ces observations précoces, l'étude du spectre fréquentiel de l'EEG dans la neuropsychologie est restée relativement marginale jusqu'aux années 60, notamment en raison de l'importante puissance de calcul que requérait ce type d'analyse. La démocratisation des ordinateurs, combinée avec des nouvelles techniques d'analyse mathématique (Cooley et Tukey, 1965), ont contribué à l'essor de cette technique d'analyse, de sorte que les analyses temps fréquences, dont fait partie la « transformation rapide de Fourier », font maintenant partie des outils d'analyse communément utilisés en EEG. Cette technique permet de décomposer le signal continu de l'EEG en différentes bandes de fréquences qui se superposent pour constituer le signal : delta (<4hz), thêta (4-7Hz), alpha (8-13Hz), bêta (14-30Hz), et gamma (>30Hz). La modulation de ces bandes de fréquences peut servir d'indicateur quant à l'activité de populations neuronales lors de différentes tâches cognitives et états mentaux.

On sait aujourd'hui que la bande alpha, correspondant à des fréquences entre 8-13Hz, aussi connu sous l'appellation de « rythme mu », peut servir de marqueur de l'activité du système moteur. Le rythme mu est d'amplitude maximale au niveau des régions centrales, correspondant approximativement aux régions sensorimotrices. L'exécution d'un acte moteur ou la stimulation somatosensorielle diminue la puissance de cette bande spectrale (désynchronisation), indiquant le recrutement cortical des régions sensorimotrices par ces

expériences (Pineda, 2005). Cette interprétation de la diminution de la bande alpha comme étant un indicateur de recrutement cortical est corroborée par des études combinées d'IRMf et d'EEG, montrant une corrélation inverse entre la bande alpha et le signal BOLD dans les régions sensorimotrices lors d'actes moteurs (Ritter et coll., 2009).

En raison de sa sensibilité aux processus moteurs et somatosensoriels, le rythme mu a retenu l'attention des chercheurs dans le but d'investiguer le SNM chez l'humain. Muthukumaraswamy et collaborateurs (2004a,b) ont été les premiers à démontrer que cette bande de fréquence était modulée non seulement lors de l'exécution d'action, mais également lors de la simple observation d'actes moteurs effectués par autrui. Ces observations ont ensuite été répliquées à maintes reprises (Kessler et al., 2006 ; Lepage et Theoret, 2006). La désynchronisation serait par ailleurs plus importante lorsque les mouvements sont orientés vers un but (Muthukumaraswamy et coll., 2004a,b) ou lorsqu'ils sont effectués en fonction d'une cible (Babiloni et al, 1999 ; Kessler et coll., 2006 ; Pfurtscheller et al, 1997). Au-delà d'une simple correspondance visuomotrice entre la perception et l'exécution, le rythme mu chez l'humain est également modulé par la perception d'action dans d'autres modalités. Notamment, des stimuli auditifs reliés à l'action (Lepage et coll., 2010), la communication orale et l'ingestion (Muthukumaraswamy et coll., 2006), l'expression d'émotions faciales (Moore et coll., 2012) et de mouvements biologiques représentés par des points lumineux (Marshall et Shipley, 2009 ; Ulloa et Pineda, 2007) ont tous été associés à une désynchronisation du rythme mu. De plus, le rythme mu, tout comme le SNM, semble sensible au niveau d'expertise motrice, alors que plus l'observateur est familier avec un mouvement, plus la désynchronisation est importante (Orgs et coll., 2008). Enfin, la correspondance entre

le rythme mu et le SNM est supportée par le fait que le patron spatial de la modulation correspond approximativement à l'organisation des principales régions du SNM (Arnstein et al., 2011 ; Keyzers et Gazzola, 2009).

1.3.3. Évidences du SNM chez l'enfant :

La SMT et l'IRMf sont peu utilisées chez les jeunes enfants, parce que celles-ci nécessitent une coopération importante des sujets, la compréhension de consignes ainsi que de bonnes capacités d'autorégulation des comportements moteurs. Par ailleurs, quelques études en IRMf réalisées chez l'enfant plus âgé montrent des résultats similaires à ceux obtenus chez l'adulte, alors que les régions miroirs s'activent à la perception d'action (Dapretto et coll., 2006). L'utilisation de l'EEG, et plus spécifiquement de l'analyse du rythme mu, demeure cependant la technique la plus utilisée pour évaluer le fonctionnement du SNM chez les jeunes enfants ou même les nouveau-nés.

En effet, des études EEG montrent que le rythme mu est présent chez les bébés de moins d'un an et que l'exécution d'actions entraîne sa désynchronisation, comme chez l'adulte (Marshall et al, 2002; Stroganova et coll., 1999). Par ailleurs, comparativement à l'adulte et aux enfants plus âgés, le spectre fréquentiel modulé est plus bas chez les petits, et ce de manière cohérente avec l'ensemble des autres rythmes (Marshall et al, 2002, Berchicci et coll. 2011). Quant aux mécanismes miroirs, plusieurs études montrent que l'exécution et l'observation de stimuli d'action engendrent une suppression de la bande alpha chez les

enfants d'âge scolaire (Lepage et Théoret, 2006; Marshall et Meltzoff, 2011 ; Nystrom et al, 2011 ; Southgate et al, 2010 ; Fecteau et coll. 2004 ; Cochin et coll., 2015 ; Lepage et coll., 2010 ; Shimada et Hiraki, 2006). La première étude du SNM chez l'enfant est celle de Fecteau et collaborateurs (2004), qui ont utilisé l'EEG intracrânien afin d'explorer la présence d'un mécanisme miroir chez un jeune enfant de 36 mois. Comparativement à la condition de repos, ils ont observé une diminution de la bande alpha dans les régions sensorimotrices, et ce tant à l'exécution qu'à l'observation de mouvements de la main. Similairement, chez une jeune patiente épileptique de 12 ans, Lepage et collaborateurs ont montré que le cortex moteur était recruté lors de la présentation de sons d'action (Lepage et coll., 2010), en accord avec une organisation somatotopique du cortex: le cortex moteur de la région de la main était recruté de façon spécifique lors de l'audition de sons sollicitant la main (ex. claquement de doigts) mais non lorsque le son correspondait à un autre membre (ex. la bouche). Des études subséquentes chez le nourrisson ont montré que l'amplitude de la désynchronisation durant l'observation d'actions serait influencée par le développement moteur. La désynchronisation serait entre autres plus diffuse que chez l'adulte (Marshall et Meltzoff, 2011 ; Nystrom et al, 2011). Autre différence, Southgate et collègues (2010) ont observé que l'activité miroir quantifiée par EEG chez des bébés de 9 mois était sélective à des actions orientées vers un but et non à des mouvements intransitifs de la main. Bien que l'origine précise du SNM et de sa maturation restent à éclaircir, certains auteurs ont émis l'hypothèse que les NM auraient acquis leur propriété « miroir » par apprentissage associé (Heyes et coll. (2010); Catmur et coll., 2007). Ils ont ainsi proposé que les connexions synaptiques entre les neurones moteurs et sensoriels soient renforcées par la cooccurrence entre une action exécutée et perçue, les poussant ultimement à répondre tant à l'exécution qu'à la perception d'une représentation d'action et de

leur but. Quoiqu'il en soit, l'ensemble des résultats chez l'enfant suggère que les bases du SNM sont en place bien avant la fin de la maturation corticale, mais que certains changements prennent néanmoins place durant les premiers stades du développement.

1.3.4. Le SNM chez l'humain: de l'action à la cognition sociale

Depuis leur découverte chez le singe, une multitude d'hypothèses théoriques a vu le jour quant aux possibles rôles et fonctions des neurones miroirs. Bien que leurs fonctions restent spéculatives, nombre de chercheurs ont proposé qu'ils contribuent à la cognition sociale. La compréhension des actions et des intentions d'autrui, l'imitation, l'empathie et la théorie de l'esprit, par exemple, seraient en partie possibles grâce à notre capacité de simuler au niveau cellulaire l'action perçue. En effet, une des hypothèses les plus importantes dans la littérature actuelle conçoit le rôle du SNM comme étant un mécanisme de compréhension d'action, un simulateur d'action pseudo-inné et automatique qui « code » pour une représentation motrice globale (Di Pellegrino et coll. 1992; Gallèse et coll., 1996; Rizzolatti et Craighero, 2004; pour une revue extensive, voir Gallèse et coll., 2011 et Hickok 2009, 2014). Le SNM reflèterait des représentations d'action partagées chez les hominidés et contribuerait à simuler l'activité motrice ou mentale d'autrui à l'aide des représentations disponibles dans le cerveau de l'observateur. Cette hypothèse, quoique disputée, est soutenue par des données expérimentales, notamment par le fait que les personnes qui se montrent plus empathiques présentent également une activation plus importante du SNM (Preston et de Waal, 2002; Decety et Jackson, 2004; Gallese, 2001). D'autre part, quelques études montrent que la simple observation d'émotions, telles que la douleur et le dégoût, engendre une activité cérébrale

hautement similaire à celle engendrée par l'expérience directe de la même émotion (Carr L., et coll., 2003; Wicker B., et coll., 2003; Saarela MV, et coll., 2007).

Les fonctions présumées du SNM se rapprochant du concept d'imitation, Williams et collaborateurs (2001), tout comme plusieurs auteurs (Gallese, 2011; Iacoboni et al., 1999; Wohlschlager & Bekkering, 2002; Rizzolatti and Craighero, 2004), ont suggéré que celui-ci joue un rôle essentiel dans l'élaboration des capacités imitatives. Cette hypothèse est supportée, d'une part, par plusieurs études d'IRMf montrant une activité significative des régions cérébrales associées au SNM lors de tâches impliquant l'imitation (Heiser et coll., 2003; Iacoboni et coll., 1999; Leslie et coll., 2004), d'autre part par les études démontrant qu'une lésion dans l'aire de Broca, une région importante du SNM, entraîne des déficits d'imitation (Saygin et coll. 2004) et, enfin, par une étude utilisant la SMT répétitive, perturbant les régions miroirs et montrant une diminution des capacités imitatives (Heiser et coll., 2003). Comme la présence de capacités imitatives chez les nouveau-nés est suggérée par de nombreuses évidences empiriques (Meltzoff et Moore, 1977, 1983, 1989, 1992, 1997) et que la capacité de reconnaissance du mouvement biologique est également bien documentée chez le nourrisson (Hirai et Hiraki, 2005; Pavlova et al., 2001), quelques auteurs ont suggéré que le SNM pourrait sous-tendre ces capacités dès la naissance.

1.3.5. Le système neurones miroirs chez les personnes présentant un TSA

Plusieurs chercheurs ont proposé que les difficultés sociales des personnes autistes puissent s'expliquer par un dysfonctionnement du SNM (Ramachandran et coll., 2006;

Oberman et coll., 2005 et Dapretto et coll., 2006). Cette idée, en lien avec les observations cliniques et expérimentales d'anomalies sur le plan social, est néanmoins controversée et suscite de vifs débats. Plusieurs auteurs réfutent ouvertement l'hypothèse des neurones miroirs en lien avec le TSA (Enticott et coll., 2013; Fan et coll., 2010; Dinstein et coll., 2010; Hickok, 2014; Gallese et coll., 2011). Les prochaines sections résumeront les évidences en faveur et en défaveur d'une défaillance du SNM chez les personnes autistes, puis discuteront des limitations du contexte expérimental visant à établir un lien entre ces deux concepts.

1.3.5.1. Évidences et théories en faveur d'une défaillance du SNM qui sous-tendent certains déficits chez les personnes TSA

En plus des symptômes qui composent le tableau clinique menant au diagnostic de l'autisme, tel qu'une pauvre réciprocité sociocommunicationnelle, la recherche sur les processus cognitifs impliqués dans le traitement des informations sociales ont montré des atteintes beaucoup plus vastes du domaine social. Par exemple, des particularités attentionnelles sociales et de l'exploration visuelle des visages (« face processing ») et même de scènes sociales chez les personnes autistes ont été relevées (Neuhaus et al, 2015; Amso et coll., 2015; Falck-Ytter et coll., 2013). Leur interprétation des expressions faciales émotionnelles (Williams et coll. 2013; Faja et coll., 2010), du langage non verbal (Mastrogiuseppe et coll., 2015), de l'humour (Samson et Hegenloh, 2010) et des expressions verbales abstraites (Mashal et Kasirer, 2012) ainsi que les capacités d'empathie (Schwenck et coll. 2012) se sont également montrés significativement plus faibles que les groupes contrôles. Enfin, plusieurs études ont montré des habiletés imitatives atypiques au sein de cette population (Rogers et William, 2006; Williams et coll. 2006; Dawson et Bernier, 2007;

Hamilton, 2015). Sur la base de nombreuses observations et résultats atypiques dans la sphère sociale, différents modèles théoriques ont été proposés afin d'expliquer l'ensemble d'anomalies sociales chez la personne autiste. La théorie de l'esprit (Theory of mind, TOM), proposée par Baron-Cohen (Karmiloff et coll., 1995), est l'une des plus connues en ce sens. Elle est basée sur la prémisse que l'esprit humain serait universellement doté d'une capacité d'inférer un état mental, tel qu'une croyance, un désir et/ou émotion, de soi-même aux autres, dans le but de comprendre et prédire les comportements sociaux d'autrui. Selon cette théorie, les personnes TSA n'arriveraient pas à «lire» les représentations mentales d'autrui («mindblindness»), ce qui engendrait des déficits sociaux. Or, depuis leur découverte chez le singe, les chercheurs ont rapidement fait un lien entre les déficits sociaux des personnes TSA et les fonctions présumées des neurones miroirs, apportant un encrage neuronal des fonctions imitatives jusqu'à la théorie de l'esprit. Alors que certains proposent une implication du SNM dans les anomalies sociales, d'autres proposent carrément qu'une dysfonction du mécanisme «miroir» soit à l'origine même du trouble (Williams et al., 2001; Ramachandran and Oberman, 2006).

L'hypothèse selon laquelle les personnes TSA présenteraient une dysfonction du SNM a reçu plusieurs appuis empiriques au cours des dernières années. Nishitani et collaborateurs (2004) ont été les premiers à montrer la présence d'une dysfonction du SNM chez des adultes présentant un TSA, alors que des anomalies de l'activation corticale durant l'imitation de positions orofaciales en magnétoencéphalographie ont été répertoriées. Utilisant un protocole STM, Théoret et collaborateurs (2005) ont rapporté une plus faible facilitation motrice chez les adultes TSA, comparativement aux sujets contrôles, suite à l'observation de mouvement de

la main. Chez l'enfant autiste de haut niveau, Oberman et collaborateurs (2005) ont été les premiers à démontrer des atypies du rythme mu dans l'observation d'actions. Dapretto et collaborateurs (2006) ont quant à eux réalisé une étude en IRMf, également chez des enfants d'âge scolaire TSA, montrant que les déficits sociaux étaient inversement corrélés avec l'activité de certaines régions associées au SNM. Depuis ces premières études, plusieurs autres évidences, tant structurelles que fonctionnelles, sont venues renforcer l'hypothèse d'une anomalie du SNM dans le TSA (Bernier et coll., 2007; Hadjikhani et coll., 2006; Oberman et coll., 2008; Williams et coll., 2006; Lauvin et coll., 2012; Mori et coll., 2015; Perkins et coll., 2015; Fishman et coll., 2014).

1.3.5.2. Évidences et théories en défaveur d'une défaillance du SNM sous-tendant certains déficits chez les personnes autistes

D'abord, certains auteurs critiquent l'interprétation des résultats aux expériences mettant l'accent sur les habiletés imitatives, la détection d'émotions et plusieurs autres tâches sociales (Hickok, 2014). Bien qu'il y ait maintes évidences soutenant l'hypothèse que les personnes TSA ont des rendements atypiques aux tâches requérant des habiletés de ce type, ceci n'impliquerait pas nécessairement que celles-ci soient fondamentalement altérées (Leighton et coll., 2008; Schunke et coll. 2015). Par exemple, un manque d'intérêt et de motivation ou encore un surcroît d'attention, d'intérêt ou de motivation pour des variables non ciblées, une pauvre compréhension de la tâche, un manque d'exposition comparativement aux sujets contrôle ou encore, des fonctions cognitives, attentionnelles et visuelles atypiques pourraient expliquer une partie des résultats cités précédemment. En d'autres termes, le fait que des individus TSA réussissent moins bien ce type de tâches n'impliquerait pas

nécessairement un déficit spécifique des habiletés les sous-tendant, mais plutôt que les tâches ne permettent pas de cibler ces habiletés directement. Cet argument pourrait d'ailleurs permettre un éclairage plus nuancé de la littérature existante, laquelle démontre que les personnes autistes réagissent lorsqu'elles sont imitées par autrui (Dawson et coll., 1990, Escalona et coll., 2002) et qu'elles sont en fait capables d'imiter autrui (Hamilton et coll., 2007 McAleer et coll., 2012; Sowden et coll., 2015; Pokorny et coll., 2015). De plus, d'autres études rapportent des comportements de compréhension d'intention d'actions chez les individus avec TSA (Aldridge et coll., 2000; Stone et coll., 2000; Carpenter et coll., 2001; Hamilton et coll., 2007; McAleer et coll., 2012 ; Russell et Hill, 2001) et une capacité à apparier adéquatement des photos de positions de mains à des actions ciblées (Hamilton et coll., 2007). Quelques études montrent aussi qu'à la suite d'une période d'apprentissage ou d'exposition intensive, les personnes autistes auraient de meilleurs rendements à plusieurs tâches sociales et ne présenteraient pas de différences dans l'activation des régions dites miroirs (Dawson et coll., 2012; Vivanti et Rogers, 2014).

Plusieurs études ont rapporté une absence de déficit dans la réponse du SNM des personnes TSA lors de l'observation et l'imitation d'actions (Avikainen et coll., 1999; Raymaekers et coll., 2009; Dinstein I., 2010; Enticott, 2013). De plus, Gernsbacher (Gallese et coll., 2011) souligne qu'aucune étude n'a réussi à répliquer fidèlement les résultats de Dapretto et collaborateurs (2006), ni ceux d'Oberman et collaborateurs (2005), et ce malgré plusieurs tentatives (Williams et coll., 2006; Martineau et coll., 2010; Bernier et coll., 2007; Fan et coll., 2010; Oberman et coll., 2008; Raymaekers et coll., 2009). Pris dans leur ensemble, les résultats aux diverses études essayant d'établir un lien entre le SNM et le TSA ne semblent pas permettre une conclusion définitive.

1.3.6. Limitations des cadres expérimentaux pour l'étude du SNM chez la personne avec un TSA

La course vers l'identification de marqueurs neurobiologiques sensibles et fiables du TSA est un enjeu majeur. La détection précoce pourrait permettre l'accès à une prise en charge rapide, et donc possiblement plus efficace. D'autre part, une compréhension plus nuancée et approfondie des mécanismes engendrant différents tableaux cliniques revêt une grande importance, entre autres pour mieux cibler les traitements potentiels. Bien qu'elle semble être une piste intéressante à explorer, l'hypothèse voulant que les limites sociocommunicatives dans le TSA soient sous-tendues par une dysfonction des régions miroirs est très controversée, tel que vu précédemment. Plusieurs critiques concernent d'ailleurs les limites méthodologiques présentes dans les différents devis expérimentaux.

D'abord, comme le TSA est un trouble d'origine neurodéveloppementale, la connaissance approfondie des processus neuroanatomiques et neurofonctionnelle semble essentielle pour comprendre les mécanismes dynamiques présents tout au long du développement. Étonnement, aucune étude de ce type n'a à ce jour porté sur le fonctionnement du SNM chez des enfants d'âge préscolaire. Ceci peut être attribué au fait que les principales méthodes de neuroimagerie nécessitent une bonne capacité d'autorégulation, de collaboration, d'attention et de compréhension des consignes qui dépassent les capacités des jeunes enfants.

D'autre part, il est maintenant reconnu que le TSA est un phénotype clinique qui regroupe plusieurs troubles d'étiologies diverses. Il apparaît donc essentiel d'étudier plus attentivement cette diversité afin d'en faciliter la détection. Présentement, la plupart des études portent sur des sujets adultes, adolescents ou enfants d'âge scolaire qui présentent des symptômes autistiques légers et sans déficience intellectuelle. Pour des raisons évidentes de conciliation, de sécurité et de bien-être, ce choix se base sur la prémisse que toutes les personnes autistes partagent des caractéristiques communes, et que l'on peut donc inférer les résultats provenant d'un groupe de sujets à l'ensemble du spectre. Or, il est possible que bien qu'ils partagent les mêmes symptômes centraux, les individus avec TSA aient des particularités spécifiques, tant au plan comportemental, neurocognitif que génétique, ce qui pourrait potentiellement biaiser les résultats. Par exemple, les sujets hypersensibles à certains stimuli sensoriels, ayant de très forts intérêts/comportements restreints et stéréotypés ou rituels stricts entravant sévèrement leur fonctionnement, présentant des troubles du comportement ou présentant des comportements d'automutilation, ou encore ayant de fortes réactions à la nouveauté ou aux étrangers, sont fort probablement sous représentés dans les études constituant la littérature actuelle portant sur le lien SNM-TSA, mais aussi d'autres problématiques entourant le TSA. Concrètement, dans une étude typique, les participants doivent s'adapter rapidement à un nouvel environnement, comprendre les consignes, répondre à des questions, bouger minimalement dans une position prescrite, diriger et maintenir une attention soutenue et tolérer des stimulations sensorielles. Chacun de ces exemples peut représenter un défi insurmontable pour plusieurs personnes présentant un TSA, encore plus chez les tout-petits.

Enfin, les protocoles utilisés requièrent fréquemment des habiletés de base pour lesquels les participants autistes ont d'emblée des lacunes, telles que la compréhension implicite, la compréhension et rétention de consignes verbales, l'établissement et le maintien de l'attention sur des stimuli sociaux, tel que mentionné précédemment. Il est donc possible que certaines difficultés inhérentes à l'autisme entravent la réponse ciblée, alors qu'en d'autres circonstances, celle-ci pourrait être présente, tel que démontré au niveau capacités imitatives (voir section précédente).

Or, nous pouvons nous questionner quant à la méthode la plus efficace et la moins invasive permettant d'investiguer, en outre, le SNM chez les TSA de tous âges et de tous niveaux de fonctionnement. L'approche privilégiée dans le présent projet de recherche est la «mismatch negativity» (MMN), une méthode non invasive ne sollicitant pas l'attention et ne demandant pas de coopération, ni de compréhension de consignes.

1.3.7. Investigation du SNM chez les enfants TSA par la MMN : une approche novatrice

Hauk et coll. (2006) ont montré qu'en utilisant une technique de MMN avec deux sons naturels, un claquement de doigts et de langue, et leurs sons contrôles respectifs partageant des caractéristiques physiques communes, il est possible d'obtenir une mesure de ce qui semble être le système neurones miroirs. En effet, une plus grande amplitude de la MMN a été retrouvée pour les sons déviants naturels, comparativement aux sons contrôles. De plus, il a été possible de localiser l'origine de l'activation des sons naturels d'une façon somatotopique.

La MMN est une composante EEG associée à la détection automatique d'un changement sensoriel inattendu qui survient lorsqu'un stimulus divergent est inséré parmi une séquence de stimuli répétitifs, un protocole de stimulation connu sous le nom de « oddball » (Näätänen et coll., 1979). Bien qu'elle puisse être évoquée dans plusieurs modalités sensorielles, la MMN est surtout utilisée dans la sphère auditive. Ainsi, dans un protocole « oddball classique », un stimulus divergent est introduit parmi une séquence de sons répétitifs, dits « standards » (**Figure 2A**). En soustrayant le PÉÉ associé au stimulus déviant de celui induit par le stimulus standard, on obtient une déflexion négative (**Figure 2c**) d'ampleur maximale aux sites fronto-centaux (Cz et FCz du système international EEG 10-20) et dont la latence peut varier entre 100-300ms, en fonction des paramètres de stimulation utilisés (Näätänen et coll., 2004). Une variante du protocole classique récemment proposée par Näätänen et collaborateurs (2004) permet d'investiguer plusieurs stimuli déviants à l'intérieur du même cadre de stimulation (**Figure 2B**). Ce protocole, dit « multidéviants », présente plusieurs avantages sur le protocole classique, notamment en étant plus sensible, plus flexible et considérablement plus bref.

Pour obtenir une MMN, l'activité cérébrale électrique engendrée par les sons rares est soustraite de celle engendrée par le son régulier grâce à un logiciel d'analyse. Par la suite, grâce à ce même logiciel, une détection de pics (« peaks ») est effectuée et il est possible d'obtenir les informations de latence (millisecondes) et d'amplitude (en voltage) pour chaque condition. Ces informations sont ensuite extraites et transposées dans des logiciels statistiques.

Le nouveau protocole proposé par Hauk et ses collaborateurs (2006) est une légère variante du protocole de Mismatch Negativity (MMN), « l'identity-MMN » (iMMN). Il s'agit d'une technique qui ajoute un bloc de stimulation auditif à la fin du bloc « oddball », répétant chaque son rare consécutivement en bloc. La réponse cérébrale de chaque son rare élicitée dans le bloc « oddball » est ensuite soustraite de la réponse cérébrale engendrée par le même son du bloc « répétition ». Cette technique, très peu documentée dans la littérature, est utilisée essentiellement pour contrôler de possibles effets acoustiques (Hauk et coll., 2006).

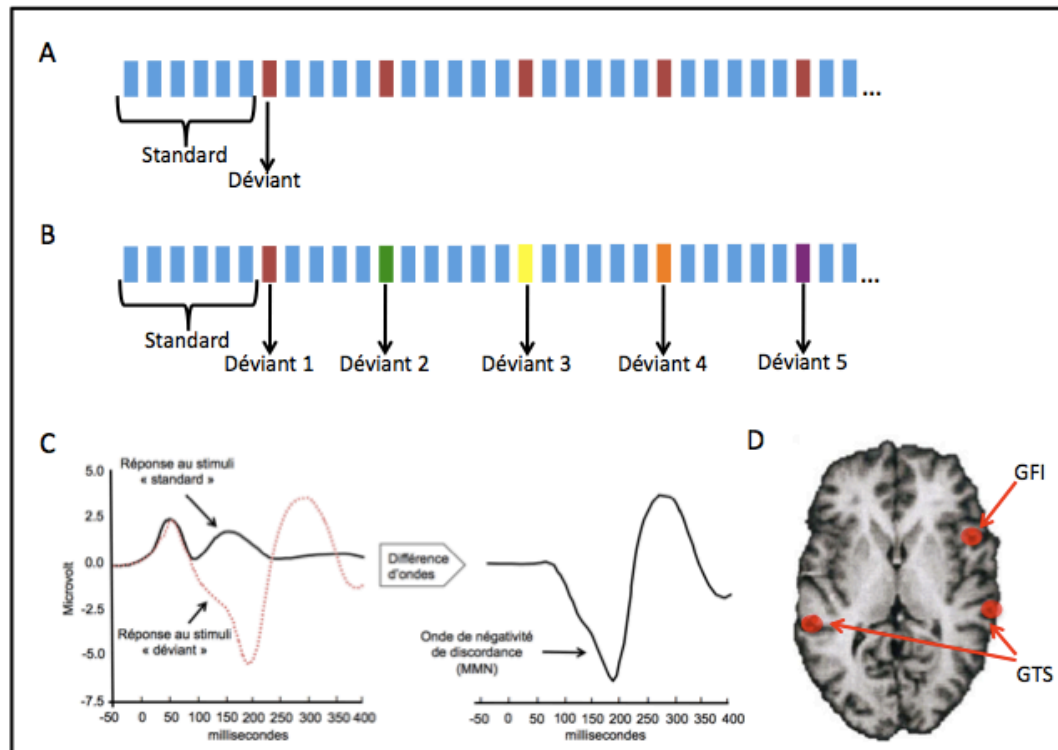
La théorie principale expliquant l'origine de la MMN stipule qu'elle résulte d'un processus automatique qui ne nécessite pas l'attention du sujet et qui émane de la différence évoquée par le stimulus déviant d'avec la trace mnésique laissée par le stimulus standard (Naataneen et Alho, 1995). En effet, la MMN semble peu influencée par l'attention portée aux stimuli par le sujet; elle peut être induite pendant le sommeil (Ibanez et coll. 2009) ou encore chez des nouveau-nés (Beauchemin et coll., 2006). En fait, la MMN semble être optimale lorsque le sujet ne prête pas attention aux stimuli présentés (Naataneen et coll., 2000).

Bien que la neurophysiologie exacte de la MMN demeure méconnue, sa production semble liée au fonctionnement des récepteurs glutaminergiques de type *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) (Javitt, 2000). Comme le suggère l'inversion de polarité au niveau des mastoïdes, les générateurs principaux de la MMN sont situés bilatéralement au gyrus temporal supérieur, chevauchant à la fois le cortex auditif primaire et secondaire (Rosburg et coll., 2005). Un

générateur central est aussi parfois rapporté, habituellement au niveau du gyrus frontal inférieur, quoique sa contribution à la MMN soit significativement moindre (Garrido et coll., 2009; Rosburg et coll., 2005) (**Figure 2D**). Le rôle exact de ce générateur frontal est inconnu, mais il pourrait être indicatif d'un mécanisme de réorientation attentionnel automatique et involontaire (Escera et coll., 2014), ou encore représentatif d'un mécanisme d'amplification de détection de la nouveauté (Orpitz et coll., 2002).

La MMN est très bien documentée, tant par la variété des stimuli utilisés que par les diverses populations étudiées. Des anomalies quant à la détection de changements de l'intensité, de la localisation et de la tonalité ont été notées au sein de troubles polygéniques complexes et hétérogènes, dont la dyslexie et la schizophrénie (Salisbury et coll., 2002), ouvrant ainsi la porte vers l'identification d'un endophénotype pour ces maladies. Étant donné que la découverte d'un marqueur peu coûteux, rapide et fiable qui tient compte des difficultés méthodologiques liées à l'évaluation d'une population très jeune et atypique est un objectif crucial pour l'étude du SNM chez le TSA, la MMN apparait comme une technique prometteuse. En effet, cette approche ne nécessite pas l'attention, la coopération, ni la compréhension de consignes de la part du sujet.

Figure 2. Illustration du *oddball* classique (A), du *oddball* multidéviant (B), de la MMN (C) et des sources du signal (D)



1.4. Objectifs expérimentaux et hypothèses

1.4.1. Article 2: Étude du SNM à l'aide de l'EEG: une comparaison entre la MMN et le rythme mu.

Étant donné la rareté des études EEG portant sur le traitement des représentations auditives d'actes moteurs, le deuxième volet de cette thèse vise à répondre à certains aspects méthodologiques concernant l'utilisation de la technique MMN dans l'investigation du

traitement de sons d'action. Notamment, ce travail vise premièrement à clarifier la pertinence d'utiliser la iMMN (calculée à partir du PÉC évoqué par le même stimulus présenté de façon répétée) comparativement à la technique classique de MMN (calculée à partir du PÉC associé aux stimuli standards). Le deuxième élément d'intérêt est d'établir la validité de convergence de la MMN avec une mesure largement répandue du SNM dans la modalité visuelle, le rythme mu. Cette étude a été menée chez un groupe d'adultes prenant part aux deux protocoles, MMN et rythme mu. À partir des études existantes et de la théorie concernant la MMN, nous proposons les hypothèses suivantes :

- 1) La technique de MMN classique sera supérieure à celle dite d'identité, permettant d'obtenir les mêmes informations dans un temps de présentation moindre.
- 2) Les mesures obtenues par MMN lors de la présentation de stimuli auditifs d'actions, notamment l'amplitude, seront corrélées avec la modulation du rythme mu lors de l'observation d'actes moteurs.

1.4.2. Article 2: La MMN de sons d'action: étude chez l'enfant présentant un trouble du spectre de l'autisme et neurotypique

Le premier volet de cette thèse vise à caractériser le traitement des représentations auditives d'actes moteurs chez des enfants présentant un TSA. Pour ce faire, la technique de MMN multidéviants avec des sons d'action est utilisée chez des enfants présentant un TSA et chez des enfants neurotypiques. Considérant les études sur le SNM réalisées dans la modalité visuelle dans cette population, nous proposons les hypothèses suivantes :

- 1) Pour les stimuli associés aux actes moteurs, les enfants présentant un TSA auront une MMN de moindre amplitude et une latence plus longue que les participants neurotypiques.

- 2) L'amplitude et la latence de la MMN induites par les sons d'action seront corrélées avec les mesures neuropsychologiques, notamment d'imitation et de langage, chez les enfants TSA.

Chapitre 2: Article 1

Rôles et contributions des coauteurs :

ML: conception de l'étude, création des stimuli, mise en place du protocole, recrutement des sujets, cuillette des données, analyse EEG des données, traitement statistique, participation majeure à l'écriture de l'article, révision majeure de l'article

JFL: révision majeure de l'article

DS-T: mise en place du protocole et révision mineure de l'article

FC: création des stimuli et révision mineure de l'article

DC: révision mineure de l'article

HT: conception de l'étude et révision majeure de l'article

EEG investigation of the mirror-neuron system: A comparison of mu rhythm modulation and mismatch negativity

Melissa Lortie ^{a,b}, Jean-François Lepage ^a, Dave Saint-Amour ^{b,c}, François Champoux ^d,
Dominique Cousineau ^c, Hugo Théoret ^{a,c}

^a Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada

^b Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine Research Center, Montréal, Canada

^c Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

^d Department of Audiology, Université de Montréal, Montréal, Canada

Abstract

The mirror-neuron system (MNS) is a system that matches the perception of actions with their execution. Electroencephalography (EEG) mu rhythm modulation (8-13Hz) is one of the commonly used techniques to investigate this system. A novel design of auditory mismatch negativity (MMN) using action-related sounds has been proposed as a way to assess MNS function with EEG. MMN seems promising and could facilitate MNS investigation in populations in which attention is an issue. Here, an EEG study was conducted to assess the convergent validity of EEG mu rhythm modulation during action observation and action-related auditory MMN in 12 healthy adults, using visual and auditory representations of tongue and finger movements. Results showed a significant attenuation of the mu rhythm during the observation of a motor act compared to non-biological movement. For the MMN, we observed a shorter latency for action-related stimuli in comparison to acoustically-matched control sounds. There was no significant correlation between mu rhythm modulation and MMN latency. These results suggest that although both techniques are sensitive to the perception of actions, they may reflect different processes of motor resonance.

Keywords: EEG, mirror-neurons, motor resonance, mu rhythm, mismatch negativity

Introduction

It is now well established that the human brain is endowed with a mechanism that pairs action observation with its execution (Rizzolatti and Craighero, 2004), often referred to as the mirror-neuron system (MNS). Numerous studies have shown that the motor system of the onlooker is recruited during action perception, whose activity matches temporally (Gangitano et al., 2001) and dynamically (Press et al., 2011) the perceived motor act in a muscle-specific manner (Alaert et al., 2009; Maeda et al., 2002). This action-observation pairing system is thought to play a role in action understanding, but could also be involved in higher cognitive processes such as motor learning (Stefan et al., 2005), language acquisition (Glenberg and Gallese, 2012) and social cognition (Gallese et al., 1996). Indeed, an increasing number of studies suggests the existence of a relationship between activity of the MNS and empathy and social functioning, both in healthy individuals (Lepage et al., 2010; Moore et al., 2012; Perry et al., 2010a,b; Yang et al., 2008) and clinical populations characterized by social impairments, such as autism spectrum disorder (Cattaneo and Rizzolatti, 2009; Dapretto et al., 2006; Hauswald et al., 2013; Iacoboni, 2009; Kaplan and Iacoboni, 2006; Martineau et al., 2010; Oberman et al., 2013; Perkins et al., 2010; Théoret et al., 2005 ; but see also Hamilton, 2013).

One of the commonly used techniques to measure activity within the MNS is the EEG mu rhythm (8-13Hz) (Cochin et al., 1998; Hari and Salmelin, 2007; Pfurtscheller and Neuper 1997; Lepage and Théoret, 2006; Lepage et al., 2008; McCormick et al., 2012; Muthukumaraswamy et al., 2004; Muthukumaraswamy and Johnson, 2004; Pineda and Hecht, 2009; Woodruff et al., 2011). Of maximum amplitude at rest, the mu rhythm is strongly suppressed during the performance of motor actions over central sites (C3-Cz-C4),

corresponding approximately to the sensorimotor cortex. Interestingly, this frequency band is also modulated during the passive perception of motor acts (Lepage et al., 2010b; Muthukumaraswamy et al., 2004). This desynchronisation pattern is congruent with the hypothesis that the mu rhythm reflects activity within the fronto-parietal MNS network that “translates seeing into doing” (Pineda, 2005).

Recently, another EEG technique has been proposed by Hauk and collaborators (2006) to quantify activity of the MNS. This approach uses an auditory multi-deviant “oddball” paradigm (Näätänen, 1995), in which action-related sounds (finger and tongue clicks) and acoustically-matched control sounds are inserted. Using this technique, Hauk et al. (2006) showed that the evoked-related potentials associated with the presentation of deviant sounds, the mismatch negativity (MMN), were larger for sounds related to biological actions than for controls. Moreover, the action-related MMN seems to rapidly recruit the sensorimotor cortex in a somatotopic manner (~100 ms ; Hauk et al., 2006; Lepage et al., 2010b), suggesting a quick and direct correspondence between the perceived action and its motoric representation. The action-related MMN technique presents many advantages over the classic action-observation paradigm, as it allows the investigation of multiple stimuli (up to five) over a relatively short period of time, and importantly, does not necessitate attention nor communication skills from the subjects. These characteristics make this technique particularly well suited to investigate the MNS in populations such as very young children or individuals with neurodevelopmental disorders.

While the auditory MMN technique as proposed by Hauk et al. (2006) seems promising, it is unclear how this measure compares to other techniques used to investigate the MNS. In the present study, the question of whether the MMN could be used as a valid measure of MNS function was assessed by comparing it to mu rhythm activity, a well-established measure of MNS function. An action-observation paradigm was used to modulate mu rhythm activity, and action-related and matched control sounds presented in a multi-deviant oddball paradigm to elicit mismatch negativity ERPs. The reasoning behind this approach is that if both action-related MMN and mu rhythm modulation originate from a common neural network, plausibly the MNS, one could expect to observe a correlation between both measures. A similar approach has recently been used to investigate the MNS, showing that mu rhythm modulation during the observation of tool pictures correlated with the amplitude of the N2 component in the same context (Proverbio, 2012). Hence, we expect that MMN amplitude for action-related sounds will correlate with mu rhythm modulation during action observation.

Materials and methods

Participants

Data were obtained from 15 right-handed adults recruited via public announcements. Three participants were rejected due to EEG recording problems, resulting in 12 individuals being included in the analysis (five females; 20-30 years old; mean = 24.07 ± 3.31 years). All participants reported being in good physical and mental health, with normal vision and hearing, and not using psychotropic drugs. Informed and signed consent was obtained from all subjects prior to their participation. A financial compensation was given (20\$ CAN). The study was approved by CHU Sainte-Justine's ethics committee and was conform to the 1964 Declaration of Helsinki.

EEG recordings

EEG was acquired from five Ag/AgCl electrodes (Grass technologies, USA) located on Fz-FCz-Cz-C3-C4 sites (International 10-20 system). Frontocentral sites (Cz, FCz, Fz) were used to assess MMN, while electrodes over central sites (C3, Cz, C4) were used as indicators of sensorimotor cortex activity indexed by mu rhythm activity. The rationale for choosing different electrodes for mu rhythm modulation and MMN analysis is justified by the fact that, although the two techniques are thought to reflect MNS activity, their neurophysiological basis differs, as the main generators of the rolandic mu rhythm are located in the somatomotor region (Pineda, 2005), while the one related to MMN are mainly found in the superior temporal lobe (Rosburg et al., 2005) but measured at peak intensity at frontocentral sites (Garrido et al., 2009). Just as we would not expect to see a mu rhythm modulation at frontal sites, measuring the MMN response from rolandic electrodes would have decreased the signal to noise ratio and consequently obscured the ERP response. This simple electrode montage was selected because it was fast to set up, and could easily be implemented in young children and clinical populations. EEG was recorded continuously using a V-Amp system (Brain Products, Inc. Germany). EEG was digitized at 1000 Hz, with a bandpass filter of 0.1-100 Hz. All impedances were kept inferior to 5 k Ω . A grounding electrode was placed on the forehead with the reference averaged from electrodes located at the mastoids. The oddball session was presented first (21 min), followed by the repetitive sound presentation (8 min) and the action observation paradigm (mu rhythm; 8 min).

Stimuli and procedure

Mismatch negativity. The stimuli and procedures used to elicit a MMN were inspired by Hauk et al. (2006), and were similar to those used by Lepage et al. (2010b). The sounds consisted of two biological action sounds, finger-click and mouth suction, and matching control sounds. A mouth suction sound was used instead of a tongue click (Hauk et al., 2006; Lepage et al. 2010b), because it can be easily executed, even by newborns. Finger-clicks were produced by applying a firm pressure of the thumb placed on the outside of the middle finger making the fingers slip, producing a sound when hitting the palm of the hand. Mouth suction sounds were created by building pressure by the mid-portion of the tongue against the palate, followed by a slight lowering of the tongue, the mouth slightly open. The two sounds believed to best represent their related action were chosen; both were 150 ms in duration with a peak frequency of 1981 Hz for the finger and 5857 Hz for the mouth. Subsequently, acoustically-matched control stimuli were created replicating properties of both natural sounds on duration, peak frequency, envelope, onset and peaks latencies. The peak signal intensity for the finger (latency 16 ms) occurred between the first (11 ms) and second (21 ms) local peaks of the mouth-sucking sound. Those properties were mimicked faithfully in control stimuli. In addition to these four sounds, two stimuli with in-between acoustic properties (peak frequency 3876 Hz, peak latency 19 ms) and a dissimilar envelope were created; one was used as the standard stimulus, while the other was used as an additional deviant (i.e. neutral) as used in previous protocols (Hauk et al., 2006; Lepage et al., 2010b). Sounds were digitally recorded (sampling rate 44.1 kHz) and edited with Cool Edit 96 software (Syntrillium Software Corporation, Phoenix, AZ, USA). Sounds were then rated by a group of 10 adults who did not take part in the ERP study. After listening to each sound separately, volunteers were asked to

rate on a likert scale (from 1 “not at all”; to 5 “very much”), each sound on three aspects: 1) naturalness, 2) feasibility to reproduce the sound with the body and 3) the frequency of self-production. Paired sample t-tests showed that the natural sounds had significant higher scores for all three dimensions compare to their respective control sound (all $p < 0.001$).

Acoustic stimuli were presented following the optimal multi-deviant MMN paradigm suggested by Näätänen et al. (2004). Briefly, each deviant stimulus is interspersed randomly and always preceded by a standard stimulus with the two following rules: 1) the same deviant stimulus has to be separated at least by two presentations of the standard stimulus; and 2) all deviant stimuli must be present at least one time in every series of ten stimuli. Each deviant sound was presented 252 times and the standard was presented 1260 times (90%). In order to control further for acoustic effects, as suggested by Hauk et al. (2006), an “identity MMN” (iMMN) session (Alexander et al., 2011; Jacobsen et al., 2003 ; Jacobsen and Schröger 2001; Möttönen et al., 2013; Pulvermüller and Shtyrov 2006) was also presented to all participants. As such, the action-related sounds and their controls were each presented in repetition blocks of 250 trials. In both blocks, oddball and repetitive, the stimulus order was randomized and the stimulus onset asynchrony was 500 ms. Stimuli were presented using Presentation® software through speakers (Logitech X310 model) positioned 25 cm from the participant’s head at auricular height and 56 dB sound pressure level. Participants were told to ignore the auditory stimuli and to watch a silent movie.

Mu rhythm. A classic action-observation paradigm was used to solicit MNS function. It consisted of four different videos showing: 1) finger click movements; 2) mouth suction

movements; 3) a moving dot mimicking biological movement (control movement); and 4) still dot (baseline). Finger click and mouth suction movements were selected as visual equivalents of the auditory stimuli used in the MMN protocol. Videos were made with iMovie (Apple, USA); they lasted 30 seconds and were presented four times in a pseudo-randomized order. With the exception of the still-dot video, all films showed movements paced at a rhythm of 0.5Hz (15 movements per video). During the procedure, participants were comfortably seated half-a-meter away from a 15 inch MacBook Pro computer, on which the stimuli were presented. Participants were instructed to remain still and carefully attend to the videos.

Analysis

EEG data were analyzed offline using BrainVision Analyzer (Brain Products, Inc., Germany). EEG data were re-sampled to 512 Hz and filtered (1-50Hz). For MMN data, EEG was segmented in epochs of -100 to 500 ms. A semi-automatic algorithm and visual inspection were used to remove segments contaminated by artifacts (± 100 uV). Waveforms were obtained by subtracting the standard from each deviant sound presented in the oddball session (classic MMN). In addition, we replicated the iMMN technique used by Hauk and colleagues (2006), by subtracting each deviant sounds from their corresponding waveform induced by their presentation in the repetition blocks. Comparison of the action-related and control sounds were then performed separately using both MMN and iMMN techniques. The neutral deviant was only used to match the multi-deviant optimal paradigm (i.e. 5 deviants), and was thus not analyzed (Hauk et al. 2006). Peak latencies and amplitudes were obtained from each resulting MMN and iMMN. In line with previous studies (Möttönen et al., 2013; Näätänen, 2001), visual inspection showed that MMN responses to all deviant sounds were of maximal amplitude at FCz, which was selected for statistical analyses. Criteria to establish the actual

presence of a MMN response were: 1) an auditory response (N1-P2 complex) and, 2) the presence of an increase in ERP amplitude in the 80–350 ms time window for the deviant sound compared to the standard sound. Visual inspection of the waveforms resulting from the subtraction of the deviant sounds from the oddball-standard sounds (or from their respective repetition for iMMN) clearly showed the existence of a MMN-like response for each sound. In addition, one-sample t-tests conducted on mean amplitude revealed that each deviant significantly differed from zero (all $p < 0.05$). MMN peak latency and mean peak amplitude were automatically detected as the point with the highest negative value within 80-200ms time window after stimulus onset for each condition (mouth, mouth control, finger, finger control) and each technique (MMN and iMMN).

Repeated measures ANOVAs were performed for each dimension (i.e. latency and amplitude) and for each technique separately (i.e. MMN, iMMN).

For mu rhythm, the last 10s of each block was removed to reduce the effects of tiredness and lack of attention on alpha activity (Boksem et al., 2005; Kiroi et al., 2006). Data from electrodes Cz-C3-C4 were filtered 1-50 Hz, inspected for artifacts, segmented into two-seconds segments, and submitted to a Fast Fourier transformation (FFT; 1024 points Hanning window). The resulting amplitudes (μV) were averaged for each condition and full spectrum (8-13Hz) was exported (Bernier et al., 2007; Oberman et al., 2005). A ratio using the condition dot-still as denominator was calculated for each condition (mouth, finger and control) to assess the relative change in mu power from baseline. A repeated measures ANOVA with *condition* (mouth, finger, dot) and *electrode* (C3, Cz, C4) as factors was used. Potential relationships between mu modulation and MMN findings were investigated using correlation analyses.

Results

MMN. Two-by-two repeated measures ANOVAs with *action relatedness* (action related sounds vs controls) and *category* (mouth and it's control; finger and it's control) as factors were performed separately on latency and amplitude for both MMN and iMMN techniques. Sphericity of the data was verified prior to performing statistical analysis (Mauchly's test). If sphericity was violated, Greenhouse-Geiser correction was applied (reported in text). Using the standard MMN technique, (deviant stimuli subtracted from standard stimuli), the repeated measures ANOVA on latency showed a main effect of *action-relatedness* ($F(1,11)$, 31.673; $p < 0.0001$) without a main effect of *category* ($p=0.241$) and no interaction ($p=0.398$). This shows that action-related sounds ($129.07 \pm 17.61\text{ms}$) elicited earlier peaks in comparison to control stimuli ($140.63 \pm 17.01\text{ms}$). No main effect or interaction was found for amplitude (all $p > 0.166$).

Regarding the iMMN technique (iMMN-like responses are created by subtracting each deviant stimuli of the repetitive block to itself in the oddball session), a repeated measure ANOVA on latency (ms) revealed a significant main effect of *action-relatedness* ($F(1,11)$ 9.653; $p < 0.010$), but neither *category* ($p=0.215$) nor the *interaction* were significant ($p=0.954$). This shows that action-related sounds ($113.45 \pm 16.64\text{ms}$) induced earlier peaks than control sounds ($131.27 \pm 16.82\text{ms}$). For amplitude (μV), a significant main effect of *action-relatedness* was found ($F(1,11)$ 8.354, $P < 0.015$), whereby action-related sounds ($-2.81 \pm 1.07 \mu\text{V}$) induced a larger amplitude in comparison to control stimuli ($-2.22 \pm 0.91 \mu\text{V}$). A trend was observed for *category* ($p=0.073$), while the interaction *action-relatedness X categories* was significant

($F(1,11)$, 14.271; $p < 0.003$). Post hoc comparisons using paired t-tests indicated that the amplitude for mouth-suction ($-3.03 \pm 1.07 \mu\text{V}$) was significantly larger than its matched control ($-1.54 \pm 0.83 \mu\text{V}$; ($p=0.0001$), whereas Finger ($-2.59 \pm 1.07 \mu\text{V}$) and its matched control ($-2.90 \pm 0.99 \mu\text{V}$) did not differ ($p=0.354$).

Mu rhythm. A repeated measures ANOVA was performed with 2 factors : *electrode* (C3, Cz and C4) and *condition* (ratio Mouth/still, ratio Finger/still, ratio Control movement/still). To increase statistical power, electrodes were pooled since preliminary analysis showed no significant effect for *electrode* ($p=0.896$) or *interaction* ($p=0.440$) terms; however the *condition* factor was significant ($F(1,11)$ 24.931; $p < 0.0001$). Results from the one-way ANOVA showed a significant effect of *condition* ($F(2,10)$ 8.382, $P = 0.007$; Greenhouse-Geisser). Post-hoc comparisons (Bonferroni corrected) showed that mu suppression during observation of finger-click movements was significantly greater ($0.78 \pm \text{sd}=0.16 \mu\text{V}$) compared to both dot-movements ($0.93 \pm \text{sd}=0.17 \mu\text{V}$; $p < 0.001$) and mouth movements ($0.91 \pm \text{sd}=0.22 \mu\text{V}$; $p=0.021$) while there was no significant difference between mouth movement and dot movement ($p > 0.05$).

Relationship between Mu rhythm and MMN. Considering that mu rhythm (FFT) and MMN (ERP) might not present a linear relationship (Regan, 1982), both Pearson and Spearman correlations were performed. Results from pooled electrodes (C3-Cz-C4) for *finger-click/still* was used for all correlations, as previous results did not reveal significant differences between electrode site and as mouth-suction failed to show any effect. For MMN and iMMN, both amplitude and latency dimensions from FCz between time window 80-200 ms for the

condition *finger-click* were used. None of the correlations reached significance (all $p \geq 0.05$, 2-tailed test). In addition, as recent evidence suggests a functional dissociation between low (8-10Hz) and high (10-12Hz) alpha rhythm in motor resonance (Frenkel-Toledo et al., 2013a, b), we also conducted a posteriori correlational analysis separately for these frequency bands, all of which were non-significant (all $p \geq 0.05$, 2-tailed test).

Discussion

The main goal of the present study was to assess the relationship between two EEG techniques believed to reflect MNS function in humans: mu rhythm modulation, a well-documented technique, and a fairly novel approach using the MMN. This study used a simplified electrode montage (five electrodes) and a relatively short protocol (around twenty minutes), making its use suitable for populations in which attention or reduced communication skills may constitute a limitation. Although both mu rhythm and MMN showed sensitivity with regards to action-related stimuli, the measures did not correlate with each other.

Mu rhythm

In line with previous studies, we showed that the observation of hand movements induces significant mu rhythm desynchronization at sites corresponding to sensorimotor cortices, suggesting efficient recruitment of the MNS during our protocol (Lepage et al., 2008; Muthukumaraswamy et al., 2004; Pfurtscheller and Neuper, 1997; Pineda, 2005). Indeed, mu rhythm power (alpha band 8-13Hz) over central sites (C3, Cz, C4) was decreased when participants watched finger-click movements compared to control movements. However, there was no significant mu modulation during the observation of mouth movements. To the best of

our knowledge, this is the first time that an orobuccolingual movement such as mouth suction is used to trigger mu suppression through observation. Considering that previous studies using transcranial magnetic stimulation (Meister et al., 2003; Tokimura et al., 1996) and magnetoencephalography (Saarinen et al., 2006; Salmelin and Sams, 2002) have shown that the execution of mouth movements recruits portions of the motor cortex that is not limited to the face area but also extend to the putative hand region, one may think that mu rhythm modulation could have been captured with the present electrode montage, especially because of the low spatial resolution of standard EEG. Also, we cannot exclude the possibility that watching a mouth sucking movement triggers less activity within the MNS than hand movements. Since mouth movements play an important role in everyday communication and emotional expression, further studies are needed to understand alpha band modulation during execution, observation and imagination of diverse mouth conditions.

MMN results

In the MMN protocol, all deviant sounds showed a negative deflection when compared to the standard stimulus, as well as an N1-P2 complex response, suggesting the validity of the present protocol in inducing MMN-like responses (Näätänen, 1995). For peak latencies, the present results suggest a faster processing of action-related sounds, whether they are produced by fingers or by mouth, in comparison to matched control sounds. Control sounds used in the present protocol shared important acoustics features with action-related sounds: duration, onset and peak latencies, envelope and peak frequency. While this rigorous matching process reduces the chances that our findings result from differences in acoustic feature, one could argue that differences in sound complexity between action-related sounds and control sounds

may explain the findings. While possible, this is unlikely, considering that 1) the standard sound was made of an average of all four sounds, hence each deviant sound was theoretically equally dissimilar from the standard; 2) sound complexity in MMN protocols has been shown to influence amplitude, but not latency (Tervaniemi et al. 2000); and, 3) data regarding differences in latency still hold when using the “identity MMN (iMMN)” in which each deviant sound as its own standard to measure the MMN. Indeed, this technique was used to eliminate the potential contribution of acoustic effects (Pulvermüller and Shtyrov, 2006). By subtracting deviant sounds of the oddball session to itself in a repetition block, each deviant has a perfectly matched “standard” comparison. Results from the iMMN technique show that action-related sounds still produce an earlier MMN peak latency than controls, even when there are no acoustic differences between the deviants and their respective standards. Therefore, it seems plausible that the observed results are not due to acoustic effects, but instead reflected the detection of action-relatedness (Hauk et al., 2006).

Regarding peak amplitude, no difference between action-related sounds and their matched-controls was found using standard MMN analysis. Nevertheless, results from Hauk et al. (2006) were reproduced with the iMMN analyses. Indeed, using this technique, both action-related sounds had peaks of larger amplitude than control sounds. However, these results were mainly driven by differences between mouth and mouth-control stimuli ($p=0.0001$), while finger and finger-control did not show a significant difference ($p=0.354$). Unfortunately, the electrode montage used in the present study did not allow source localization. Overall, these results suggest that peak latencies may be more reliable than amplitude in quantifying motor resonance, especially considering that 1) both MMN and iMMN did not to produce the same

results with regards to peak amplitude; 2) the effect seen with iMMN is mainly driven by one pair of stimuli; and 3) peak amplitude is known to be influenced by slight frequency differences between stimuli and is highly sensitive to noise effects (Clayson et al., 2013).

The fact that both action-related sounds triggered earlier responses than none-action-related sounds supports the notion that the human brain is endowed with a system particularly sensitive to the recognition of biological actions. This fast, automatic, preferential processing for biological sounds is compatible with the auditory MNS. The existence of auditory mirror neurons has been shown in macaque monkeys (Keysers et al. 2003; Kohler et al. 2002), where these cells respond both when the animal performs or listens to hand and mouth actions (Kohler et al., 2002). Some mirror neurons found in monkeys are multimodal while others appear to be selective to one modality (Keysers et al., 2003). In humans, indirect evidence of MNS sensitivity to auditory representation of actions has been shown with TMS (Aziz-Zadeh et al. 2004; D'Ausilio et al., 2009; Fadiga et al., 2002; Watkins et al., 2003; Möttönen and Watkins, 2009), fMRI (Engel et al., 2009; Galati et al., 2008; Gazzola et al., 2006), MEG (Caetano et al., 2007), ERP (De Lucia et al., 2009; Hauk and al., 2006; Pizzamiglio et al., 2005) and case studies (Pazzaglia et al., 2008; Trumpp and al., 2012). The present results suggest that the human brain may be endowed with an automatic, fast and “low-cost” auditory system to extract basic motion information from the surrounding environment.

Mu rhythm and MMN

Despite the fact that the present data replicate previous findings regarding the mu rhythm and MMN techniques, there was no significant correlation between mu rhythm suppression and

peak latency amplitude. While finger movements were more potent than mouth stimuli in eliciting mu rhythm modulation, mouth sounds induced larger MMN than finger sounds. This could be due in part to the small sample size or the fact that the order of task presentation was not counterbalanced. However, differences between mu rhythm and MMN paradigms could also provide an explanation for the lack of relationship. Firstly, in the present study, mu rhythm suppression was elicited through action observation while the MMN is auditory. Both visual and auditory modalities are thought to engender modulation within the motor system during action perception, but it is possible that they recruit different circuits to do so. While not specific to either modality, there has been indication of the existence of at least two different routes by which the motor cortex is recruited. Some studies have shown that action perception modulates the activity of the primary motor cortex quickly after action onset, followed by a second, larger wave of modulation (Lepage et al., 2010b; Koelewijn et al., 2008; Roy et al., 2008; van Schie et al., 2008). Considering the topography maps reported by Hauk et al. (2006) using the action-related MMN technique, where M1 activity was shown at approximately 100ms, and the fact that mu rhythm modulation was not assessed in a time specific fashion, it is likely that the two techniques measure the outcome of different circuits, although both ultimately linked to the MNS. Finally, attention to the visual stimuli was an essential component of the mu rhythm protocol, while participants did not pay attention to stimuli during the MMN task (participants watched a silent movie). Potentially, attentional levels could influence the preferential activation of one of at least two pathways: One fast and automatic, presumably corresponding to the early wave of activity seen at M1, and the other slower, transiting through the parieto-frontal circuit and potentially vulnerable to top-down influences. There is indeed evidence that attention influences mu rhythm modulation during

action observation (Perry et al., 2011), whereas the MMN is believed to reflect pre-attentional processes.

Conclusion

In sum, MMN peak latency data suggest the presence of an early and rapid processing of action-related sounds that may represent an early auditory marker of a resonance mechanism linking auditory representations of actions with their sensory-motor equivalent. Indeed, other studies using a similar protocol (Hauk and al. 2006; Lepage and al., 2010b) have shown the presence of a fast route by which the MNS can be activated. Thus, the MMN protocol detailed here could be used to further investigate the MNS, especially in patient populations and children. While mu rhythm modulation and the MMN appear to be sensitive and show specificity to action-related stimuli in their respective modality, no statistical relationship was found between them. This lack of correlation suggests they may assess different aspects of the MNS, which could be due to modality-specific effects, attentional processes, or the specific circuit (visual vs auditory) by which the MNS is recruited.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering research Council of Canada and the Fonds de Recherche du Québec – Santé awarded to HT. ML is supported by a Canada Graduate Scholarship Doctoral Award from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR). JFL is supported by a postdoctoral fellowship from the CIHR.

References

Alaerts K, Swinnen SP, Wenderoth N. Is the human primary motor cortex activated by muscular or direction-dependent features of observed movements? *Cortex*. 2009; 45:1148-1155.

Alexandrov AA, Boricheva DO, Pulvermüller F, Shtyrov Y. Strength of word-specific neural memory traces assessed electrophysiologically. *PLoS One*. 2011;6(8):e22999.

Aziz-Zadeh L, Iacoboni M, Zaidel E, Wilson S, Mazziotta J. Left hemisphere motor facilitation in response to manual action sounds. *Eur J Neurosci*. 2004 May;19(9):2609-12.

Bernier R, Dawson G, Webb S, Murias M. EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain Cogn*. 2007;64:228-237.

Boksem MA, Meijman TF, Lorist MM. Effects of mental fatigue on attention: an ERP study. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005 Sep;25(1):107-16.

Caetano G, Jousmäki V, Hari R. Actor's and observer's primary motor cortices stabilize similarly after seen or heard motor actions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 May 22;104(21):9058-62.

Cattaneo L, Rizzolatti G. The mirror neuron system. *Arch Neurol*. 2009 May;66(5):557-60.

Clayson PE, Baldwin SA, Larson MJ. How does noise affect amplitude and latency measurement of event-related potentials (ERPs)? A methodological critique and simulation study. *Psychophysiology*. 2013 Feb;50(2):174-86.

Cochin S, Barthelemy C, Lejeune B, Roux S, Martineau J. Perception of motion and qEEG activity in human adults. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998 Oct;107(4):287-95.

Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY et al. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2006 Jan;9(1):28-30.

D'Ausilio A, Altenmüller E, Olivetti Belardinelli M, Lotze M. Cross-modal plasticity of the motor cortex while listening to a rehearsed musical piece. *Eur J Neurosci*. 2006 Aug;24(3):955-8.

De Lucia M, Camen C, Clarke S, Murray MM. The role of actions in auditory object discrimination. *Neuroimage*. 2009 Nov 1;48(2):475-85. 24.

Engel LR, Frum C, Puce A, Walker NA, Lewis JW. Different categories of living and non-living sound-sources activate distinct cortical networks. *Neuroimage*. 2009 Oct 1;47(4):1778-91.

Fadiga L, Craighero L, Buccino G, Rizzolatti G. Speech listening specifically modulates the excitability of tongue muscles: a TMS study. *Eur J Neurosci*. 2002 Jan;15(2):399-402.

Frenkel-Toledo S, Bentin S, Perry A, Liebermann DG, Soroker N.

Mirror-neuron system recruitment by action observation: Effects of focal brain damage on mu suppression. *Neuroimage*. 2013a Oct 18. doi:pii: S1053-8119(13)01038-0. 10.1016/j.neuroimage.2013.10.019.

Frenkel-Toledo S, Bentin S, Perry A, Liebermann DG, Soroker N. Dynamics of the EEG power in the frequency and spatial domains during observation and execution of manual movements. *Brain Res*. 2013b May 6;1509:43-57.

Galati G, Committeri G, Spitoni G, Aprile T, Di Russo F, Pitzalis S et al. A selective representation of the meaning of actions in the auditory mirror system. *Neuroimage*. 2008 Apr 15;40(3):1274-86.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G. Action recognition in the premotor cortex. *Brain*. 1996 ;119, 593-609.

Gangitano M, Mottaghy FM, Pascual-Leone A. Phase-specific modulation of cortical motor output during movement observation. *Neuroreport*. 2001 May 25;12(7):1489-92.

Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*. 2009 Mar;120(3):453-63.

Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol*. 2006 Sep 19;16(18):1824-9.

Glenberg AM, Gallese V. Action-based language: a theory of language acquisition, comprehension, and production.

Cortex. 2012 Jul;48(7):905-22. doi: 10.1016/j.cortex.2011.04.010. Epub 2011 Apr 27.

Hamilton AF. Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Dev Cogn Neurosci*. 2013 Jan; 3:91-105.

Hari R, Salmelin R. Human cortical oscillations: a neuromagnetic view through the skull. *Trends Neurosci*. 1997; 20: 44-49.

Hauk O, Shtyrov Y, Pulvermüller F. The sound of actions as reflected by mismatch negativity: rapid activation of cortical sensory-motor networks by sounds associated with finger and tongue movements. *Eur J Neurosci*. 2006 Feb;23(3):811-21.

Hauswald A, Weisz N, Bentin S, Kissler J. MEG premotor abnormalities in children with Asperger's syndrome: Determinants of social behavior? *Dev Cogn Neurosci*. 2013 Feb 18;5C:95-105 [Epub ahead of print]

Iacoboni M. Imitation, empathy, and mirror neurons. *Annu Rev Psychol.* 2009 ;60:653-70.

Jacobsen T, Horenkamp T, Schröger E. Preattentive memory-based comparison of sound intensity. *Audiol Neurootol.* 2003 Nov-Dec;8(6):338-46.

Jacobsen T, Schröger E. Is there pre-attentive memory-based comparison of pitch? *Psychophysiology.* 2001 Jul;38(4):723-7.

Kaplan JT, Iacoboni M. Getting a grip on other minds: mirror neurons, intention understanding, and cognitive empathy. *Soc Neurosci.* 2006 ;1(3-4):175-83

Keysers C, Kohler E, Umiltà MA, Nanetti L, Fogassi L, Gallese V. Audiovisual mirror neurons and action recognition. *Exp Brain Res.* 2003 Dec;153(4):628-36.

Kiroi VN, Aslanyan EV. General laws for the formation of the state of monotony. *Neurosci Behav Physiol.* 2006 Nov;36(9):921-8.

Koelewijn T, van Schie HT, Bekkering H, Oostenveld R, Jensen O. Motor-cortical beta oscillations are modulated by correctness of observed action. *Neuroimage.* 2008 Apr 1;40(2):767-75.

Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science*. 2002 Aug 2;297(5582):846-8.

Lepage JF, Saint-Amour D, Théoret H. EEG and neuronavigated single-pulse TMS in the study of the observation/execution matching system: are both techniques measuring the same process? *J Neurosci Methods*. 2008; 175: 17-24.

Lepage JF, Théoret H. EEG evidence for the presence of an action observation-execution matching system in children. *Eur J Neurosci*. 2006; 23: 2505-2510.

Lepage JF, Tremblay S, Nguyen DK, Champoux F, Lassonde M, Théoret H. Action related sounds induce early and late modulations of motor cortex activity. *Neuroreport*. 2010a Mar 10;21(4):250-3.

Lepage JF, Tremblay S, Théoret H. Early non-specific modulation of corticospinal excitability during action observation. *Eur J Neurosci*. 2010b Mar;31(5):931-7.

Maeda F, Kleiner-Fisman G, Pascual-Leone A. Motor facilitation while observing hand actions: specificity of the effect and role of observer's orientation. *J Neurophysiol*. 2002 Mar;87(3):1329-35.

Martineau J, Andersson F, Barthélémy C, Cottier JP, Destrieux C. Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain Res.* 2010 Mar 12;1320:168-75.

McCormick LM, Brumm MC, Beadle JN, Paradiso S, Yamada T, Andreasen N. Mirror neuron function, psychosis, and empathy in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2012 Mar 31;201(3):233-9

Meister IG, Boroojerdi B, Foltys H, Sparing R, Huber W, Töpper R. *Neuropsychologia.* 2003;41(4):401-6. Motor cortex hand area and speech: implications for the development of language.

Moore A, Gorodnitsky I, Pineda J. EEG mu component responses to viewing emotional faces. *Behav Brain Res.* 2012 Jan 1;226(1):309-16.

Möttönen R, Dutton R, Watkins KE. Auditory-motor processing of speech sounds. *Cereb Cortex.* 2013 May;23(5):1190-7.

Möttönen R, Watkins KE. Motor representations of articulators contribute to categorical perception of speech sounds. *J Neurosci.* 2009 Aug 5;29(31):9819-25.

Muthukumaraswamy SD, Johnson BW. Changes in rolandic mu rhythm during observation of a precision grip. *Psychophysiology.* 2004 Jan;41(1):152-6.

Muthukumaraswamy SD, Johnson BW, McNair NA. Mu rhythm modulation during observation of an object-directed grasp. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004 Apr;19(2):195-201.

Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 140-144.

Näätänen, R. The mismatch negativity: a powerful tool for cognitive neuroscience. *Ear Hear*. 1995 ; 16, 6–18.

Näätänen R. The perception of speech sounds by the human brain as reflected by the mismatch negativity (MMN) and its magnetic equivalent (MMNm). *Psychophysiology*. 2001 Jan; 38(1):1-21.

Oberman LM, McCleery JP, Hubbard EM, Bernier R, Wiersema JR, Raymaekers R, Pineda JA. Developmental changes in mu suppression to observed and executed actions in autism spectrum disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2013 Mar;8(3):300-4.

Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2005 Jul;24(2):190-8.

Pazzaglia M, Pizzamiglio L, Pes E, Aglioti SM. The sound of actions in apraxia. *Curr Biol*. 2008; 18: 1766-1772.

Penfield W, Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain*. 1937 ;60: 389

Perkins T, Stokes M, McGillivray J, Bittar R. Mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *J Clin Neurosci*. 2010 Oct;17(10):1239-43.

Perry A, Bentin S, Bartal IB, Lamm C, Decety J. "Feeling" the pain of those who are different from us: Modulation of EEG in the mu/alpha range. *Cogn Affect Behav Neurosci*. Dec;2010a(4):493-504

Perry A, Troje NF, Bentin S. Exploring motor system contributions to the perception of social information: Evidence from EEG activity in the mu/alpha frequency range. *Soc Neurosci*. 2010b;5(3):272-84.

Perry A, Stein L, Bentin S. Motor and attentional mechanisms involved in social interaction--evidence from mu and alpha EEG suppression. *Neuroimage*. 2011 Oct 1;58(3):895-904.

Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. *Clin Neurophysiol*. 1999 Nov;110(11):1842-57.

Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles.

Pfurtscheller G, Brunner C, Schlögl A, Lopes da Silva FH. Mu rhythm (de)synchronization and EEG single-trial classification of different motor imagery tasks. *NeuroImage*.

2006;31:153-59.

Pfurtscheller G, Neuper C. Motor imagery activates primary sensorimotor area in humans. *Neurosci Lett.* 1997;239:65-68.

Pineda, J. A. The functional significance of mu rhythms: Translating "seeing" and "hearing" into "doing". *Brain Res Brain Res Rev*, 2005 ; 50(1), 57-68

Pineda JA, Hecht E. Mirroring and mu rhythm involvement in social cognition: are there dissociable subcomponents of theory of mind? *Biol Psychol.* 2009 Mar;80(3):306-14.

Pizzamiglio L, Aprile T, Spitoni G, Pitzalis S, Bates E, D'Amico S et al. Separate neural systems for processing action- or non-action-related sounds. *Neuroimage.* 2005 Feb 1;24(3):852-61.

Press C, Cook J, Blakemore SJ, Kilner J. Dynamic modulation of human motor activity when observing actions. *J Neurosci.* 2011 Feb 23;31(8):2792-800.

Proverbio AM. Tool perception suppresses 10-12Hz μ rhythm of EEG over the somatosensory area. *Biol Psychol.* 2012 Sep;91(1):1-7

Pulvermüller F, Shtyrov Y, Ilmoniemi RJ, Marslen-Wilson WD. Tracking speech comprehension in space and time. *Neuroimage.* 2006 Jul 1;31(3):1297-305.

Regan D. Comparison of transient and steady-state methods. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;388:45-71.

Rizzolatti G, Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004;27:169–192.

Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M.

Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain.* 2005 Apr;128(Pt 4):819-28.

Roy AC, Craighero L, Fabbri-Destro M, Fadiga L. Phonological and lexical motor facilitation during speech listening: a transcranial magnetic stimulation study. *J Physiol Paris.* 2008 Jan-May;102(1-3):101-5.

Saarinen T, Laaksonen H, Parviainen T, Salmelin R. Motor cortex dynamics in visuomotor production of speech and non-speech mouth movements. *Cereb Cortex.* 2006 Feb;16(2):212-22. Epub 2005 Apr 27.

Salmelin R, Sams M. Motor cortex involvement during verbal versus non-verbal lip and tongue movements. *Hum Brain Mapp.* 2002 Jun;16(2):81-91.

Stefan K, Cohen LG, Duque J, Mazzocchio R, Celnik P, Sawaki L, Ungerleider L, Classen J.

Formation of a motor memory by action observation. *J Neurosci*. 2005 Oct 12;25(41):9339-46.

Suffczynski P, Kalitzin S, Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Computational model of thalamo-cortical networks: dynamical control of alpha rhythms in relation to focal attention. *Int J Psychophysiol*. 2001 Dec;43(1):25-40.

Tervaniemi M, Schröger E, Saher M, Näätänen R. Effects of spectral complexity and sound duration on automatic complex-sound pitch processing in humans - a mismatch negativity study. *Neurosci Lett*. 2000 Aug 18;290(1):66-70.

Théoret H, Halligan E, Kobayashi M, Fregni F, Tager-Flusberg H, Pascual-Leone A. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol*. 2005 Feb 8;15(3):R84-5.

Tokimura H, Ridding MC, Tokimura Y, Amassian VE, Rothwell JC. Short latency facilitation between pairs of threshold magnetic stimuli applied to human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996 Aug;101(4):263-72.

Trumpp NM, Kliese D, Hoenig K, Haarmeier T, Kiefer M. Losing the sound of concepts: damage to auditory association cortex impairs the processing of sound-related concepts. *Cortex*. 2013 Feb;49(2):474-86.

van Schie HT, Koelewijn T, Jensen O, Oostenveld R, Maris E, Bekkering H. Evidence for fast, low-level motor resonance to action observation: an MEG study. *Soc Neurosc* 2008; **3**: 213-228.

Watkins KE, Strafella AP, Paus T. Seeing and hearing speech excites the motor system involved in speech production. *Neuropsychologia*. 2003;41(8):989-94.

Woodruff CC, Martin T, Bilyk N. Differences in self- and other-induced Mu suppression are correlated with empathic abilities. *Brain Res*. 2011 Aug 8;1405:69-76.

Yang CY, Decety J, Lee S, Chen C, Cheng Y. Gender differences in the mu rhythm during empathy for pain: an electroencephalographic study. *Brain Res*. 2009 Jan 28;1251:176-84.

Figure legends

Fig. 1 : Illustration of (a) the oddball auditory stimulation block with five deviant conditions and the standard (b) repetitive blocks using four deviant conditions repeated consecutively for four blocks.

Fig.2: Representation of (a) the auditory stimuli used to induce MMN and iMMN and (b) the stimuli used to trigger Mu suppression. The top section (a) illustrates the time-frequency analysis for each acoustic stimulus and the bottom section (b) shows a frame picture from one of the videos used to stimulate alpha power band.

Fig. 3: Mean ERP response of deviants and standard stimuli.

Fig. 4: Mean MMN response (top) and mean iMMN response (bottom) for each action-related sound and its respective control

Fig. 5: Mean alpha amplitude and standard deviation for conditions in pooled electrodes C3-Cz-C4

Fig.6: Mean latency and standard deviation for Action-related stimuli and controls for MMN (on the left) and for iMMN (on the right) over FCz

Fig. 7: Mean amplitude and standard deviation for deviant stimuli for MMN (on the left) and for iMMN (on the right) over FCz

Figure 1.

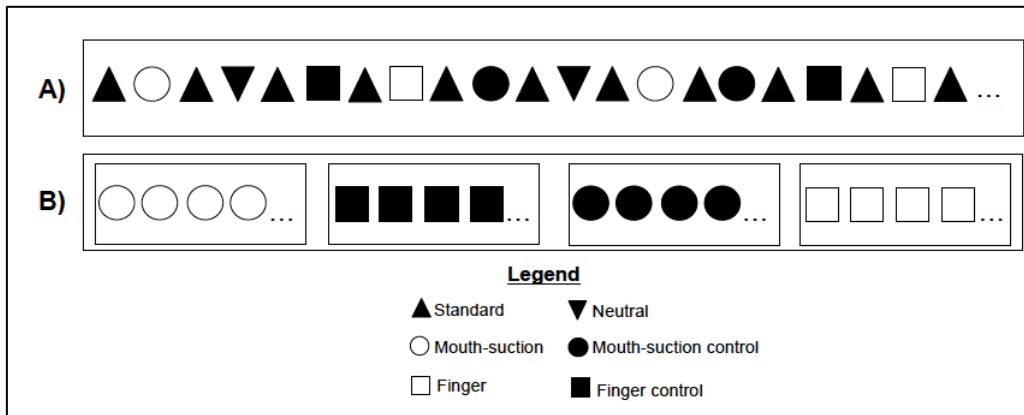


Figure 2.

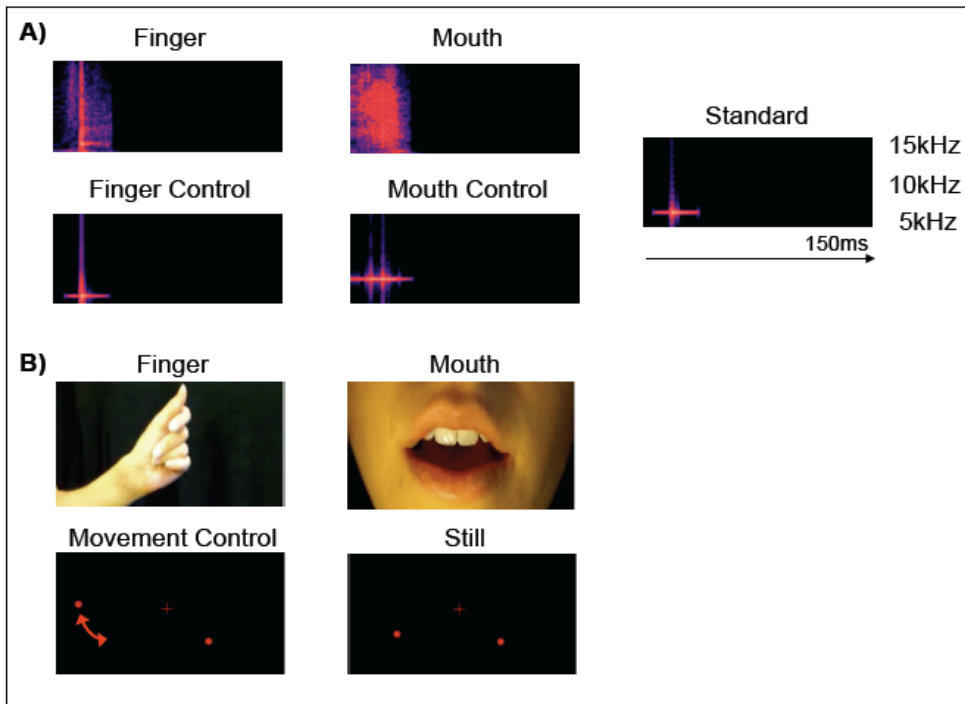


Figure 3.

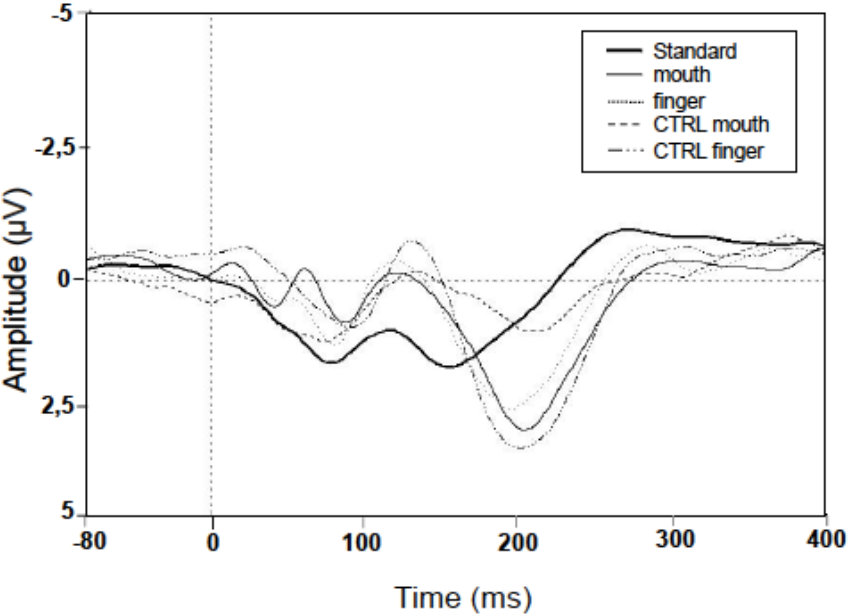


Figure 4.

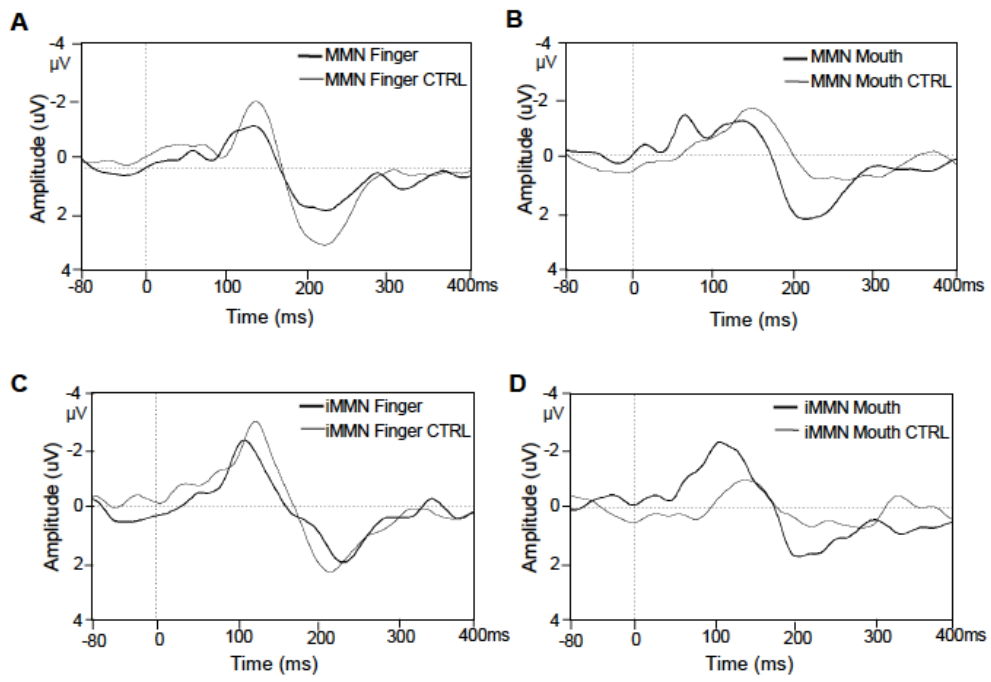


Figure 5.

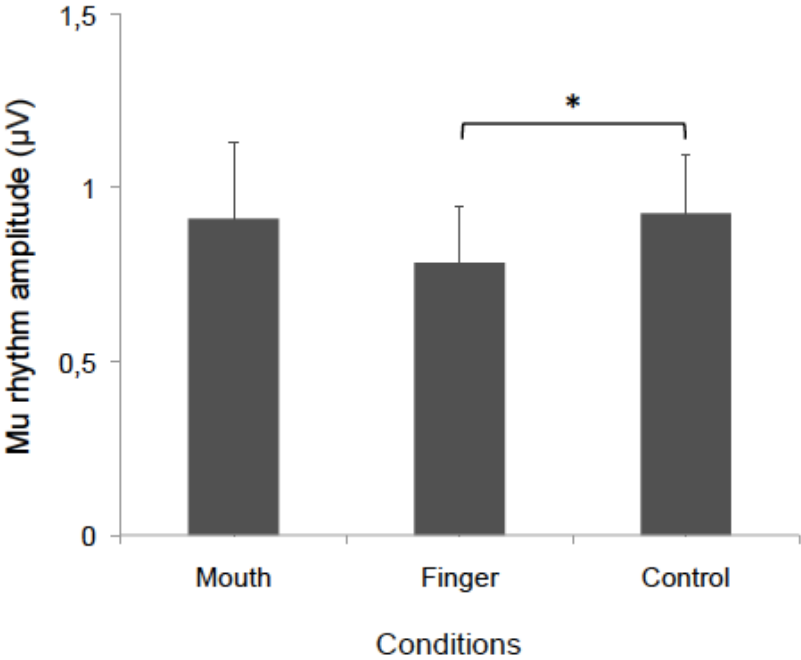


Figure 6.

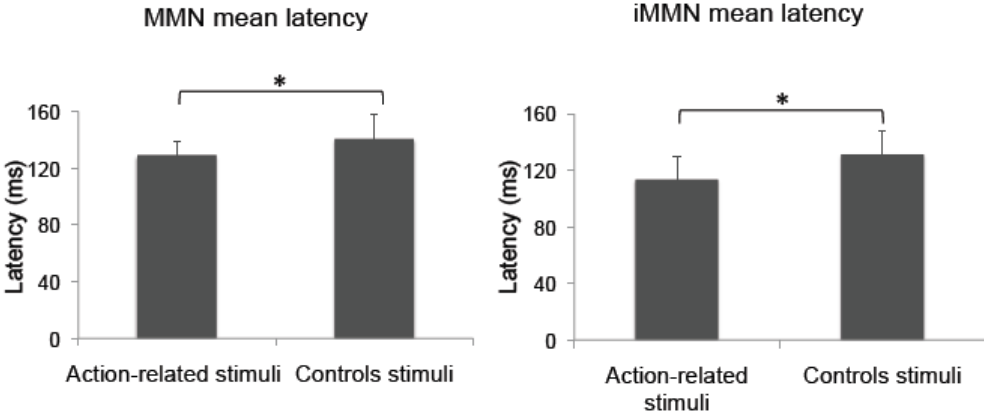
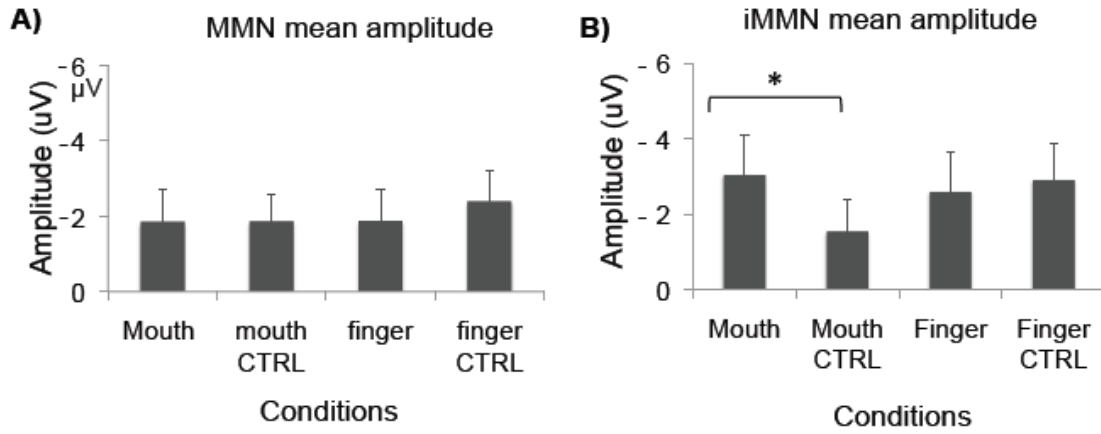


Figure 7.



Chapitre 3: Article 2

Rôles et contributions des coauteurs

ML: conception de l'étude, création des stimuli, mise en place du protocole, recrutement des sujets, cuillette des données, analyse EEG des données, traitement statistique, écriture de l'article, révision de l'article

JFL: participation mineure à la cuillette des données et révision majeure de l'article

FC: création des stimuli et révision mineure de l'article

DC: recrutement des sujets et révision mineure de l'article

DS-T: mise en place du protocole et révision mineure de l'article

HT: conception de l'étude et révision majeure de l'article

Atypical action-related sound processing in children with autistic spectrum disorders: an EEG study

Melissa Lortie^{1,2}, Jean-François Lepage¹, François Champoux³, Dominique Cousineau², Dave Saint-Amour^{2,4}, Hugo Théoret^{1,2}

¹ Department of Psychology, Université de Montréal, Montréal, Canada

² Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine Research Center, Montréal, Canada

³ Department of Audiology, Université de Montréal, Montréal, Canada

⁴ Department of Psychology, Université du Québec à Montréal, Montréal, Canada

Abstract

Atypical mirror-neuron system (MNS) function has been suggested as a possible neural correlate of social difficulties characterizing autistic spectrum disorders (ASD). However, the vast majority of studies investigating MNS function in ASD relied on action-observation paradigms, which are influenced by visual and attentional mechanisms, two areas of known abnormalities in ASD. Here, to circumvent this problem, an EEG-mismatch negativity (MMN) protocol incorporating action-related sounds (finger click and mouth suction) and acoustically-matched control stimuli was used to assess MNS function in ASD and typically developing children matched for chronological age. In comparison to healthy controls, children with ASD showed abnormal processing of action-related sounds. Specifically, children with ASD had longer peak latencies for biological, action-related sounds than for acoustically-matched sounds, whereas the opposite pattern was found in neurotypical children. Mean peak amplitude was also significantly reduced for suction sounds in children with ASD compared to control sounds. While typically developing children and children with ASD differed with regards to social functioning and imitative abilities, these scores did not correlate with neurophysiological measures of biological action-related sound processing. Overall, these results suggest abnormal processing of action-related stimuli in ASD, which may reflect aberrant MNS development and function in this population.

Introduction

Autism spectrum disorders (ASD) are characterized by a triad of impairments, including marked difficulties in the social domain. General social cognition and more specifically social-reciprocity (Apicella et al., 2013), socio-communicative abilities (Volden et al., 2009), social participation (Orsmond et al. 2013), social attention (Vivanti et al., 2013) and imitation (Cook and Bird, 2012) have all been shown to be impaired in ASD. Although the exact neural underpinning of these difficulties is still elusive, one possible mediating factor is the so-called “mirror-neuron system” (MNS), a neural mechanism that matches action-perception with its execution in the motor system of the perceiver (Cattaneo and Rizzolatti, 2009). By bridging the gap between self and others, the MNS has been suggested as a neural circuit potentially crucial for social cognition (Rizzolatti and Sinigaglia, 2010) and has been hypothesized to be dysfunctional in ASD (Williams et al., 2001). Both of these claims have gathered some empirical support. For example, in healthy individuals, MNS activity has been linked with socioemotional traits such as empathy (Lepage et al., 2010; Woodruff et al., 2011; Perry et al., 2010). In ASD, studies have shown abnormal function (Théoret et al., 2005; Bernier et al., 2007; Martineau et al., 2008; Oberman et al., 2008) and structure (Jacot-Descombes et al., 2012; Yamasaki et al., 2010) of the MNS. Furthermore, studies have reported negative correlations between the severity of social impairment in individuals with ASD and MNS activity (Dapretto et al. 2006; Enticott et al., 2012).

The so-called “broken mirror theory” of autism has been challenged on numerous fronts (for an overview of the debate, see Gallese et al., 2011). Several studies have reported normal MNS functioning in individuals with ASD using a wide variety of techniques (e.g.

Raymaekers et al., 2009; Dinstein et al., 2010; Fan et al., 2010; Marsh and Hamilton, 2011; Enticott et al., 2013). Indeed, in a recent review of the literature, Hamilton (2013) stated that “the data reviewed (...) demonstrates that despite over a decade of research, the broken mirror theory of autism cannot be supported in its standard form” (p.102). It has been hypothesized that impaired attentional processing of action cues may partly explain data showing atypical MNS function in ASD (Enticott et al., 2013). For example, Enticott and collaborators (2013) have suggested that individuals with ASD may focus attention on none-action-related aspects of a stimulus during classical MNS tasks, resulting in abnormal activation patterns.

On a more general level, almost every study of MNS function in ASD used action-observation paradigms. The use of visual stimuli has important shortcomings, however. First, it requires cooperation of the subject and sufficient language/communicative skills for the participant to understand task instructions. This may limit its use to high-functioning ASD individuals and prevent study of the MNS in severely impaired patients, a significant portion of the ASD population. Second, visual stimuli usually involve sustained attention and visual scanning of the stimuli, two mechanisms known to be abnormal in ASD (Sacrey et al., 2014). It is possible that these factors have contributed to previous results of abnormal MNS function in individuals with ASD. Indeed, some have suggested that abnormal attentional disengagement may be a primary impairment in ASD, ultimately leading to atypical social processing (Keehn et al., 2013; Sacrey et al., 2014). In the present case, difficulties in disengaging attention may prevent individuals with ASD from shifting attention to relevant action cues in a typical experimental display. It would also not be surprising that individuals who find social interactions and reciprocity challenging would be less inclined to maintain

attention on videos depicting human movement, which would result both in a decrease of MNS activity and in a correlation between reduced MNS activity and social deficits.

Recently, an auditory mismatch negativity (MMN) protocol has been developed to quantify MNS activity in healthy adults using action-related sounds and acoustically-matched control stimuli (Hauk et al., 2006). Adapted from Näätänen and collaborators (2004), this technique uses EEG to quantify brain responses to a multi-deviant “oddball” paradigm to assess MNS function without the need for explicit attention to the experimental stimuli. Using this approach, Hauk and colleagues (2006) found that action-related sounds not only induced greater MMN amplitudes than control sounds, but that the primary motor cortex was quickly (100ms) solicited in a somatotopic manner, suggesting the presence of an early and rapid mechanism matching the auditory representation of an action with its motor equivalent. This auditory action-related MMN paradigm does not require visual, attentional, language or motor skills; it is relatively short (about 20 minutes), requires minimal electrode installation (minimum use of 4 electrodes), and can be used while participants watch a silent movie. For these reasons, this technique has many advantages over the “classic” action-observation paradigms, and could constitute a simple method to probe MNS function in very young children or populations with severe mental disabilities.

The main goal of the present study was to assess the validity of the action-related MMN in probing MNS function in children with ASD. Brain responses to a multideviant-oddball paradigm incorporating action-related sounds and control stimuli were recorded with EEG. Based on previous studies reporting reduced MNS function in ASD, we hypothesized

that, for action related-sounds, MMN amplitude would be reduced and MMN latency increased in ASD participants compared to neurotypical children. In addition, considering the putative role of the MNS in social and imitative abilities, neuropsychological tests were administered to determine the possible link between impaired cognitive abilities and action-related MMN responses.

Materials and methods

Participants

Eleven children with ASD and 15 age-matched healthy controls participated in this study. All participants were recruited via public announcements at CHU Ste-Justine. One participant from the ASD group was rejected because he did not complete the protocol. All ASD diagnoses were made prior to recruitment by a pediatrician or a pedopsychiatrist. Participants were diagnosed based on ADI-R, ADOS-G and DSM-IV-R criteria for Pervasive developmental disorders. In the control group, data from three participants were not considered for analysis, two because of EEG recording issues (large number of artifacts and failing signal) and one because of failure to complete the protocol. The final groups included 12 participants in the control group (8 males; mean age 6.72 ± 1.03 years-old; range: 5.25-7.91) and 10 participants in the ASD group (9 males; mean age 6.71 ± 0.68 years-old; range: 5.58-7.41). All participants were in good physical health, with normal hearing and vision, and were not using any psychotropic medication at the time of testing. Informed and signed consent was obtained from all participants' legal tutor or parent and verbal assent was obtained from all participants prior to their participation. The study was approved by CHU Sainte-Justine's ethics committee and was conform to the 1964 Declaration of Helsinki.

Procedure

The stimuli, oddball paradigm and procedure used to elicit MMN were validated in a healthy adult population study (Lortie et al., 2015). Briefly, two action-related sounds, human *finger-click* and *mouth-suction* sounds, and two acoustically-matched control sounds were used as deviant stimuli. Control stimuli were constructed to acoustically match their respective action-related sounds (peak frequency, envelope, onset and peaks latencies). For *finger-click* and its control sound, peak frequency was 1981 Hz and peak intensity latency was 16 ms. For *mouth-suction* and its control sound, peak intensity was 5857 Hz and peak signal intensity occurred between the first (11 ms) and second (21 ms) local peaks. The standard sound was constructed using in-between acoustic properties from deviant sounds (peak frequency 3876 Hz, peak latency 19 ms). All stimuli were 150ms in duration (**figure 1**). Stimuli were rated by adult volunteers using a likert scale (from 1 “not at all”; to 5 “very much”), on: 1) naturalness, 2) feasibility to reproduce the sound with the body and 3) the frequency of self-production. The action-related sounds had significant higher scores for all aspects (all $p < 0.001$) compare to their respective control sounds.

Stimuli were delivered using a multi-deviant oddball session (Näätänen et al., 2004; see **figure 2**). The *standard* sound was presented 1260 times, while each deviant sound was presented 252 times. Deviant stimuli were always preceded by a standard stimulus and presented randomly. Deviant stimuli were separated by at least two presentations of the standard stimulus. Additionally, all deviant stimuli were presented at least once in every series of ten stimuli. The stimulus onset asynchrony (SOA) was 500 ms. Stimuli were presented

using Presentation® software. Auricular height sound pressure level was set at 56dB using speakers (Logitech X310 model) positioned 25 cm in front of the participant's head. The oddball session lasted 21 minutes, during which participants watched a silent movie.

EEG recordings

EEG was acquired from one Ag/AgCl electrode (Grass technologies, USA) placed on FCz (International 10-20 system) with the ground electrode located on the forehead and the average reference on the mastoid. FCz was chosen as the recording site given that negativity triggered by oddball stimulation is generally of strongest amplitude at the fronto-central area of the brain (Garrido et al., 2009). This simplified montage was used to reduce electrode installation duration and to minimize possible sensory discomfort in hypersensitive individuals (Baron-Cohen et al., 2009). EEG was recorded continuously using Brain Vision Software (Version 4.1). EEG was digitized at 1000 Hz, filtered (bandpass filter 0.1-100Hz), and amplified using a BrainVision Standard V-Amp 16-channel system (Brain Products, Germany). All electrode impedances were kept below 15k Ω , and signal was recorded on a PC for subsequent analysis.

Neuropsychological testing

Before the EEG session participants took part in a short neuropsychological assessment (less than an hour) with a clinical neuropsychologist. Social abilities were assessed with the Adaptive Behavior Assessment System-II (ABAS-II) Social Scale, consisting of two sub-questionnaires, Social and Leisure, completed by legal guardian of the child. To assess imitation abilities, the Imitation subtest of the NEPSY-II was used. In this task, the child is

asked to imitate a series of hand positions demonstrated by the experimenter. In order to control for variables that could influence imitative scores, the Grooved Pegboard test, a measure of visuomotor skills/dexterity, and the Peabody Picture Vocabulary Test, to assess receptive vocabulary, were also administered.

Analysis

BrainVision Analyzer (Brain Products, Germany) was used for offline analysis. EEG data was re-sampled (512 Hz) and filtered (1-50Hz). Epochs of 100ms pre-stimulus and 500ms post-stimulus periods were segmented for the standard and all deviants. A drift correction was applied, as well as a baseline correction with the mean voltage of the 100 ms pre-stimulus period. Artifact rejection was performed by an experienced EEG technician using a semi-automatic program to remove epochs exceeding 100 μv , eye blinking movements and other artifacts. A baseline correction and a filter (1-20Hz) were applied prior to averaging. MMN was obtained by subtracting the standard from each deviant ERP, resulting in four waveforms. The MMN peaks were measured from the most negative peak occurring in the 80–200 ms time window after stimulus onset. Two-way repeated measure ANOVAs were conducted separately for peak latency and amplitude, with *action-relatedness* (action related sounds vs controls) and *effector* (mouth-suction and control vs finger click and control) as within-subjects factors, and *group* (ASD vs control) as the between-subjects factor. When appropriate (Mauchly's test, $p > 0.05$), a Greenhouse-Geiser correction was applied (reported in text). Post hoc analyses were conducted using t-tests. Statistical analysis for behavioral data was conducted using unpaired t-tests. Pearson correlations were also performed between behavioral results and ERP data.

Results

In preliminary analyses, one-sample two-tailed t-tests were conducted to determine whether deviant sounds elicited MMN-like responses in the neurotypical group. All deviant sounds elicited a MMN-like response, which amplitude differed significantly from zero (all $p < 0.004$). Main analysis conducted on latency using two-way repeated measures ANOVA revealed a significant interaction between *action-relatedness* and *group* ($F(1,20), 14.027; p = 0.0001$). Since there was no main effect or interaction for *effector*, the two action-related sounds and the two controls were pooled to increase statistical power. Subsequent paired t-tests revealed that action-related sounds produced an earlier MMN peak latency than control sounds ($p = 0.025$) in the neurotypical group whereas the opposite was observed in the ASD group, where action-related sounds produced a significantly delayed peak compared to controls sounds ($p = 0.025$) (**figure 3**). Additional unpaired t-tests showed that the ASD group tended to differ from controls for action-related stimuli ($p = 0.073$), but not for control stimuli ($p = 0.520$) (**figure 4 and 5**).

For peak amplitude, repeated measures ANOVA showed a main effect of *effector* ($F(1,20), 9.034; p=0.007$), an interaction between *action-relatedness* and *effector* ($F(1,20), 7.010; p=0.015$) as well as a three-way interaction between *action-relatedness*, *effector* and *group* ($F(1,20), 4.867; p=0.039$). Paired t-tests revealed that this interaction was due to a significant difference between the mouth suction sound and its control in the ASD group ($p < 0.001$), the latter inducing a larger amplitude, while the response to the finger sound and its control was not significantly different ($p=0.955$). Additionally, no difference was present in the control

group (mouth-suction vs mouth-suction control, $p=0.482$; finger click vs finger click control, $p=0.848$) (**figure 6 and 7**).

Analysis of the behavioral data revealed significant differences between groups on all measures (**Table 1**). Correlation analysis performed between MMN measures (amplitude and latency) of all deviant sounds and neuropsychological measures of imitation and social skills did not yield significant results, whether analyses were performed within or across groups, even when controlling for receptive vocabulary and motor dexterity (all $p > 0.05$). Within the ASD group, significant correlations were found between imitation score and receptive vocabulary ($p=0.016$) and between imitation score and Groove pegboard performance ($p=0.001$).

Discussion

The main goal of the present study was to investigate action-related sound processing in ASD and typically developing children using an EEG paradigm that may serve as a marker of early MNS dysfunction. Increased latency for action sounds (compared to control sounds) was found in individuals with ASD whereas the opposite pattern was found in neurotypical children. Additionally, no peak MMN amplitude difference between action sounds and control sounds was observed in neurotypical children, whereas suction sounds were associated with reduced amplitude in children with ASD. Finally, although children with ASD displayed impaired social and imitative function, there was no significant correlation between MMN results and neurophysiological measures.

Data in the sample of healthy children closely match what has been observed in adults using an identical protocol (Lortie et al., 2015). Action-related sounds induced earlier MMN peaks than acoustically-matched control stimuli, but did not significantly impact peak amplitude. Peak amplitude differences in response to action-related sounds, however, have been reported in adults by Hauk and colleagues (2006) in healthy adults. These authors used an identity MMN, where the action-related sounds and their controls are presented in repetition blocks of 250 trials, from which oddball waveforms are subtracted. An identity MMN was not recorded in the present study to reduce experiment duration, which may partly explain discrepancies with the study of Hauk et al. (2006). Since the identity MMN is primarily used to further reduce acoustic effects, the absence of peak amplitude differences found here between stimulus categories may reflect acoustic characteristics of the sounds masking subtle auditory action cues. Indeed, it appears that peak amplitude may be influenced by slight frequency differences between stimuli and is highly sensitive to noise effects (Clayson et al., 2013). Taken together, the present data nevertheless suggest that typically developing children, just like healthy adults, process action-related sounds differently than acoustically matched stimuli and that peak latency may be a more reliable marker of MNS function.

Data from the ASD group suggest significant abnormalities in automatic processing of action-related sounds. First, unlike what was observed in the control group, ASD individuals had smaller peak amplitudes for the mouth-suction sound compared to its control. This also contrasts with data obtained in healthy adults using the same or similar paradigm (Lortie et al., 2015; Hauk et al., 2006). Second, control sounds induced earlier peaks in comparison to action

related sounds, which is the opposite of what was observed in the group of neurotypical children. This pattern of response, in line with our hypothesis, is particularly interesting as it suggests processing impairments that are specific to action-related sounds, whose latencies tended to be longer than those of control children, but do not support a systematic and global impairment in sound processing. Indeed, in ASD, MMN associated with control sounds elicited comparable peak latencies to those observed in the control group. To our knowledge, this is the first time that action-related sounds are used to probe auditory MNS function in ASD. In that regard, both peak latencies and amplitude results are consistent with the hypothesis of an hypoactive MNS in ASD

Given the minimal electrode montage used in the present study, it is impossible to determine with precision the neural source of the MMN abnormalities and how they relate to MNS function. Primary sources of MMN are usually located bilaterally in the temporal cortex (Rosburg et al., 2005), overlapping with the primary and secondary auditory cortices (Garrido et al., 2009). A second, weaker, generator seems to emanate from the frontal regions, such as the inferior frontal cortex (Garrido et al., 2009), and contribute to the overall MMN signal (Rosburg et al., 2005; Garrido et al., 2009). We can only speculate as to the spatial location of the MMN generators in the present case; however, it is interesting to note that there is substantial evidence supporting the idea of an altered spatial distribution of MMN sources in individuals with ASD (Kujala et al., 2013). Namely, the scalp distribution of the MMN signal is often more posterior in children with ASD compared to controls, suggesting either hypoactivity of the frontal generator or hyperactivity of the temporal one (Gomot et al., 2002; Jansson-Verkasalo et al., 2005; Lepistö et al., 2005, 2006). The hypothesis of a reduced

contribution of the frontal generator to the MMN signal in ASD is particularly appealing in the context of the action perception-execution matching system, known to rely heavily on the contribution of the inferior frontal cortex and the premotor region (Aglioti et Pazzaglia, 2010; Pizzamiglio et al., 2005; Kohler et al., 2002; Azizh-Zadeh et al., 2004; Gazzola et al., 2006). Interestingly, Pizzamiglio and collaborators (2005), using a visuo-auditory adaptation of the repetition-suppression paradigm, showed that mouth and hand action sounds sollicitated a network comprising the left superior temporal sulcus and premotor cortex. These areas richly innervate the primary motor cortex during action perception and are thought to contribute to the enhanced activity of this region during action perception (Rizzolatti and Fogassi, 2014). In that regard, it is noteworthy that Hauk and colleagues (2006) showed the clear participation of the primary motor cortex in the MMN response associated with action-related sounds. This observation was further substantiated by a case study using intracranial recordings in a 12 year-old child. Using a stimulation protocol identical to Hauk and collaborators (2006) and highly similar to the one in the present study, Lepage and colleagues (2010) showed that the hand region of the primary motor cortex was sollicitated during the perception of finger clicks, as indicated by the modulation of the mu rhythm (8-13Hz), a well established marker of the action perception-execution matching system (Pineda, 2005; Oberman et al., 2008). Interestingly, no such modulation was observed during the presentation of mouth sounds, suggesting a close spatial correspondence between the heard action and its mapping onto the motor cortex of the perceiver. Considering that sensorimotor activity during action observation is altered in ASD, as evidenced by TMS (Théoret et al., 2005), EEG (Oberman et al., 2005) and MEG (Honaga et al., 2010), it is plausible that delayed and reduced MMN responses to action related sounds in the present study reflect, at least in part, faulty MNS function.

Besides action-related stimuli, the auditory MMN has been extensively used in ASD to probe automatic processing of stimuli of various kinds. However, the results of these studies appear somewhat inconsistent (see Orekhova and Stroganova, 2014 for review). For example, studies using MMN to probe basic auditory function have alternatively found shorter (Gomot et al., 2002; Kujala et al., 2007), normal (Jansson-Verkasalo et al., 2003) or longer (Oram et al., 2005; Seri et al., 1999) latencies in ASD individuals. Many factors may contribute to this apparent inconsistency, including the heterogeneity of stimulation protocols, type of stimuli used, level of functioning of ASD participants, and sample sizes (Orekhova and Stroganova, 2014). Orekhova and Stroganova (2014) have suggested that even in a MMN paradigm, attention may contribute to increased or decreased responsiveness to deviant stimuli in ASD. In this view, the nature of the stimulation occurring jointly with the auditory sequence (for example a silent movie) may interfere with the level to which deviant sounds can induce a MMN signal. In the present case, however, *action-related* deviant sounds were directly compared to *acoustically-matched* deviant sounds, permitting a comparison between stimuli to which attention was presumably equal. This also argues against the presence of a global impairment affecting auditory processing in children with ASD.

Contrary to expectations, a relationship between neuropsychological measures of imitation and social skills and action-related MMN response was not found. Small sample size may contribute for this lack of effect. Nevertheless, the absence of a direct link between imitation/social skills and a neurophysiological marker of MNS function, combined with the specificity of the observed effects, makes it difficult to conclude in the presence of a

generalized MNS impairment in ASD. This is in line with the bulk of studies testing the “broken mirror theory” of autism, which has resulted in contradictory and debated findings (Gallese et al., 2011). Symptom severity and heterogeneity between tested populations have often been suggested as one of the important factors mediating these conflicting results (Fan et al., 2010; Enticott et al., 2013). Indeed, differences in IQ, symptoms severity, age and stimuli are important between studies of MNS function in ASD. MNS dysfunction may thus only be present in specific situations depending on participant and/or study parameters. If this is the case, it suggests that MNS abnormalities are not a crucial aspect of ASD symptomatology. Some authors have tried to reconcile the plethora of contrasting results into a broader model. One such model is that of Hamilton (2013), which argues that ASD is associated with impairments in higher-order social signal analysis that modulate lower-level visuo-motor transformations. The present results cannot solve the broader issue of determining how impairments in action perception/execution matching come about and relate to ASD symptoms. Rather, they suggest that this system has reduced sensitivity to action signals, even in the absence of social cues and overt attention to MNS-triggering stimuli.

Finally, global intellectual functioning was not assessed in the present sample, which constitutes a limitation of the study. Differences in IQ may explain part of the MMN differences observed between the ASD and neurotypical children. Previous studies have reported very inconsistent results regarding the effect of IQ on MMN. Increased *and* decreased MMN (latency and amplitude) have been reported for normal and low-IQ individuals, in both adults and children (Orekhova and Stroganova, 2014). However, a recent study reported increased MNS responsiveness in more intelligent children, whether neurotypical or ASD

(Raymaekers et al., 2009). How intelligence interacts with action perception is an open issue that warrants further investigation. Studies that control for IQ are needed to better understand how general intellectual capacities impact automatic processing of action sounds.

Acknowledgements

This work was supported by grants from the Natural Sciences and Engineering Council of Canada and the Canadian Institutes of Health Research to HT. ML was supported by a Canada Graduate Scholarship Doctoral Award from CIHR. JL was supported by a Postdoctoral Fellowship from CIHR.

References

Aglioti SM, Pazzaglia M. Representing actions through their sound. *Exp Brain Res.* 2010;206:141-51.

Apicella F, Chericoni N, Costanzo V, Baldini S, Billeci L, Cohen D, Muratori F. Reciprocity in interaction: a window on the first year of life in autism. *Autism Res Treat.* 2013;2013:705895.

Aziz-Zadeh L, Iacoboni M, Zaidel E, Wilson S, Mazziotta J. Left hemisphere motor facilitation in response to manual action sounds. *Eur J Neurosci.* 2004;19:2609-12.

Baron-Cohen S, Ashwin E, Ashwin C, Tavassoli T, Chakrabarti B. Talent in autism: hyper-systemizing, hyper-attention to detail and sensory hypersensitivity. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2009;364:1377-83.

Bernier R, Aaronson B, McPartland J. The role of imitation in the observed heterogeneity in EEG mu rhythm in autism and typical development. *Brain Cogn.* 2013;82:69-75.

Cattaneo L, Rizzolatti G. The mirror neuron system. *Arch Neurol.* 2009;66:557-60.

Clayson PE, Baldwin SA, Larson MJ. How does noise affect amplitude and latency measurement of event-related potentials (ERPs)? A methodological critique and simulation study. *Psychophysiology*. 2013;50:174-86.

Cook JL, Bird G. Atypical social modulation of imitation in autism spectrum conditions. *J Autism Dev Disord*. 2012;42:1045-51.

Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, Iacoboni M. Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*. 2006;9:28-30.

Dinstein I, Thomas C, Humphreys K, Minshew N, Behrmann M, Heeger DJ. Normal movement selectivity in autism. *Neuron*. 2010;66:461-9.

Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Taffe JR, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Mirror neuron activity associated with social impairments but not age in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry*. 2012;71:427-33.

Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Tonge BJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Interpersonal motor resonance in autism spectrum disorder: evidence against a global "mirror system" deficit. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:218.

Fan YT, Decety J, Yang CY, Liu JL, Cheng Y. Unbroken mirror neurons in autism spectrum disorders. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010;51:981-8.

Gallese V, Gernsbacher MA, Heyes C, Hickok G, Iacoboni M. Mirror Neuron Forum. *Persp Psych Sci*. 2011;6:369-407

Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ. The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:453-63.

Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C. Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol*. 2006;16:1824-9.

Gomot M, Giard MH, Adrien JL, Barthelemy C, Bruneau N. Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning. *Psychophysiology*. 2002;39:577-84.

Hamilton AF. Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Dev Cogn Neurosci*. 2013;3:91-105.

Hauk O, Shtyrov Y, Pulvermüller F. The sound of actions as reflected by mismatch negativity: rapid activation of cortical sensory-motor networks by sounds associated with finger and tongue movements. *Eur J Neurosci*. 2006;23:811-21.

Honaga E, Ishii R, Kurimoto R, Canuet L, Ikezawa K, Takahashi H, Nakahachi T, Iwase M, Mizuta I, Yoshimine T, Takeda M. Post-movement beta rebound abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: an MEG study *Neurosci Lett*. 2010;478:141-5.

Jacot-Descombes S, Uppal N, Wicinski B, Santos M, Schmeidler J, Giannakopoulos P, Heinsen H, Schmitz C, Hof PR. Decreased pyramidal neuron size in Brodmann areas 44 and 45 in patients with autism. *Acta Neuropathol*. 2012;124:67-79.

Jansson-Verkasalo E, Ceponiene R, Kielinen M, Suominen K, Jääntti V, Linna SL, Moilanen I, Näätänen R. Deficient auditory processing in children with Asperger Syndrome, as indexed by event-related potentials. *Neurosci Lett*. 2003;338:197-200.

Jansson-Verkasalo E, Kujala T, Jussila K, Mattila ML, Moilanen I, Näätänen R, Suominen K, Korpilahti P. Similarities in the phenotype of the auditory neural substrate in children with Asperger syndrome and their parents. *Eur J Neurosci*. 2005;22:986-90.

Keehn B, Müller RA, Townsend J. Atypical attentional networks and the emergence of autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2013;37:164-83.

Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Hearing sounds, understanding actions: action representation in mirror neurons. *Science*. 2002;297:846-8.

Kujala T, Aho E, Lepistö T, Jansson-Verkasalo E, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Näätänen R. Atypical pattern of discriminating sound features in adults with Asperger syndrome as reflected by the mismatch negativity. *Biol Psychol.* 2007;75:109-14.

Kujala T, Lepistö T, Näätänen R. The neural basis of aberrant speech and audition in autism spectrum disorders. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37:697-704.

Lepage JF, Tremblay S, Théoret H. Early non-specific modulation of corticospinal excitability during action observation. *Eur J Neurosci.* 2010;31:931-7.

Lepistö T, Kujala T, Vanhala R, Alku P, Huotilainen M, Näätänen R. The discrimination of and orienting to speech and non-speech sounds in children with autism. *Brain Res.* 2005;1066:147-57.

Lortie M, Lepage JF, Saint-Amour D, Champoux F, Cousineau D, Théoret H. EEG investigation of the mirror-neuron system: A comparison of mu rhythm modulation and mismatch negativity. (In prep.)

Marsh LE, Hamilton AF. Dissociation of mirroring and mentalising systems in autism. *Neuroimage.* 2011;56:1511-9.

Martineau J, Andersson F, Barthélémy C, Cottier JP, Destrieux C. (2010). Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain Res.* 2010;1320:168-75.

Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:140–144.

Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA. EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2005;24:190-8.

Oberman LM, McCleery JP, Hubbard EM, Bernier R, Wiersema JR, Raymaekers R, Pineda JA. (2013). Developmental changes in mu suppression to observed and executed actions in autism spectrum disorders. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2013;8:300-4.

Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TP. Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. *Neuroreport.* 2005;16:521-5.

Orekhova EV, Stroganova TA. Arousal and attention re-orienting in autism spectrum disorders: evidence from auditory event-related potentials. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:34.

Orsmond GI, Shattuck PT, Cooper BP, Sterzing PR, Anderson KA. Social participation among young adults with an autism spectrum disorder. *J Autism Dev Disord.* 2013;43:2710-9.

Perry A, Troje NF, Bentin S. Exploring motor system contributions to the perception of social information: Evidence from EEG activity in the mu/alpha frequency range. *Soc Neurosci.* 2010;5:272-84.

Pineda JA. The functional significance of mu rhythms: translating "seeing" and "hearing" into "doing". *Brain Res Brain Res Rev.* 2005;50:57-68.

Pizzamiglio L, Aprile T, Spitoni G, Pitzalis S, Bates E, D'Amico S, Di Russo F. Separate neural systems for processing action- or non-action-related sounds. *Neuroimage.* 2005;24:852-61.

Raymaekers R, Wiersema JR, Roeyers H. EEG study of the mirror neuron system in children with high functioning autism. *Brain Res.* 2009;1304:113-21.

Rizzolatti G, Sinigaglia C. The functional role of the parieto-frontal mirror circuit: interpretations and misinterpretations. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11:264-74.

Rizzolatti G, Fogassi L. The mirror mechanism: recent findings and perspectives. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2014;369:20130420.

Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M. Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain*. 2005;128:819-28.

Sacrey LA, Armstrong VL, Bryson SE, Zwaigenbaum L. Impairments to visual disengagement in autism spectrum disorder: A review of experimental studies from infancy to adulthood. *Neurosci Biobehav Rev*. 2014;47C:559-577.

Seri S, Cerquiglini A, Pisani F, Curatolo P. Autism in tuberous sclerosis: evoked potential evidence for a deficit in auditory sensory processing. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1825-30.

Théoret, H., Halligan, E., Kobayashi, M., Fregni, F., Tager-Flusberg, H., Pascual-Leone, A. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol*. 2005;15:R84-85.

Vivanti G, Trembath D, Dissanayake C. Atypical monitoring and responsiveness to goal-directed gaze in autism spectrum disorder. *Exp Brain Res*. 2014;232:695-701.

Volden J, Coolican J, Garon N, White J, Bryson S. Brief report: pragmatic language in autism spectrum disorder: relationships to measures of ability and disability. *J Autism Dev Disord*. 2009;39:388-93.

Williams JH, Whiten A, Suddendorf T, Perrett DI. Imitation, mirror neurons and autism.

Neurosci Biobehav Rev. 2001;25:287-95.

Woodruff CC, Martin T, Bilyk N. Differences in self- and other-induced Mu suppression are correlated with empathic abilities. Brain Res. 2011;1405:69-76.

Yamasaki S, Yamasue H, Abe O, Suga M, Yamada H, Inoue H, Kuwabara H, Kawakubo Y, Yahata N, Aoki S, Kano Y, Kato N, Kasai K. Reduced gray matter volume of pars opercularis is associated with impaired social communication in high-functioning autism spectrum disorders. Biol Psychiatry. 2010;68:1141-7.

Table legends

Table 1. Behavioral results from neuropsychological assessment of social skills (ABAS-II), Imitation skills (Nepsy-II), Receptive vocabulary (Evip) and Manual coordination speed (Grooved pegboard) in ASD and neurotypical groups.

Table 1.

| Behavioral measure | ASD group mean | Neurotypical group mean | t-value (p-value) |
|---|----------------|-------------------------|-------------------|
| ABAS-II Social scale (percentile) | 24.5 (31.0) | 57.9 (28.0) | 2.6 (0.01) |
| NEPSY-II Imitation score (scaled score) | 7.8 (2.7) | 11.4 (3.2) | 2.9 (0.001) |
| EVIP-Form B (Percentile) | 44.1 (42.5) | 92.5 (9.9) | 3.5 (0.006) |
| Grooved pegboard (Percentile) | 35.1 (21.7) | 59.0 (9,6) | 3.1 (0.001) |

Figure legends

Figure 1. Representation of the auditory stimuli used to induce MMN.

Figure 2. Illustration of the oddball auditory stimulation block with five deviant conditions and the standard.

Figure 3. Grand average MMN response for action-related sounds within groups

Figure 4. Grand average MMN response for none-related to action sounds within groups

Figure 5. Average MMN latency for action-related sounds and control sounds within groups

Figure 6. Mean MMN response for mouth-suction compared to mouth-control for ASD (A), for neurotypical children (B) and mean MMN response for finger click compared to finger-control for ASD (C), for neurotypical children (D)

Figure 7. Average MMN amplitude for deviants each sounds within groups

Figure 1.

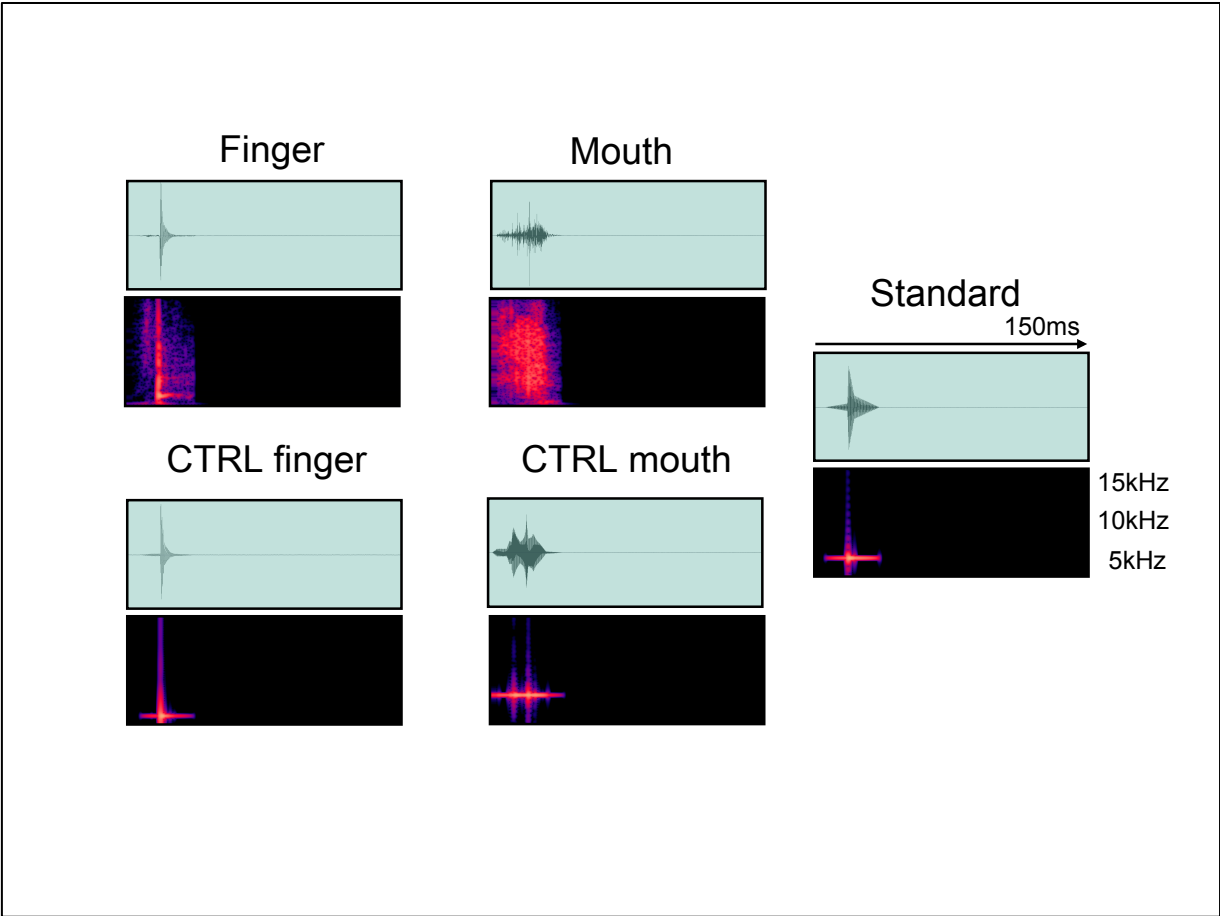


Figure 2.

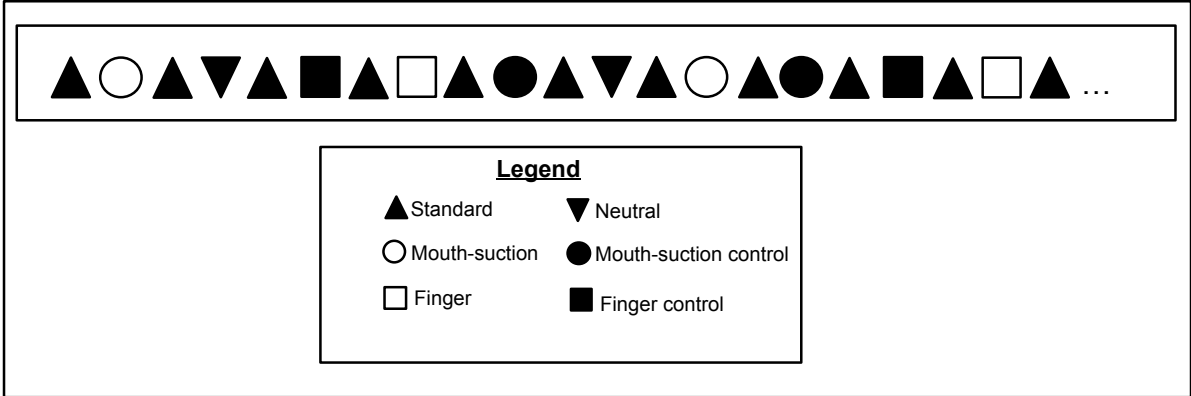


Figure 3.

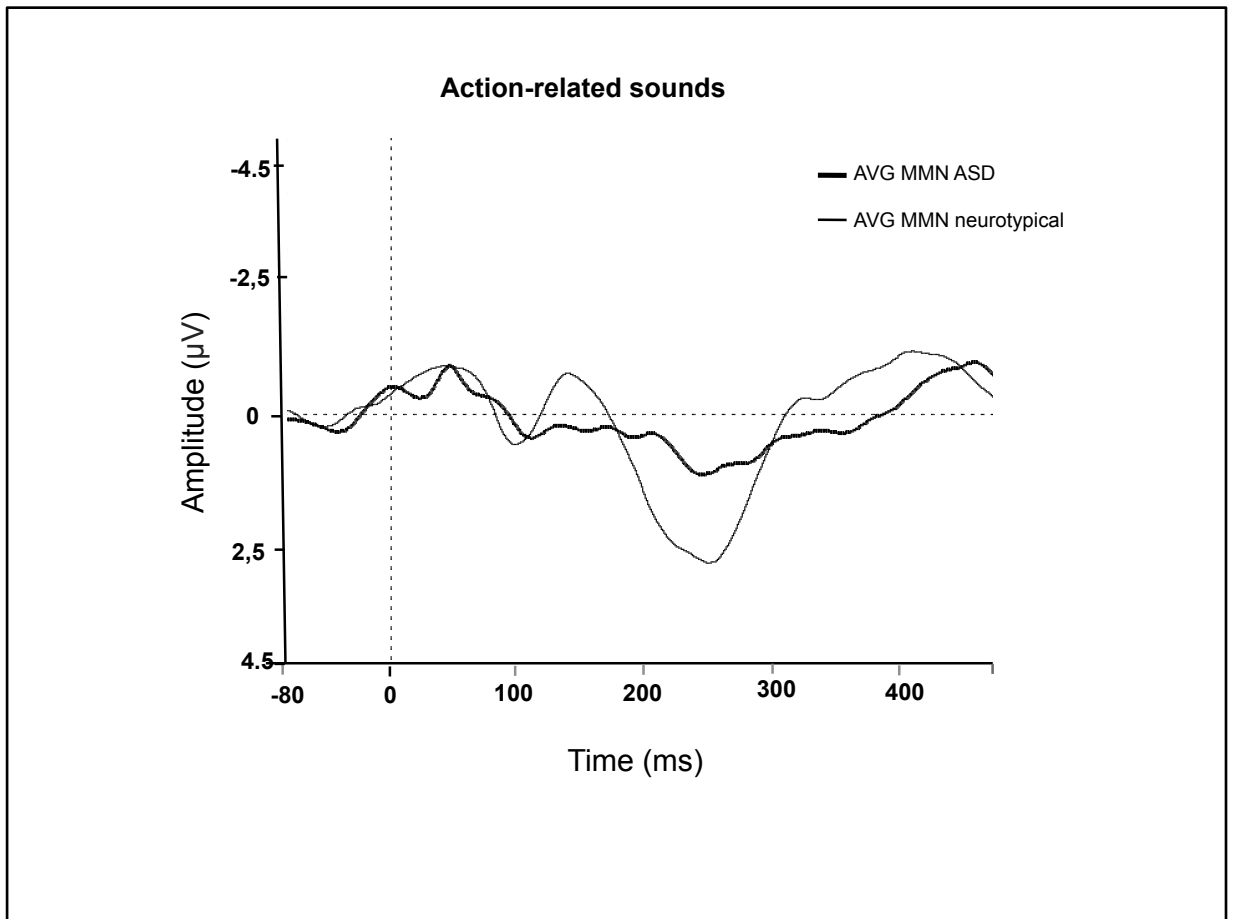


Figure 4.

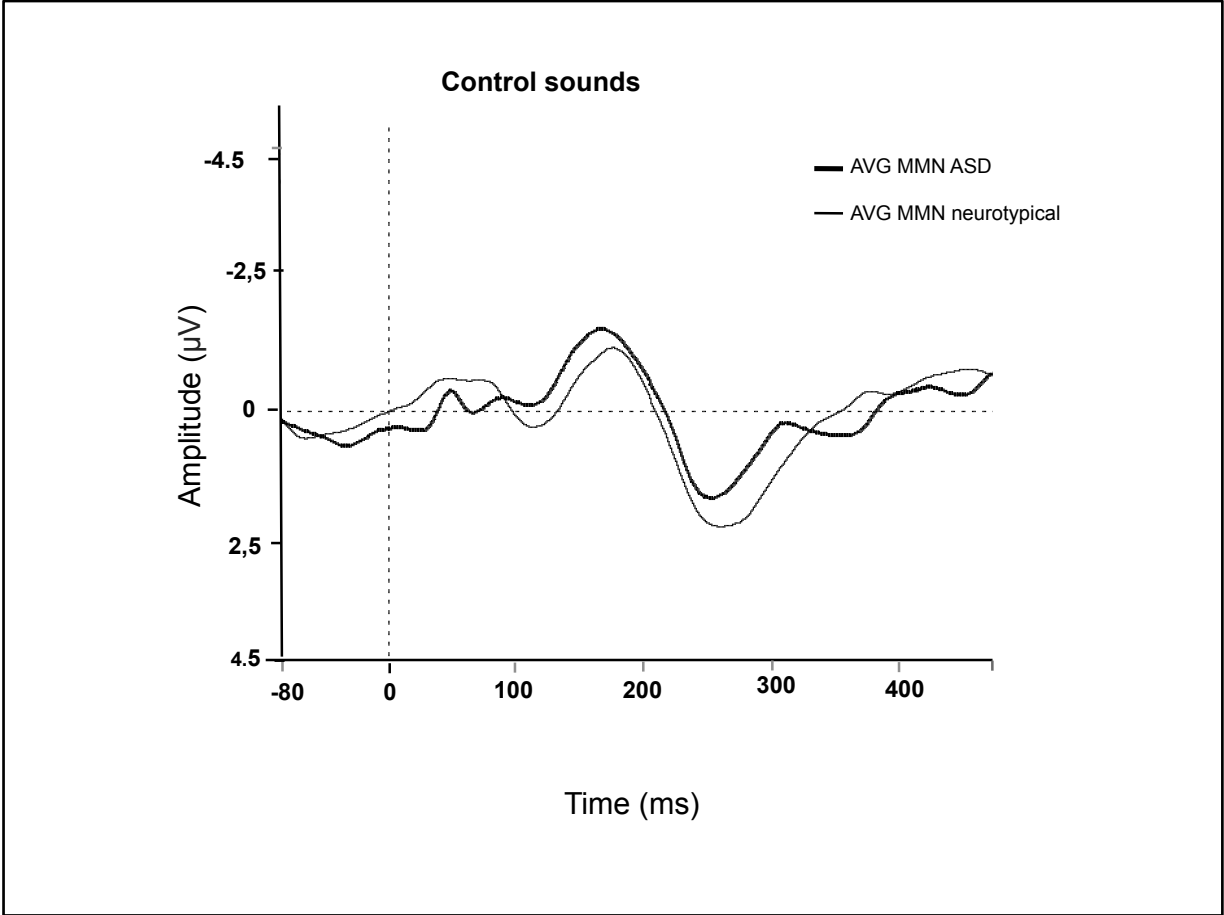


Figure 5.

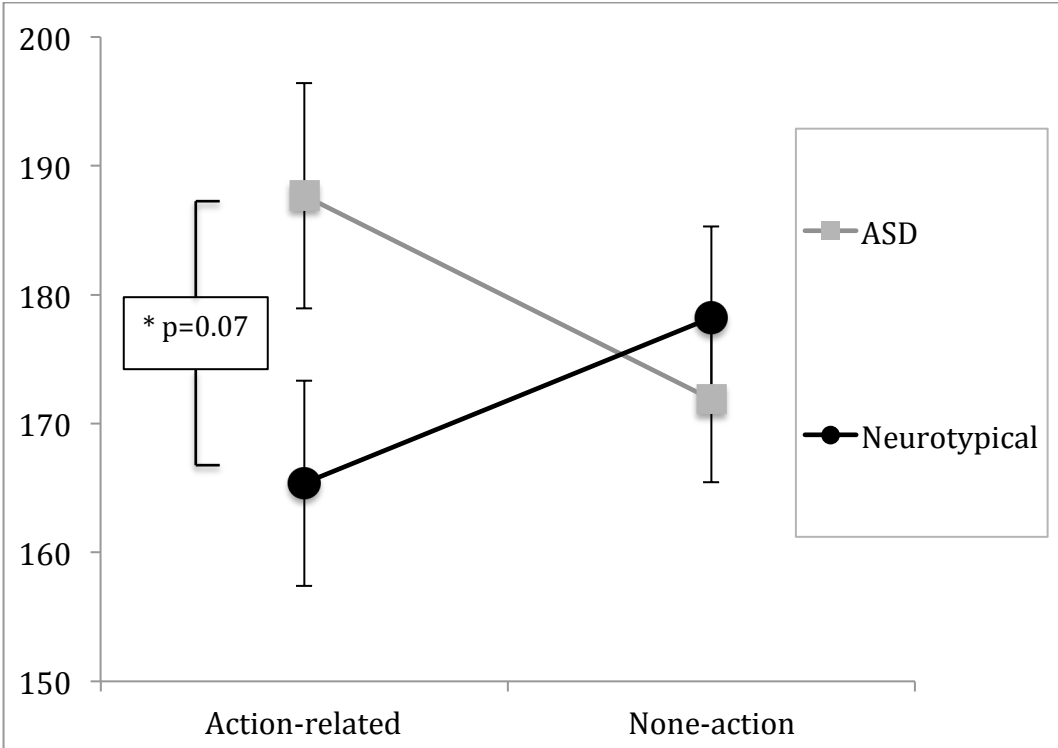


Figure 6.

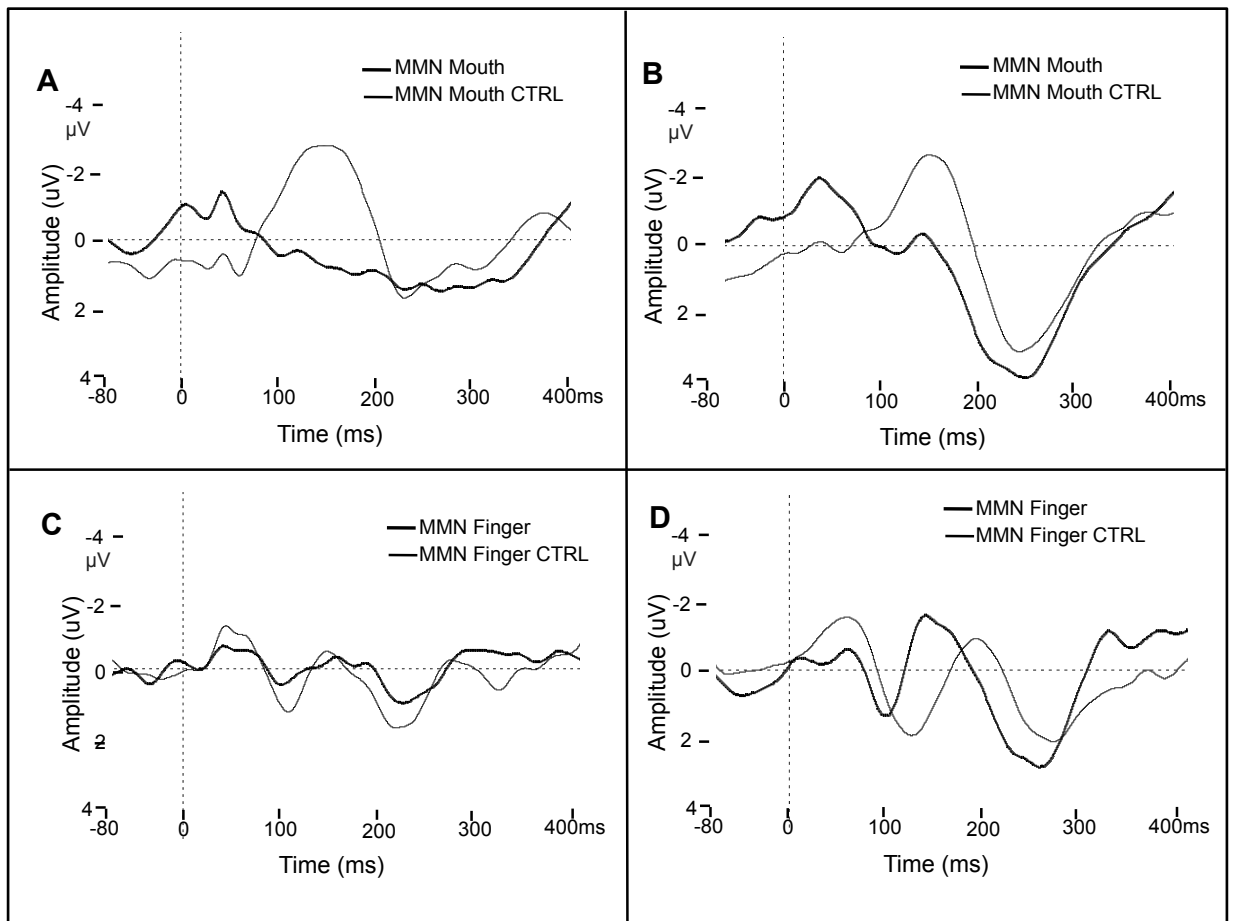
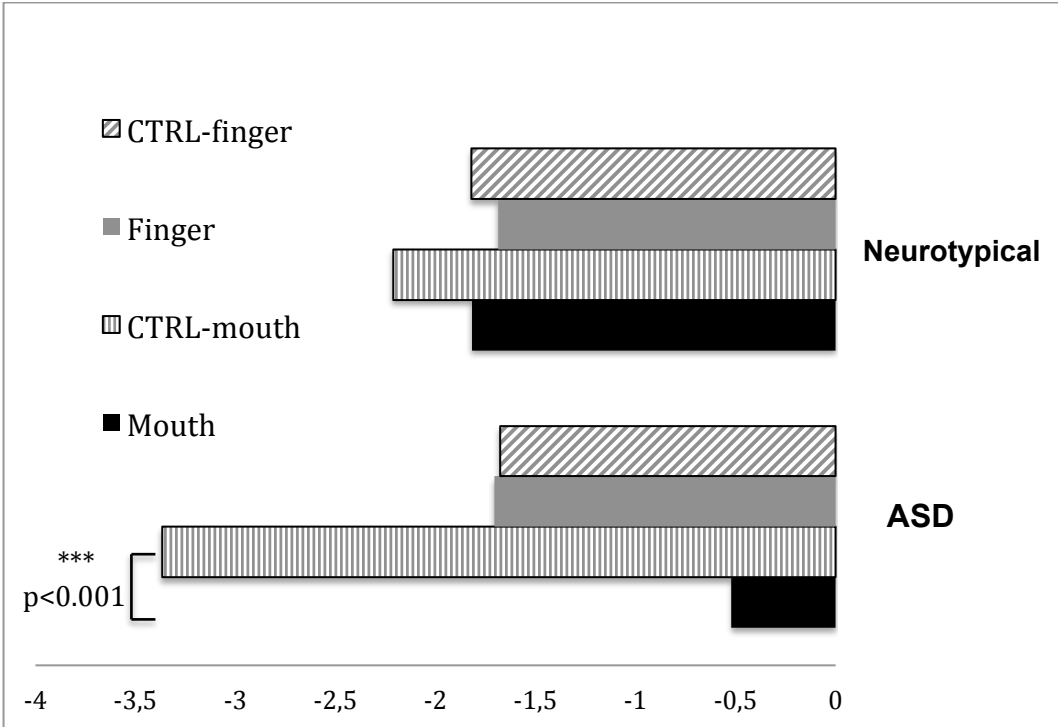


Figure 7.



Chapitre 4 : Discussion

4.1 Discussion générale

Cette thèse avait pour but d'explorer l'utilisation de la MMN de sons d'action comme marqueur potentiel du trouble du spectre de l'autisme, basé sur la prémisse que cette technique pourrait mettre en lumière une défaillance du système neurones miroirs. Le premier article, davantage méthodologique, portait sur la validité de convergence entre ce nouveau protocole MMN et l'analyse du rythme mu, un paradigme couramment utilisé pour mesurer l'activité du SNM chez l'humain. Le deuxième article qui constitue cet ouvrage compare les réponses neurophysiologiques d'enfants présentant un TSA à celles d'enfants neurotypiques à l'aide d'un protocole de MMN lié à des actes moteurs.

Les sections suivantes revisitent d'abord les objectifs, les hypothèses et la littérature en lien avec les techniques utilisées, et ce pour les résultats de chaque étude. Ensuite, les conclusions découlant des résultats obtenus chez les participants neurotypiques, enfants et adultes, puis ceux des enfants TSA, seront discutées en lien avec la littérature pertinente traitant du SNM chez ces populations. Par la suite, les limitations associées au protocole de recherche ainsi qu'aux études respectives seront abordées. Une discussion critique de l'utilisation du protocole MMN comme un marqueur potentiel du TSA sera présentée subséquemment. Enfin, des pistes d'investigation futures et des projets potentiels qui pourraient contribuer à répondre à ces limitations et questionnements seront présentés.

4.1.1 Discussion des hypothèses de l'article 1

L'objectif de cette étude était d'évaluer la validité de convergence du rythme mu et de la MMN de sons d'action dans l'évaluation du fonctionnement du SNM. La validation de la technique MMN est d'un grand intérêt puisqu'elle pourrait permettre de quantifier l'activité du SNM, un mécanisme qui pourrait être impliqué dans la pathophysiologie du TSA, et qui pourrait éventuellement servir de marqueur pour cette condition. Une étude explorant la validité de convergence est donc une étape essentielle pour l'atteinte de cet objectif. De plus, malgré la littérature abondante portant sur la MMN, très peu d'auteurs l'ont utilisée pour étudier le SNM (Hauk et coll., 2006, Lepage et coll., 2010).

Dans un groupe d'adultes neurotypiques, les deux protocoles ont été utilisés, à savoir la MMN et rythme mu, en plus d'une variante, la iMMN. Pour les techniques de MMN et iMMN, les mêmes stimuli auditifs ont été utilisés, soit deux sons reliés à l'action et deux sons contrôles appariés selon leurs principales caractéristiques acoustiques. La technique de iMMN ajoute un bloc de stimulation auditif à la fin de la présentation « oddball », répétant consécutivement chaque stimulus rare en sous-bloc, créant ainsi un nouveau « standard » pour chacun de ceux-ci. Cette approche a pour but de contrôler les biais acoustiques possibles (Hauk et coll., 2010). Quant au rythme mu, les mêmes sujets ont été exposés à quatre catégories de stimuli: 1) des mouvements de doigts; 2) des mouvements de bouche; 3) des mouvements de points (mouvements non-biologiques); et 4) des points sans mouvement (non biologique et statique).

Concernant le rythme mu, l'observation de mouvements de la main était associée à une suppression significative de cette bande de fréquence dans les sites correspondant au cortex sensorimoteur, conformément à la vaste littérature sur le sujet (Lepage et al, 2008; Muthukumaraswamy et coll., 2004; Pfurtscheller et Neuper, 1997; Pineda, 2005). Quant aux résultats des protocoles de MMN et de iMMN, ils ont montré que les sons d'action induisent une MMN avec une latence significativement plus courte que les sons contrôles, et ce peu importe l'effecteur (bouche ou doigts). Toutefois, contrairement à notre hypothèse suggérant une relation entre les deux mesures, aucune corrélation significative n'a été observée entre les données provenant du protocole MMN (ou iMMN) et celles associées au rythme mu.

Quant à la comparaison de la MMN classique et de la iMMN, les résultats montrent que peu importe la technique utilisée, la latence des sons liés à l'action est significativement plus précoce que celle des sons contrôles. Toutefois, les résultats quant à l'amplitude sont nettement moins cohérents entre les techniques : alors que la MMN classique ne montre aucune différence significative d'amplitude entre les sons d'action et leur contrôle respectif, la iMMN montre un effet significatif engendré majoritairement par une seule paire de stimuli (bruit de bouche versus contrôle). Il est à noter que c'est avec un protocole de iMMN que Hauk et ses collaborateurs (2006) ont rapporté des différences significatives d'amplitude et de latence pour les deux sons liés à l'action. Il est possible que cette divergence entre nos résultats et ceux de Hauk et collaborateurs (2006) soit due à l'influence de subtiles différences entre les stimuli utilisés, ou encore au bruit dans le signal EEG dans l'une ou l'autre des études, puisque l'amplitude de la MMN y est particulièrement sensible (Clayson et coll.,

2013). Davantage d'études sont nécessaires pour clarifier le rôle de l'amplitude MMN dans un contexte de perception d'actes moteurs dans la modalité auditive.

En résumé, puisque 1) les résultats quant à l'amplitude obtenue avec la iMMN semblent inconsistants; 2) que la iMMN et la MMN classique donnent des résultats similaires quant à la latence; et 3) que le temps d'administration soit considérablement plus bref pour la MMN classique (40% plus court) que pour la iMMN, nous concluons en faveur de notre hypothèse 1, à savoir la supériorité de la MMN classique par rapport à la iMMN dans l'investigation du SNM à l'aide de sons d'action.

Concernant l'hypothèse 2, voulant que les mesures MMN de sons d'action soient reliées à la modulation du rythme mu mesurée lors de visionnement d'actions, aucune corrélation significative n'a été trouvée entre les techniques. Il est cependant important de noter que pris individuellement, les deux techniques répliquent en grande partie les principaux résultats rapportés dans la littérature, suggérant l'efficacité des protocoles expérimentaux à induire une modulation du SNM.

Plusieurs différences entre les techniques peuvent contribuer à expliquer cette absence de relation, notamment la modalité stimulée (visuel versus auditif) qui pourrait engendrer des différences quant au recrutement de différents circuits associés au SNM. Il est également possible que ces deux mesures représentent deux aspects différents du SNM. Selon plusieurs auteurs, le mécanisme miroir semble suivre un décours temporel en deux temps (Lepage et coll., 2010b; Koelewijn et coll., 2008; Roy et coll., 2008; van Schie et coll., 2008; Naish et

coll., 2014) : une vague de réponse initiale précoce (vers 90 ms), engendrerait une facilitation motrice globale suivie d'une deuxième vague tardive (vers 350ms) qui induirait une réponse plus spécifique. Suite à la perception d'une action, la réponse précoce produirait une excitation musculaire générale, alors que la réponse tardive ciblerait la représentation musculaire spécifique des membres impliqués dans l'action. Ainsi, de par ses mécanismes préattentionnels, il est possible que la technique de MMN soit plus sensible à la phase initiale de modulation exercée par les stimuli d'action, alors que le rythme mu, tel que mesuré dans le présent protocole, reflèterait l'activité moyennée des phases précoces et tardives (Lepage et al, 2010b). En effet, la MMN est une mesure très précoce de l'activité neuronale associée au stimulus divergent. Celle-ci correspondrait d'ailleurs à la phase initiale de modulation rapportée par plusieurs auteurs (Lepage et coll., 2010b; Koelewijn et coll., 2008; Roy et coll., 2008; van Schie et coll., 2008; Naish et coll., 2014). Le rythme mu, quant à lui, est une mesure de la puissance spectrale moyennée de deux secondes d'enregistrement de signal EEG durant l'observation d'un stimulus visuel d'action. Il apparaît donc que l'absence de lien entre les deux techniques pourrait être lié au fait que les réponses précoces et tardives du SNM ne représentent pas les mêmes composantes de l'action.

D'autre part, l'une des différences importantes entre les deux techniques est le niveau d'attention porté aux stimuli. Dans la technique du rythme mu, les participants doivent maintenir une attention soutenue sur les vidéos présentés, tandis que pour la MMN, les participants doivent porter leur attention sur un film muet pendant que les stimuli auditifs sont traités passivement (et automatiquement). Or, il est possible que le niveau d'attention requis pour faire la tâche influence préférentiellement l'activation de différents réseaux : l'un rapide,

précoce et non-spécifique, et l'autre plus spécifique et tardif, qui serait potentiellement influencé par des mécanismes de type « top-down ». En effet, l'attention portée aux stimuli a un effet sur la modulation, tant pour le protocole du rythme mu (Perry et coll., 2011) que de celui de la MMN (Erlbeck et coll., 2014).

4.1.2 Discussion des hypothèses de l'article 2

L'objectif principal de cette étude était de comparer les réponses de l'onde de négativité de discordance (MMN) associée aux sons d'action chez des enfants présentant un TSA et des enfants neurotypiques âgés de 5 à 7 ans. Pour ce faire, une tâche d'écoute passive, constituée d'un son régulier entrecoupé de deux sons déviants liés à l'action, un bruit de bouche et de doigts, et deux sons contrôles, ont été utilisés. Un protocole de MMN similaire a été utilisé comme marqueur putatif du fonctionnement du SNM Hauk et collaborateurs (2006). Ce protocole, ne nécessitant pas la compréhension de consignes ni l'attention du sujet, est particulièrement pertinent en raison des spécificités cliniques de la population TSA.

Globalement, chez les enfants présentant un TSA, une prolongation de latence de la MMN reliée aux sons d'action, comparativement aux sons contrôles, a été observée. Quant à l'amplitude, la seule différence significative entre les groupes TSA et neurotypique était une réduction associée au bruit de bouche chez les enfants TSA. Enfin, aucune corrélation significative entre les résultats électrophysiologiques et les mesures aux différents tests neuropsychologiques n'a été observée. Dans l'ensemble, ces résultats tendent à confirmer l'hypothèse 1. En effet, les données du groupe TSA suggèrent que la détection automatique

des sons d'action est atypique dans cette population : d'abord, contrairement à ce qui a été observé dans le groupe des enfants neurotypiques, les enfants TSA montraient une latence plus tardive pour les sons d'action couplée à une amplitude réduite pour le son d'action buccal. De ce fait, les enfants TSA présentaient un délai dans le traitement des sons d'actions comparativement aux sons contrôles, alors qu'un patron inverse était présent chez les enfants neurotypiques. Par ailleurs, la latence et l'amplitude engendrées par les sons contrôles étaient comparables à celles obtenues chez les enfants neurotypiques. Le fait que la détection des sons contrôles soit préservée plaide en faveur d'un déficit spécifique du traitement des sons d'action et non d'une difficulté globale affectant la détection générale de stimuli auditifs rares.

La MMN auditive a été largement utilisée chez les personnes avec un TSA pour documenter le traitement automatique des stimuli auditifs de toutes sortes. Malgré cela, il est difficile de dresser un portrait clair de la situation puisque les conclusions de ces études paraissent, dans une certaine mesure, contradictoires (voir Orekhova et Stroganova 2014 pour une revue). Par exemple, des études utilisant la MMN pour explorer les processus auditifs de bas niveau chez les personnes TSA ont rapporté une latence plus brève (Gomot et coll., 2002; Kujala et al, 2007), normale (Jansson-Verkasalo et al, 2003) ou encore prolongée (Oram et al, 2005; Seri et al, 1999) comparativement à des sujets contrôles. De nombreux facteurs peuvent contribuer à cette contradiction apparente, y compris l'hétérogénéité des TSA et la variabilité des protocoles de stimulation. Orekhova et Stroganova (2014) ont suggéré que, même dans un paradigme de MMN, l'attention peut contribuer à une augmentation ou une diminution de la réactivité aux stimuli déviants chez les TSA. Dans cette perspective, la nature de la stimulation survenant conjointement avec la séquence auditive (par exemple, un film muet) pourrait

potentiellement influencer la facilité avec laquelle un son déviant peut induire un signal MMN. Cependant, dans le cas présent, les sons déviants liés à l'action étant directement comparés aux sons contrôles, permettant une comparaison entre les stimuli sur lesquels l'attention devrait théoriquement être égale, il est peu probable qu'un biais attentionnel puisse avoir contribué de façon significative aux résultats obtenus.

D'autre part, une des rares études portant sur des enfants d'âge préscolaire présentant un TSA a mis en évidence une corrélation négative entre une basse amplitude de la MMN associée à des changements de voyelles et la sévérité des symptômes de l'ADOS et du Vineland Expressive Language subscale (Kuhl et coll., 2005). Quelques études employant des stimuli vocaux et des sons contrôles non-vocaux montrent une réduction de l'amplitude de la MMN qui est corrélée avec les symptômes autistiques (Kuhl et coll., 2005; Fan et Cheng, 2014). Fait intéressant, ces stimuli étaient liés à l'action, dont la parole fait partie, tandis que les sons contrôles étaient synthétiques et non-liés à des actions biologiques. En lien avec les présents résultats, il est possible que ces résultats, du moins en partie, soient attribuables à l'aspect de production d'action des stimuli.

Contrairement à nos attentes à l'égard de l'hypothèse 2, aucune relation corrélationnelle significative n'a été observée entre les mesures neuropsychologiques et les mesures électrophysiologiques, et ce bien que le groupe d'enfants TSA présentait des fonctions langagières, sociales, imitatives et une vitesse d'exécution motrice significativement plus faibles que le groupe contrôle. Il est probable que l'absence de résultats significatifs soit attribuable à la petite taille de l'échantillon utilisé, d'autant plus que le groupe TSA présentait

une importante hétérogénéité. Dans la mesure où l'origine du TSA est polygénique et multifactorielle, mais tout de même classé sur la base d'un phénotype clinique, il est possible, voire probable, que les individus TSA de notre étude présentaient des altérations neurophysiologiques hétérogènes qui entretiennent des liens de différente nature avec les résultats aux tests neuropsychologiques. Cette hypothèse s'inscrit en lien direct avec le changement de paradigme clinique préconisé par le National Institute of mental Health (Insel et coll., 2015), où la classification et le traitement des troubles neuropsychiatriques ne seront plus basés sur l'observation de manifestations cliniques subjectives, mais bien sur la base d'un sous-typage effectué à partir de marqueurs biologiques. Ces auteurs suggèrent ainsi d'adopter une approche « bottom-up », c'est-à-dire d'établir un regroupement de sous-populations à partir d'atteintes de « bas niveau » similaires, pouvant être à l'origine d'un continuum de manifestations sur le plan clinique.

4.2 La représentation auditive de l'action et le SNM

4.2.1. La représentation auditive chez l'enfant et l'adulte neurotypique: le reflet d'une modulation du SNM?

Les résultats de l'étude réalisée chez les adultes et les enfants neurotypiques montrent la présence d'un mécanisme rapide et précoce relié à la détection de stimuli d'action par rapport aux sons contrôles. Des études similaires suggèrent que ce mécanisme reflète

probablement un mécanisme miroir reliant les représentations auditives des actions à leurs équivalents sensori-moteurs par une voie rapide. En utilisant un protocole similaire, les résultats de Hauk et collaborateurs (2006) suggèrent que les représentations auditives d'action recrutent les aires sensori-motrices, et ce en respectant l'organisation somatotopique.

Le fait que les deux sons d'action aient engendré des réponses plus rapides comparativement aux sons contrôles, tant chez l'adulte que l'enfant neurotypique, renforce l'idée que le cerveau humain est pourvu d'un système sensible à la reconnaissance auditive d'actions. Le présent protocole a été inspiré de l'étude d'Hauk et collaborateurs (2006) qui ont d'ailleurs montré la participation du cortex moteur dans le traitement des sons liés à l'action, une région clé du SNM. Ces résultats sont également supportés par un enregistrement intracrânien effectué chez un enfant de 12 ans, rapporté par Lepage et collaborateurs (2010) démontrant que la représentation de la main dans le cortex moteur est sollicitée lors de l'écoute passive de sons de claquements de doigts.

Ces résultats suggèrent que le cerveau humain est pourvu d'un mécanisme permettant un traitement rapide, automatique et auditif qui permettrait l'extraction d'informations reliées au mouvement dans l'environnement sonore, lequel serait en place dès l'enfance. Malgré une littérature abondante sur le sujet des neurones miroirs, peu d'études se sont penchées sur le développement de ce système et de ses mécanismes sous-jacents. Lepage et Théoret (2007) ont cependant montré, à l'aide du rythme mu, la présence d'un SNM fonctionnel chez l'enfant d'âge scolaire. Bien qu'elles constituent des évidences indirectes, les études comportementales classiques ont démontré qu'après quelques minutes de vie, les nouveau-nés étaient capables

d'imiter des mouvements oro-faciaux (Meltzoff and Moore 1977; Aglioti et Pazzaglia, 2010). Cette capacité d'imitation chez le nouveau-né a souvent été associée à la présence de neurones miroirs, permettant au nourrisson de reproduire, avec les gestes qui lui sont accessibles, ce qui est perçu. Les données MMN obtenues chez notre groupe d'enfants soutiennent l'hypothèse de la présence d'un SNM fonctionnel bien avant la fin de la maturation cérébrale et illustre, pour la première fois, la sensibilité du SNM chez l'enfant sain aux représentations auditives d'actes moteurs.

4.2.2 La représentation auditive tardive d'action chez l'enfant TSA: le reflet d'une défaillance du SNM ?

L'une des conclusions les plus intéressantes du présent travail porte sur les résultats obtenus auprès des enfants TSA, qui diffèrent de ceux des enfants et adultes neurotypiques quant à la latence des sons d'action. De plus, un patron inverse a été mis en lumière chez les enfants TSA, alors qu'ils traitaient plus rapidement les sons contrôles que les sons d'action. Dans la mesure où il est admis que ce protocole pourrait refléter une réponse du SNM (Hauk et coll., 2006), ces résultats peuvent être interprétés comme favorisant l'hypothèse d'une altération du SNM chez les personnes TSA.

Il est important de noter que les résultats de cette étude ne permettent pas de préciser l'origine neuroanatomique du traitement atypique des sons d'action chez les TSA, ni de déterminer s'il s'agit de régions dites « miroirs ». En effet, bien que le montage minimal

d'électrodes permette d'évaluer une population TSA dont le niveau de fonctionnement est plus bas qu'il ne serait possible de le faire avec un montage plus élaboré, celui-ci ne permet pas d'effectuer des analyses afin de statuer sur la localisation de la source MMN. Puisque la MMN serait principalement générée par le cortex temporal bilatéral et par les régions frontales, incluant le cortex frontal inférieur (Garrido et coll., 2009), il est possible que les atypies répertoriées puissent être associées à ces régions. Or, le cortex frontal inférieur est une région fortement associée au SNM (Aglioti et Pazzaglia, 2010; Pizzamiglio et coll., 2005; Kholer et coll., 2003; Azizh-Zadeh et coll., 2004; Gazzola et coll., 2006). Fait intéressant, des études ont montré des anomalies dans la distribution spatiale des sources MMN chez les personnes TSA, résultant possiblement d'une hypoactivité frontale et/ou d'une hyperactivité temporelle (Gomot et coll., 2002; Jansson-Verkasalo et coll., 2005; Lepistö et coll., 2005, 2006). Ce patron est donc compatible avec l'hypothèse d'une altération du SNM au sein des TSA. Ces données, combinées à celles, plus nombreuses, obtenues dans un contexte d'observation d'action et montrant un traitement atypique de l'information sensorimotrice visuelle (Théoret et coll., 2005; Oberman et coll., 2010; Honaga et coll., 2010), suggèrent que la MMN tardive et d'amplitude réduite associée à la présentation de sons d'action, mise en évidence dans le présent ouvrage, reflète une activité atypique du SNM chez les TSA.

Malgré la performance significativement plus faible des enfants TSA aux tâches d'imitation, de langage et aux échelles sociales comparativement aux enfants neurotypiques, aucun lien corrélationnel n'a été trouvé entre ces mesures et les variables neurophysiologiques. Puisque ces habiletés sont reliées aux fonctions présumées du SNM,

cette absence de relation ne soutient pas l'hypothèse d'un déficit global du SNM expliquant les déficits sociaux répertoriés chez les TSA (« broken mirror theory »). Cette théorie est d'ailleurs contestée entre autres en raison de la sévérité des symptômes TSA, de l'hétérogénéité de la population TSA, et de l'utilisation de protocoles et de stimuli non adaptés à une population clinique. Il a ainsi été proposé que les déficits du SNM ne constitueraient pas un aspect central des déficits sociaux chez les TSA (Fan et coll., 2010; Enticott et coll., 2013). Certains suggèrent que les personnes TSA présenteraient des atypies d'analyse des signaux sociaux de haut niveau qui influenceraient le traitement des informations de bas niveau (Hamilton, 2013). D'autres prétendent, à l'inverse, que des atypies de bas niveau auraient plutôt des répercussions sur le traitement de haut niveau (Amso et coll., 2014). En somme, les résultats du présent ouvrage ne permettent pas de soutenir l'hypothèse qu'un déficit du SNM chez l'individu TSA soit relié aux difficultés sociales des TSA. Par contre, les données issues de la présente thèse sont en accord avec la présence d'anomalies spécifiques affectant le traitement de sons d'action, pouvant être liées à des déficits de bas ou de haut niveau. Bien que les présents résultats n'apportent pas de réponse directe à ce débat, ils donnent un éclairage nouveau sur la situation. En effet, ils suggèrent que la population TSA, tous niveaux confondus, montre une sensibilité atypique quant au traitement des représentations auditives d'actions, et ce dans un contexte expérimental où les biais sociaux, attentionnels et individuels sont minimisés. Davantage de recherches sont nécessaires pour mieux comprendre la nature des atypies répertoriées dans cet ouvrage.

4.2.3 Limitations méthodologiques

Certaines limitations méthodologiques présentes dans les devis expérimentaux de la présente thèse pourraient expliquer une partie des résultats.

1. *Électrodes.* Le protocole d'enregistrement des signaux EEG a été limité à quelques électrodes, huit chez les adultes et quatre chez les enfants. Le but d'un montage simplifié est de permettre l'enregistrement chez des populations cliniques ou infantiles, chez qui la pose d'un système complet peut s'avérer ardue. En contrepartie, un tel montage ne permet pas d'effectuer des analyses de source, lesquelles sont importantes pour déterminer l'origine des modulations neurophysiologiques associées aux stimuli d'action. En effet, les théories reliées au SNM stipulent que pour avoir une réponse « miroir », l'activité associée à l'observation (ou à l'audition) d'une action doit être spatialement similaire à celle induite par l'exécution de la même action (Gallese, 1996). Or, il est possible que les activités trouvées dans le présent ouvrage, à la fois chez les individus neurotypiques et TSA, trouvent leurs sources dans des régions extérieures au SNM telles que classiquement définies. Ainsi, il n'a pas été possible de confirmer les résultats de Hauk et collaborateurs (2006) et Lepage et collaborateurs (2010), lesquels ont clairement démontré une organisation somatotopique des activités liées à la perception d'actions.

Plus particulièrement chez l'enfant TSA, il est possible qu'il présente un déplacement spatial et temporel des activations, lequel aurait un impact sur les signaux EEG. Il apparaît

donc important de vérifier la validité des résultats en utilisant un montage complet d'électrodes permettant une analyse de la localisation des sources EEG. Ceci permettrait de déterminer si un recoupement spatial existe entre les activités associées à l'exécution d'une action et son audition dans le contexte d'une tâche MMN.

2. *Puissance statistique.* Un second enjeu important est la possibilité qu'une puissance statistique insuffisante soit à l'origine de l'absence de corrélation entre les variables neurophysiologiques et neuropsychologiques (Button et coll., 2013) alors que les analyses corrélationnelles ont été calculées à partir d'échantillons restreints (12 sujets adultes, 12 enfants neurotypiques et 10 enfants TSA). Plus spécifiquement, le groupe de sujets TSA était très hétérogène, certains individus présentant des résultats dans la norme, alors que d'autres obtenaient des résultats extrêmement déficitaires (plancher) à certaines tâches neuropsychologiques. Une des critiques énoncées au sujet du lien entre SNM et TSA est justement l'impossibilité de généraliser les résultats existants (Fan et Chen, 2014). En effet, la très grande majorité des études sur le sujet ont été réalisées auprès d'individus TSA adultes de haut niveau. Notre étude est l'une des premières à utiliser un échantillon dont l'hétérogénéité représente mieux la population TSA. Toutefois, cette diversité pourrait avoir contribué à masquer certains résultats. En effet, on peut penser que les déficits neurophysiologiques associés au SNM soient plus importants chez des individus atteints plus sévèrement. La taille de l'échantillon de la présente étude ne permet pas de vérifier cette hypothèse. Il serait donc pertinent d'investiguer cette avenue lors de recherches futures en comparant directement des individus TSA présentant divers degrés de sévérité clinique.

3. *Propriétés acoustiques des stimuli.* Deux stimuli d'actions ont été utilisés dans la tâche MMN ainsi que deux sons contrôles qui partagent les principales caractéristiques acoustiques physiques, à savoir la durée, la hauteur tonale, l'enveloppe spectrale, la fréquence fondamentale ainsi que la valeur de crête (« onset peak »). Malgré des efforts importants pour rendre les sons équivalents, les stimuli contrôles ont été volontairement créés de façon à ce qu'ils ne soient pas liés à une représentation auditive d'origine biologique, les rendant *de facto* non équivalents aux sons d'action. Les deux types de stimuli se différencient notamment en ce qui a trait à l'énergie acoustique et la richesse des fréquences spectrales. Il est possible que ces différences subtiles aient créé à elles seules un écart significatif de traitement auditif précoce. Bien que cette possibilité ne puisse être écartée complètement, on peut supposer qu'une différence significative au niveau des propriétés acoustiques aurait été associée à des différences d'amplitude. En effet, les pics d'amplitude sont influencés par des différences de fréquences, mêmes minimales (Clayson et coll., 2013). D'autre part, bien que le son standard ait été créé à partir des caractéristiques moyennées de chaque son déviant, tant au niveau de la puissance spectrale que de la complexité, il est possible que ce dernier se rapproche davantage des sons contrôles que des sons liés à l'action, de par son caractère « non biologique ». Puisque la MMN est le reflet d'une violation d'un patron de régularité (Näätänen et coll., 2014), il est ainsi probable que la différence significative du traitement entre les stimuli d'action et leurs contrôles soit due à une plus grande différence entre les sons d'action et le stimulus standard. Cependant, en utilisant la iMMN, chaque son devient son propre son « standard », éliminant les possibles effets acoustiques (Pulvermüller and Shtyrov, 2006). De façon significative, et malgré cette procédure, les résultats favorisant les sons d'action sont maintenus par rapport aux sons

déviants. Bien qu'il soit donc peu probable que les différences acoustiques entre les stimuli expliquent les résultats, un approfondissement du sujet serait intéressant, en créant par exemple un son standard qui s'apparente davantage à un stimulus d'action.

4. *Ordre de présentation.* Dans l'étude réalisée chez l'adulte, l'ordre de présentation des tâches n'a pas été contrebalancé. En effet, la tâche de rythme mu était effectuée systématiquement après les tâches passives de MMN. Puisque la tâche de rythme mu demande une attention soutenue des participants tout au long de l'exposition vidéo, il est possible que les capacités attentionnelles des participants aient été diminuées parce qu'elle faisait suite aux protocoles de stimulation de la MMN. Il demeure donc possible qu'une partie des résultats négatifs portant sur la corrélation entre les deux techniques soit expliquée par une attention réduite ou encore, de la fatigue.

5. *Fonctionnement global.* Dans l'étude comparant les enfants TSA et neurotypiques, le fonctionnement intellectuel global (EGQI) n'a pas été évalué. Une différence de EGQI pourrait expliquer une partie des différences observées entre les enfants TSA et neurotypiques. Des résultats contradictoires sont rapportés dans la littérature quant à l'effet du QI sur la MMN. En effet, une augmentation et une diminution de l'amplitude et de la latence ont été rapportées chez des enfants et des adultes avec une intelligence dans la norme ou présentant une déficience intellectuelle (Orekhova et Stroganova, 2014). Dans la même veine, une étude suggère que l'intelligence pourrait être une variable qui influence la réponse miroir, alors que plus les enfants étaient intelligents, plus le SNM montrait une modulation significative

(Raymaekers et coll., 2009). L'interaction entre l'intelligence et le traitement auditif d'actions est une piste qui mériterait d'être approfondie.

4.3. La MMN d'action, un marqueur potentiel du TSA?

L'absence de relation entre les variables neuropsychologiques et les mesures de MMN, les limitations inhérentes à ce protocole de même que le peu d'études portant sur la MMN de sons d'action font qu'il serait hasardeux à l'heure actuelle de se prononcer sur la valeur de cette mesure comme marqueur du TSA. Toutefois, la présence d'une différence entre le groupe neurotypique et TSA quant au signal associé à la MMN est encourageante. En effet, l'objectif principal de la présente thèse était de développer un marqueur neurophysiologique objectif permettant de mesurer le fonctionnement du SNM dans une population clinique souvent difficile à évaluer. À cet égard, l'objectif est partiellement atteint. En effet, bien que la MMN de sons d'action tend à différencier les deux populations par un patron de réponses distinct, nos résultats ne permettent pas de statuer à savoir si la MMN reflète définitivement le SNM ou encore sensible et spécifique au TSA. Des études ultérieures pourraient démontrer de façon plus convaincante le lien entre la MMN de sons d'action et le SNM chez une population TSA. Évidemment, pour mieux comprendre les implications cliniques d'un tel déficit, il sera primordial de mettre en relation les données neurophysiologiques et les résultats à l'ADOS ou à l'ADI-R, deux outils diagnostiques reconnus comme les « gold standard » de l'évaluation clinique. Il serait également judicieux d'étudier la réponse à la MMN de sons d'action chez une population plus vaste de troubles neurodéveloppementaux, de façon à déterminer si celle-ci est assez spécifique pour distinguer le TSA des autres troubles connexes, notamment du trouble du langage, de la déficience intellectuelle ou encore d'un trouble de la coordination

motrice. De la même manière, il serait important de déterminer si un patron de réponse spécifique est associé à un sous-groupe de personnes TSA partageant les mêmes anomalies génétiques (e.i autisme syndromique); par exemple, chez une population d'enfants présentant le X-fragile avec et sans TSA. Bref, plusieurs études sont requises avant de proposer le protocole de MMN de sons d'action comme un marqueur fiable du fonctionnement du SNM et du TSA.

4.4 Autres pistes futures

Au meilleur de nos connaissances, ceci constituerait une première utilisation d'un protocole de MMN impliquant des sons d'actions, non reliés au langage, chez les enfants TSA de tous niveaux confondus. Le taux d'abandon au présent protocole MMN fut similaire entre les deux groupes (un seul abandon par groupe). Cette technique a été préférée à d'autres étant donné qu'elle ne nécessite pas l'attention du sujet, qu'elle est accessible, peu onéreuse, rapide et bien documentée chez plusieurs populations (du nouveau-né à la personne âgée; dans de nombreux troubles de santé mentale et physique). Un montage simplifié d'électrodes a été utilisé ainsi qu'une version plus brève du protocole de stimulation. Malgré l'obtention de résultats prometteurs, plusieurs questions mériteraient d'être approfondies afin d'en augmenter son applicabilité.

D'abord, l'étude du développement du cerveau neurotypique face à la détection rapide et précoce de sons liés à l'action pourrait être une avenue intéressante pour cette technique. En effet, il est possible d'utiliser la MMN chez des tout-petits, même chez des

nouveau-nés. L'étude de l'évolution du traitement de la MMN de sons action dans la population neurotypique est essentielle dans la mesure où elle pourrait permettre de mieux comprendre certains mécanismes cérébraux spécifiques.

Aussi, considérant l'organisation somatotopique de la réponse MMN rapportée par Hauk (2006), il serait intéressant d'utiliser ce protocole en utilisant des enregistrements intracrâniens unicellulaires afin de s'assurer que les neurones miroirs participent réellement à la genèse de la MMN. En effet, il est probable que l'exposition à des sons d'actions provoque une pléiade de réponses cérébrales, et que la MMN ne soit qu'une de celles-ci. Par exemple, alors que MMN pourrait provenir d'une source fronto-temporale, un mécanisme miroir d'appariement pourrait avoir lieu simultanément dans le cortex moteur, sans par ailleurs y être associé. Est-ce que la MMN n'est que le reflet d'un système de détection des divergences agissant en parallèle aux mécanismes miroirs, ou est-elle réellement modulée par l'action de façon causale par le SNM? À ce stade-ci, il est difficile de déterminer s'il s'agit de deux mécanismes interreliés ou indépendants.

Enfin, comme cette technique pourrait être éventuellement utilisée dans un contexte clinique chez de très jeunes enfants ou chez des personnes présentant des limitations ou des incapacités rendant l'évaluation classique difficile, il serait intéressant d'utiliser la MMN d'action lorsque les sujets dorment. Bien que certains auteurs aient montré que la MMN peut être produite durant le sommeil (Ibanez et coll., 2009), il serait important de valider et comparer les résultats de patients endormis et réveillés pour mieux en apprécier les nuances.

4.5 Conclusion

Bien que la MMN de sons d'action semble être efficace à quantifier le fonctionnement d'un mécanisme de détection et de traitement d'actes moteurs en modalité auditive, sa relation avec le fonctionnement du SNM chez l'humain reste à être confirmée. Les présents résultats suggèrent néanmoins que le mécanisme de détection d'actions motrices est atypique chez l'enfant TSA. Considérant les avantages non négligeables associés à la MMN comparativement aux techniques « classiques » pour l'étude du SNM, une meilleure compréhension de la méthode revêt un grand intérêt, notamment afin de clarifier son potentiel d'utilisation dans la population clinique des TSA, chez qui le lien entre les symptômes sociaux et un dysfonctionnement du SNM est loin de faire l'unanimité. Bien que ces résultats soient intéressants, plusieurs aspects doivent être approfondis, notamment en établissant la sensibilité et la spécificité de la technique avant de proposer ce protocole comme marqueur neurophysiologique du TSA.

Bibliographie

Aglioti SM, Pazzaglia M (2010) Representing actions through their sound. *Exp Brain Res.* 206:141-51.

Amaral DG, Schumann CM, Nordahl CW (2008) Neuroanatomy of autism. *Trends in Neurosciences* 31:137–145.

Amso D, Haas S, Tenenbaum E, Markant J, Sheinkopf SJ (2014) Bottom-up attention orienting in young children with autism. *J Autism Dev Disord.* Mar;44(3):664-73.

Arnstein D, Cui F, Keysers C, Maurits NM, Gazzola V (2011). Suppression during action observation and execution correlates with BOLD in dorsal premotor, inferior parietal, and SI cortices. *J. Neurosci.* 31:14243-14249.

Association AP (2013) *The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.* bookpointUS.

Avikainen, S, Kulomäki T, Hari R. (1999) Normal movement reading in Asperger subjects. *NeuroReport*, 10(17), 3467-3470.

Aziz-Zadeh L, Iacoboni M, Zaidel E, Wilson S, Mazziotta J (2004) Left hemisphere motor facilitation in response to manual action sounds. *Eur J Neurosci.* May;19(9):2609-12.

Aziz-Zadeh L, Maeda F, Zaidel E, Mazziotta J, Iacoboni M (2002) Lateralization in motor facilitation during action observation: A tms study. *Exp. Brain Res.*, 144, 127-131.

Babiloni C, Carducci F, Cincotti F, Rossini PM, Neuper C, Pfurtscheller G, et coll., (1999) Human movement-related potentials vs desynchronization of EEG alpha rhythm: A high-resolution EEG study. *Neuro Image*. 10:658-665.

Beauchemin M, González-Frankenberger B, Tremblay J, Vannasing P, Martínez-Montes E, Belin P, Béland R, Francoeur D, Carceller AM, Wallois F, Lassonde M (2011) Mother and stranger: an electrophysiological study of voice processing in newborns. *Cereb Cortex*. 21(8):1705-11.

Bellani M, Calderoni S, Muratori F, Brambilla P (2013) Brain anatomy of autism spectrum disorders II. Focus on amygdala. *Epidemiol Psychiatr Sci* 22:309–312.

Belmonte MK, Allen G, Beckel-Mitchener A, Boulanger LM, Carper RA, Webb SJ (2004) Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci* 24:9228–9231.

Berchicci M, Zhang T, Romero L, Peters A, Annett R, Teuscher U, Bertollo M, Okada Y, Stephen J, Comani S (2011) Development of mu rhythm in infants and preschool children. *Dev. Neurosci.* 33, 130–143.

Bernier R, Dawson G, Webb S, Murias M (2007) EEG mu rhythm and imitation impairments in individuals with autism spectrum disorder. *Brain Cogn.* 64:228-237.

Buccino G, Riggio L, Melli G, Binkofski F, Gallese V, Rizzolatti G (2005) Listening to action-related sentences modulates the activity of the motor system: a combined TMS and behavioral study. *Brain Res Cogn Brain Res.* Aug;24(3):355-63.

Caggiano V, Fogassi, L, Rizzolatti G, Thier P, Casile A (2009) Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. *Science* 324, 403–406.

Carr L, Iacoboni M, Dubeau MC, Mazziotta JC, Lenzi GL (2003) Neural mechanisms of empathy in humans: A relay from neural systems for imitation to limbic areas. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.*;100:5497–502

Catmur C, Walsh V, Heyes C (2007) Sensorimotor learning configures the human mirror system. *Curr. Biol.* 17,1527–1531.

Cattaneo L, Rizzolatti G. (2009) The mirror neuron system. *Arch Neurol.* ;66(5):557-60.

Charman T, Swettenham J, Baron-Cohen S, Cox A, Baird G, Drew A (1997) Infants with autism: an investigation of empathy, pretend play, joint attention, and imitation. *Developmental Psychology* 33:781–789.

Chen J, Yu S, Fu Y, Li X (2014) Synaptic proteins and receptors defects in autism spectrum disorders. *Front Cell Neurosci* 8:276.

Clayson PE, Baldwin SA, Larson MJ (2013) How does noise affect amplitude and latency measurement of event-related potentials (ERPs)? A methodological critique and simulation study. *Psychophysiology.* 50:174-86.

Cochin S, Barthelemy C, Roux S, Martineau J (2001) Electroencephalographic activity during perception of motion in childhood. *Eur. J. Neurosci.* 13:1791-1796.

Cooley JW, Tukey, JW(1965) An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. *Mathematics of Computation*, 19, 297–301.

Courchesne E, Mouton PR, Calhoun ME, Semendeferi K, Ahrens-Barbeau C, Hallet MJ, Barnes CC, Pierce K (2011) Neuron number and size in prefrontal cortex of children with autism. *JAMA* 306:2001–2010.

Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et coll. (2006) Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*, 9 : 28-30.

Darnell JC, Van Driesche SJ, Zhang C, Hung KYS, Mele A, Fraser CE, Stone EF, Chen C, Fak JJ, Chi SW, Licatalosi DD, Richter JD, Darnell RB (2011) FMRP stalls ribosomal translocation on mRNAs linked to synaptic function and autism. *Cell* 146:247–261.

Dawson G, Bernier R, Ring RH (2012) Social attention: a possible early indicator of efficacy in autism clinical trials. *J Neurodev Disord*. 4(1):11.

Dawson G, Bernier R (2007) Social brain circuitry in autism. In *Human behavior and the developing brain* (eds Coch D, Dawson G, Fischer K), pp. 28–55. New York, NY: Guilford Press.

Dawson G, Hill D, Spencer A, Galpert L, Watson L (1990) Affective exchanges between young autistic children and their mothers. *J Abnorm Child Psychol*. 18(3):335-45.

Decety J, Grezes J, Costes N, Perani D, Jeannerod M, Procyk E, Grassi F, Fazio F (1997) Brain activity during observation of actions: influence of action content and subject's strategy. *Brain*. 120:1763–1777.

Decety J, Jackson PL (2004) The functional architecture of human empathy. *Behav Cogn Neurosci Rev*.;3:71–100.

di Pellegrino G, Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (1992) Understanding motor events: aneurophysiological study. *Exp Brain Res*;91(1):176–180.

Dinstein I, Thomas C, Humphreys K, Minshew N, Behrmann M, Heeger DJ (2010) Normal movement selectivity in autism. *Neuron* 66, 461–469.

Ecker C, Bookheimer SY, Murphy DG (2015) Neuroimaging in autism spectrum disorder: brain structure and function across the lifespan. *Lancet Neurol.* Apr 16. pii: S1474-4422(15)00050-2

Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Taffe JR, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB (2012) Mirror neuron activity associated with social impairments but not age in autism spectrum disorder. *Biol. Psychiatry* 71, 427–433.

Enticott, PG, Kennedy, HA, Rinehart, NJ, Bradshaw, JL, Tonge, BJ, Daskalakis, ZJ., and Fitzgerald, PB (2013) Interpersonal motor resonance in autism spectrum disorder: evidence against a global “mirror system” deficit. *Front. Hum. Neurosci.* 23;7:218.

Erlbeck, H., Kübler, A., Kotchoubey, B., & Vesper, S. (2014) Task instructions modulate the attentional mode affecting the auditory MMN and the semantic N400. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 654.

Escalona A, Field T, Nadel J, Lundy B (2002) Brief report: imitation effects on children with autism. *J Autism Dev Disord.* 32(2):141-4.

Escera C, Leung S, Grimm S (2014) Deviance detection based on regularity encoding along the auditory hierarchy: electrophysiological evidence in humans. *Brain Topogr.* 27(4):527-38.

Fadiga L, Fogassi L, Pavesi G, Rizzolatti G (1995) Motor facilitation during action observation: A magnetic stimulation study. *J. Neurophysiol.*, 73, 2608-2611.

Faja S, Webb SJ, Jones E, Merkle K, Kamara D, Bavaro J, Aylward E, Dawson G (2012) The effects of face expertise training on the behavioral performance and brain activity of adults with high functioning autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 42(2):278-93.

Falck-Ytter T, Bölte S, Gredebäck G (2013) Eye tracking in early autism research. *J Neurodev Disord.* Sep 26;5(1):28.

Fan YT, Cheng Y (2014) Atypical mismatch negativity in response to emotional voices in people with autism spectrum conditions. *PLoS One*. 2014 Jul 18;9(7):e102471.

Fan YT, Decety J, Yang CY, Liu JL, Cheng YW (2010) Unbroken mirror neurons in autism spectrum disorders. *J. Child Psych. Psychiatry* 51, 981–988.

Fecteau S, Carmant L, Tremblay C, Robert M, Bouthillier A, Theoret H (2004) A motor resonance mechanism in children? Evidence from subdural electrodes in a 36-month-old child. *Neuroreport*, 15 : 2625-2627.

Ferrari PF, Rozzi S, Fogassi L (2005) Mirror neurons responding to observation of actions made with tools in monkey ventral premotor cortex. *J Cogn Neurosci*, 17 : 212-226.

Fishman I, Keown CL1, Lincoln AJ, Pineda JA, Müller RA, (2014) Atypical cross talk between mentalizing and mirror neuron networks in autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry*. Jul 1;71(7):751-60.

Fogassi L, Ferrari PF, Gesierich B, Rozzi S, Chersi F, Rizzolatti G (2005) Parietal lobe: from action organization to intention understanding. *Science* 308(5722):662–667.

Frith CD (2007) The social brain? *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 362:671–678.

Frith U (1991) *Autism and Asperger Syndrome*. Cambridge University Press.

Froehlich-Santino W, Londono Tobon A, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, Miller J, Fedele A, Collins J, Smith K, Lotspeich L, Croen LA, Ozonoff S, Lajonchere C, Grether JK, O'Hara R, Hallmayer J (2014) Prenatal and perinatal risk factors in a twin study of autism spectrum disorders. *Journal of Psychiatric Research* 54:100–108.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996) Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119: 593-609.

Gallese V (2001) The “Shared Manifold” hypothesis: From mirror neurons to empathy” *J Conscious Stud.* 8:33–50.

Gallese V, Gernsbacher MA, Heyes C, Hickok G et Iacoboni M (2011) Mirror Neuron Forum. *Perspectives on Psychological Science*, 6: 369-407

Gangitano M, Mottaghy F M, Pascual-Leone A (2001) Phase-specific modulation of cortical motor output during movement observation. *Neuroreport*, 12, 1489-1492.

Garrido MI, Kilner JM, Stephan KE, Friston KJ (2009) The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol.*120(3):453-63.

Gazzola V, Aziz-Zadeh L, Keysers C (2006) Empathy and the somatotopic auditory mirror system in humans. *Curr Biol.* 16:1824-9.

Gazzola V, Keysers, C (2009) The observation and execution of actions share motor and somatosensory voxels in all tested subjects: single-subject analyses of unsmoothed fMRI data. *Cereb Cortex* 19 (6): 1239–1255.

Gomot M, Giard MH, Adrien JL, Barthelemy C, Bruneau N. (2002) Hypersensitivity to acoustic change in children with autism: electrophysiological evidence of left frontal cortex dysfunctioning. *Psychophysiology.*;39:577-84.

Hadjikhani N, Joseph RM, Snyder J, Tager-Flusberg H (2006) Anatomical differences in the mirror neuron system and social cognition network in autism. *Cereb. Cortex* 16, 1276–1282.

Hamilton AF, Brindley RM, Frith U (2007) Imitation and action understanding in autistic spectrum disorders: How valid is the hypothesis of a deficit in the mirror neuron system? *Neuropsychologia* 45; 859–1868

Hamilton AF. (2015) Cognitive underpinnings of social interaction. *Q J Exp Psychol (Hove)*. 68(3):417-32

Hamilton AF (2013) Reflecting on the mirror neuron system in autism: a systematic review of current theories. *Dev Cogn Neurosci.*;3:91-105.

Hauk O, Shtyrov Y, Pulvermüller F (2006) The sound of actions as reflected by mismatch negativity: rapid activation of cortical sensory-motor networks by sounds associated with finger and tongue movements. *Eur J Neurosci.*;23:811-21.

Heiser M, Iacoboni M, Maeda F, Marcus J, Mazziotta JC (2003) The essential role of Broca's area in imitation. *Eur J Neurosci*, 17: 1123-1128.

Heyes C (2010) Mesmerising Mirror Neurons. *NeuroImage*, 51(2), 789-791.

Hickok G, (2014) *The Myth of Mirror Neurons: The Real Neuroscience of Communication and Cognition* 1st Edition, W. W. Norton & Company

Hickok G (2009) Eight Problems for the Mirror Neuron Theory of Action Understanding in Monkeys and Humans. *J Cogn Neurosci*. Jul; 21(7): 1229–1243.

Hirai M, Hiraki K (2005) An event-related potentials study of biological motion perception in human infants. *Brain research. Cognitive brain research*, 22, 301-304.

Hoelt F, Walter E, Lightbody AA, Hazlett HC, Chang C, PIVEN J, Reiss AL (2011) Neuroanatomical differences in toddler boys with fragile x syndrome and idiopathic autism. *Arch Gen Psychiatry* 68:295–305.

Honaga E, Ishii R, Kurimoto R, Canuet L, Ikezawa K, Takahashi H, Nakahachi T, Iwase M, Mizuta I, Yoshimine T, Takeda M (2010) Post-movement beta rebound abnormality as indicator of mirror neuron system dysfunction in autistic spectrum disorder: an MEG study *Neurosci Lett.* 478:141-5.

Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G (1999) Cortical Mechanisms of Human Imitation. *Science* 286 (5449): 2526–2528

Ibáñez AM, Martín RS, Hurtado E, López V (2009) ERPs studies of cognitive processing during sleep. *Int J Psychol.* 44(4):290-304.

Insel TR, Cuthbert BN (2015) Medicine. Brain disorders? Precisely. *Science.* American Association for the Advancement of Science; 1,348(6234):499–500.
J Child Psychol Psychiatry. 53(6):651-9.

Jacobson SW (1979) Matching behavior in the young infant. *Child Dev,* 50: 425-430.

Jaiswal P, Mohanakumar KP, Rajamma U (2015) Serotonin mediated immunoregulation and neural functions: Complicity in the aetiology of autism spectrum disorders. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 55:413–431.

Jansson-Verkasalo E, Ceponiene R, Kielinen M, Suominen K, Jäntti V, Linna SL, Moilanen I, Näätänen R (2003) Deficient auditory processing in children with Asperger Syndrome, as indexed by event-related potentials. *Neurosci Lett.*;338:197-200.

Javitt DC (2000) Intracortical mechanisms of mismatch negativity dysfunction in schizophrenia. *Audiol Neurootol.* 5(3-4):207-15.

Kana RK, Patriquin MA, Black BS, Channell MM, Wicker B (2015) Altered Medial Frontal and Superior Temporal Response to Implicit Processing of Emotions in Autism. *Autism Res.* Epub ahead of print

Karmiloff-Smith A, Klima E, Bellugi U, Grant J, Baron-Cohen S (1995) Is there a social module? Language, face processing, and theory of mind in individuals with williams syndrome. *J Cogn Neurosci.* 7(2):196-208.

Kessler K, Biermann-Ruben K, Jonas M, Siebner HR, Baumer T, Munchau A, et coll. (2006) Investigating the human mirror neuron system by means of cortical synchronization during the imitation of biological movements. *NeuroImage.*; 33:227-238.

Keysers C, Gazzola V (2009) Expanding the mirror: Vicarious activity for actions, emotions, and sensations. *Curr. Opin. Neurobiol.*; 19:666-671.

Keysers C, Kohler E, Umiltà MA, Nanetti L, Fogassi L, Gallese V (2003) Audiovisual mirror neurons and action recognition. *Exp. Brain Res.* 153, 628–636.

Kilner JM, Lemon RN (2013) What we know currently about mirror neurons. *Current Biologie*, 23-R1057-R1062.

Koelewijn T, van Schie HT, Bekkering H, Oostenveld R, Jensen O (2008) Motor-cortical beta oscillations are modulated by correctness of observed action. *Neuroimage.* 40(2):767-75.

Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (2002). Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. *Science*, 297: 846-848.

Kraskov A, Dancause N, Quallo MM, Shepherd S, Lemon RN (2009) Corticospinal neurons in macaque ventral premotor cortex with mirror properties, a potential mechanism for action suppression? *Neuron* 64, 922–930.

Kuhl PK, Coffey-Corina S, Padden D, Dawson G (2005) Links between social and linguistic processing of speech in preschool children with autism: behavioral and electrophysiological measures. *Developmental Sci.* 8(1):F1–F12.

Kujala T, Aho E, Lepistö T, Jansson-Verkasalo E, Nieminen-von Wendt T, von Wendt L, Näätänen R. (2007) Atypical pattern of discriminating sound features in adults with Asperger syndrome as reflected by the mismatch negativity. *Biol Psychol.*;75:109-14.

Lauvin MA, Martineau J, Destrieux C, Andersson F, Bonnet-Brilhault F, Gomot M, El-Hage W, Cottier JP (2012) Functional morphological imaging of autism spectrum disorders: current position and theories proposed. *Diagn Interv Imaging.* Mar;93(3):139-47.

Leighton J, Bird G, Charman T, Heyes C (2008) Weak imitative performance is not due to a functional 'mirroring' deficit in adults with Autism Spectrum Disorders. *Neuropsychologia.* 2008 Mar 7;46(4):1041-9.

Lepage J-F, Théoret H (2006) EEG evidence for the presence of an action observation-execution matching system in children. *Eur. J. Neurosci.*; 23:2505–2510.

Lepage J-F, Tremblay S, Nguyen DK, Champoux F, Lassonde M, Théoret H. (2010) Action related sounds induce early and late modulations of motor cortex activity. *NeuroReport.*; 21:250- 253.

Lepage JF, Théoret H (2007) The mirror neuron system: grasping others' actions from birth? *Dev Sci.* (5):513-23.

Lepistö T, Kujala T, Vanhala R, Alku P, Huotilainen M, Näätänen R (2005) The discrimination of and orienting to speech and non-speech sounds in children with autism. *Brain Res.* 1066:147-57.

Leslie KR, Johnson-Frey SH, Grafton ST (2004) Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *Neuroimage* 21(2):601-7.

Luck SJ (2005) *An introduction to the event-related potential technique*. Cambridge : The MIT Press.

Marshall PJ, Bar-Haim Y, Fox NA (2002) Development of the EEG from 5 months to 4 years of age. *Clin. Neurophysiol.* 113, 1199–1208.

Marshall PJ, Meltzoff AN (2011). Neural mirroring systems: exploring the EEG mu rhythm in infancy. *Dev. Cogn. Neurosci.* 1, 110–123.

Marshall PJ, Shipley TF (2009) Event-related potentials to point-light displays of human actions in five- month-old infants. *Dev. Neuropsychol.* 34:368-377.

Martineau J, Andersson F, Barthélémy C, Cottier JP, Destrieux C (2010) Atypical activation of the mirror neuron system during perception of hand motion in autism. *Brain Res.* Mar 12;1320:168-75.

Mascaro JS, Rilling JK, Negi LT, Raison CL (2013) Pre-existing brain function predicts subsequent practice of mindfulness and compassion meditation. *NeuroImage* 69:35–42.

Mashal N, Kasirer A (2012) Principal component analysis study of visual and verbal metaphoric comprehension in children with autism and learning disabilities. *Res Dev Disabil.* 33(1):274-82

Mastrogiuseppe M, Capirci O, Cuva, Venuti P (2015) Gestural communication in children with autism spectrum disorders during mother-child interaction. *Autism.* May;19(4):469-81.

McAlear P1, Kay JW, Pollick FE, Rutherford MD (2012) Intention perception in high functioning people with Autism Spectrum Disorders using animacy displays derived from human actions. *J Autism Dev Disord.* 41(8):1053-63.

Meltzoff AN, Moore MK (1977) Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, 198: 74-78.

Meltzoff AN, Moore MK (1983) Newborn infants imitate adult facial gestures. *Child Dev*, 54: 702-709.

Meltzoff AN, Moore MK (1992) Early imitation within a functional framework: the importance of person identity, movement, and development. *Infant Behav Develop*, 15: 479-505.

Melzoff AN, Moore MK (1989) Imitation in newborn infants: Exploring the range of gestures imitated and the underlying mechanisms. *Dev Psychol*, 25: 954-962

Melzoff AN, Moore MK (1997) Explaining facial imitation: A theoretical model. *Early Dev Par*, 6: 179-192.

Miles JH (2011) Autism spectrum disorders—A genetics review. *Genet Med* 13:278–294.

Molenberghs P, Cunnington R, Mattingley JB (2012) Brain regions with mirror properties: A meta-analysis of 125 human fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* Jan;36(1):341-9.

Molnar-Szakacs I, Iacoboni M, Koski L, Mazziotta JC (2005) Functional segregation within pars opercularis of the inferior frontal gyrus: evidence from fMRI studies of imitation and action observation. *Cereb Cortex.* 15(7):986-94.

Moore A, Gorodnitsky I, Pineda J (2012) EEG mu component responses to viewing emotional faces. *Behav. Brain Res.* 226:309-316.

Mori K, Toda Y, Ito H, Mori T, Mori K, Goji A, Hashimoto H, Tani H, Miyazaki M, Harada M, Kagami S (2015) Neuroimaging in autism spectrum disorders: 1H-MRS and NIRS study. *J Med Invest.*;62(1-2):29-36.

Mukamel R, Ekstrom AD, Kaplan J, Iacoboni M, Fried I (2010) Single-neuron responses in humans during execution and observation of actions. *Curr. Biol.* 20:750-756.

Murias M, Webb SJ, Greenson J, Dawson G (2007) Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism. *BPS* 62:270–273.

Muthukumaraswamy SD, Johnson BW, Gaetz WC, Cheyne DO (2006) Neural processing of observed oro-facial movements reflects multiple action encoding strategies in the human brain. *Brain. Res.*; 1071:105-112.

Muthukumaraswamy SD, Johnson BW, McNair NA. (2004a) Mu rhythm modulation during observation of an object-directed grasp. *Cogn. Brain. Res.*; 19:195-201.

Muthukumaraswamy SD, Johnson BW (2004b) Changes in rolandic mu rhythm during observation of a precision grip. *Psychophysiology.*; 41:152-156.

Näätänen R, Alho K (1995) Mismatch negativity--a unique measure of sensory processing in audition. *Int J Neurosci.* 80(1-4):317-37.

Näätänen R, Michie PT (1979) Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation. *Biol Psychol.* 8(2):81-136.

Näätänen R, Pakarinen S, Rinne T, Takegata R. (2004) The mismatch negativity (MMN): towards the optimal paradigm. *Clin Neurophysiol*; 115: 140-144.

Naish KC, Houston-Price C, Bremner AJ (2014) Effects of action observation on corticospinal excitability : muscle specificity, direction, and timing of the mirror response. *Neuropsychologia* 64, 331-348.

Neuhaus E, Kresse A, Faja S, Bernier RA, Webb SJ (2015) Face processing among twins with and without autism: Social correlates and twin concordance. *Soc Cogn Affect Neurosci.* Jul 2. pii: nsv085.

Nishitani N, Avikainen S, Hari R (2004) Abnormal imitation-related cortical activation sequences in Asperger's syndrome. *Ann Neurol.* 55(4):558-62.

Nystrom P, Ljunghammar T, Rosander K, von Hofsten C (2011). Using mu rhythm perturbations to measure mirror neuron activity in infants. *Dev. Sci.* 14, 327-335.

Oberman LM, Hubbard EM, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA (2005) EEG evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectral disorders. *Brain Res Cogn Brain Res.* 24:190–8.

Oberman LM, Ramachandran VS, Pineda JA (2008) Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: the mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia*, 46, 1558-1565.

Opitz B, Rinne T, Mecklinger A, von Cramon DY, Schröger E (2002) Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results. *Neuroimage.* 15(1):167-74.

Oram Cardy JE, Flagg EJ, Roberts W, Roberts TP (2005) Delayed mismatch field for speech and non-speech sounds in children with autism. *Neuroreport.*;16:521-5.

Orekhova EV, Stroganova TA (2014) Arousal and attention re-orienting in autism spectrum disorders: evidence from auditory event-related potentials, *Frontiers in human neuroscience*. 8; 34.

Orgs G, Dombrowski J-H, Heil M, Jansen-Osmann P (2008) Expertise in dance modulates alpha/beta event-related desynchronization during action observation. *Eur. J. Neurosci*. 27:3380-3384.

Ouellette-Kuntz H, Coo H, Lam M, Breitenbach MM, Hennessey PE, Jackman PD, Lewis MES, Dewey D, Bernier FP, Chung AM (2014) The changing prevalence of autism in three regions of Canada. *J Autism Dev Disord* 44:120–136.

Pavlova M, Krageloh-Mann I, Sokolov A, Birbaumer N (2001) Recognition of point-light biological motion displays by young children. *Perception*, 30, 925-933.

Perkins TJ, Bittar RG, McGillivray JA, Cox III, Stokes MA (2015) Increased premotor cortex activation in high functioning autism during action observation. *J Clin Neurosci*. Apr;22(4):664-9.

Perry A, Bentin S (2010) Does focusing on hand-grasping intentions modulate electroencephalogram μ and α suppressions. *Neuroreport*. 21(16):1050-4.

Pfurtscheller G, Neuper C, Andrew C, Edlinger G. (1997) Foot and hand area mu rhythms. *Int. J. Psychophysiol.*; 26:121-135.

Pineda JA (2005) The functional significance of mu rhythms: Translating "seeing" and "hearing" into "doing". *Brain Res Brain Res Rev*, 50: 57-68.

Pizzamiglio L, Aprile T, Spitoni G, Pitzalis S, Bates E, D'Amico S (2005) Separate neural systems for processing action- or non-action-related sounds. *Neuroimage*. 24(3):852-61.

Pokorny JJ, Hatt NV, Colombi C, Vivanti G, Rogers S, Rivera SM (2015) The Action Observation System when Observing Hand Actions in Autism and Typical Development. *Autism Res.* 2015 Jun;8(3):284-96

Polyak A, Kubina RM, Girirajan S (2015) Comorbidity of intellectual disability confounds ascertainment of autism: Implications for genetic diagnosis. *Am J Med Genet.* Epub ahead of print

Pravdich-Neminsky VV (1913) Ein Versuch der Registrierung der elektrischen Gehirnerscheinungen. *Zentralblatt Fur Physiology*, 27, 951–960.

Preston SD, de Waal FB (2002) Empathy: Its ultimate and proximate bases. *Behav Brain Sci.*;25:1–72.

Pulvermüller F, Shtyrov Y, Ilmoniemi RJ, Marslen-Wilson WD (2006) Tracking speech comprehension in space and time. *Neuroimage.* 31(3):1297-305.

Ramachandran VS, Oberman LM (2006) Broken mirrors: A theory of autism. *Sci Am.* 5:62–9.

Rane P, Cochran D, Hodge SM, Haselgrove C, Kennedy DN, Frazier JA (2015) Connectivity in Autism: A Review of MRI Connectivity Studies. *Harv Rev Psychiatry* 23:223–244.

Raymaekers R, Wiersema JR, Roeyers H (2009) EEG study of the mirror neuron system in children with high functioning autism. *Brain Res.*;1304:113-21.

Ritter P, Moosmann M, Villringer A (2009) Rolandic alpha and beta EEG rhythms' strengths are inversely related to fMRI-BOLD signal in primary somatosensory and motor cortex. *Human Brain Mapping*, 30(4), 1168-1187.

Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27 : 169-192.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996) Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Res Cogn Brain Res*, 3 : 131-141.

Rochat M, Caruana F, Jezzini A, Escola L, Intskirveli I, Grammont F, Gallese V, Rizzolatti G, Umiltà MA (2010) Responses of mirror neurons in area F5 to hand and tool grasping observation. *Exp. Brain Res*. 204, 605–616.

Rogers SJ, Williams JHG (2006) *Imitation and the social mind: autism and typical development*. New York, NY: Guilford Press.

Rosburg T, Trautner P, Dietl T, Korzyukov OA, Boutros NN, Schaller C, Elger CE, Kurthen M (2005) Subdural recordings of the mismatch negativity (MMN) in patients with focal epilepsy. *Brain*. 128(Pt 4):819-28.

Roy AC, Craighero L, Fabbri-Destro M, Fadiga L (2008) Phonological and lexical motor facilitation during speech listening: a transcranial magnetic stimulation study. *J Physiol Paris*. Jan-May;102(1-3):101-5.

Russell J, Hill EL (2001) Action-monitoring and intention reporting in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry*. 42(3):317-28.

Saarela MV, Hlushchuk Y, Williams AC, Schurmann M, Kalso E, Hari R (2007) The compassionate brain: Humans detect intensity of pain from another's face. *Cerebral Cortex*.;17:230–7.

Salisbury DF, Shenton ME, Griggs CB, Bonner-Jackson A, McCarley RW (2002) Mismatch negativity in chronic schizophrenia and first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 59(8):686-94.

Samson AC, Hegenloh M (2010) Stimulus characteristics affect humor processing in individuals with Asperger syndrome. *J Autism Dev Disord.* Apr;40(4):438-47

Saygin AP, Wilson SM, Dronkers NF, Bates E (2004) Action comprehension in aphasia: Linguistic and non-linguistic deficits and their lesion correlates. *Neuropsychologia*, 42: 1788-1804.

Schunke O, Schöttle D, Vettorazzi E, Brandt V, Kahl U, Bäumer T, Ganos C, David N, Peiker I, Engel AK, Brass M, Münchau A (2015) Mirror me: Imitative responses in adults with autism. *Autism.* Epub ahead of print

Schwenck C, Mergenthaler J, Keller K, Zech J, Salehi S, Taurines R, Romanos M, Schecklmann M, Schneider W, Warnke A, Freitag CM (2012) Empathy in children with autism and conduct disorder: group-specific profiles and developmental aspects. *J Child Psychol Psychiatry.* 53(6):651-9.

Seri S, Cerquiglini A, Pisani F, Curatolo P (1999) Autism in tuberous sclerosis: evoked potential evidence for a deficit in auditory sensory processing. *Clin Neurophysiol.*;110:1825-30.

Shimada S, Hiraki K (2006) Infant's brain responses to live and televised action. *Neuroimage*, 32: 930-939.

Skuse DH, Mandy WPL, Scourfield J (2005) Measuring autistic traits: heritability, reliability and validity of the Social and Communication Disorders Checklist. *Br J Psychiatry* 187:568–572.

Southgate V, Johnson MH, El Karoui I, Csibra G (2010) Motor system activation reveals infants' on-line prediction of others' goals. *Psychol. Sci.* 21, 355-359.

Sowden, Koehne, Catmur, Dziobek, Bird G (2015) Intact Automatic Imitation and Typical Spatial Compatibility in Autism Spectrum Disorder: Challenging the Broken Mirror Theory. *Autism Res.* Epub ahead of print

Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, Wynshaw-Boris A, Colamarino SA, Lein ES, Courchesne E (2014) Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med* 370:1209–1219.

Strafella AP Paus T (2000) Modulation of cortical excitability during action observation: a transcranial magnetic stimulation study. *Neuroreport.* Jul 14;11(10):2289-92.

Stroganova TA, Orekhova EV, Posikera IN (1999) EEG alpha rhythm in infants. *Clin. Neurophysiol.* 110, 997–1012.

Swartz BE, Goldensohn ES (1998) Timeline of the history of EEG and associated fields. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 106(2): 173–176.

Takano T (2015) Interneuron Dysfunction in Syndromic Autism: Recent Advances. *Dev Neurosci.* Epub ahead of print

Théoret H, Halligan E, Kobayashi M, Fregni F, Tager-Flusberg H, Pascual-Leone A (2005) Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol*, 15: R84-85.

Uddin M, Tammimies K, Pellecchia G, Alipanahi B, Hu P, Wang Z, Pinto D, Lau L, Nalpathamkalam T, Marshall CR, Blencowe BJ, Frey BJ, Merico D, Yuen RKC, Scherer SW (2014) Brain-expressed exons under purifying selection are enriched for de novo mutations in autism spectrum disorder. *Nat Genet* 46:742–747.

Ulloa ER, Pineda JA (2007) Recognition of point-light biological motion: Mu rhythms and mirror neuron activity. *Behav. Brain. Res.* 183:188-194.

Urgesi C, Maieron M, Avenanti A, Tidoni E, Fabbro F, Aglioti SM (2010) Simulating the future of actions in the human corticospinal system. *Cereb. Cortex* 20 2511–2521

van Schie HT, Koelewijn T, Jensen O, Oostenveld R, Maris E, Bekkering H (2008) Evidence for fast, low-level motor resonance to action observation: an MEG study. *Social Neuroscience*, 3, 213-228.

Vivanti G et Rogers SJ (2014) Autism and the mirror neuron system: insights from learning and teaching. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2014 Apr 28;369(1644):20130184.

Wei H, Alberts I, Li X (2014) The apoptotic perspective of autism. *Int J Dev Neurosci* 36:13–18.

Wicker B, Keysers C, Plailly J, Royet JP, Gallese V, Rizzolatti G (2003) Both of us disgusted in my insula: The common neural basis of seeing and feeling disgust. *Neuron*.;40:655–64.

Williams BT, Gray KM (2013) The relationship between emotion recognition ability and social skills in young children with autism. *Autism*. 17(6):762-8.

Williams JH, Whiten A, Suddendorf T, Perrett DI (2001) Imitation, mirror neurons and autism. *Neurosci Biobehav Rev*. 2001 Jun;25(4):287-95

Williams JH, Waite GD, Gilchrist A, Perrett DI, Murray AD, Whiten A (2006) Neural mechanisms of imitation and 'mirror neuron' functioning in autistic spectrum disorder. *Neuropsychologia*, 44, 610-621.

Winner (2012) Changements proposés au manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) relativement au trouble du spectre de l'autisme (TSA). Traduction libre du titre original *The Proposed DSM-5 Changes with Regard To ASD* par Michelle Garcia Winner

OCTOBRE 2012 <http://www.rneted.ca/wp-content/uploads/2012/03/DSM-5-texte-de-M-Winner.pdf> (consulté le 23-08-2015)

Wohlschläger A, Bekkering H (2002) Is human imitation based on a mirror-neurone system? Some behavioural evidence. *Exp Brain Res*, 143: 335-341.

Zaki J, Ochsner K (2012) The neuroscience of empathy: progress, pitfalls and promise. *Nature Neuroscience*:1–6.

Zaki J, Weber J, Bolger N, Ochsner K (2009) The neural bases of empathic accuracy. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:11382–11387.

Annexe 1

Validation of French-Canadian Versions of the Empathy Quotient and Autism-Spectrum Quotient

Jean-François Lepage^{1,2}, **Mélissa Lortie**^{1,2}, Vincent Taschereau-Dumouchel¹, Hugo Théoret^{1,2}

¹*Département de psychologie, Université de Montréal;* ²*Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine*

Publié dans *Canadian Journal of Behavioural Science/Revue canadienne des sciences du comportement*, 2009, 41, 272-276

Abstract

The primary objective of this study was to validate French-Canadian versions of the Autism spectrum Quotient (AQ) and the Empathy Quotient (EQ) in normal and pathological samples. Translated versions of these scales (AQ-F and EQ-F) were administered to 100 undergraduate university students in the hard science or humanities fields and to 23 individuals diagnosed with autism spectrum disorder (ASD). For both scales, obtained data were partially consistent with English versions. The EQ-F and AQ-F scores were negatively correlated, and the ASD group differed significantly from both control groups, scoring lower on the EQ-F and higher on the AQ-F. These preliminary results support the validity of the AQ-F and EQ-F versions as screening tools in French-speaking populations.

Introduction

Empathy is a complex ability that allows us to understand the emotions, actions and intentions of our peers. Understanding the thoughts and feelings of another person enables an individual to respond accordingly. Consequently, the individual gifted with such abilities has considerable advantages in initiating and maintaining social relationships (Decety & Lam, 2006). As a core feature of social cognition, many researchers have tried to define and quantify the extent to which an individual is empathic. However, the complexity of the phenomenon has led to the formulation of diverging hypothesis regarding its exact nature (Decety & Jackson, 2004). As a result, many tools have been designed to quantify inter-individual differences in numerous aspects empathy. Unfortunately, most of these scales do not limit their scope to the empathy construct and assess broader concepts such as social skill (Baron-Cohen & Wheelright, 2004)

One of the most widely used measures of trait empathy is the Interpersonal Reactivity Index (IRI) (Davis, 1980), a self-report questionnaire with four subscales assessing the cognitive and emotional aspects of empathy: Fantasy (FS), Perspective Taking (PT), Empathic Concern (EC) and Personal Distress (PD). The cognitive aspect of empathy is measured with the PT and PD subscales, which respectively assess the tendency to adopt the point of view of others and to project oneself into a fictional character. The EC subscale, which measures other-oriented feelings of sympathy, and the PD subscale, quantifying self-oriented negative feelings when experiencing others in distress, evaluate the affective aspects of empathy. Whereas the distinction between the cognitive and emotional aspects of empathy is interesting, the validity of this dichotomy is questionable given the important overlap between both

concepts (Baron-Cohen & Wheelright, 2004). Moreover, as pointed out by others (Baron-Cohen & Wheelright, 2004), it is unclear whether the FS and PD subscales are even related to pure empathy.

A recent attempt was thus made to create a measure of empathy that reflects its conceptual heterogeneity while limiting its scope to pure empathy (Baron-Cohen & Wheelright, 2004). The Empathy Quotient (EQ) is a short, self-administered questionnaire comprising 40 items tapping empathy and 20 filler items. The EQ has been shown to have good test-retest reliability ($r = .97$), high validity (Cronbach's alpha = .92) and replicates previous data demonstrating superiority of females on trait measures of empathy (Baron-Cohen & Wheelright, 2004).

The empathy concept and its measure have added significance when one considers pathological conditions in which it is impaired. Autism spectrum disorder (ASD) is one of the most cited conditions associated with difficulties in empathy. It is characterized by a triad of impairments (repetitive behaviors, social and communication difficulties) in which social dysfunction is a defining feature (APA, 1994). Even with an IQ in the normal range, individuals with ASD have difficulties initiating and maintaining reciprocal social interactions and fail to appreciate the point of view and feelings of others (Baron-Cohen, 1995).

Similarly to the concept of empathy, the importance of a reliable measure of autistic traits has led to the development of numerous instruments. One interesting approach has been to view ASD as lying on a continuum of social impairments (Bolton *et al.*, 1994; Frith, 1991),

which allows researchers to quantify autistic traits in any individual of normal intelligence. A short, self-administered questionnaire similar to the EQ has been developed with that idea in mind by Baron-Cohen and collaborators (Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001). They have created an instrument, the Autism Spectrum Quotient (AQ), comprising 50 items divided into five 10-items subscales: 1) social skills; 2) attention switching; 3) attention to details; 4) communication; and 5) imagination. The AQ has demonstrated good face validity, where average-IQ ASD individuals scored significantly higher than normal controls (Baron-Cohen *et al.*, 2001). Supporting the validity of its use in clinical settings, the AQ has been shown to successfully discriminate between individuals who will later be diagnosed with ASD from those who will not, such that 83% of patients were correctly classified (Woodbury-Smith, Robinson, Wheelwright, & Baron-Cohen, 2005). This is of considerable interest because of the potential use of the AQ as a rapid screening instrument for ASD. It must be pointed out, however, that the AQ has *screening* rather than *diagnostic* value as reflected by the number of false positives that occur with the instrument. Indeed, as stated by Baron-Cohen *et al.* (2001) in the original validation study, "...a high score on the AQ however does not mean an individual has AS or HFA...". In the general population, the AQ has been shown to be sensitive to subtle differences, revealing significant gender and field of study differences (Baron-Cohen *et al.*, 2001). Indeed, this instrument has revealed significant differences between women and men, the latter displaying more autistic traits, in the same fashion as student from science domains showed higher score than individuals from humanities and social sciences (Baron-Cohen *et al.*, 2001).

Not surprisingly, the empathy and ASD constructs have been shown to be strongly related when they are measured with the EQ and AQ scales. There is a strong negative correlation between the EQ and AQ in both typically developing individuals and people with ASD (Wheelwright, Baron-Cohen, Goldenfeld, Delaney, Fine *et al.*, 2006). Furthermore, individuals with ASD score significantly lower than typically developing individuals on the EQ (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). Taken together, these data support the validity of the EQ and AQ in clinical and research settings. It must be pointed out, however, that both instruments have *screening* rather than *diagnostic* value since false positive cases occur at a significant level. Nevertheless, because of the short time required to fill out the questionnaires and the ease with which they can be administered, there is a need to make the AQ and EQ available to a broad spectrum of clinicians and researchers.

There currently exists no validated French versions of the AQ and EQ scales. Here, both instruments were translated (the EQ-F and AQ-F) and administered to a group of people with ASD and two groups of typical individuals studying in sciences or humanities. Following the original validation results (Baron-Cohen *et al.*, 2001; Baron-Cohen & Wheelwright, 2004), we hypothesize that for the AQ-F: i) the ASD group will score significantly higher than control groups on the AQ-F; and ii) humanities students will score significantly lower than science students on the AQ-F. Regarding the EQ-F, we believe that iii) the ASD group will score significantly lower than the control groups on the EQ-F; and that iv) female participants from control groups will score higher than male participants on the EQ-F. Lastly, we stipulate that v) scores on the EQ-F and AQ-F will be negatively correlated in the ASD and control groups.

Method

Participants and Procedure

Ethics approval to conduct the study was obtained from the *Comité d'éthique de la recherche de la Faculté des arts et des sciences (CERFAS) de l'Université de Montréal*. All subjects were paid \$10 for their participation. Three groups of subjects participated in the study. The *Science group* (SG) included 50 undergraduate students (16 women, 34 men) in hard science disciplines (mathematics, physics, engineering; age range: 18-40 years, $M = 22.86$, $SD = 4.42$). The *Humanities group* (HG) included 50 undergraduate students (15 women, 35 men) from social sciences/humanities disciplines (history, philosophy, anthropology, political sciences, literature; age range: 20-30 years, $M = 21.96$, $SD = 2.65$). The *ASD group* included 23 individuals with ASD (8 women, 15 men, range: 18-55 years, $M = 27.91$, $SD = 10.70$). The ASD group was significantly older than both control groups ($F(2,115) = 8.89$, $p < .001$). To account for this fact, age was used as a covariate in all statistical analyses. All participants were recruited via public announcement and filled the EQ-F and AQ-F in a quiet room. Individuals with ASD were recruited via the *Fédération Québécoise de l'autisme et des autres troubles envahissant du développement (FQATED)* and the *Société de l'autisme des Laurentides (SARL)*. Both centers are community-based groups that cater to the social needs of individuals with ASD. They provide information, resources and settings in which social activities are planned. Diagnostic evaluations are not performed at the center. All ASD participants reported to have an IQ in the normal range and received a formal diagnosis of ASD from a psychiatrist using DSM-IV criteria for AS/HFA.

Translation

All items from the EQ and AQ were translated by a panel of three bilingual experts in the field of psychology and verified by a certified translator. Each member of the panel translated all scales from English to French. Individual translations were compared and discrepancies were reduced through discussion. Final versions were then back translated into English from French, and discrepancies further discussed and reduced through an iterative review process. At the end, only one translated statement raised concerns about its validity, item 16 of the EQ. However, given that it is a filler item with no impact on the EQ score, it remained in the final version. For all scales, scoring methods were left unchanged from original versions (Baron-Cohen *et al.*, 2001; Baron-Cohen & Wheelwright, 2004).

Results

Five individuals from the SG and 3 from the HG were rejected from the analysis because they either filled the questionnaires incorrectly or reported having been diagnosed with a psychopathology. Mean total scores for EQ-F and AQ-F from each group are presented in Table 1. Distribution of AQ-F and EQ-F scores are shown in Figure 1 and 2. Separate ANOVAs were conducted for the EQ-F and AQ-F with *Group* and *Sex* as between-subject factors and age as covariate.

For the EQ-F scale, ANOVA analysis revealed significant main effects of *Sex* ($F(1,112) = 19.13, p < .001$) and *Group* ($F(2,112) = 15.46, p < .001$) with no interaction between factors ($F(2,112) = .87, p = .42$). Post hoc comparisons (Bonferonni) revealed that EQ-F scores were significantly lower for the ASD group compared to the SG ($p < .001$) and

HG ($p < .001$) control groups. There was no significant difference between the SG and HG groups ($p = .132$). Finally, women scored significantly higher than men in all groups (all $p < .05$). To determine a useful cutoff score to differentiate clinical from typical groups, the percentage of individuals scoring at or above each score was calculated. A score of 33 points generated the largest difference between the ASD and control groups, such that 79.2% of individuals with ASD scored at or below this score compared to only 29.8% of control individuals.

For the AQ-F scale, ANOVA analysis revealed significant main effects of *Sex* ($F(1,112) = 5.90, p = .02$), and *Group* ($F(2,112) = 34.80, p < .001$) with no interaction between factors ($F(2,112) = .202, p = .82$). Post Hoc comparisons (Bonferonni) revealed that AQ-F scores were significantly higher for the ASD group compared to the SG ($p < .001$) and HG ($p < .001$) groups. Given the absence of significant differences between the SG and HG groups, data were collapsed for the remaining analyses. There was a significant sex difference (men scoring higher than women) in the collapsed SG\HG group ($F(1,90) = 12.71, p = .01$) but not in the ASD group ($F(1,21) = .43, p = .52$). On all five AQ-F subscales, the ASD group scored significantly higher than the SG/HG group (t-tests, all $p < .05$). To determine a useful cutoff score to differentiate clinical from typical groups, the percentage of individuals scoring at or above each score was calculated. A score of 22 points generated the largest difference between the ASD and control groups, such that 75% of individuals with ASD scored at or below this score compared to only 14.4% of control individuals.

To determine the relationship between the EQ-F and AQ-F, correlation analysis was performed between individual scores for all groups. A significant negative correlation was obtained in the SG ($r(43) = -.47, p = .001$) and HG ($r(45) = -.34, p = .02$) groups. However, presumably due to the small sample size, the correlation in the ASD group failed to reach significance ($r(21) = -.39, p = .07$). Finally, the internal consistency of the EQ-F and AQ-F (including its five subscales) was assessed by computing Cronbach's alpha coefficients (Table 2). Given the small sample size data from the three groups was collapsed. Satisfactory levels of internal consistency were obtained for the EQ-F (.83) and AQ-F (.81) scales. The AQ-F subscales, containing only 10 items each, yielded somewhat lower alpha coefficients, ranging from .41 (Imagination) to .75 (Social Skills). Pearson correlations between each AQ-F subscales and total score were also calculated (Table 3).

Discussion

The purpose of the present study was to validate French-Canadian versions of the EQ and AQ, two self-administered scales tapping important aspects of social cognition. Overall, data are consistent with those reported in the original English versions. Namely, *i*) people with ASD scored significantly lower than typical individuals on the EQ-F, whereas they scored significantly higher on the AQ-F; *ii*) EQ-F and AQ-F scores were inversely correlated in all groups; *iii*) gender differences were found in control groups on the EQ-F and AQ-F. A significant difference between the *sciences* and *humanities* groups was not found. Taken together, these data suggest that the EQ-F and AQ-F scales can be used in research settings. Further validation studies are needed to clearly establish the clinical value of the AQ-F, but in line with previous reports (Baron-Cohen *et al.*, 2001; Woodbury *et al.*, 2005), it appears that it

may have some utility as a screening tool to determine the need for additional evaluation or referral. Furthermore, the AQ seems to have good cross-cultural validity, as a recent large-sample study conducted in Japan reported values and group differences that were similar to the original English version and the French translation described here (Wakabayashi, Baron-Cohen, Uchiyama, Yoshida, Kuroda, & Wheelwright, 2006).

Despite the close concordance, there were some discrepancies between the French and English versions of both instruments. Whereas the cutoff score that best discriminates between the ASD and control groups on the EQ-F is comparable in both versions (33 vs 30), its discriminative power is lower in the EQ-F, as 70% of individuals with ASD scored below the cutoff point compared to 81.1% in the English sample (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). A similar pattern was also found with the AQ-F, as 75% of individuals with ASD in our sample scored above the cutoff point, compared to 79% in the original version. The cutoff score on the AQ-F was also much lower than that reported in the original English sample (22 vs 32). However, a subsequent study using the AQ⁸ also reported that a lower cutoff score (26) differentiated best individuals later diagnosed with ASD from others. On the other hand, the small sample size used in this study may explain part of the discrepancies, which may also reflect selection bias. Indeed, participants with ASD were recruited through organizations that set up and promote social contact. It is therefore plausible that individuals taking part in these activities display increased social abilities and interest compared to typical ASD persons. In addition, the sex ratio in our ASD group (1,9:1) was different from that used in the original sample (2,6:1) (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). The inclusion of a larger proportion of female participants with ASD in our sample may also have contributed to the differences with

the English version. Finally, male participants with ASD scored significantly higher than females with ASD on the AQ-F. Although there was a significant trend to that effect in the Japanese and English versions of the AQ, it did not reach statistical significance (Baron-Cohen *et al.*, 2001; Wakabayashi *et al.*, 2006). More studies are needed to determine the significance of this minor discrepancy, as cross-cultural differences are unlikely to explain the data. A weakness of the current study is the lack of strict diagnostic and matching procedures. IQ was not formally tested in the ASD and control groups, and diagnosis was based on DSM-IV criteria. Although these factors may have contributed to the discrepancies between the current results and those of the original validation study (Baron-Cohen *et al.*, 2001), we tried to follow their procedure as closely as possible. Now that French versions of the instruments are available, it is of significant importance to address these issues by testing patients using standardized instruments for diagnosis and IQ.

Conclusion

It appears that the AQ-F and EQ-F are valuable instruments in research settings dealing with French-speaking populations, both normal and pathological. Despite the small sample size, the present data were remarkably similar to those obtained on Japanese and English versions of both scales. In light of the recent resurgence of interest for social neuroscience, tools probing different aspects of social behavior are greatly needed. Because of its validity in establishing the level of autistic and empathic traits in normal individuals, as well as those with ASD, French-speaking researchers in many research fields will undoubtedly benefit from the availability of short, easy to administer instruments probing fundamental aspects of the social brain.

References

American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (4th ed., DSM-IV.), Washington, DC, American Psychiatric Publishing.

Baron-Cohen, S. (1995). *Mindblindness*, Cambridge, MIT Press.

Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 31, 5-17.

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, 163-175.

Bolton, P., Macdonald, H., Pickles, A., Rios, P., Goodes, S., Corwson, M., Bailey, A., & Rutter, M. (1994). A case-control family history study of autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 35, 877-900.

Davis, M.H. (1980). A multi-dimensional approach to individual difference in empathy. *Journal Supplement Abstract Service Catalog of Selected Documents in Psychology*, 10, 85.

Decety, J., & Jackson, P.L. (2004). The functional architecture of human empathy.

Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews, 3, 71-100.

Decety, J, & Lamm, C. (2006). Human empathy through the lens of social neuroscience. *Scientific World Journal*, 6, 1146-1163.

Frith U. (1991). *Autism and Asperger's syndrome*. Cambridge, UK, Cambridge University Press.

Wakabayashi S., Baron-Cohen S., Uchiyama T., Yoshida, Y., Kuroda, M., & Wheelwright, S. (2006). Empathizing and systemizing in adults with and without autism spectrum conditions : cross-cultural stability. *Journal of Autism and Developmental Disorders*.

Wheelwright, S., Baron-Cohen, S., Goldenfeld, N., Delaney, J., Fine, D., Smith, R., Weil, L., & Wakabashi, A. (2006). Predicting autism spectrum quotient (AQ) from the systemizing quotient-revised (SQ-R) and empathy quotient (EQ). *Brain Research*, 1079, 47-56.

Woodbury-Smith, M.R., Robinson, J., Wheelwright, S., & Baron- Cohen, S. (2005). Screening adults for asperger syndrome using the AQ: A preliminary study of its diagnostic validity in clinical practice. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 35, 331-335.

Tables and Figures captions

Table 1 : Means and SDs for AQ-F and EQ-F total scores by group and gender.

Table 2: Cronbach's alpha (α) of EQ-F, AQ-F and AQ-F subscales.

Table 3: Correlations between each AQ-F subscales and AQ-F total score.

Figure 1: Distribution of AQ-F scores in percentage for the Science (n=45), Humanities (n=47) and ASD (n=23) groups.

Figure 2: Distribution of EQ-F scores in percentage for the Science (n=45), Humanities (n=47) and ASD (n=23) groups.

Table 1.

| Groups | | AQ-F | EQ-F |
|----------------|----|-------|-------|
| Humanities | | | |
| All (n= 47) | M | 14,63 | 39,98 |
| | SD | 9,34 | 4,97 |
| Males (n=32) | M | 15,41 | 38,36 |
| | SD | 5,01 | 9,23 |
| Females (n=15) | M | 12,87 | 43,53 |
| | SD | 4,53 | 5,51 |
| Science | | | |
| All (n=45) | M | 17,04 | 36,42 |
| | SD | 5,41 | 8,89 |
| Males (n=32) | M | 17,94 | 34,18 |
| | SD | 5,66 | 6,83 |
| Females (n=13) | M | 14,69 | 41,92 |
| | SD | 3,68 | 10,13 |
| ASD | | | |
| All (n=23) | M | 27,36 | 26,65 |
| | SD | 5,73 | 9,79 |
| Males (n=15) | M | 29,87 | 21,40 |
| | SD | 5,33 | 7,69 |
| Females (n=8) | M | 26,50 | 33,75 |
| | SD | 4,72 | 9,75 |

Table 2.

| Scales | α |
|----------------------|----------|
| EQ-F | 0.83 |
| AQ-F | 0.81 |
| AQ-F Subscales | |
| Social skills | 0.75 |
| Attention switching | 0.53 |
| Attention to details | 0.58 |
| Communication | 0.70 |
| Imagination | 0.41 |

Table 3.

| | Social Skills | Attention switching | Attention to details | Communication | Imagination |
|----------------------|---------------|---------------------|----------------------|---------------|-------------|
| Social Skills | - | - | - | - | - |
| Attention Switching | 0.50* | - | - | - | - |
| Attention to details | -0.006 | 0.13 | - | - | - |
| Communication | 0.70* | 0.49* | 0.11 | - | - |
| Imagination | 0.38* | 0.17 | 0.10 | 0.37* | - |
| AQ-F total score | 0.80* | 0.71* | 0.41* | 0.82* | 0.59* |

*p<0.001

Figure 1.

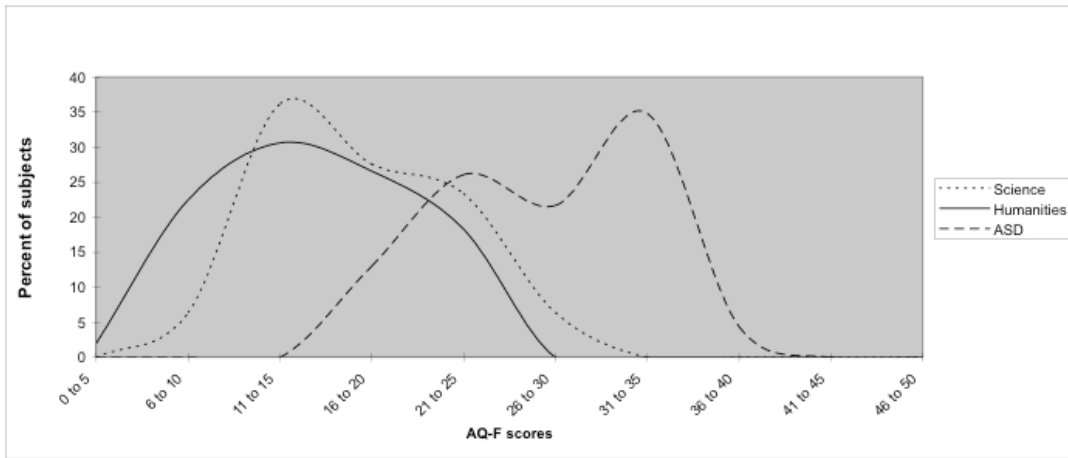
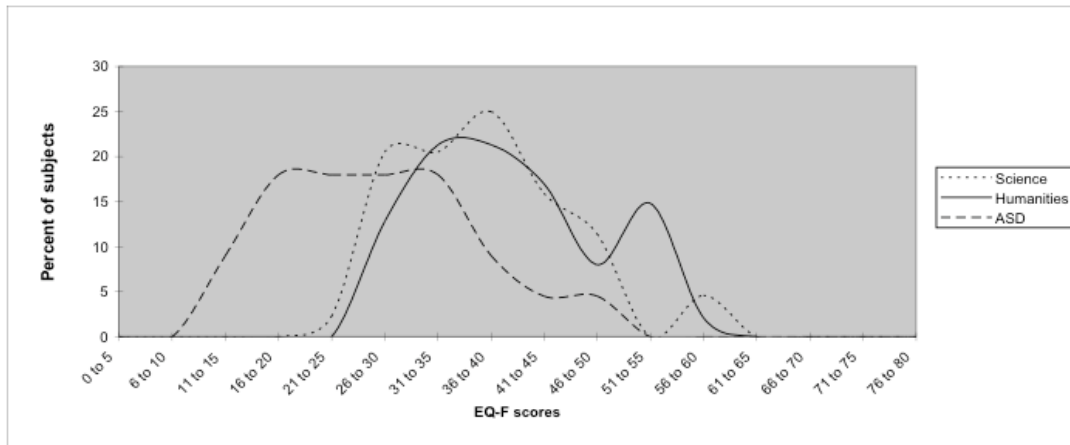


Figure 2.



Annexe 2

Action-coding neurons in primary motor cortex: making sense of M1 activity during action perception

Jean-François Lepage^{1,2}, **Mélissa Lortie**^{1,2} and François Champoux¹

¹*Département de psychologie, Université de Montréal;* ²*Centre de Recherche de l'Hôpital Sainte-Justine*

Publié dans *Journal of Neuroscience*, 2008, 28(9) : 1995-1996

Commentary

In the last decade, considerable efforts have been devoted to the description of “motor resonance”, a process by which observation of an action triggers brain activations highly similar to those associated with its execution. The seminal discovery at the root of the resurgent interest in the neural mechanism underlying the direct matching of action observation and execution was the description of mirror neurons (MNs) in area F5 of the macaque monkey. MNs are cells that discharge both when an individual performs and sees a goal directed action (see Rizzolatti and Craighero, 2004) and are part of a complex fronto-parietal “mirror” network that includes area F5 of the ventral premotor cortex and area PF of the inferior parietal lobule.

Until now, the primary motor cortex (M1), despite its crucial role in motor performance, was not considered to be part of this mirroring system because it was thought not to respond to the passive observation of actions. It now appears to be otherwise. In a study recently published in *The Journal of Neuroscience*, Tkach and collaborators (2007) provide the first demonstration of the existence of single-neurons in monkey M1 that exhibit remarkably similar patterns of activity during the execution and the passive observation of a familiar motor task. The authors recorded single-neuron activity in M1 during a task requiring trained monkeys to guide a cursor to a target location using a robotic manipulandum. Subsequently, the animals passively watched a replay of the cursor-to-target action sequence. Results showed that M1 neurons encode a considerable amount of information regarding several aspects of action production that are also present during the passive observation of the action sequence. Mainly, spike responses clearly demonstrate that the observation of cursor movement towards the target

modulates neural activity in the same way as the execution task [Figure 1, Tkach et al. (2007), their Fig. 2 (<http://www.jneurosci.org/cgi/content/full/27/48/13241/F2>)]. Importantly, control observation tasks revealed that the presence of a target was necessary for M1 neurons to display similar firing patterns to those elicited by execution of the task.

An interesting, albeit briefly discussed, aspect of the data is the analysis of oscillatory power, which allows comparisons between local field potentials and scalp EEG recordings in humans. It is difficult, from the data shown, to draw firm conclusions regarding the correspondence between beta band (10-25Hz) activity reported in the Tkach et al. (2007) study and human EEG findings. Integrated power during all observation conditions, including the simultaneous observation of cursor and target, was larger than the active movement condition. It is unclear, however, whether observation of the target or cursor movement alone produced significantly different beta activity than cursor-to-target interactions, a pattern that would appear to be necessary to replicate human EEG findings (e.g. Muthukumaraswamy and Johnson, 2004). This inconsistency is probably due to the large frequency band (10-25Hz) that was selected for analysis [Figure 2, Tkach et al. (2007), their Fig. 5 (<http://www.jneurosci.org/cgi/content/full/27/48/13241/F5>)]. Indeed, human studies have consistently showed decreased spectral power during action execution/observation in relatively narrow and specific frequency bands (EEG: 8-12Hz; Muthukumaraswamy and Johnson, 2004; MEG: \approx 20 Hz; Hari, 2006).

Traditionally, MN properties have been studied in situations where monkeys observe biological movement performed by a human model or conspecific (typically object-oriented

grasping). Hence, a novel aspect of the Tkach et al. (2007) experiment was to substitute a naturalistic setting in which the effector that executes the action is passively observed by an indirect surrogate that originates in learned cursor-to-target dynamics. Interestingly, the authors argue that such a design prevents the classification of M1 cells as “mirror neurons” because of the absence of an object-effector interaction. It is unclear why this should be the case since, for example, visual description of an action is not necessary for MNs to fire. Indeed, Umiltà and collaborators (2001) have shown that a mental representation of what the observed action means is sufficient in eliciting activation of MN circuits. In the present case, we would suggest that MN property requirements are fulfilled since i) the cells respond to both the execution and observation of the results of an action; and ii) a clear interaction between the action and its goal (the target) is necessary for congruent activity to occur in M1. It is however clear that confirmation of M1 spiking patterns during observation and execution of naturalistic biological actions would considerably strengthen the contention that MNs are indeed found in primary motor cortex.

Congruent patterns of action execution/observation activity in human primary motor cortex have been detailed in humans, most notably with transcranial magnetic stimulation (TMS; see Fadiga et al., 2005). Up until now, however, the origin of this activity remained elusive. It had been suggested that M1 corticospinal facilitation resulting from passive observation of biological actions was tributary to cortico-cortical connections originating in MN-rich premotor cortex (Fadiga et al., 2005). Although it is probably true that frontal MN areas exert a modulatory influence on M1 excitability during action observation, it now appears likely that at least some of this activity is due to a local, active motor-matching process. Temporally-

sensitive imaging methods such as MEG can offer insight into the time course of this activity while at the same time providing important clues about the specific role of M1 in the complex chain of neural events that underlies action understanding. Indeed, Nishitani and Hari (2000) have shown that activity in human primary motor cortex during observation of hand actions occurs later than inferior frontal gyrus activation (presumably the homologue of monkey F5). This suggests that the contribution of M1 to the understanding of others' actions may be near the end of the activation sequence that accompanies action observation. Although additional studies are needed to pinpoint the exact role of M1 in this complex process, especially at the single-neuron level, it is tempting to speculate that specific information about the dynamics of effector selection and use when observing a conspecific performing an action is computed in the newly-discovered cells of Tkach et al. (2007). Finally, these new data show that exciting times are ahead for M1 research and only time will tell what new functions (going beyond simple motor command) will end up being associated with primary motor cortex.

References

- Fadiga L, Craighero L, Olivier E (2005). Human motor cortex excitability during the perception of others' action. *Curr Opin Neurobiol.* 15(2):213-8.
- Hari R (2006) Action-perception connection and the cortical mu rhythm. *Prog Brain Res.* 159:253-60.
- Muthukumaraswamy SD, Johnson BW (2004). Changes in rolandic mu rhythm during observation of a precision grip. *Psychophysiology.* 41(1):152-6.
- Nishitani N, Hari R (2000) Temporal dynamics of cortical representation for action. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97(2):913-8.
- Rizzolatti G, Craighero L (2004) The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci*, 27, 169-192.
- Tkach D, Reimer J, Hatsopoulos NG (2007). Congruent activity during action and action observation in motor cortex. *J Neurosci*, 27(48):13241-50.
- Umiltà MA, Kohler E, Gallese V, Fogassi L, Fadiga L, Keysers C, Rizzolatti G. (2001). I know what you are doing. a neurophysiological study. *Neuron*, 31(1):155-65.

Annexe 3

Empathy, autistic traits, and motor resonance in adults with Turner syndrome

Jean-François Lepage^{1,2}, **Mélissa Lortie**^{1,2}, Cheri L. Deal² Hugo Théoret^{1,2}

¹*Département de psychologie, Université de Montréal,* ²*Centre de recherche du Centre Hospitalier Universitaire-Sainte Justine, Montréal, Canada*

Corresponding author:

Accepté pour publication dans *Social Neuroscience*

Abstract

Turner Syndrome (TS) is a genetic condition resulting from the partial or complete absence of an X-chromosome in phenotypic females. Individuals with TS often display social difficulties that are reminiscent of those associated with autistic spectrum disorders (ASD), conditions associated with empathy and mirror-neuron system (MNS) deficits. The goal of the present study was (1) to investigate the extent to which adults TS individuals display autistic and empathic traits, and (2) to probe the integrity of the MNS in this neurogenetic disorder. Sixteen individuals with TS and 16 age, sex and IQ-matched controls took part in a neuropsychological assessment where the Weschler Abbreviate Scale of Intelligence, the Autism Spectrum Quotient and the Empathy Quotient were administered. Functioning of the MNS was assessed by measuring motor cortex activity with transcranial magnetic stimulation during an action-observation paradigm. Results show that TS individuals do not differ significantly from controls regarding autistic or empathic traits, and present normal functioning of the MNS during action observation. Correlational analysis showed a significant positive relationship between scores on the Empathy Quotient and motor facilitation during action observation, bringing further support to the hypothesis that MNS activity is related to socio-cognitive competences.

Introduction

Turner syndrome (TS) is a common non-inherited genetic disorder caused by the complete or partial absence of one X-chromosome. In most cases, one of the X chromosome is completely absent, resulting in X-monosomy (45,XO) (Stochholm, Juul, Juel, Naeraa, & Gravholt, 2006). TS is usually associated with a cognitive profile that is relatively well understood and consistent; the vast majority of individuals with TS does not present mental retardation, and despite having a verbal IQ in the normal range, women with TS often show marked difficulties in visuospatial skills and executive functions (Kirk, Mazzocco, & Kover, 2005). Moreover, the existence of social difficulties in this population is increasingly recognized (Burnett, Reutens, & Wood, 2010), although the exact neural basis for these impairments remains largely unknown.

A number of studies have documented the presence of social difficulties in TS. Notably, girls with TS have difficulties forming and maintaining social relationships (McCauley, Sybert, & Ehrhardt, 1986), have fewer close friends (Lagrou et al., 2006) and are judged as less socially competent than their peers (McCauley, Feuillan, Kushner, & Ross, 2001). Individuals with TS are also impaired at tasks related to the processing of social stimuli, such as face (Romans & Stefanatos, 1998; Ross, Kushner, & Zinn, 1997) and emotion (Lawrence, Kuntsi, Coleman, Campbell, & Skuse, 2003b; Mazzola et al., 2006) recognition, gaze interpretation and processing (Elgar, Campbell, & Skuse, 2002; Lawrence et al., 2003a). Importantly, these difficulties cannot be entirely accounted by the cognitive weaknesses of TS (Elgar et al., 2002; Lepage, Dunkin, Hong, & Reiss, 2012; McCauley et al., 2001), suggesting that social impairment could be a core neurobiological feature of the disorder.

The social impairments present in TS are reminiscent of those typically observed in individuals with autistic-spectrum disorders (ASD) (Skuse, 2005), in which social difficulties are a hallmark of the condition. In accordance with the hypothesis that the X chromosome plays a crucial role in the manifestation of the autistic phenotype (Skuse, 2005), girls with TS are much more likely to be diagnosed as having ASD than typical females (Marco & Skuse, 2006). Interestingly, some research suggests that epigenetic factors, in the form of genomic imprinting of the X chromosome, might modulate socio-cognitive abilities and autistic traits in women with TS (Skuse et al., 1997). Genomic imprinting is a process by which certain genes are expressed in a parent-of-origin specific manner. Skuse and colleagues reported that individuals with TS with an X-chromosome from paternal origin (X^p) showed less social impairments than their counterparts with an X from maternal origin (X^m). However, these results have not been replicated, and some aspects of the methodology have been criticized (Zinn & Ross, 1998).

While the exact neural basis of the social difficulties of TS is still unknown, a plausible candidate is the mirror-neuron system (MNS), a mechanism that bridges action perception and motor execution. Multiple studies have established a relationship between function of the MNS and socio-cognitive abilities, both in healthy (Lepage, Tremblay, Nguyen, Champoux, et al., 2010b; Perry, Troje, & Bentin, 2012; Pfeifer, Iacoboni, Mazziotta, & Dapretto, 2008) and clinical (Rizzolatti, Fabbri-Destro, & Cattaneo, 2009) populations. Considering that individuals with ASD display abnormalities within the MNS, both structural (Yamasaki et al., 2010) and functional (Minio-Paluello, Baron-Cohen, Avenanti, Walsh, & Aglioti, 2009;

Théoret et al., 2005), and that TS share a number of social deficit with this condition, it is legitimate to believe that MNS function may be altered in TS. Here, we used transcranial magnetic stimulation (TMS) to investigate the relationship between MNS activity, empathic and autistic traits, and genomic imprinting in women with TS.

Material and Methods

Participants. Participants were recruited via the Endocrinology Clinic of the Centre Hospitalier Universitaire Sainte Justine. Subjects were considered eligible to take part in the study if they met the following criteria: 1) presenting a complete X-monosomy, as demonstrated by both peripheral blood and buccal epithelium karyotypes (45,X) with no normal cell lines, mosaicism or Y chromosome material; 2) willingness and availability of the biological mother to provide a peripheral blood sample; and 3) not presenting any chronic condition other than those associated with TS. After signed consent, 15 participants with TS met these criteria (all Caucasians; mean age= 24.13, SD=4.68; 9 X^{mat}, 6 X^{pat}). Fifteen age- and verbal IQ-matched controls were also recruited (age=26.13. SD=6.82).

Parental origin assignment. The parental origin of the single X chromosome was determined as previously described (Lepage et al., 2011), on DNA isolated from both peripheral blood and buccal epithelium in the patients with TS and from only peripheral blood leukocytes in the mothers. Of the 14 highly polymorphic microsatellites used for this study, only alleles showing rare frequency (≤ 0.15 in the case of a maternal allele assignment) were retained with the aim of calculating a discrimination power (allele frequency₁ X allele frequency₂ X allele frequency_n). The discrimination power allows estimation of the probability of false assignment

of parental origin. Because no paternal blood was available, we required a discrimination power of less than 0.001 to assign maternal origin to the X^{intact} (mean of nine microsatellites) and less than 0.01 in the case of an intact X^{pat} chromosome (mean of seven microsatellites).

Investigation of the MNS. Stimuli. Participants were asked to watch four different videos showing: 1) a hand grasping a ball (*grasp-ball*); 2) a hand performing a grasping movement without object (*grasp-empty*); 3) a flat hand moving forward (*flat-move*); 4) a still flat hand (*flat-still*). Videos were identical in length (3 seconds), separated by an interval of 6 seconds, and were presented 12 times each in random order. In order to maintain a good level of attention, participants were asked to count the number of video presentations.

Procedure and task. Participants were comfortably seated one meter away from a 17" high-resolution computer screen set at eye level for the duration of the procedure. Participants were instructed to passively watch the videos and count the number of video presentations. Prior to video presentation, baseline corticospinal excitability was assessed by acquiring ten MEPs while the participants passively watched a fixation cross on the computer screen. TMS-induced MEPs from the right FDI were acquired once per video presentation, at the moment corresponding to the maximal aperture during grasping movements and the equivalent timing for other videos (*flat-moving*, *flat-still*). A total of twelve MEPs were acquired for each condition. The presentation of stimuli and the timing of TMS stimulation were managed by PsyScope X running on a MacBook Pro computer (Apple, Cupertino, USA).

TMS stimulation and MEP recording. TMS was delivered with a Medtronic Magpro X 100 TMS device (Medtronics, Minneapolis, USA) with a 80-mm-diameter figure-of-eight coil. The current waveform was biphasic and the coil was angled 45° from the midline with the handle pointing backward. Pulses were delivered over the left primary motor cortex corresponding to the hand region. MEPs were recorded from electrodes placed over the contralateral first dorsal interosseus (FDI) muscle and a circular ground electrode was placed over the participants' wrist. The electromyographic signal was amplified using a Powerlab 4/30 system (ADInstruments, Colorado Springs, USA), filtered with a band pass 20-1000Hz and digitized at a sampling rate of 4 KHz. MEPs were recorded using Scope v4.0 software (ADInstruments, Colorado Springs, USA) and stored offline for analysis. Prior to the experimental procedure, the stimulation site eliciting MEPs of maximal amplitude was determined. The intensity of stimulation was individually defined to reliably elicit MEPs of approximately 1mV in the FDI at rest. For each condition, peak-to-peak amplitudes of the collected MEPs were measured and averaged.

Neuropsychology. The neuropsychological assessment was conducted in a single session in a quiet room. All participants were evaluated in their mother tongue (French) by a certified neuropsychologist during the second phase of their menstrual cycle. Verbal (VIQ), Performance (PIQ) and Full-scale IQ (FSIQ) were assessed using the Weschler Abbreviate Scale of Intelligence (WASI). Participants also filled-out the French versions (Lepage, Lortie, Taschereau-Dumouchel, & Théoret 2009) of the Emotional Quotient (EQ, Baron-Cohen & Wheelwright, 2004) and the Autistic Spectrum traits questionnaire (AQ, Baron-Cohen, Wheelwright, Skinner, Martin, & Clubley, 2001). The EQ is a self-report questionnaire made

of 40 items that measure both the cognitive and emotional aspects of the empathic process (Baron-Cohen & Wheelwright, 2004). The AQ measures the extent to which an individual present autistic traits. Its format is similar to the EQ (50 items), and present good discriminative power between individuals who will be diagnosed with ASD from those who will not (Woodbury-Smith, Robinson, Wheelwright, & Baron-Cohen, 2005).

Statistical Analysis

Prior to analysis, data were inspected for the presence of multivariate outliers. Two cases in the control group had Mahalanobis distance values exceeding the critical value of $D^2 = 12.45$ ($p < 0.01$) and were excluded from further analysis. Between-groups differences on psychometric variables (FSIQ, VIQ, PIQ, EQ, and AQ) were assessed using one-way ANOVAs (Bonferroni corrected). Results of TMS stimulations were analyzed using ratios computed using the fixation cross as baseline. A repeated measures ANOVA was then conducted on the ratios with *conditions* (grasp-ball, grasp-empty, flat-move, flat-still) and *group* (TS, controls) as the between subjects factors. To assess the potential contribution of genomic imprinting on neurocognitive measures, exploratory analyses were conducted where TS individuals were grouped according to the parental-origin of their intact X-chromosome, resulting in three groups (9 X^{mat} , 6 X^{pat} , 13 Controls). Significant effects were further analyzed using post-hoc t-tests.

Results

With regards to intellectual abilities, no significance differences were found between controls and TS individuals on FSIQ (115.69 vs. 108.67) and VIQ (110.31 vs. 111.00). However, a

significant difference was observed on the PIQ, where TS individuals scored significantly lower than controls (117.84 vs. 104.40; $F(1,26) = 9.182$; $p = 0.005$). No significant differences were observed on the EQ (49.23 vs. 42.27; $F(1,26) = 3.719$; $p = 0.065$) or the AQ (12.69 vs. 15.00; $F(1,26) = 1.499$; $p = 0.232$)

Regarding MNS function, a repeated measure ANOVA with *Group* (TS, controls) and *condition* (grasp-ball, grasp-empty, flat-move, flat-still) revealed a significant main effect of *condition* ($F = 3.106$; $p = 0.031$), no main effect of *Group* ($F = 0.002$; $p = 0.963$), and no significant interaction between factors ($F = 0.187$; $p = 0.669$). Post-hoc paired-t-test showed that MEPs in grasp-ball condition were significantly higher than those in both flat-move condition ($t=2.602$; $p=0.015$) and flat-still ($t=2.144$; $p=0.041$) (**Figure 2**). Exploratory analysis addressing genomic imprinting effects did not reveal any significant differences between X^m and X^p on neuropsychological or neurophysiological measures (all $p \geq 0.105$).

To investigate the presence of a relationship between MNS activity and socio-cognitive questionnaires, we performed a correlational analysis between MEPs during the grasp-ball condition and the EQ and AQ. As TS and controls did not differ on any of these measures, groups were pooled to gain statistical power. This analysis showed a significant positive association between MEPs during the grasp-ball condition and EQ scores ($r=0.444$; $p=0.018$) (**Figure 3**), but not with the AQ scores ($r=-0.239$; $p=0.230$).

Discussion

The main goal of this study was to investigate MNS function in women with TS with regard to the socio-cognitive deficits often reported in this population. Results from our investigation do not support the hypothesis of abnormal MNS function in adult women with TS, nor the presence of marked impairment in the socio-cognitive domains as measured by our brief self-report scales.

Individuals with TS in our sample presented intellectual capacities within the normal range, but had diminished perceptual reasoning abilities in comparison to controls. This pattern of cognitive functioning is consistent with previous reports (Hong, Scaletta Kent, & Kesler, 2009), as women with TS do not commonly present global intellectual disability, but often present weaknesses on tasks related to visuospatial and executive functions (Virginia P Sybert & McCauley, 2004). However, contrary to our expectations, women with TS did not show impairments on sociocognitive measures used to probe empathy and autistic traits. Indeed, although women with TS tended to score lower on the empathy scale and higher on the autistic traits measure, as was hypothesized, these differences did not reach significance (respectively $p=0.065$, $p=0.232$). One possible explanation for this may reside in the fact that social and emotional difficulties in TS may diminish from childhood and adulthood (McCauley & Sybert, 2006). Indeed, while young girls and adolescents with TS are judged as immature and often present aberrant social behavior and autistic-like symptoms (Hong, Dunkin, & Reiss, 2011; Lepage et al., 2012; McCauley et al., 1986), women with TS are emotionally stable, live self-sufficient lives, and are not socially isolated (McCauley & Sybert, 2006). This is in sharp contrast with what is seen in adults with ASD (Howlin & Moss, 2012). Given that the

magnitude of social impairments seems to be less in TS than in ASD, and the fact that the questionnaires used in the present study have been designed (Baron-Cohen et al., 2001; Baron-Cohen & Wheelwright, 2004) and validated (Lepage & Lortie, 2009) in part using ASD populations, it is possible that the measures used here were not sensitive enough to capture subtle impairments in our relative small group of TS. Also, considering that both measures consisted of self-report questionnaires, we cannot exclude the possibility that women with TS may have underreported the extent to which they present autistic-like features and exaggerated empathic traits in order to give socially desirable answers.

Regarding neurophysiological assessment of the MNS, our results show that individuals with TS, just like healthy women, have increased cortical excitability during the observation of a goal-directed movement. In both groups, the grasp-ball condition elicited larger MEPs than both flat-still and flat-move conditions, with the grasp-empty condition being in the midway. This pattern of response is in accordance with previous finding of MNS activity during action-observation paradigm in healthy individuals, where transitive actions elicited more activity within the MNS than intransitive actions (Enticott, Kennedy, Bradshaw, Rinehart, & Fitzgerald, 2011). While these results support the validity of the current protocol in efficiently recruiting the MNS, and suggest that women with TS present normal functioning of the MNS as measured during action-observation, it is possible that the stimuli used were not optimal to capture subtle deficits in MNS functions. Indeed, in ASD individuals, abnormal motor facilitation during action observation was present when the hand shown was presented from the egocentric perspective and not when it was from an allocentric view (Théoret et al., 2005). In the present study, stimuli used showed movements being performed from the side, with the

hand moving parallel to the observer, clearly not from an egocentric point of view. Hence, it is possible that abnormal movement reading in TS could have been revealed using stimuli showing movements from the participant's perspective.

Although the idea that social cognition is linked to MNS function is not new (Gallese, Fadiga, Fogassi, & Rizzolatti, 1996), it has only recently gained experimental support, mostly in populations with ASD (Dapretto et al., 2005; Oberman, Ramachandran, & Pineda, 2008; Théoret et al., 2005). In our study, both groups scored similarly on measures of empathy and autistic traits. Considering that activity of MNS during action observation is putatively related to these socio-cognitive abilities, the fact that TS and controls did not differ with regard to primary motor cortex activity during action observation is to be expected. The present study also adds to recent experimental evidence by showing a significant correlation between corticospinal excitability increase during simple action observation and measures of social function. The fact that this association can be seen in a relatively limited group of individuals who do not typically display reduced empathy strengthens the hypothesis that the MNS is related to psychosocial competences. These results are in line with those of a recent study, where empathic traits in normal individuals were related to the modulation of motor cortex excitability during the observation of motor (Lepage, Tremblay, & Théoret, 2010a) and nociceptive stimuli (Avenanti, Minio-Paluello, Bufalari, & Aglioti, 2009; Minio-Paluello et al., 2009).

One of the main strengths of the current study is the homogeneity of our TS group regarding age, hormonal treatment and karyotype status (x-monosomy). However, the small sample size

used may have contributed to the lack of significant difference between controls and TS, and has undermined our ability to address the impact of genomic imprinting on sociocognitive and neurophysiological measures. Also because of the small sample size, we may not exclude the possibility that our TS sample might not be representative of the TS population in general. Given that the MNS has been shown to be sensitive to subtle features of the motor action presented, future studies should use experimental designs looking at variables such as the time course of primary motor cortex activity during action perception (Lepage, Tremblay, & Théoret, 2010a; van Schie et al., 2008) and the influence of viewpoint on MNS activity (Théoret et al., 2005).

Conclusion

This is the first study to investigate motor resonance mechanisms in individuals with TS. Increase in corticospinal excitability during action observation in women with TS was similar to what was observed in healthy individuals, suggesting normal MNS function in this population. Moreover, supporting the role of this mechanism in sociocognitive processes, MNS activity during action observation was associated with empathic traits in our sample. Future studies using larger sample are required to confirm the present findings and to assess the potential role of genomic imprinting with regard to MNS function in this population.

References

- Avenanti, A., Minio-Paluello, I., Bufalari, I., & Aglioti, S. M. (2009). The pain of a model in the personality of an onlooker: influence of state-reactivity and personality traits on embodied empathy for pain. *NeuroImage*, *44*(1), 275–283. doi:10.1016/j.neuroimage.2008.08.001
- 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), 163–175.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders*, *31*(1), 5–17.
- Burnett, A. C., Reutens, D. C., & Wood, A. G. (2010). Social cognition in Turner's Syndrome. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*, *17*(3), 283–286. doi:10.1016/j.jocn.2009.09.006
- Dapretto, M., Davies, M. S., Pfeifer, J. H., Scott, A. A., Sigman, M., Bookheimer, S. Y., & Iacoboni, M. (2005). Understanding emotions in others: mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nature neuroscience*, *9*(1), 28–30. doi:10.1038/nm1611
- Elgar, K., Campbell, R., & Skuse, D. (2002). Are you looking at me? Accuracy in processing line-of-sight in Turner syndrome. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, *269*(1508), 2415–2422. doi:10.1098/rspb.2002.2173
- Enticott, P. G., Kennedy, H. A., Bradshaw, J. L., Rinehart, N. J., & Fitzgerald, P. B. (2011).

- Motor corticospinal excitability during the observation of interactive hand gestures. *Brain Research Bulletin*, 85(3-4), 89–95. doi:10.1016/j.brainresbull.2011.03.018
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., & Rizzolatti, G. (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain : a journal of neurology*, 119(2), 593–609. doi:10.1093/brain/119.2.593
- Hong, D. S., Dunkin, B., & Reiss, A. L. (2011). Psychosocial functioning and social cognitive processing in girls with Turner syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 32(7), 512–520. doi:10.1097/DBP.0b013e3182255301
- Hong, D., Scaletta Kent, J., & Kesler, S. (2009). Cognitive profile of Turner syndrome. *Developmental disabilities research reviews*, 15(4), 270–278. doi:10.1002/ddrr.79
- Howlin, P., & Moss, P. (2012). Adults with autism spectrum disorders. *Canadian journal of psychiatry Revue canadienne de psychiatrie*, 57(5), 275–283.
- Kirk, J. W., Mazzocco, M. M. M., & Kover, S. T. (2005). Assessing executive dysfunction in girls with fragile X or Turner syndrome using the Contingency Naming Test (CNT). *Developmental neuropsychology*, 28(3), 755–777. doi:10.1207/s15326942dn2803_2
- Lagrou, K., Froidecoeur, C., Verlinde, F., Craen, M., De Schepper, J., François, I., Massa, G., et al. (2006). Psychosocial functioning, self-perception and body image and their auxologic correlates in growth hormone and oestrogen-treated young adult women with Turner syndrome. *Hormone research*, 66(6), 277–284. doi:10.1159/000095547
- Lawrence, K., Campbell, R., Swettenham, J., Terstegge, J., Akers, R., Coleman, M., & Skuse, D. (2003a). Interpreting gaze in Turner syndrome: impaired sensitivity to intention and emotion, but preservation of social cueing. *Neuropsychologia*, 41(8), 894–905.
- Lawrence, K., Kuntsi, J., Coleman, M., Campbell, R., & Skuse, D. (2003b). Face and emotion

- recognition deficits in Turner syndrome: A possible role for X-linked genes in amygdala development. *Neuropsychology*, *17*(1), 39–49. doi:10.1037/0894-4105.17.1.39
- Lepage, J.-F., Lortie, M., Tashereau-Dumouchel, V., & Théoret, H. (2009). Validation of french-canadian versions of the empathy quotient and autism spectrum quotient. *Canadian Journal of Psychological Science*
- Lepage, J.-F., Clouchoux, C., Lassonde, M., Evans, A. C., Deal, C. L., & Théoret, H. (2011). Abnormal motor cortex excitability is associated with reduced cortical thickness in X monosomy. *Human Brain Mapping*, n/a–n/a. doi:10.1002/hbm.21481
- Lepage, J.-F., Dunkin, B., Hong, D. S., & Reiss, A. L. (2012). Impact of cognitive profile on social functioning in prepubescent females with Turner syndrome. *Child Neuropsychology*, 1–12. doi:10.1080/09297049.2011.647900
- Lepage, J.-F., Tremblay, S., & Théoret, H. (2010a). Early non-specific modulation of corticospinal excitability during action observation. *The European journal of neuroscience*, *31*(5), 931–937. doi:10.1111/j.1460-9568.2010.07121.x
- Lepage, J.-F., Tremblay, S., Nguyen, D. K., Champoux, F., Lassonde, M., & Théoret, H. (2010b). Action related sounds induce early and late modulations of motor cortex activity. *Neuroreport*, *21*(4), 250–253. doi:10.1097/WNR.0b013e328334ddcc
- Marco, E. J., & Skuse, D. H. (2006). Autism-lessons from the X chromosome. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(3), 183–193. doi:10.1093/scan/nsl028
- Mazzola, F., Seigal, A., MacAskill, A., Corden, B., Lawrence, K., & Skuse, D. H. (2006). Eye tracking and fear recognition deficits in Turner syndrome. *Social neuroscience*, *1*(3-4), 259–269. doi:10.1080/17470910600989912
- McCauley, E., & Sybert, V. (2006). Social and behavioral development of girls and women

- with Turner syndrome. *International Congress Series*, 1298, 93–99.
doi:10.1016/j.ics.2006.06.018
- McCauley, E., Feuillan, P., Kushner, H., & Ross, J. L. (2001). Psychosocial development in adolescents with Turner syndrome. *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP*, 22(6), 360–365.
- McCauley, E., Sybert, V., & Ehrhardt, A. (1986). Psychosocial adjustment of adult women with Turner syndrome - McCauley - 2008 - Clinical Genetics - Wiley Online Library. *Clinical Genetics*.
- Minio-Paluello, I., Baron-Cohen, S., Avenanti, A., Walsh, V., & Aglioti, S. M. (2009). Absence of embodied empathy during pain observation in Asperger syndrome. *Biological psychiatry*, 65(1), 55–62. doi:10.1016/j.biopsych.2008.08.006
- Oberman, L. M., Ramachandran, V. S., & Pineda, J. A. (2008). Modulation of mu suppression in children with autism spectrum disorders in response to familiar or unfamiliar stimuli: the mirror neuron hypothesis. *Neuropsychologia*, 46(5), 1558–1565.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2008.01.010
- Perry, A., Troje, N. F., & Bentin, S. (2012). Exploring motor system contributions to the perception of social information: Evidence from EEG activity in the mu/alpha frequency range. *Social neuroscience*, 5(3), 272–284. doi:doi: 10.1080/17470910903395767
- Pfeifer, J. H., Iacoboni, M., Mazziotta, J. C., & Dapretto, M. (2008). Mirroring others' emotions relates to empathy and interpersonal competence in children. *NeuroImage*, 39(4), 2076–2085. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.10.032
- Rizzolatti, G., Fabbri-Destro, M., & Cattaneo, L. (2009). Mirror neurons and their clinical relevance. *Nature clinical practice Neurology*, 5(1), 24–34. doi:10.1038/ncpneuro0990

- Romans, S., & Stefanatos, G. (1998). Transition to young adulthood in Ullrich-Turner syndrome: Neurodevelopmental changes - Romans - 1998 - American Journal of Medical Genetics - Wiley Online Library. *American journal of ...*
- Ross, J. L., Kushner, H., & Zinn, A. R. (1997). Discriminant analysis of the Ullrich-Turner syndrome neurocognitive profile. *American journal of medical genetics*, 72(3), 275–280.
- Skuse, D. H. (2005). X-linked genes and mental functioning. *Human molecular genetics*, 14 Spec No 1(suppl_1), R27–32. doi:10.1093/hmg/ddi112
- Skuse, D. H., James, R. S., Bishop, D. V., Coppin, B., Dalton, P., Aamodt-Leeper, G., Bacarese-Hamilton, M., et al. (1997). Evidence from Turner's syndrome of an imprinted X-linked locus affecting cognitive function. *Nature*, 387(6634), 705–708. doi:10.1038/42706
- Stochholm, K., Juul, S., Juel, K., Naeraa, R. W., & Gravholt, C. H. (2006). Prevalence, incidence, diagnostic delay, and mortality in Turner syndrome. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 91(10), 3897–3902. doi:10.1210/jc.2006-0558
- Sybert, Virginia P, & McCauley, E. (2004). Turner's syndrome. *The New England journal of medicine*, 351(12), 1227–1238. doi:10.1056/NEJMra030360
- Théoret, H., Halligan, E., Kobayashi, M., Fregni, F., Tager-Flusberg, H., & Pascual-Leone, A. (2005). Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Current biology : CB*, 15(3), R84–5. doi:10.1016/j.cub.2005.01.022
- van Schie, H. T., Koelewijn, T., Jensen, O., Oostenveld, R., Maris, E., & Bekkering, H. (2008). Evidence for fast, low-level motor resonance to action observation: an MEG study. *Social neuroscience*, 3(3-4), 213–228. doi:10.1080/17470910701414364
- Woodbury-Smith, M. R., Robinson, J., Wheelwright, S., & Baron-Cohen, S. (2005). Screening

Adults for Asperger Syndrome Using the AQ: A Preliminary Study of its Diagnostic Validity in Clinical Practice. *Journal of autism and developmental disorders*, 35(3), 331–335. doi:10.1007/s10803-005-3300-7

Yamasaki, S., Yamasue, H., Abe, O., Suga, M., Yamada, H., Inoue, H., Kuwabara, H., et al. (2010). Reduced Gray Matter Volume of Pars Opercularis Is Associated with Impaired Social Communication in High-Functioning Autism Spectrum Disorders. *Biological psychiatry*, 68(12), 1141–1147. doi:10.1016/j.biopsych.2010.07.012

Zinn, A. R. A., & Ross, J. L. J. (1998). Turner syndrome and haploinsufficiency. *Current opinion in genetics & development*, 8(3), 322–327.

Figure captions

Figure 1. Results of neuropsychological assessment. VIQ, Verbal IQ; PIQ, Performance IQ, FSIQ, Full-Scale IQ; EQ, Empathy Quotient; AQ, Autistic Quotient. Significant comparison ($p < 0.05$) are indicated by an asterisk (*). Error bars show standard error of the mean.

Figure 2. TMS results from the action-observation protocol. Changes in amplitude of motor-evoked potentials (MEPs) from baseline during the observation of goal-directed grasping movement (grasp-ball), intransitive grasping movement (grasp-empty), non-grasping movement (flat-move) and static still hand (flat-still). Repeated-measure ANOVA group X conditions showed a significant main effect of *condition*; significant post-hoc comparisons ($p < 0.05$) are indicated by an asterisk (*). Error bars show standard error of the mean.

Figure 3. Correlation between scores on the EQ and the increase in cortical excitability from baseline during the grasp-ball condition across groups.

Figure 1.

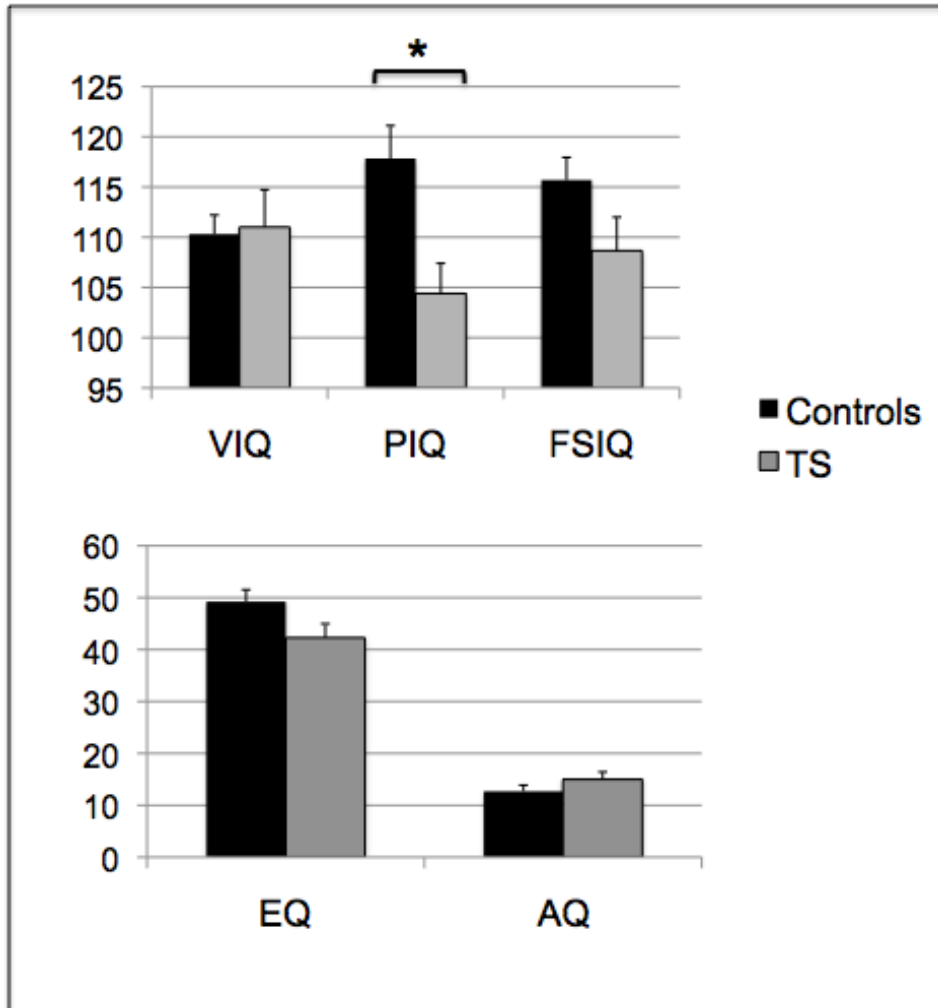


Figure 2.

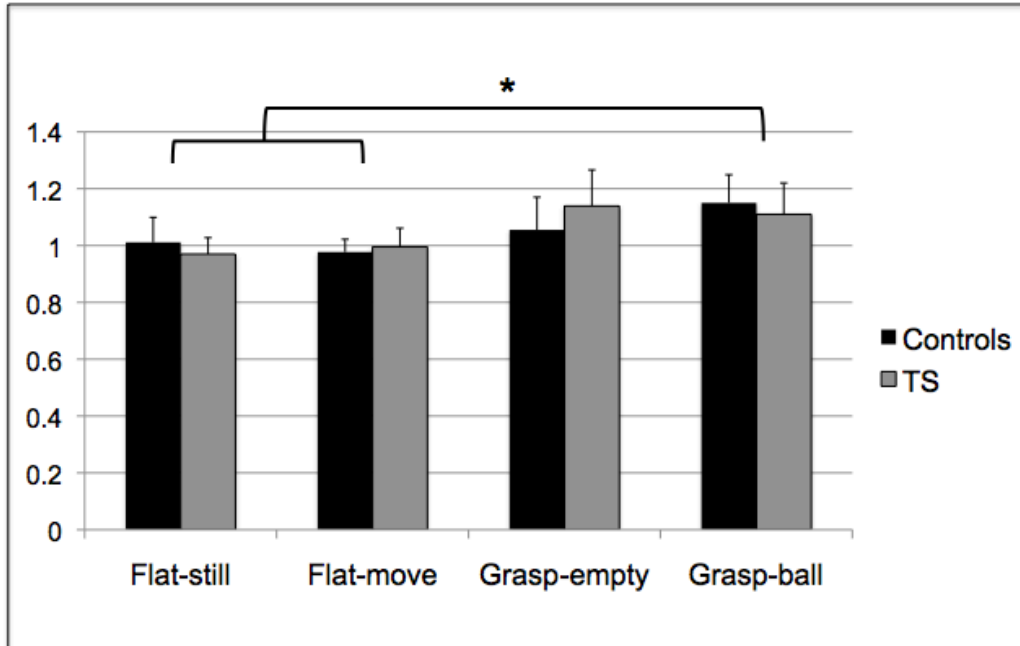
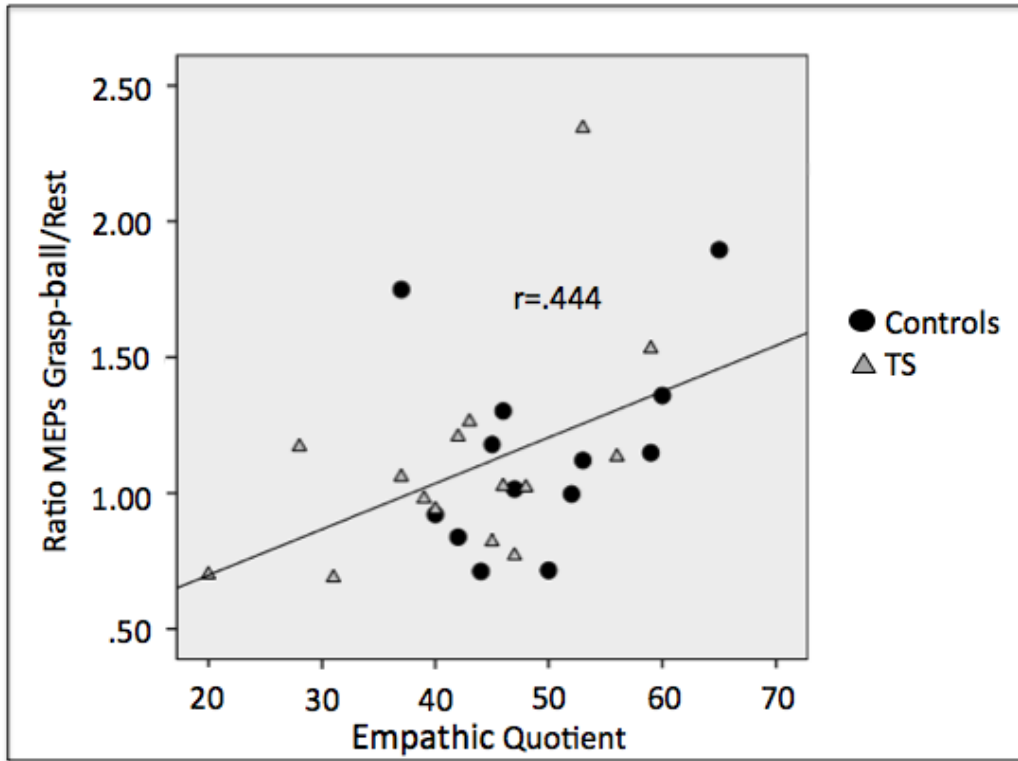


Figure 3.



Annexe 4

The neurophysiology of early motor resonance

François Champoux, Jean-François Lepage, Christine Désy, **Mélissa Lortie**, Hugo Théoret

Psychology department and CHU Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Canada

Chapitre publié dans *Mirror Neurons Systems : The Role of Mirroring Processes in Social Cognition*, in Pineda J. (Ed), Humana Press, 2009, 63-76.

Introduction

The discovery of mirror neurons in the premotor cortex of macaque monkeys (Gallese et al., 1996; Rizzolatti et al., 1996) provided the initial impetus for the unprecedented interest in the neural correlates of social cognition by suggesting an intuitive account of how we understand other's actions, intentions and emotions. Although mirror neurons *per se* have not yet been discovered in humans, the existence of a mirror neuron *system* (MNS) has been revealed through a combination of behavioral, imaging and lesion data (see Rizzolatti and Craighero (2004) for a review of the existing literature). Despite striking advances in our understanding of the adult mirroring circuitry in recent years, a comprehensive description of *immature* motor matching mechanisms has been lacking. Here, we wish to review data suggesting the existence of direct-matching mechanisms in the infant brain as well as describing recent experiments that tackle the difficult issue of detailing MNS properties early in development. A better understanding of motor resonance in infants and children, and its relationship to social behavior, is not only critical to our understanding of typical human development but may also provide critical insight into developmental disorders characterized by social impairments.

The emergence of an observation-execution matching system: grasping from birth?

Motor imitation can provide insight into MNS function because it requires the contribution of a neuronal circuitry similar to that solicited by a perceived motor act. In human adults, imitation involves regions traditionally associated with the MNS, particularly the pars opercularis of the inferior frontal gyrus (BA44; Iacoboni et al., 1999). Additionally, three supplemental lines of evidence suggest a role for a direct matching mechanism in imitation: *i)* a dysfunctional MNS has been described in a clinical population with well-documented

imitative deficits (Dapretto et al., 2006; Oberman, 2005; Théoret et al., 2005); *ii*) patients with a lesion in Broca's area (BA44) display imitation impairments (Saygin et al., 2004); and *iii*) repetitive TMS-induced virtual lesions to Broca's area induce imitation deficits (Heiser et al., 2003). Given this body of knowledge, it is expectedly towards motor imitative competencies that neuroscientists first looked for the presence of a mirror system early in development (Meltzoff and Decety, 2003). Because the issue of neonatal imitation is discussed elsewhere in this book, we will only briefly review relevant data in the following sections.

Finger/hand movement imitation in newborns

Finger/hand movements have been shown to be more frequent following observation of hand closings and openings in 14 day-old infants (Meltzoff and Moore, 1977). Recent evidence also support the existence of imitation-like behaviors shortly after birth. In a group of 39 neonates aged between 2 and 96 hours, Nagy and collaborators (2005) reported an increase in the number of finger movements, complete and incomplete, following observation of index finger protrusions.

Facial and orofacial gestures imitation in the newborn

Neonatal imitation has been primarily investigated with facial movement. Indeed, imitative abilities in the newborn have been reported using mouth opening (Fontaine, 1984; Heimann, 1989, 2002; Heimann et al., 1989; Heimann and Schaller, 1985; Kugiumutzakis, 1999; Legerstee, 1991; Maratos, 1982; Meltzoff and Moore, 1977, 1983, 1989, 1992), emotional expressions (Field et al., 1982, 1983, 1986), lip and cheek movement (Fontaine, 1984; Kugiumutzakis, 1999; Melzoff and Moore, 1997; Reissland, 1988), eye blinking (Fontaine,

1984; Kugiumutzakis, 1999) and tongue protrusion (Meltzoff and Moore, 1983, 1989, 1997). Of great importance to the issue at hand is the fact that imitative behavior has been reported as early as 42 minutes after delivery (Meltzoff and Moore, 1977, 1983), where infants execute orofacial gestures that match those performed by an adult model.

Imitation of vocal gestures in newborns

Vocal utterances have also been used in the examination of neonatal imitation. Research on vocal perception demonstrates that very young infants are able to imitate vocal stimuli (Kuhl and Meltzoff, 1982, 1996; Kuhl et al., 1991). Infants as early as 18-20 weeks of age have been shown to preferentially look at a face executing the utterance /a/ or /i/ when it is accompanied by a congruent sound (Kuhl and Meltzoff, 1982). Moreover, infants as young as 12 weeks of age have been shown to match the vowels /a/, /i/ or /u/ to those articulated by an adult (Kuhl and Meltzoff, 1996).

Chen et al. (2004) have demonstrated that infants can correctly imitate vocal gestures at an even earlier age, even in the absence of visual information. Orofacial gestures of twenty-five newborns aged between 24 hours and 7 days (mean=3 days) were monitored while they listened to vocalizations (/a/ and /m/). Infants produced significantly more mouth clenching than mouth opening during the /m/ condition, and significantly more mouth opening than mouth clenching during the /a/ condition. These findings suggest the presence of a modality-independent observation-execution matching system shortly after birth.

Neonatal imitation: a reflex-like phenomenon?

Some authors have suggested that the propensity of neonates to imitate is a reflex-like phenomenon resulting from an innate releasing mechanism, whereby an individual's responsiveness to certain stimuli are genetically programmed (Anisfeld, 1996; Anisfeld et al., 2001; Hayes and Watson, 1981). The idea that newborns are incapable of true imitation was at first partly motivated by the belief that newborns were unable to initiate voluntary action, and that arm movements were purposeless and reflexive (Piaget, 1952). It is also commonly known that the occurrence of imitative behaviours greatly decreases around the second month of life (Abravanel et al., 1984; Field et al., 1986; Fontaine, 1984), to reappear in more complex fashion at around one year of age (Meltzoff and Moore, 1992). With respect to these arguments, it has been shown that neonates are in fact able to produce directed movements at will (van der Meer, 1997; van der Meer et al., 1995) and it has been proposed that the diminishing propensity of infants to imitate may reflect the fact that older infants initiate social interactions more dynamically than newborns that are simply responding to social cues (Meltzoff and Moore, 1992).

Methodological limitations

The possible reflex-like nature of early imitation can also be debated on methodological grounds. Neonatal imitation has been primarily investigated through the use of limited orofacial gestures, creating two important concerns. First, facial actions have a high spontaneous production rate that makes it hard to relate the occurrence of the behavior to the experimental condition (Heimann et al., 1989; Jones, 1996). Second, it has been argued that tongue protrusions, which are the most reliably reproduced behaviors, may not be consequent to a specific observed action (Jones, 1996, 2006). Indeed, tongue protrusions have been shown

to be elicited by non-biological stimuli such as pen or ball movement (Jacobson, 1979). Non-vocal auditory stimuli (i.e. music) have also been shown to elicit tongue protrusions in 4-week-old infants (Jones, 2006). Furthermore, many other behaviors such as lip and jaw movements have been characterized by some authors as simple forms of oral exploration (Rochat, 1983; Pechaux et al., 1988; Jones, 2006).

Neurophysiological evidence of early emergence

Whereas a more thorough discussion of the debate surrounding the nature of early imitative ability is beyond the scope of this chapter, it is clear that inferring the existence of a functional infant MNS based on evidence of imitation in neonates may be overreaching. It is clear that neurophysiological evidence is needed to determine the maturational course of resonance mechanisms and determine the extent to which MNS properties may be present at birth. Because of methodological limitations inherent to the study of the infant brain, few data are available regarding the existence of a direct matching mechanism in the newborn, infant and child brain. Nevertheless, recent research efforts have provided insight into the immature MNS and can serve as a stepping stone for future endeavours.

Subdural recordings

We recently reported the pattern of EEG activity recorded from a subdural grid electrode during execution and observation of hand and arm movements in a 36-month old child undergoing surgery for intractable epilepsy (Fecteau et al., 2004). SPECT imaging revealed a left peri-central focal lesion. A 64-contact subdural grid electrode was surgically implanted over the left fronto-parietal cortex.

Recordings for the experiment were performed during a one-hour period, during which the patient was sitting in her hospital bed. She was instructed to 1) draw with her right hand (*execution*); 2) watch passively as an experimenter standing next to the bed drew with his right hand (*observation*); and 3) rest with her eyes open (*rest*). Following the experiment, video of the session was reviewed and sequences that met experimental criteria (uninterrupted sequence of 5 seconds; no overt speech or vocalizations; attention to the drawing hand) were analyzed. In total, 5 *rest*, 5 *execution* and 4 *observation* sequences were analyzed. Extraoperative cortical mapping was performed during the implantation of the grid electrode. For this purpose, stimulation was done by generating trains of electrical pulses at selected pairs of adjacent contacts with careful observation of responses.

The extraoperative study revealed two contact sites at which electrical stimulation elicited quick redirection of head and gaze towards the right hand. This area was thus putatively defined as the somatosensory representation of the right hand. Stimulation of all other contact sites elicited no overt response. Spectral analysis showed six contact sites at which the alpha band absolute power was significantly lower in the *execution* condition compared to *rest*. These sites overlapped, or were just anterior to, the contacts that when stimulated gave rise to orientation towards the hand. Further analysis revealed that activity related to the *observation* and *rest* conditions also differed significantly at two of these contact sites. These two contacts were also in the putative sensorimotor area of the participant and were the only activated sites in both the *observation* and *execution* conditions.

This single-case study suggested that a direct-matching motor mechanism was present in a specific region of a child's sensorimotor cortex as early as 36 months after birth. Indeed *i*) electrical stimulation of a specific area of cortex resulted in sensorimotor reactions in the contralateral hand; *ii*) execution of contralateral hand movement was associated with activations in this functionally defined area; and *iii*) parts of that sensorimotor area was also activated by mere observation of hand movements executed by the experimenter.

Electrophysiological data

The presence of an observation-execution matching mechanism in typically developing children was also reported using scalp-EEG. We investigated mu rhythm modulation in a group of children that were either executing or passively observing a series of hand gestures (Lepage and Théoret, 2006). Found in the alpha range of the EEG signal (8-12 Hz), the mu rhythm is strongly suppressed during the performance of contralateral acts, reflecting desynchronization of neuronal populations. Importantly, mu rhythm suppression has been reported during the *observation* of motor actions (Muthukumaraswamy et al., 2004), possibly reflecting a basic resonance mechanism at the level of the motor cortex. In an extensive review of the topic, Pineda (2005) suggested that the mu rhythm is reflective of an integrative process which, just like the MNS, “translates seeing and hearing into doing”.

To verify the existence of a neurophysiological mechanism matching observation and execution of actions in the brain of children, we measured mu rhythm amplitude during the execution and observation of hand grasping movements in a group of 15 children aged between 52 and 133 months (mean: 99,3) (Lepage and Théoret, 2006). Each participant was

presented with three possible videos: *i*) an adult's extended hand moving horizontally; *ii*) an adult's hand performing a precision grip; and *iii*) an adult's static hand. Participants also executed self-paced precision grips similar to those seen in the grip-observation condition.

We found that the typical decrease in mu rhythm amplitude that occurs at central sites (electrodes C3-C4) during action execution was also present during observation of the same movement. Specifically, mu rhythm suppression was maximal during the execution of a hand movement, followed by observation of a grasping movement, observation of flat hand movement, observation of a static hand, and then rest. This pattern of response is strikingly similar to that observed in adults (Muthukumaraswamy et al., 2004). Indeed, the preferential response to object-oriented movements observed in our group of children is also present in adult and is similar to that of monkeys, where mirror neurons are responsive only to transitive, goal-directed gestures (Rizzolatti and Craighero, 2004). This is particularly relevant in light of the fact that in children, imitation is guided by goals. In a study of pre-school children (Bekkering *et al.*, 2000) participants were asked to copy movements performed by an experimenter. It was found that reducing the number of possible goals decreased the numbers of errors made by the participants and that total absence of goals (targets) also increased imitative performance. It was later reported that a similar mechanism operates in adults where the presence of a goal favorably modulated imitation in both error patterns and response time (Wohlschlagel & Bekkering, 2002). As it is now well established that the MNS in humans is intimately linked to imitative behavior (e.g. Iacoboni et al., 1999), the importance of goals for imitation might underlie MNS preference for these types of movement.

Functional magnetic resonance imaging (fMRI)

The existence of a mechanism matching observation and execution of motor actions in children has also been evidenced with hemodynamic responses during imitative behavior. In a recent functional MRI study (Dapretto et al., 2006), 10 typically developing children (mean: 12.4 years of age) were presented with images of emotional faces, which the participants had to imitate or passively observe. Both imitation and observation of emotional expressions produced activations in a network of brain areas similar to that of adults, including the inferior frontal gyrus, which has been traditionally associated with the MNS.

Near infrared spectroscopy

Any developmental theory of MNS function must aim at determining the earliest manifestations of direct-matching mechanisms in the human brain. In addition, direct comparisons between an infant and an adult's brain response to action observation need to be performed to address relevant issues related to the effects of experience on MNS function. Shimida and Hiraki (2006) used near-infrared spectroscopy (NIRS) to evaluate motor cortex activity in adults and 6- to 7-month old infants during the observation of goal-directed hand actions. NIRS is a neuroimaging technique particularly well-suited for investigations of the infant brain that uses light in the near infrared range to measure blood flow and infer brain activity.

Shimida and Hiraki (2006) presented adult and infant participants with videos or live actions of a human model manipulating an object. Functional identification of the participants' motor areas brains was achieved by having them perform repetitive hand openings and

closings (adults) or during free play sessions (infants). In both adults and infants, the same channels that recorded activation during action execution also picked up activity increases during the passive observation condition. These data clearly showed that observation and execution of hand actions produced robust activations in motor cortical areas of an infant's brain. This led the authors to suggest that "6-month olds are capable of internally simulating novel movements performed by others by assembling primitive (component) movements in their motor repertoire" (Shimida and Hiraki, 2006).

Following on that one may then wonder how MNS activity in the immature brain is related to the *understanding* of others' behavior. In adults, eye-movements that occur during performance of an action match those occurring during the observation of a similar action performed by others (Flanagan and Johansson, 2003). Indeed, the goal of an observed action appears to guide an observer's eye movements. Falck-Ytter and collaborators (2006) addressed the issue of whether the development of such predicting abilities was dependent upon the development of action, such that prediction of a model's action should follow the acquisition of the specific behavior to be predicted. Eye movements were recorded in a group of adults, 12-month-old infants and 6-month-old infants while they observed a model performing a motor sequence that is acquired at around 7-9 months of life. The authors found that whereas adults and 12 month-old infants use a direct-matching system to predict the goal of an observed action, 6 month-olds do not. Because infants develop specific social cognition abilities believed to be underlied by the MNS at around 8-12 months of life, Falck-Ytter et al. (2006) suggest that the existence of proactive goal-directed eye movements at 12 months but

not at 6 months is a strong claim for the presence of a functioning MNS around that time frame.

Evidently, the next important issue to tackle is the determination of the specifics of MNS development at even earlier stages of life. Internal representations of actions are present at birth since fetuses are known to perform a variety of mouth gestures *in utero* (Prechtl, 1986). Significantly, these are the same kinds of movements that neonates can imitate very shortly after birth (Meltzoff and Moore, 1977). Whether mere *experience* with a specific gesture is a sufficient condition for the development of a direct-matching system at the motor level remains unknown. Obviously, even if such a system was present at birth, much room would be available for refinements and changes through learning and experience. One can speculate, for example, that goal-predicting features of the MNS would be dependent upon the learning of associations between a baby's own actions and goals.

This is evidenced by the fact that infants' experience as agents underlies their ability to view actions as goal-directed. For example, Sommerville and collaborators (2005) tested the hypothesis that action *experience* contributes significantly to action *interpretation*. In a group of 3-month-old infants, the authors found that following a few minutes of experience in specific goal-directed behavior, the participants could transfer this newly acquired knowledge to their perception of actions in others. Importantly, infants who only had prior visual experience with the action did not subsequently apply the newfound knowledge to infer goals. Here again, data suggest that infants possess a shared motor representation of self and other that can readily be built upon to promote complex behavioral and cognitive schemes.

The flexible nature of the MNS

The impact of experience and learning on the MNS cannot be overstated, even if the existence of a direct-matching mechanism at birth was to be demonstrated. In a classic demonstration of mirror neuron function, Kohler and collaborators showed that some macaque monkey neurons fired when an animal broke a peanut, observed an experimenter breaking a peanut or when it was exposed to the sound of a peanut being broken (Kohler et al., 2002). No one would argue that the association between the action of cracking a peanut and the specific sound that it creates is genetically preprogrammed. Indeed, it is obvious that mirror neurons cannot achieve such specific pairings at birth. More realistically, an adult macaque could have learned to associate the action of his own hand breaking the peanut and the sound it creates by observing and practicing this action many times, coupled with remembrance of contextual information (attendance to food).

Another striking example of experience and learning effects on mirror neurons is that of Ferrari and collaborators (2005). They showed that monkey mirror neurons can extend their firing response to the observation of actions made with tools after long visual exposure to tool actions. These data suggest that through experience and learning, single mirror cells properties were modified their because tool-responding mirror neurons began to fire only after months of training. This suggests that an association between hand and tool use was slowly built over time, resulting in some neurons being actually more sensitive to tool actions than hand actions. This drastic modification of single cell function supports the idea that whatever the nature of

early direct-matching mechanisms during infancy, interactions with the environment constantly modify the initial MNS configuration to adjust to the requirements of social life.

The inherent malleability of the MNS has also been thoroughly evidenced in the human brain. For example, Calvo-Merino and collaborators (2005) used a clever design to investigate the effect of motor experience on MNS activity by having expert dancers in different styles (ballet or capoeira) watch videos depicting kinematically similar dance sequences in each of the two styles. In line with the idea that the presence of a specific motor repertoire acquired through practice facilitates MNS activity when observing actions related to that skill, activation in classical mirror areas (premotor areas) was stronger when dancers observed dance sequences in which they were expert. A subsequent study showed that such learning effects could occur rapidly. Cross and collaborators (2006) measured brain activity with fMRI at different time points while expert dancers learned new dance sequences (5 hours a week for 5 weeks). In close correspondence with the Calvo-Merino et al. (2005) study, it was found that typical MNS areas were activated when dancers observed the newly acquired skill. Significantly, a dancers' own perceived ability to perform the newly acquired sequence was significantly correlated with activity in MNS areas.

Practice effects have also been reported using auditory material. As was previously mentioned, the monkey brain comprises audiovisual mirror neurons that respond to both sound and visual representations of an action (Kohler et al., 2002). As such, one may wonder if the auditory components of the MNS are also prone to learning effects, which would have important ramifications related to theories of language acquisition (Arbib, 2005). In a design

reminiscent of that of Cross et al., (2006), naive subjects were trained to play a simple piano sequence. Following 5 days of practice, participants reached a plateau-level of performance, indicating that the musical piece had been learned. Three different musical sequences were then presented to participants while their brain was scanned with fMRI: *i*) the sequence of notes that was learned; *ii*) a completely different sequence of notes; and *iii*) the sequences of notes that was learned in a different order. Results revealed that although all sequences produced similar activations in auditory cortices, passive listening to the trained piece was associated with activations in classical MNS areas (predominantly the IFG). Interestingly, listening to a musical sequence comprising the same notes as the learned piece did not activate the IFG, reinforcing the link between sound-actions associations resulting from practice.

This brief description of learning effects in the adult MNS underscores an important point: although neurophysiological and behavioral evidence suggest the presence of a functioning MNS early in development, it does not preclude numerous factors from modifying the way the brain responds to observed actions. For example, one can only look at the important modifications that occur in the parietal cortex (a core MNS area) of the adolescent brain (Blakemore and Choudhury, 2006) to be convinced of the dynamic nature of MNS development. These data are supported at the behavioral level by the fact that from adolescence to adulthood, the correspondence between the execution and imagination of actions significantly increases, suggesting that action representation itself goes through significant changes in adolescent years (Choudhury et al., 2007).

Conclusions

The data reviewed in this chapter constitute a first step towards a clear understanding of the neuronal events that underlie the normal development of the MNS. The few studies that have addressed the existence of mirror matching mechanisms in the infant brain tend to support the notion that a rudimentary MNS appears very early in development. Specifically, NIRS data show that a resonance mechanism in motor cortical areas may be in place as early as 6 to 7 months after birth. When one considers behavioral evidence suggesting the presence of imitative abilities earlier than that, as well as data showing an infant's ability at predicting action goals, it is tempting to conclude that motor behaviors *in utero* may serve as a building block for the precocious appearance of a functioning MNS. However, in the absence of neurophysiological evidence describing motor resonance in newborns, and in light of the long-standing debate regarding the exact nature of imitation-like behaviors in neonate, one must remain cautious.

Rapid advances in the field of social neuroscience have led to unprecedented interest in the neuronal mechanism underlying social mirroring. A better understanding of mirror system function in the newborn and infant and a thorough description of its developmental course is of paramount importance in light of the possible relationship between MNS impairments and some neurodevelopmental disorders. Indeed, the establishment of critical periods for proper MNS development would be invaluable for the development of diagnostic and intervention tools that acknowledge the strong link between imitation and mirror matching mechanisms. Moreover, because the MNS is believed to mediate the understanding of actions and emotions when they occur in others, it has been repeatedly proposed that many aspects of social

cognition depend on embodied simulation mechanisms (Gallese et al., 2004). According to this view, the MNS is the basic component enabling the creation of a 'bridge' between others and ourselves. Following on this, it could be hypothesized that social cognitive abilities such as theory of mind and empathy would follow similar developmental courses as those observed in the MNS. This is particularly relevant in light of preliminary data showing that imitation of emotional facial expressions is associated with greater MNS activity in children (aged 9.5-10.5 years) scoring higher on behavioral measures of empathy and interpersonal ability (Pfeifer et al., 2005).

Future studies will certainly disentangle the complex relationship between the development of MNS function and social cognition. There is no doubt that a thorough understanding of resonance mechanisms in newborns, infants, adolescents and adults are crucial for an understanding of social cognition that reflects the richness of interindividual interactions.

Acknowledgements

We gratefully acknowledge financial support from the Canadian Institutes of Health Research, the National Sciences and Engineering Research Council of Canada, and the Fonds de Recherche en Santé du Québec.

References

Abravanel E, Sigafos AD (1984). Exploring the presence of imitation during early infancy. *Child Dev*, 55 : 381-392.

Anisfeld M (1996). Only tongue protrusion modelling is matched by neonates. *Developmental Review*, 16: 149-161.

Anisfeld M, Turkewitz G, Rose S, Rosenberg F, Sheiber F, Couturier-Fagan, D (2001). No compelling evidence that newborns imitate oral gestures. *Infancy*, 2: 111-122.

Arbib M. From monkey-like action recognition to human language: an evolutionary framework for neurolinguistics (2005). *Behav Brain Sci*, 28: 105-124.

Bekkering H, Wohlschlagel A, Gattis M (2000). Imitation of gestures in children is goal-directed. *Q J Exp Psychol A*. 2000 Feb;53(1):153-64.

Blakemore SJ, Choudhury S (2006). Development of the adolescent brain: implications for executive function and social cognition. *J Child Psychol Psychiatry*, 47: 296-312.

Calvo-Merino B, Glaser DE, Grezes J, Passingham RE, Haggard P (2005). Action observation and acquired motor skills: An fmri study with expert dancers. *Cereb Cortex*, 15 : 1243-1249.

Chen X, Striano T, Rakoczy H (2004). Auditory-oral matching behavior in newborns. *Dev Sci*, 7: 42-47.

Choudhury S, Charman T, Bird V, Blakemore SJ (2007). Development of action representation during adolescence. *Neuropsychologia*, 45: 255-262.

Cross ES, Hamilton AF, Grafton ST (2006). Building a motor simulation de novo: observation of dance by dancers. *Neuroimage*, 31: 1257-1267.

Dapretto M, Davies MS, Pfeifer JH, Scott AA, Sigman M, Bookheimer SY, et al. (2006). Understanding emotions in others: Mirror neuron dysfunction in children with autism spectrum disorders. *Nat Neurosci*, 9 : 28-30.

Falck-Ytter T, Gredeback G, von Hofsten C (2006). Infants predict other people's action goals. *Nat Neurosci*, 9: 878-879.

Fecteau S, Carmant L, Tremblay C, Robert M, Bouthillier A, Theoret H (2004). A motor resonance mechanism in children? Evidence from subdural electrodes in a 36-month-old child. *Neuroreport*, 15 : 2625-2627.

Ferrari PF, Rozzi S, Fogassi L (2005). Mirror neurons responding to observation of actions made with tools in monkey ventral premotor cortex. *J Cogn Neurosci*, 17 : 212-226.

Field TM, Woodson R, Greenberg R, Cohen D (1982). Discrimination and imitation of facial expression by neonates. *Science*, 218: 179-181.

Field TM, Woodson R, Cohen D, Greenberg R, Garcia R, Collins E (1983). Discrimination and imitation of facial expressions by term and preterm neonates. *Infant Behav Develop*, 6: 485-489.

Field TM, Goldstein S, Vaga-Lahr N, Porter K (1986). Changes in imitative behavior during early infancy. *Infant Behav Develop*, 9: 415- 421.

Flanagan JR, Johansson RS (2003). Action plans used in action observation. *Nature*, 424: 769-771.

Fontaine R (1984). Imitative skills between birth and six months. *Infant Behav Develop*, 7: 323-333.

Gallese V, Fadiga L, Fogassi L, Rizzolatti G (1996). Action recognition in the premotor cortex. *Brain*, 119: 593-609.

Gallese V, Keysers C, Rizzolatti G (2004). A unifying view of the basis of social cognition. *Trends Cogn Sci*, 8: 396-403.

Hayes L, Watson J (1981). Neonatal imitation: Fact or artifact. *Dev Psychol*, 177: 660-665.

Heimann M, Schaller J (1985). Imitative reactions among 14-sup-21 day old infants. *Infant Mental Health Journal* 6: 31-39.

Heimann M, Nelson KE, Schaller J (1989). Neonatal imitation of tongue protrusion and mouth opening: Methodological aspects and evidence of early individual differences. *Scand J Psychol*, 30: 90-101.

Heimann M (2002). Notes on individual differences and the assumed elusiveness of neonatal imitation. In: Meltzoff AN, Prinz W (eds), *The imitative mind: Development evolution, and brain bases*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 74-84.

Heiser M, Iacoboni M, Maeda F, Marcus J, Mazziotta JC (2003). The essential role of Broca's area in imitation. *Eur J Neurosci*, 17: 1123-1128.

Heyes C (2001). Causes and consequences of imitation. *Trends Cogn Sci*, 5: 253-261.

Iacoboni M, Woods RP, Brass M, Bekkering H, Mazziotta JC, Rizzolatti G (1999). Cortical mechanisms of human imitation. *Science*, 286 : 2526-2528.

Jacobson SW (1979). Matching behavior in the young infant. *Child Dev*, 50: 425-430.

Jones SS (1996). Imitation or exploration? Young infants' matching of adults' oral gestures. *Child Dev*, 67: 1952-1969.

Jones SS (2006). Exploration or imitation? The effect of music on 4-week-old infants' tongue protrusions. *Infant Behav Dev*, 29: 126-30.

Kim, YS et Leventhal (2015). Genetic Epidemiology and Insights into Interactive Genetic and Environmental Effects in Autism Spectrum Disorders. *Biol Psychiatry*, Jan 1;77(1):66-74

Kohler E, Keysers C, Umiltà MA, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G (2002). Hearing sounds, understanding actions: Action representation in mirror neurons. *Science*, 297: 846-848.

Kugiumutzakis G (1999). Genesis and development of early infant mimesis to facial and vocal models. In: Nadel J, Butterworth G (eds), *Imitation in infancy*. Cambridge: Cambridge University Press, pp 36-59.

Kuhl PK, Meltzoff AN (1982). The bimodal perception of speech in infancy. *Science*, 218: 1138-1141.

Kuhl PK, Meltzoff AN (1996). Infant vocalizations in response to speech: Vocal imitation and developmental change. *J Acoust Soc Am*, 100: 2425-2438.

Kuhl PK, Williams KA, Meltzoff AN (1991). Cross-modal speech perception in adults and infants using nonspeech auditory stimuli. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 17 : 829-840.

Legerstee M (1991). The role of person and object in eliciting early imitation. *J Exp Child Psychol*, 51: 423-433.

Lepage J, Théoret H (2006). EEG evidence for the presence of an observation-execution matching system in children. *Eur J Neuro*, 23 : 2505-2510.

Maratos O (1982). Trends in the development of imitation in early infancy. In: Bever TG (ed), *Regressions in mental development: Basic phenomena and theories*. Hillsdale, NJ: Erlbaum, pp 81-101.

Meltzoff AN, Decety J (2003). What imitation tells us about social cognition: A rapprochement between developmental psychology and cognitive neuroscience. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 358: 491-500.

Meltzoff AN, Moore MK (1977). Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science*, 198: 74-78.

Meltzoff AN, Moore MK (1983). Newborn infants imitate adult facial gestures. *Child Dev*, 54: 702-709.

Melzoff AN, Moore MK (1989). Imitation in newborn infants: Exploring the range of gestures imitated and the underlying mechanisms. *Dev Psychol*, 25: 954-962

Melzoff AN, Moore MK (1992). Early imitation within a functional framework: the importance of person identity, movement, and development. *Infant Behav Develop*, 15: 479-505.

Melzoff AN, Moore MK (1997). Explaining facial imitation: A theoretical model. *Early Dev Par*, 6: 179-192.

Muthukumaraswamy SD, Johnson BW, McNair NA (2004). Mu rhythm modulation during observation of an object-directed grasp. *Brain Res Cogn Brain Res*, 19 : 195-201.

Nagy E, Compagne H, Orvos H, Pal A, Molnar P, Janszky I, et al. (2005). Index finger movement imitation by human neonates: Motivation, learning, and left-hand preference. *Pediatr Res*, 58(4), 749-753.

Oberman LMH, Edwards M, McCleery JP, Altschuler EL, Ramachandran VS, Pineda JA (2005). Eeg evidence for mirror neuron dysfunction in autism spectrum disorders. *Cognitive Brain Research*, 24: 190-198.

Pechaux MG, Lepecq JC, Salzarulo P (1988). Oral activity and exploration in 1-2 month-old infants. *British Journal of Developmental Psychology*, 6: 245-256.

Pfeifer H, Iacoboni M, Mazziotta C, Dapretto M (2005). Mirror neuron system activity in children and its relation to empathy and interpersonal competence. In: Abstract Viewer/Itinerary Planner. Soc Neurosci Abstr, 660.24.

Piaget J (1952). The origins of intelligence in children. New-York: International Universities Press.

Pineda JA (2005). The functional significance of mu rhythms: Translating "seeing" and "hearing" into "doing". Brain Res Brain Res Rev, 50: 57-68.

Prechtl HF (1986). Prenatal motor development. In Wade MG, Whiting HT (eds), Motor development in children: Aspects of coordination and control. Dordrecht: Martinus Nijhoff, pp. 53-64.

Reissland N (1988). Neonatal imitation in the first hour of life: Observations in rural Nepal. Dev Psychol, 24: 464-469.

Rizzolatti G, Craighero L (2004). The mirror-neuron system. Annu Rev Neurosci, 27 : 169-192.

Rizzolatti G, Fadiga L, Gallese V, Fogassi L (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. Brain Res Cogn Brain Res, 3 : 131-141.

Rochat P (1983). Oral touch in young infants: Response to variations of nipple characteristics in the first months of life. *Int J Behav Devl*, 6: 123-133.

Saygin AP, Wilson SM, Dronkers NF, Bates E (2004). Action comprehension in aphasia: Linguistic and non-linguistic deficits and their lesion correlates. *Neuropsychologia*, 42: 1788-1804.

Shimada S, Hiraki K (2006). Infant's brain responses to live and televised action. *Neuroimage*, 32: 930-939.

Sommerville JA, Woodward AL, Needham A (2005). Action experience alters 3-month-old infants' perception of others' actions. *Cognition*, 96: B1-11.

Théoret H, Halligan E, Kobayashi M, Fregni F, Tager-Flusberg H, Pascual-Leone A (2005). Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol*, 15: R84-85.

van der Meer AL, van der Weel FR, Lee DN (1995). The functional significance of arm movements in neonates. *Science*, 267: 693-695.

van der Meer AL (1997). Keeping the arm in the limelight: Advanced visual control of arm movements in neonates. *Eur J Pediatr Neurol*, 1: 103-108.

Wohlschläger A, Bekkering H (2002). Is human imitation based on a mirror-neurone system?

Some behavioural evidence. *Exp Brain Res*, 143: 335-341.

