

## 8

## Approches cognitives du développement cérébral

Les neurosciences cognitives recouvrent un domaine qui va de la biologie moléculaire à la psychologie expérimentale cognitive ; elles visent à fournir une description des mécanismes par lesquels le cerveau produit de la pensée, du langage, des concepts, des objets, des tempéraments et des personnalités, des croyances, des affects, des émotions et des désirs en les reconnaissant siens et en les percevant chez autrui... Aujourd'hui un corps de connaissances se développe à l'interface entre psychologie expérimentale et sciences du cerveau. Cette interface concerne aussi bien le fonctionnement mental du cerveau adulte que le développement de ses fonctions. Dans ce qui suit seront exposés brièvement quelques faits et concepts qui en psychologie expérimentale cognitive, en neurophysiologie et neuro-anatomie fonctionnelle du cerveau sont apparus dans les trente dernières années et qui ont permis de concevoir les troubles mentaux et leur développement sous un jour nouveau.

De façon générale, au lieu d'étudier les caractéristiques de l'environnement humain susceptibles d'engendrer soit une trajectoire normale de développement du cerveau, soit des troubles mentaux, l'intérêt des équipes de recherche s'est tout d'abord porté sur les propriétés du cerveau et de son développement. En effet, ces deux aspects de l'étude du cerveau permettent de mieux comprendre ce qui autorise et guide les interactions cérébrales avec divers aspects de l'environnement physique et humain et rend possible un développement mental selon une trajectoire normale ou non. Les processus de développement cérébraux requièrent des interactions avec l'environnement. Cette notion d'environnement est complexe et joue pourtant un rôle fondamental dans la compréhension du développement cérébral et mental. Chaque unité biologique a un environnement spécifique avec lequel elle interagit : la molécule n'interagit pas avec le même environnement que la cellule, qui n'interagit pas avec le même environnement que les systèmes de cellules, qui à leur tour ont un environnement différent de l'organisme. Au fur et à mesure du développement cérébral, des interactions d'un niveau donné permettent l'émergence de niveaux d'organisation différents qui vont engendrer à leur tour des interactions avec un environnement différent. Les interactions entre molécules rendent possible l'apparition d'interactions entre cellules qui s'ajoutent et contraignent celles entre molécules ; ces dernières rendent alors possibles et

contraignent les interactions entre systèmes de cellules, dont celles entre réseaux de neurones, entre réseaux de neurones et événements de l'environnement physique de l'organisme (gravité, sons, vibrations mécaniques, lumière, chaleur...), entre d'autres réseaux de neurones et événements sociaux et cognitifs (des congénères sonores, visuels, tactiles, odorants, des voix, du langage, de la musique, des objets...). Ainsi, à partir d'un certain stade du développement cérébral qui se situe, selon les fonctions cérébrales que l'on considère, un peu avant la naissance et pendant toute la vie de l'individu, les interactions nécessaires à la poursuite de l'organisation et du fonctionnement cérébral se font avec un environnement qui est couramment nommé « affectivo-socio-cognitif » plutôt que « biologique ». La frontière entre ces deux mondes de connaissance, biologie et sciences humaines, change avec l'évolution des connaissances sur le cerveau (voir par exemple les changements des conceptions de maladies comme l'épilepsie). Ainsi, le cerveau pendant l'enfance et l'adolescence poursuit son organisation et son adaptation neurobiologiques au monde environnant, guidé et contraint par des facteurs endogènes et exogènes. La question cruciale est évidemment de découvrir les facteurs endogènes et exogènes nécessaires à un développement mental normal. Les propriétés et événements de l'environnement dont on commence à connaître à l'heure actuelle le rôle dans cette organisation sont présents universellement et facilement repérables. Les mécanismes d'action de ces propriétés et événements sur le cerveau sont en revanche plus difficiles à étudier. Il ne sert à rien de dire que le nourrisson imite le langage environnant, ou les conduites de sa mère, pour comprendre les mécanismes de développement normal ou pathologique du langage ou de toute autre fonction. Il faut comprendre les mécanismes neuronaux de l'imitation elle-même. Par ailleurs, il existe des propriétés et événements non universellement présents et parfois même spécifiques de la vie de quelques individus. Les effets sur l'organisation cérébrale de ces propriétés ou événements de l'environnement sont plus difficiles à étudier dans la mesure où l'on en a souvent une connaissance seulement anecdotique. L'étude des mécanismes par lesquels les catastrophes naturelles, les guerres ou les mauvais traitements peuvent affecter le développement cérébral du jeune enfant est un exemple des études récemment développées de facteurs environnementaux « rares ».

Une première partie de ce chapitre est consacrée à un résumé des connaissances sur le développement de l'activité neuronale cérébrale et de ses interactions avec l'environnement. Une deuxième partie résume les connaissances actuelles sur les mécanismes neuropsychologiques perturbés dans diverses pathologies du développement mental.

## Activité mentale et activité neuronale : signification de l'activité d'un réseau de neurones

On parle du « calcul effectué » par les réseaux de neurones pour désigner l'ensemble des modifications imposées par les neurones à des signaux engendrés au niveau des organes sensoriels par l'environnement de l'individu ou engendrés par d'autres réseaux du cerveau lui-même. Ces signaux sont transformés, dissociés, associés et organisés en *patterns* d'activité donnant lieu à un état mental (conscient ou non). Ces *patterns* d'activité neuronale ont des caractéristiques imposées par les propriétés endogènes du cerveau (architecture des neurones et des réseaux, type de neurotransmetteurs, neuromodulateurs...) et par les interactions entre le cerveau et l'environnement de l'individu.

On ne dispose que d'hypothèses, et non de certitudes, sur la manière dont l'information est codée dans les réseaux de neurones du cerveau (Singer, 1995 ; Oram et coll., 1998). On ne connaît par ailleurs que peu de chose sur la manière dont les divers neurotransmetteurs et neuromodulateurs ainsi que les cellules gliales modulent les *patterns* d'activité des réseaux de neurones. Néanmoins, on admet désormais : tout d'abord que la connaissance des propriétés structurales du cerveau est cruciale pour comprendre comment les signaux engendrés par des stimuli provenant de l'environnement et ceux engendrés par le tissu neural lui-même, sont transformés et associés ; ensuite, que les états mentaux et comportementaux correspondent à des états cérébraux ; et que l'activité mentale, les perceptions et l'action sont des *patterns* d'activité de populations de neurones ; enfin, que la plasticité cérébrale est une propriété de la synapse, du neurone et des populations de neurones.

À l'heure actuelle, on ne sait interpréter l'activité d'un neurone cortical qu'en termes d'aspects signifiants de l'environnement de l'individu (c'est-à-dire en termes de stimuli de l'environnement). Par exemple, chez le singe adulte et chez le bébé singe, il existe des neurones, dans une zone corticale associative, qui ne déchargent de façon importante que lorsque des visages et non d'autres objets sont présentés au singe (Rodman et coll., 1993). Certains neurones chez l'adulte ne répondent que pour des visages présentés sous un point de vue donné. Parmi ces neurones, certains sont sensibles à une seule direction du regard et non à d'autres (Perrett et coll., 1985). On interprète l'activité de ces neurones par le stimulus qui déclenche leur activité. Mais, entre le *pattern* de stimulations engendré par le stimulus « visage » sur la rétine et la décharge des neurones dans les zones corticales associatives, il y a un ensemble de réseaux actifs qui transforment les signaux et en associent d'autres. Ces réseaux participent à d'autres activités que celles de représenter un visage. Dans l'état actuel de nos connaissances, on ne sait interpréter en fait que l'activité de réseaux par rapport aux stimuli exogènes. On dit que l'activité de ces réseaux « traite » ou « représente » telle ou telle classe de stimuli.

Chez l'homme, les études par imagerie cérébrale ou encore les enregistrements corticaux extra-cellulaires faits au cours des repérages corticaux en vue d'une chirurgie de l'épilepsie, montrent également des activations de certains réseaux lors de la présentation de visages et l'activation de réseaux différents pour d'autres objets. Lorsque nous reconnaissons le visage d'une personne, cette impression correspond à un *pattern* particulier de l'activité de réseaux de neurones allant de la rétine à plusieurs zones du néocortex dont le cortex ventro-temporal. On trouve par ailleurs dans le cortex hippocampique chez l'humain des neurones qui répondent spécifiquement à une catégorie d'objets et pas à une autre (visages ou maisons, célébrités ou animaux). On a pu corrélérer la fréquence de décharge et le *pattern* temporel avec les différentes catégories d'objets (Kreiman et coll., 2000).

Un neurone donné peut appartenir à plusieurs réseaux, son activité peut donc participer à la « représentation » de plusieurs événements. La question est de savoir dans quelle mesure un réseau cortical est exclusivement spécifique d'un traitement dès le développement de son fonctionnement et s'il le reste toute la vie une fois qu'il est devenu spécifique.

L'exploration des associations régulières entre l'activité d'un réseau neuronal et les événements de l'environnement nous renseigne sur l'organisation des mécanismes mentaux. Le niveau de connaissance actuel est élémentaire, mais les progrès sont rapides. Ainsi, dans une région corticale associative très proche de celle mentionnée ci-dessus, on trouve des neurones qui déchargent sélectivement à la vue d'un individu prenant un objet, mais seulement lorsque cet individu regarde l'objet cible pendant la saisie (Jellema et coll., 2000). Ainsi, la perception d'un même mouvement n'active pas le même réseau selon que le regard de son auteur est dirigé ou non sur l'objet. Ceci suggère que l'activité de ces réseaux est une partie des activités neuronales impliquées dans la détection de l'intention du mouvement.

Dans une autre région corticale on observe des neurones dits « neurones miroirs » qui déchargent dans deux circonstances : quand le singe fait une action donnée sur un objet ; quand il observe la même action spécifique réalisée par quelqu'un d'autre (Rizzolatti et coll., 1999). De même, on observe (par imagerie cérébrale) chez l'homme une activation dans l'aire prémotrice lorsque l'individu regarde un geste réalisé par autrui ou par lui-même avec la main (avec ou sans un objet), le pied ou la bouche. La cartographie des activations corticales montre l'implication d'une région ressemblant à celle de l'homonculus moteur du cortex moteur (Buccino et coll., 2001). Lorsque l'action observée par un individu porte sur un objet, on observe en plus une activation, organisée elle aussi de façon somatotopique, dans le lobe pariétal postérieur de cet individu (ce dernier type d'activation se trouve également lors de la manipulation réelle de l'objet par l'individu lui-même). Ainsi, lorsqu'un individu observe une action, une réplique interne de cette action est automatiquement engendrée dans les régions du cortex qui, par ailleurs, participent à la réalisation de cette action par l'individu. On nomme ce

phénomène « résonance » ou « simulation interne » car il met en œuvre l'activité des réseaux impliqués dans l'action, avec une correspondance entre une action réalisée par soi-même et la même action réalisée par autrui. Ce phénomène de résonance est considéré comme pouvant être à la base de la compréhension des actions d'autrui (Rizzolati et coll., 1999 ; Jeannerod, 2001). À l'heure actuelle, on cherche le mécanisme qui assure une discrimination claire entre l'action faite par soi-même et l'action réalisée par autrui (discrimination entre moi et non-moi).

On pourrait multiplier les exemples de ce type dans divers domaines de compétences et d'états mentaux conscients ou non conscients. Il deviendra probablement bientôt possible d'interpréter l'activité des neurones non plus seulement en fonction des aspects significatifs de l'environnement extérieur, mais en fonction de l'activité de leur environnement neuronal. Cette étape sera un progrès considérable. Par exemple, on sait que, lorsqu'on imagine une scène ou un lieu, cette image mentale visuelle correspond à une activité de réseaux des cortex associatifs, mais aussi de réseaux du cortex visuel primaire. La décision d'imaginer aboutit à une activation du cortex primaire. La vivacité des hallucinations visuelles (ou auditives) s'explique en partie par l'activation de réseaux du cortex visuel primaire (ou auditif) au cours des hallucinations. On comprendra mieux le mécanisme des hallucinations lorsqu'on sera capable d'analyser l'activité d'un réseau de neurones du cortex primaire en fonction de l'activité des neurones des cortex associatifs et inversement.

## Développement neuronal et effets de l'environnement

Les exemples donnés ci-dessus sont empruntés au fonctionnement du cerveau adulte. Une des questions centrales est de comprendre comment les propriétés de l'organisation cérébrale à divers moments de sa maturation interagissent avec certaines propriétés ou événements de l'environnement biochimique, physique, cognitif, affectif, social de l'enfant pour assurer une trajectoire de développement adaptée. On s'interrogera dans ce chapitre sur les facteurs de l'organisation cérébrale au cours du développement postnatal. Dans quelle mesure les facteurs liés aux propriétés et aux événements cognitifs (incluant les aspects sociaux et affectifs) de l'environnement sont-ils des facteurs d'organisation cérébrale, quelles sont les limites de leurs effets ? De façon plus générale, quels aspects de l'environnement sculptent quels aspects du développement neuronal ?

### Croissance dendritique et synaptique

Deux sortes d'événements de la maturation corticale qui sont déterminants pour l'organisation cérébrale se prolongent au-delà de la naissance : la croissance dendritique et l'augmentation puis la diminution de la densité synaptique. Ces deux classes d'événements ne sont pas les seules à se produire dans le

système nerveux en période postnatale, mais ces événements sont cruciaux car il est démontré qu'ils sont globalement sensibles aux stimulations venant de l'environnement de l'individu.

Chez l'adulte, on observe des différences dans la complexité des arborisations dendritiques et le nombre d'épines dendritiques entre les régions corticales primaires et les régions d'associations plurimodales ou amodales qui sont bien supérieures à la variabilité interindividuelle (Jacobs et coll., 2001). Les différences fonctionnelles entre cortex primaires et associatifs sont donc corrélées à des différences dans l'architecture des réseaux.

Il existe des périodes de croissance dendritique et synaptique où se constituent les architectures plus ou moins spécifiques sous-tendant des activités différentes selon les régions cérébrales. La croissance dendritique et la synaptogenèse semblent avoir les mêmes horaires (Hayden et Drapeau, 1995). Ces phénomènes de croissance n'ont pas le même déroulement dans toutes les régions du cortex. Par exemple, la croissance des arborisations dendritiques est plus lente dans la région de Broca de l'hémisphère gauche (mais non dans une région motrice proche) par rapport à son homologue de l'hémisphère droit jusque vers la fin de la première année de vie humaine. À la fin de la deuxième année, on observe une croissance dendritique plus rapide à gauche qu'à droite (Scheibel, 1993). La plus grande partie de la croissance dendritique des cellules pyramidales du cortex préfrontal (le gyrus frontal moyen ou MFG) a lieu entre la naissance et l'âge de 2 ans (Koenderink et coll., 1994). Une étude de Schade et Van Groenigen (1961) suggère que la longueur des dendrites croît encore entre 24 mois et l'âge adulte alors que Koenderink et coll. (1994) n'observent plus de changement après 2 ans. Dans le cortex préfrontal, la densité synaptique atteint son maximum entre 24 et 36 mois et diminue à partir de l'âge de 7 ans. Au début de l'adolescence le taux adulte est atteint (60 % du maximum). Les arborisations dendritiques des cellules pyramidales de la couche 3 du cortex de la calcarine (cortex visuel) croissent plus précocement que celles du préfrontal. Amorcée avant la naissance, la croissance des dendrites du cortex visuel atteint son maximum à 24 mois et décline entre 2 et 7 ans. La densité synaptique dans le cortex visuel à la naissance est inférieure à 10 % du maximum, elle atteint son maximum vers l'âge de 6 mois et décroît jusqu'à 50 % entre les âges de 1 et 5 ans. Dans le gyrus angulaire et dans la région de Broca, la courbe d'augmentation et diminution de la densité synaptique se situe dans une zone d'âge intermédiaire entre le cortex préfrontal et le cortex visuel (Chugani et coll., 1987 ; Huttenlocher, 1992 ; Huttenlocher et Dabolkar, 1997).

Chez le singe rhésus où les échantillons de cortex sont recueillis dans des conditions plus contrôlées que chez les humains (Rakic, 1995 ; Rakic et coll., 1986), on assiste aussi à une augmentation de la densité synaptique commençant un peu avant la naissance, puis à une diminution vers l'âge de 2 mois ; mais on n'observe pas ou peu de décalage temporel entre régions. Cette différence entre les deux espèces peut être due à un artefact technique ou au

fait que les rythmes de maturation cérébrale sont plus rapides chez le singe rhésus, les différences d'horaires plus difficiles à repérer.

Les études par imagerie cérébrale sur l'enfant humain (tomographie par émission de positons à l'aide de fluorodésoxyglucose ou TEP avec FdG, Chugani et coll., 1987) montrent une maturation métabolique s'étalant sur quinze ans avec, dans l'ordre, une maturation des cortex visuel occipital et sensorimoteur, puis des cortex associatifs pariétal et temporal, les cortex préfrontaux mûrissant en dernier. Le développement de la gestion par les réseaux préfrontaux des *patterns* d'activités produits par les cortex postérieurs semble s'étaler sur toute l'enfance. Malgré la lenteur de ce développement, on observe que des réseaux de neurones corticaux sont très précocement actifs. Par exemple, malgré le caractère lent de la maturation postnatale des cortex associatifs et en particulier du cortex préfrontal dont l'ampleur du développement caractérise l'espèce humaine, on a observé que des réseaux du cortex associatif temporal et du cortex préfrontal sont impliqués dans des activités cognitives à un âge postnatal très précoce (par exemple, au cours de l'observation de *patterns* visuels complexes par le nourrisson de 2 mois (Tzourio-Mazoyer et coll., 2002). Ce fait suggère que la maturation fonctionnelle corticale se fait selon des règles plus complexes que région par région. C'est probablement la raison pour laquelle on peut observer dès l'âge de 6 mois un déficit dans certaines tâches attentionnelles précises chez des enfants qui ont subi une lésion cérébrale frontale périnatale (Johnson et coll., 1998).

Les différences de vitesse de maturation et d'organisation jouent probablement un rôle important dans la spécialisation fonctionnelle des cortex. On peut s'attendre à ce qu'un facteur toxique ou autre ait, selon la période de développement où il survient, des effets régionalement et fonctionnellement spécifiques.

### **Préorganisation neuronale et sensibilité à l'environnement**

Une grande partie de l'organisation de base du système nerveux se déploie sans aucune influence de l'activité des cellules nerveuses. Une autre partie se déploie sous l'influence d'une activité spontanée engendrée par le système nerveux lui-même. Enfin, une autre partie est déclenchée ou modulée par l'interaction entre l'activité spontanée et les effets des *inputs* provenant de l'environnement de l'individu.

Par exemple, la forme et la fonction des neurones dans telle ou telle couche du cortex ou dans telle ou telle région cérébrale sont largement déterminées au début de leur migration (Rakic, 1995) ; la direction dans laquelle les axones et les dendrites poussent est déterminée avant l'activité des neurones. L'organisation corticale en unités fonctionnelles (tonneau, colonne) faites de plusieurs sortes de neurones ayant des fonctions différentes est largement préparée avant l'apparition d'une activité neuronale. Mais une partie importante de l'organisation de la connectivité des réseaux est dépendante de l'activité même des cellules nerveuses. Cette activité peut être engendrée et pilotée de

façon endogène et/ou par les *inputs* de l'environnement. Sans être un facteur suffisant de déclenchement de la croissance dendritique et de la synaptogenèse, certains événements de l'environnement interviennent dans la régulation de cette croissance, puis dans la stabilisation du fonctionnement synaptique.

On considère classiquement que les effets de l'environnement se distribuent entre deux pôles extrêmes selon qu'ils sont plus ou moins spécifiquement « attendus », « anticipés » par des propriétés spécifiques de l'organisation neuronale (Greenough, 1986). Cependant, ce qui est anticipé ou non par l'organisation neuronale dépend de l'âge et de l'expérience du cerveau considéré. Le cortex n'étant pas complètement mature à la naissance, un certain nombre de ses capacités neuronales ne peuvent apparaître que bien après la naissance. Par ailleurs, l'interaction avec l'environnement déterminant partiellement les compétences du cerveau, certaines formes d'organisation neuronale ne peuvent apparaître que tardivement. Ainsi, on peut distinguer les effets qui sont « attendus » (ou « anticipés ») par l'organisation même de certains aspects du système cérébral, qui sont nécessaires au développement normal du cerveau et dont la source est disponible sous une forme ou sous une autre dans tous les environnements, et les effets qui sont liés à des variations aléatoires des environnements et des histoires individuelles. Parmi les effets qui sont « attendus », il y a ceux qui le sont après aucune ou très peu d'interaction avec l'environnement : la saccade oculaire vers un stimulus présenté en périphérie requiert très peu d'exposition à la lumière et aux formes et on la voit apparaître dans les minutes suivant la naissance chez l'humain. Mais il existe beaucoup d'effets « attendus » ou « anticipés » par l'organisation neuronale qui sont le résultat d'autres effets antérieurs (voir par exemple le développement du langage). Les exemples ci-dessous sont empruntés au développement de la vision car c'est un domaine très étudié qui fournit les cadres conceptuels pour aborder des questions plus complexes du développement des réseaux des cortex associatifs et du développement mental.

Un premier exemple d'effets « anticipés » par le système nerveux est fourni par l'effet de la lumière sur la rétine lors de l'ouverture des paupières (à la naissance chez le nourrisson humain ou quelques jours plus tard pour d'autres espèces). La lumière déclenche une série d'activités neuronales et de mécanismes qui sans elle ne se déclencheraient pas. On peut aussi donner comme exemple, l'effet crucial des différentes orientations des contrastes lumineux dans le champ visuel sur les cellules du cortex visuel primaire au début du développement postnatal chez le primate. D'un côté, la stimulation par de la lumière ou par l'orientation des contrastes lumineux est nécessaire à la mise en route et à la modulation d'un certain type de fonctionnement des neurones du système visuel. D'un autre côté, la circuiterie qui relie la rétine aux corps genouillés et au cortex visuel anticipe les effets des stimulations dans la mesure où elle permet une organisation, stable d'un moment à l'autre et d'un individu à l'autre, des effets de l'environnement. Le développement de l'organisation



même du cortex visuel repose à la fois sur ses connections avec des réseaux sous-corticaux qui lui transmettent certains types de signaux, sur ses connexions avec les cortex voisins et sur l'occurrence de ces stimulations spécifiques et leurs effets.

Un autre exemple du premier type est celui de la spécialisation des cellules du cortex visuel dans leur prise en charge des signaux provenant des deux rétines. Les afférences géniculocorticales en provenance des deux yeux font synapses sur les mêmes neurones de la couche 4 du cortex visuel. Au cours du développement, les axones géniculés provenant d'un œil disparaissent laissant la place aux projections venant de l'autre œil. Ainsi, se constitue dans le cortex une alternance de colonnes de cellules dominées par un œil et par l'autre œil. Ce modelage fin de l'architecture des réseaux par disparition de certaines connexions dépend de l'activité des neurones. On peut en effet bloquer la formation de colonnes en réduisant l'activité neuronale (Stryker et Harris, 1986). Ou encore, on peut engendrer une dominance oculaire anormale en obturant complètement un œil après la naissance (Wiesel et Hubel, 1965) ; l'œil préservé conserve alors plus de projections corticales que normalement. Ce type de modification de l'organisation du cortex visuel par obturation d'un œil n'est possible que pendant une période donnée du développement. L'activité spontanée et l'activité déclenchée par la lumière ont ainsi un effet sur l'organisation corticale.

Cependant, on peut d'une certaine manière remplacer la partie non spécifique de l'effet de l'*input* sensoriel par un facteur qui est lié à l'effet de cet *input*. Ainsi, en injectant du NGf (*Nerve growth factor*, un facteur trophique) dans le cortex visuel des petits rats dont la paupière est maintenue fermée, on empêche l'effet désorganisateur de l'*input* unilatéral et on maintient le cortex visuel dans un état plastique alors que l'effet de la fermeture des paupières est irréversible chez des rats non traités avec du NGf (Fagiolini et coll., 1997). Les périodes de plasticité corticale en l'absence de stimulation périphérique diffèrent selon les compétences et les systèmes concernés : elles peuvent être plus ou moins longues (différentes fonctions visuelles élémentaires ont des périodes de plasticité différentes). Même dans ce domaine où le recours à l'expérimentation animale est relativement facile, tout n'est pas encore clair.

La spécialisation fonctionnelle d'un réseau peut être modifiée par certaines manipulations, même chez l'adulte. Dans le cortex visuel primaire (aire 17), certains neurones répondent préférentiellement à une orientation donnée d'une barre lumineuse ; les orientations possibles d'une barre lumineuse dans le champ visuel sont ainsi détectées par des neurones corticaux différents. On peut modifier chez l'animal adulte *in vivo*, la préférence d'un neurone cortical en amenant par iontophorèse ce neurone à répondre à une orientation d'une barre lumineuse à laquelle il ne répondait pas auparavant. Cette modification a des effets durables. Inversement, on peut supprimer la réponse préférentielle d'un neurone de façon durable (Frégnac et coll., 1992). Cet exemple de

modification de la sensibilité à l'orientation des neurones de l'aire 17 constitue une sorte d'équivalent de ce qui se passe pendant l'épigenèse du cortex visuel quand l'environnement offre aux cellules du cortex des stimuli orientés auxquels elles vont répondre préférentiellement. D'une part, les afférences et les connexions de ces cellules sont préorganisées pour recevoir et traiter l'information sur l'orientation qui leur vient des réseaux de neurones de la rétine et des corps genouillés ; d'autre part, elles sont préorganisées pour envoyer leurs propres signaux ailleurs vers des réseaux qui intègrent l'ensemble des signaux ainsi engendrés et qui peuvent les associer en en faisant des « contours » et des formes. Des mécanismes adaptés permettent que l'ensemble des cellules assurent une sensibilité à l'ensemble des orientations et l'organisation générale sera à peu près la même d'un individu à l'autre et entre espèces primates. Mais elles ne sont rigidement asservies à répondre à une orientation spécifique que par l'organisation de leur connexions et le poids synaptique. Elles peuvent « apprendre » à répondre à d'autres orientations si on modifie artificiellement le poids des synapses. Ceci veut dire qu'elles peuvent « en droit » traiter des signaux provenant d'autres orientations, mais que l'agencement des connexions les contraint à se spécialiser.

La privation d'une entrée sensorielle a un effet sur l'organisation corticale. De façon générale, l'absence de stimulation afférente à un cortex primaire entraîne des différences de connectivité par rapport à la normale. Par exemple, chez les adultes sourds de naissance, le cortex auditif répond à une stimulation visuelle périphérique alors qu'on n'observe pas de trace d'activité chez l'entendant dans ce cas (Neville, 1990 ; Neville et coll., 1998). Chez les aveugles de naissance, la simple stimulation des doigts ne provoque pas d'augmentation d'activité dans le cortex visuel. Mais une tâche de discrimination tactile augmente l'activité dans le cortex visuel chez l'aveugle de naissance alors que cette activité diminue chez les voyants effectuant cette même tâche. De même la lecture du braille augmente l'activité visuelle dans le cortex visuel des aveugles de naissance (Sadato et coll., 1996). Cette organisation du cortex visuel différente de celle du voyant semble être due à des rétroprojections venant des cortex associatifs polymodaux voisins plutôt qu'à des projections thalamo-corticales.

Quoi qu'il en soit, on pense que les stimulations reçues par le non-voyant ou le malentendant de naissance ne créent pas de nouvelles voies ou connexions neurales, mais préservent ou activent des connexions qui normalement disparaissent ou sont inhibées au cours du développement. Comme dans le cas de la spécialisation des cellules du cortex visuel cité ci-dessus, une partie des modifications qui surviennent au début de la vie et à différentes périodes plus tardives constituent des caractères fondamentaux de l'organisation corticale que l'*input* provenant d'un environnement « normal » est amené à confirmer ou sélectionner et qu'il ne peut modifier que très partiellement. Ainsi, un très grand nombre d'études ont révélé le jeu complexe des contraintes endogènes au cortex qui préorganisent cette spécialisation progressive, ainsi que des

contraintes exogènes nécessaires au déclenchement et à la mise en place de cette spécialisation fonctionnelle.

La possibilité de réorganisation corticale à la suite d'une modification de l'*input* ou de sa disparition n'est pas l'apanage de l'enfance. Malgré l'existence de « périodes sensibles » pour certains effets au cours du développement, les cortex primaires et secondaires demeurent plastiques pour certaines modifications même à l'âge adulte. La modification des *inputs* corticaux consécutive, par exemple, à la suppression d'un membre modifie l'organisation de l'activité neuronale dans la région corticale où parvenait l'*input* avant sa disparition (Kaas, 2000). L'activité des réseaux voisins envahit les réseaux privés de leur *input* originel. Cependant le *pattern* originel d'activation n'est probablement pas totalement aboli. En effet, plusieurs années après une section complète de la moelle (entre D6 et L1), on constate chez un adulte humain que les régions corticales motrices primaires correspondant aux mouvements d'un gros orteil peuvent être activées lorsque le patient imagine qu'il bouge cet orteil (Sabbah et coll., 2002).

Un exemple de programme de développement de l'organisation neurale « anticipant » une autre classe de variations environnementales est fourni par l'effet de la langue environnante sur le système cérébral impliqué dans l'utilisation des sons de cette langue et le développement du langage. L'organisation de certaines régions du cortex auditif et de ses afférences permet aux réseaux corticaux de réagir spécifiquement et différenciellement aux différents sons de toutes les langues. Mais seule la langue ou les langues présentes dans l'environnement du nourrisson seront apprises par celui-ci. Il n'existe certainement pas de préorganisations cérébrales pour chacune des langues en particulier, mais il existe une série de préorganisations cérébrales qui favorisent l'acquisition de n'importe quelle langue pourvu quelle soit présente dans l'environnement. Cette acquisition se fait à travers des réorganisations successives liées aux interactions avec l'offre de l'environnement rendues successivement possibles par les interactions antérieures. L'*input* sonore de la langue environnante laisse des traces qui peuvent être indélébiles et influencer à long terme la capacité à discriminer et à reproduire des sons étrangers (Werker et Tees, 1984). Notons cependant que le caractère indélébile de ces traces d'interactions précoces requiert que les stimuli ne disparaissent pas complètement de l'environnement de l'enfant : les enfants adoptés à différents âges dans un environnement langagier et culturel étranger par rapport à leur environnement d'enfance ne conservent pas nécessairement de traces auditives de leurs interactions langagières précoces.

Existe-t-il une préorganisation du cortex qui anticipe d'une certaine manière le principe commun aux organisations syntaxico-sémantiques de toutes les langues possibles tout en permettant l'acquisition de la langue présente dans l'environnement ? La réponse actuelle à cette question consiste à dire qu'il n'existe probablement pas un générateur cortical de syntaxe et de sémantique commun à toutes les langues, mais qu'il doit exister des contraintes fortes dans

l'organisation corticale au cours du développement du cerveau qui guident l'activité corticale dans la sélection et l'acquisition des événements pertinents dans le flux langagier environnant quelle que soit la langue (Neville, 1995 ; Mehler et Christophe, 1995 ; Mills et coll., 1997). Les contraintes de l'organisation cérébrale qui permettent le langage consistent probablement plus en un processus dynamique, une succession d'événements neuronaux qui interagissent successivement au cours du développement avec des aspects différents de l'environnement. Mais on ignore en quoi consistent ces contraintes. On sait néanmoins que l'interaction avec les sons d'une langue environnante n'est pas une phase nécessaire au développement du langage.

En effet, chez les sourds de naissance qui ont appris la langue des signes, on observe, au cours de la compréhension des phrases signées ou écrites, des activations des cortex impliqués dans le langage très semblables à celles qu'on observe chez les entendants avec des phrases orales ou écrites (Neville et Bavelier, 1998). De même, une lésion corticale dans une région, qui provoque une aphasie chez un entendant, provoque une aphasie de même type chez le sourd de naissance qui a appris la langue des signes (Hickok et coll., 1997 ; Hickok et coll., 1999). Le développement du langage requiert l'existence d'un *input* : la parole environnante. Mais l'organisation neuronale corticale générale impliquée dans le développement du langage est indépendante des caractéristiques physiques de cet *input* (auditif ou visuel).

Les réseaux corticaux susceptibles d'anticiper des propriétés d'organisation de certains événements de l'environnement (comme la langue) sont-ils situés dans une région unique du cortex, celle où on les observe normalement ? La réponse est négative. Les mêmes propriétés existent probablement dans diverses régions ou dans divers réseaux corticaux, bien qu'elles n'apparaissent pas nécessairement exactement au même moment dans toutes les régions. Ainsi l'imagerie cérébrale réalisée en TEP sur des adultes ayant présenté une très longue période de surdité totale montre qu'à la suite d'une implantation cochléaire des régions nouvelles en plus des régions normalement impliquées dans la perception des mots par l'entendant peuvent être recrutées (Giraud et coll., 2001). De même, en cas de lésions cérébrales précoces de régions normalement impliquées dans le langage, le langage peut se développer dans des régions habituellement non recrutées pour cette fonction dans l'hémisphère gauche ou dans l'hémisphère droit.

L'exemple suivant concerne l'autre extrémité du spectre des effets de l'environnement ; l'extrémité où il y a le moins d'anticipation possible de la part de l'organisation neuronale. Il s'agit des souvenirs personnels, tel celui d'une maison précise fréquentée pendant l'enfance. Le contenu de ce souvenir ne peut en rien être « anticipé » par l'organisation cérébrale. Cependant, l'évocation elle-même d'un souvenir d'enfance (qui peut aussi bien être un faux souvenir, vivace d'ailleurs) est rendue possible par un ensemble de mécanismes préorganisés (Markowitsch, 1995 ; Schacter, 1995 ; Tulving, 1995). La

événement correspond à des mécanismes préorganisés. À partir d'un même événement, le cerveau fabrique d'une part un souvenir spécifique, et d'autre part il modifie la représentation catégorielle et prototypique de la classe d'événements concernés. Or cette représentation catégorielle ou prototypique joue un rôle crucial dans la formation même du souvenir. Ainsi, la rencontre d'un visage laisse le souvenir de ce visage, de cette rencontre et de ce en quoi ce visage diffère des autres déjà mémorisés et du prototype déjà constitué, mais elle modifie aussi le prototype représentatif des visages. Les représentations catégorielles ou prototypiques sont fabriquées par les cortex au cours des interactions avec l'environnement. Le cortex fabrique à la fois des représentations génériques et prototypiques d'un côté et des représentations d'exemplaires uniques (les souvenirs) de l'autre. Il marque des relations de différence et de ressemblance entre différents exemplaires et il n'efface pas le souvenir d'un exemplaire d'objet ou de situation au fur et à mesure qu'il crée une catégorisation ou un prototype englobant cet exemplaire (Warrington, 1985 ; Biederman, 1990 ; Farah, 1990). Par ailleurs, il faut que les réseaux neuronaux impliqués dans la représentation de soi-même soient connectés à ceux dont l'activité constitue le souvenir. Le caractère spécifique des souvenirs, l'existence d'une tonalité émotionnelle possible, ce sentiment évident (à tort ou à raison) de soi-même comme spectateur ou acteur d'un souvenir, supposent l'existence de mécanismes complexes de traitement et de conservation de l'information sous plusieurs formes. Ces mécanismes ne sont pas « appris », leur organisation n'est pas imposée par l'environnement au début de leur fonctionnement, mais largement préexistante. Ces mécanismes ne sont que très partiellement élucidés.

La vision d'expressions émotionnelles faciales est associée, chez les enfants et les adultes, à des corrélats électrophysiologiques (potentiels évoqués de surface) dont certains ne diffèrent que selon le type d'expression et non selon le visage qui exprime l'expression (si les visages sont des visages d'inconnus). Chez les enfants maltraités, l'amplitude d'une onde positive particulière qui apparaît chez tous les enfants pour les expressions de colère est plus grande que chez les enfants non maltraités. Les expressions de peur et les expressions de bonheur ne donnent pas lieu à des différences entre enfants maltraités et non maltraités (Pollak et coll., 2001). Ceci montre que c'est la présentation d'exemplaires inconnus d'une catégorie de signaux familiers (ici les signes expressifs de colère), et non la présentation d'un souvenir spécifique, qui modifie l'activité électrophysiologique liée à l'histoire des interactions de l'enfant. Les corrélats neuronaux de la catégorisation des événements dépendent des capacités générales du cortex à catégoriser, mais on voit ici que ces corrélats sont aussi modulés par l'histoire individuelle de cette catégorisation.

Les activités corticales ne sont pas exclusivement déclenchées par des stimuli venant de l'environnement de l'individu. Elles sont aussi engendrées de façon endogène ; les cortex s'envoient des signaux et les transforment. La manière dont le signal est transformé par les réseaux de neurones est déterminée par la

nature des neurotransmetteurs et des neuro-modulateurs agissant sur les neurones, par l'architecture du neurone et l'architecture de ses connexions synaptiques, la source des signaux pour un ensemble donné de neurones (les afférences des réseaux) et la cible (les efférences des réseaux). Certaines de ces caractéristiques sont en partie préorganisées, d'autres en partie dépendantes de l'environnement.

### ***Modifications de l'architecture neuronale par l'environnement***

Les conséquences des privations sensorielles sur l'organisation corticale mentionnées ci-dessus démontrent l'effet de l'environnement sur l'architecture neuronale du cortex. On a recherché directement les sites neuronaux affectés par des modifications de l'environnement.

On observe des effets de l'environnement de l'individu au cours du développement au niveau dendritique (dans la structure de l'arbre, la longueur totale des dendrites, Volkmar et Greenough, 1972), sur le nombre de synapses par neurone (Turner et Greenough, 1983) et même, dans certains cas, la taille des neurones, ainsi que dans des éléments non neuronaux tels que les astrocytes ou les vaisseaux capillaires (Sirevaag et Greenough, 1987) (pour revue voir Juraska, 1990 ; Kolb, 1995). On sait qu'un environnement comportant des caractères plus stimulants qu'un autre environnement a des effets sur les caractéristiques des neurones corticaux. Par exemple, chez le raton, on note des modifications de la longueur totale des dendrites, de l'architecture de l'arborisation des dendrites, du nombre de synapses par neurone et même de la taille du neurone chez les ratons élevés dans un environnement enrichi en objets par rapport à ceux élevés dans des cages dépourvues d'objets (Juraska, 1990). Des éléments non neuronaux sont également modifiés : augmentation des vaisseaux capillaires et de la taille des astrocytes.

Ces changements peuvent apparaître rapidement, par exemple, après quatre jours d'expérience dans un environnement enrichi (Wallace et coll., 1992). La modification de l'environnement affecte des régions du cortex concernées par les caractères modifiés ou par l'apprentissage induit. Ainsi, des rats entraînés à atteindre de la nourriture dans un tube présentent une augmentation des ramifications dendritiques des neurones pyramidaux de la couche V du cortex moteur contrôlant le mouvement du membre qui était mis en jeu. Ces modifications ne sont observées que dans l'hémisphère correspondant au membre entraîné et sont absentes dans l'hémisphère controlatéral (Greenough et coll., 1985 ; Kolb, 1995). Il faut noter que les apprentissages modifient beaucoup plus les réseaux des aires non primaires. Par exemple, dans la zone TE (une zone visuelle d'intégration) chez le singe, la spécialisation des réponses des neurones est une spécialisation en grande partie acquise au cours des apprentissages bien que cet apprentissage soit guidé et contraint par l'organisation de l'architecture neuronale des réseaux des cortex primaires et associatifs (Tanaka, 1993).

Ces données concernent le cerveau sain sans lésion. En cas de lésion cérébrale unilatérale du cortex correspondant à un membre, la surutilisation du membre ipsilatéral à la lésion ne semble pas toujours s'accompagner d'une croissance dendritique dans le cortex sain correspondant à cette surutilisation du membre (Jones et Schallert, 1994 ; Forgie et coll., 1996). Par ailleurs, on verra plus loin que la question de la plasticité fonctionnelle postlésionnelle est complexe.

On peut étendre ces résultats à l'humain. Par stimulation magnétique transcrânienne de l'aire corticale motrice des doigts, on peut repérer l'étendue de la représentation des doigts sur le cortex moteur. On a ainsi comparé la représentation des doigts sur le cortex moteur de personnes aveugles ayant appris le braille dans l'enfance et lisant 5 à 10 heures par jour avec la représentation des doigts sur le cortex moteur de personnes aveugles ayant appris le braille à l'âge adulte et l'utilisant moins d'une heure par jour. Chez ces dernières, on n'observe pas de différence entre les cartes des doigts des deux mains sur les deux hémisphères. Chez les aveugles grands lecteurs depuis l'enfance, on observe une représentation plus étendue des doigts de la main gauche sur le cortex de l'hémisphère droit que des doigts de la main droite sur l'hémisphère gauche. Cette même représentation est également plus étendue chez ces grands lecteurs que sur les cortex droit et gauche des personnes aveugles lisant peu le braille et depuis l'âge adulte seulement (en écriture braille, la main gauche joue un rôle critique) (Pascual-Leone et coll., 1993). Les mêmes résultats ont été obtenus pour la représentation des doigts de la main gauche (mais pas du pouce gauche) sur le cortex somesthésique chez les violonistes. La taille de la représentation de la main gauche est d'autant plus grande que le début de l'apprentissage a été précoce (Elbert et coll., 1995). On constate ainsi une augmentation des connexions actives avec l'exercice. On ignore si le plus grand nombre de neurones affectés à la commande motrice des doigts résulte d'une création de synapses avec l'exercice au cours du développement chez l'enfant entraîné, ou bien d'une mise en œuvre de synapses restées silencieuses ou encore de la désaffectation de synapses avec le non-exercice chez l'enfant peu entraîné.

D'autres aspects du développement neuronal peuvent être liés à des stimulations de l'environnement plus ou moins spécifiques. Par exemple, chez les nourrissons rats qui sont fréquemment léchés, *groomés* et nursés par leur mère, on observe une augmentation de l'expression du récepteur NMDA (N-méthyl D-aspartate) et du BDNF (*Brain derived neurotrophic factor*), une augmentation de l'innervation cholinergique de l'hippocampe et de meilleures performances d'apprentissage et de mémoire spatiale (activités cognitives qui impliquent l'hippocampe chez le rat) par rapport aux ratons moins nursés (Liu et coll., 2000). Il faut noter cependant un point important : tous les ratons nouveaux-nés ne sont pas sensibles aux variations de nursing (Liu et coll., 2000).

A l'heure actuelle, on ignore l'origine d'un certain nombre de caractéristiques de l'architecture neuronale qui caractérisent les différences entre diverses

zones corticales. Par exemple, on ignore dans quelle mesure la plus grande complexité des arborisations dendritiques dans les régions associatives par rapport aux régions primaires est liée ou non aux interactions avec l'environnement (Jacobs et coll., 2001).

En résumé, tout facteur susceptible, *in utero* ou en période postnatale, de ralentir, accélérer ou modifier la croissance dendritique et synaptique et la stabilisation synaptique, sélectivement dans un ensemble de réseaux, ou de façon globale, pourra avoir des effets sur tel ou tel mécanisme spécifique de traitement du signal selon le moment où survient ce facteur, ou bien des effets plus ou moins spécifiques, plus ou moins localisés sur des mécanismes de traitement. Il peut en résulter un déficit ou un don, une anomalie de conduite, ou bien une particularité individuelle non handicapante (neutre) dans un ensemble de compétences ou au niveau cognitif général. On est loin d'être capable de détecter toutes les anomalies de maturation et d'organisation cérébrale corrélées aux troubles mentaux et des conduites. Une fois l'anomalie de fonctionnement mental repérée comportementalement, on sait souvent en détecter des corrélats cérébraux (voir plus bas). Mais on ne sait pas encore repérer *in utero*, ou au moins très précocement, les corrélats éventuellement annonciateurs de ces anomalies. C'est la raison pour laquelle on croit souvent que les anomalies mentales survenant après quelques mois ou années de vie sont liées aux interactions avec l'environnement postnatal. Si les mauvais traitements, comme les habitudes culturelles d'ailleurs, laissent des traces dans le cerveau de l'enfant et donc dans son comportement, traces repérables la vie durant, il existe aussi beaucoup d'anomalies mentales et comportementales qui ne proviennent pas des interactions postnatales, mais d'anomalies du développement cérébral *in utero*.

### **Signification spécifique d'un événement et effets non spécifiques**

Un événement ou une série d'événements survenant dans l'environnement d'une mère peuvent avoir un effet spécifique sur le cerveau du fœtus sans que la signification de l'événement soit perceptible par l'enfant. Selon le moment où surviendront les effets d'un stress de la mère, selon la durée, certaines régions ou certains réseaux de neurones spécifiques du cerveau du fœtus pourront être affectés, parce que dans un état de maturation qui les rend sensibles à des facteurs biochimiques résultant du stress de la mère ; d'autres régions ne seront pas touchées soit parce qu'elles n'ont pas encore atteint un état de maturation les rendant sensibles, soit parce que n'étant déjà plus dans cet état. Bref, le stress maternel s'il a un effet sur le cerveau du fœtus (ce qui est loin d'être toujours le cas) peut avoir un effet cognitif ou émotionnel spécifique, non pas parce que la mère transmet au fœtus une information sur la signification des événements stressants, mais parce que l'effet du stress est survenu à une période donnée de la maturation de structures cérébrales susceptibles d'être modifiées par les mécanismes neuromodulateurs et biochimiques du stress maternel. Les effets de corticostéroïdes sur le cerveau de celui qui les produit



sont mieux connus que leurs effets sur le cerveau du fœtus d'une mère stressée (pour revue, voir Korte, 2001).

À la variabilité des effets du stress maternel liée à la période de développement du cerveau du fœtus, il faut ajouter d'autres facteurs endogènes de l'organisation cérébrale. Tous les cerveaux ne sont pas sensibles de façon identique aux hormones du stress. Chez les singes *Rhésus* par exemple, on observe une corrélation inverse entre le niveau de cortisol en période juvénile et la dominance de la main droite en période adulte. Autrement dit, il existe une relation entre la réactivité au stress et certains aspects de l'organisation cérébrale traduits par la spécialisation hémisphérique chez les primates (Westergaard et coll., 2001).

Les paroles adressées au jeune nourrisson ont aussi des effets non spécifiques. La parole adulte adressée aux jeunes nourrissons n'a pas d'effet par l'intermédiaire des significations lexicales qu'elle véhicule. Toutes les recherches sur le début de la compréhension du langage montrent que la segmentation des mots en compréhension commence à peine à 6 mois de vie (Jusczyk et coll., 1999). En revanche, l'effet calmant de la voix humaine (dont certaines composantes sont perçues déjà en fin de gestation), ou encore l'effet « contagieux » des cris des nourrissons voisins suggèrent fortement l'existence d'effets « positifs » ou « négatifs » non spécifiques de certaines catégories de stimulations auditives provenant des voix. On sait que certaines stimulations tactiles ont des effets analgésiques ou calmants chez le raton et chez le nourrisson humain par exemple, comme le sucrose ou certains composants du lait maternel (Blass et coll., 1996 ; Blass et coll., 1995). Certains aspects modulés de la voix humaine dans les fréquences hautes pourraient aussi avoir des effets positifs calmants ou euphorisants liés aux mécanismes biochimiques des récepteurs et à la période où débute cette sensibilité auditive.

On admet ainsi que les ensembles de neurones modifient certains aspects de leur architecture et de leur fonctionnement en fonction de l'*input* de l'environnement. Mais, ils ne peuvent pas être modifiés par n'importe quel *input* à n'importe quel moment du développement, ni transformer un *input*, ni associer ensemble deux *inputs* quelconques à n'importe quel moment. La succession des événements du développement du cerveau et de sa maturation impose des contraintes aux interactions avec l'environnement, effets plus ou moins locaux, plus ou moins généraux. La lecture des effets de l'environnement sur l'organisation cérébrale requiert des techniques d'étude et de preuve complexes.

## Compétences précoces et effets de l'environnement

L'ensemble des modifications imposées par l'environnement ou par la manipulation par l'expérimentateur des facteurs de couplage activité neuronale/stimulus s'inscrit à l'intérieur de contraintes multiples liées à

d'autres aspects de l'organisation cérébrale. Il ne s'agit donc pas de savoir si une fonction mentale est acquise ou innée, mais de déterminer quels mécanismes cérébraux interagissent à quel moment du développement avec quels aspects de l'environnement.

### **Effets de l'environnement « cognitif » ou « affectif » sur l'organisation des cortex associatifs**

On a principalement cité ci-dessus des modifications des connexions neuronales par l'environnement au niveau des cortex primaires ou secondaires dont le début du fonctionnement est relativement préorganisé au moment de la naissance. Cependant, le cerveau adulte n'interagit pas seulement avec des molécules ou des ondes lumineuses, il interagit aussi avec des événements « signifiants » sonores, visuels, plurimodaux, avec des objets, des paroles, des croyances, des sentiments, parce qu'il a développé des systèmes pour interagir avec ces objets ou événements. De plus, le cerveau peut augmenter ou diminuer sa sensibilité à tel secteur ou catégorie » de stimulations, pendant telle ou telle période de temps.

Il est techniquement plus difficile d'étudier les activités de réseaux de neurones dans les cortex associatifs en relation avec des situations complexes. Les cortex associatifs sont avant tout contraints essentiellement par l'organisation de leur connectivité interne, par les afférences qu'ils reçoivent d'autres cortex et les efférences qu'ils leur envoient. On admet qu'ils sont l'outil d'adaptation par excellence à l'environnement, puisqu'ils en forgent les représentations. En ce sens, ces cortex seraient les plus sensibles, les plus modelables par les événements de l'environnement tels qu'ils sont filtrés et modifiés par les cortex primaire et secondaire. Cette plasticité serait d'autant plus importante que le développement postnatal est lent chez l'homme. Malgré tout, il faut accepter l'idée qu'il existe des contraintes qui font que le cerveau d'une espèce a des compétences différentes de celui d'autres espèces. Ainsi, le cerveau humain a des compétences différentes de celles du cerveau d'autres grands primates. Les cortex associatifs contribuent à ces différences.

Pendant des décades, on a décrit l'ensemble des compétences cognitives, sociales, affectives comme résultant exclusivement des effets de l'environnement (de l'éducation) sur les cortex associatifs. Le caractère « instructif » de l'environnement n'est évidemment pas à exclure, mais les recherches expérimentales montrent qu'on ne peut pas attribuer à l'environnement un rôle tout-puissant. Deux remarques sont essentielles.

Méthodologiquement les préorganisations neuronales faciles à mettre en évidence sont celles qui sont présentes dès la naissance et se traduisent par des compétences précoces suffisamment semblables à celles de l'adulte pour qu'on les identifie. Mais il existe aussi des préorganisations qui émergent plus tard, issues ou non des premières interactions entre le cerveau et des propriétés très généralement présentes dans l'environnement.

On ne dispose à l'heure actuelle d'aucune notion sur l'organisation des réseaux du cortex associatif jouant un rôle dans une compétence donnée. Aujourd'hui, le seul moyen d'étudier les préorganisations des cortex associatifs (comment ils anticipent les propriétés des signaux qu'ils reçoivent, comment ils les transforment et les associent et comment les variations de l'environnement les affectent) consiste en l'analyse des comportements et des représentations mentales que l'on induit ou mobilise par des consignes et des tâches chez l'adulte d'abord, chez l'enfant ensuite.

Trois groupes de techniques apportent les informations principales dont on dispose à l'heure actuelle :

- la psychologie cognitive et la neuropsychologie, en étudiant systématiquement les effets des lésions corticales chez l'adulte et l'enfant à l'aide de situations expérimentales précisément contrôlées et reproductibles, ont permis de disséquer des activités mentales en sous-mécanismes différents susceptibles d'être altérés indépendamment les uns des autres ;
- l'imagerie cérébrale fonctionnelle réalisée pendant des tâches mentales sur des volontaires sains a permis d'abord de vérifier le bien-fondé des résultats obtenus par la neuropsychologie et la psychologie expérimentale et ensuite d'explorer les relations cerveau/activités mentales de façon plus systématique que ne le permettent les lésions cérébrales. Mais le niveau d'observation ne permet de révéler que la localisation des réseaux et non leur microstructure ;
- les enregistrements unitaires ou de l'activité de plusieurs neurones corticaux simultanément chez le singe pendant des tâches mises au point en psychologie cognitive ont permis de repérer des populations de neurones plus spécifiquement impliquées dans la détection ou l'identification de tel ou tel événement complexe de l'environnement (voir plus haut). Ces études donneront accès à une compréhension du codage neuronal. Les enregistrements corticaux réalisés chez l'homme au cours des explorations précédant une intervention chirurgicale pour l'épilepsie permettent également d'accéder à certaines données.

Les cortex associatifs postérieurs impliqués dans la représentation de l'environnement pourraient être ceux dont les activités sont le plus influencées et modulées par les propriétés du monde extérieur. Et pourtant la manière dont ces cortex traitent, représentent, catégorisent, comparent, hiérarchisent, cloisonnent ou composent les signaux de l'environnement est largement contrainte par l'organisation neuronale des cortex. L'exemple des anomalies corticales liées à la dyslexie, c'est-à-dire à un déficit dans une invention technique dont l'apparition est datable dans l'histoire de l'humanité, montre bien que la possibilité de l'écriture syllabique ne fait qu'exploiter une organisation neuronale qui la rend possible à un moment donné du développement cortical. Quand cette organisation est défectueuse dans le cerveau, l'individu présente un déficit dans l'apprentissage de la lecture (Georgiewa et coll., 1999 ; Seki et coll., 2001).

Le cortex préfrontal constitue un cortex associatif particulier en ce sens qu'il a le rôle de gestionnaire d'un certain nombre de caractéristiques temporelles des

traitements, de la variation possible des filtrages des *inputs* sensoriels et probablement des *inputs* d'un cortex vers l'autre, des *outputs*, du maintien dans une mémoire provisoire d'information qui vient d'être produite (ou reproduite) par d'autres cortex, d'activation sélective ou d'inhibition provisoire de l'activité des réseaux... Il est particulièrement difficile dans l'état actuel de nos connaissances d'imaginer le type d'événements ou de stimulations extérieures qui pourraient jouer un rôle dans son organisation postnatale. Comme tous les autres cortex associatifs, son organisation synaptique peut être en partie modelée par les activités provenant des autres cortex primaires et associatifs. On commence à connaître un peu les effets qu'il a sur les autres cortex une fois qu'il est fonctionnel, mais on ignore dans quelle mesure les autres cortex ont un effet organisateur sur lui au cours du développement bien que son développement soit plus lent que celui du reste des cortex. Quoi qu'il en soit, il apparaît peu probable que l'organisation des opérations et de la connectivité du cortex préfrontal soit dictée directement par l'environnement de l'individu. Il est plus plausible de penser qu'elle est largement dictée par des signaux endogènes à ce cortex et par les activités des cortex qui lui sont liées, dont il reçoit les signaux et sur lesquelles il peut agir.

### **Principales techniques d'étude des compétences mentales chez le très jeune enfant**

Notre compréhension du développement mental du nourrisson et du jeune enfant a fait des progrès considérables à partir du moment où on a cessé de croire que les capacités motrices, et plus précisément manuelles, du nourrisson sont susceptibles de nous informer correctement sur sa vie mentale. Des techniques d'étude de ce que le nourrisson perçoit, comprend et ressent ne reposant pas sur les compétences motrices des mains, des bras et du tronc ont été développées à partir des années soixante.

Les techniques comportementales d'étude des compétences mentales du nourrisson et du très jeune enfant reposent pour la plupart sur des phénomènes d'habituation/déshabituaton, préférence pour la nouveauté, préférence visuelle ou auditive, conditionnement opérant d'une réaction. Les mesures portent sur les durées de fixation visuelle ou la fréquence de succion non nutritive, des réponses d'orientation de la tête ou du regard, des réponses mettant en jeu des mouvements élémentaires des membres. Par ailleurs, des méthodes d'observation éthologique classiques permettent d'étudier les conduites d'échange et d'interactions sociales dans des situations bien contrôlées.

La détection de la nouveauté est une capacité mentale fondamentale de tous les mammifères. Chez l'adulte humain, les études par imagerie cérébrale ou potentiels évoqués révèlent que la détection de la nouveauté est réalisée par un réseau impliquant le cortex préfrontal, les cortex associatifs postérieurs et l'hippocampe (Knight et Nakada, 1998). On ignore dans quelle mesure les mêmes structures neuronales sont mises en jeu chez le nouveau-né et le

nourrisson au cours de l'habituation visuelle ou auditive suivie de déshabituation ou de préférence pour le stimulus nouveau. On a écarté l'idée que le phénomène d'habituation visuelle chez le nouveau-né se situerait au niveau de la rétine (Slater et coll., 1983). On sait que la durée d'habituation augmente avec la complexité des stimuli ce qui montre qu'elle est sensible à la complexité ; que les nourrissons atteints de trisomie 21, de microcéphalie ou d'anencéphalie ne présentent pas d'effet de préférence pour le stimulus nouveau (la question de l'existence de processus d'habituation/déshabituation chez ces enfants à la naissance est discutée). Enfin, les mesures d'habituation sont prédictives dans une certaine mesure de performances cognitives de 2 à 12 ans (pour une revue, Bornstein, 1998). La préférence pour la nouveauté chez les nouveau-nés humains existe même lorsqu'un délai de quelques minutes est interposé entre l'habituation et le test de préférence (Pascalis et de Schonen, 1994) ou des délais de 24 heures (Pascalis et coll. 1998). Chez l'adulte, la possibilité de reconnaître un événement après un délai de 2 minutes traduit la mise en jeu de structures de mémorisation à long terme (Knight et Nakazda, 1998) ; mais on ignore s'il en va de même chez le nourrisson humain. Les mécanismes du phénomène de préférence pour la nouveauté dès la naissance chez le nouveau-né humain restent à éclaircir. Mais, on considère dans l'ensemble qu'à partir de l'âge de 6-8 semaines, ou même avant la naissance, il existe suffisamment de réseaux corticaux fonctionnels pour qu'on admette une base corticale aux phénomènes d'apprentissage et d'interaction avec l'environnement. Néanmoins, au tout début du développement postnatal, on ignore dans quelle mesure les réactions à la nouveauté ne reflètent que la rémanence temporaire d'une activité corticale ou bien aussi l'intervention de systèmes limbiques mnésiques à plus long terme.

Les techniques d'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs sont utilisées couplées avec des tâches cognitives dès les premiers jours après la naissance et plus souvent à partir de 3 mois.

Ainsi, outre la compétence fondamentale à rechercher les règles qui relient ces activités aux événements de l'environnement, à apprendre et à repérer la nouveauté, des compétences plus spécifiques ont été mises en évidence qui semblent reposer sur des systèmes partiellement préorganisés parce qu'elles ne requièrent que très peu d'interactions avec l'environnement pour se manifester. Il s'agit de la discrimination des sons du langage, de la reconnaissance de la voix de la mère, de l'orientation préférentielle vers les visages ou vers un visage schématique (Goren et coll., 1975 ; Johnson et coll., 1991 ; Valenza et coll., 1996 ; Farroni et coll., 2002), des conduites d'imitation (Meltzoff et Moore, 1977, 1983 ; Fontaine, 1984). Cependant, en ce qui concerne ces dernières, elles sont contestées jusqu'à l'âge de 2 mois (Anisfeld et coll., 2001).

L'effet de l'environnement sur le cerveau du fœtus en fin de gestation est mis en évidence en période postnatale par l'existence de traces d'interactions prénatales avec quelques aspects de l'environnement mécanique et sonore.

Les nourrissons âgés de 2-3 jours préfèrent (tètent plus pour obtenir le stimulus) une version grave de la voix (voix filtrée, plus proche de la voix passant *in utero* (Moon et Fifer, 1990). L'exposition du fœtus à une stimulation auditive prolongée peut induire des préférences postnatales : les nourrissons préfèrent en période postnatale une suite de sons vocaux produits à haute voix par la mère tous les jours pendant les six dernières semaines de grossesse, à une suite nouvelle de sons vocaux lue par la mère. Il en va de même pour une berceuse (De Casper et Fifer, 1980 ; Lecanuet, 1998 ; Lecanuet et coll., 1999 ; Kisilevsky et Hains, 1999 ; Kisilevsky et Hains, 2000 ; pour revue voir Lecanuet 2000). Il faut noter qu'on ignore dans quelle mesure les stimulations auditives prénatales ont un effet pertinent et durable sur l'organisation du cortex auditif.

De même, les interactions postnatales laissent rapidement des effets dans le cerveau, effets dont la durée ne semble pas très longue si la stimulation n'est pas entretenue. Ainsi, quelques heures après la naissance, on observe une discrimination entre la voix de la mère et une voix féminine étrangère et, vers l'âge de 24 heures, une durée de fixation visuelle plus longue pour la tête-visage de la mère que pour la tête-visage d'une étrangère (Bushnell et coll., 1989 ; Pascalis et coll., 1995). De même, la durée de fixation visuelle s'allonge s'il s'agit d'une tête-visage totalement nouvelle par rapport à une autre tête-visage un peu plus familière (familiarisation d'environ une minute) (Pascalis et de Schonen, 1994).

La durée des traces laissées par les événements pendant les premières semaines de vie semble courte telle qu'elle est testée par des techniques de préférence visuelle ou de succion non nutritive. Mais cela ne signifie pas que les effets à long terme soient absents. Les stimuli ont un rôle activateur de certains réseaux et cet effet d'activation est probablement fonctionnel et organisateur même si le stimulus original ne donne pas lieu ensuite à une reconnaissance. On connaît mieux les performances de mémoire de reconnaissance proprement dite à partir de l'âge de 3 mois qu'avant cet âge (pour revue, Rovee-Collier et Gerhardstein, 1997 ; Pascalis et coll., 1998).

Les effets des traces laissées par les interactions ponctuelles (les événements) sont au moins de deux sortes.

Une partie des traces laissées par les interactions ponctuelles semble assez rapidement constituer des catégories perceptives ou des prototypes. Le cortex fabriquerait des prototypes servant d'outils de mesure par rapport auxquels les événements nouveaux seraient comparés. Un prototype serait modifié continuellement et progressivement par l'intégration de nouveaux exemplaires assez semblables. Les phénomènes de catégorisation perceptive et de prototypage sont bien documentés pour les sons de la langue (Kuhl, 1993), pour les visages et pour toutes sortes d'objets (Mareschal et Quinn, 2001). Il existe un débat sur l'importance du rôle de l'environnement et de l'apprentissage dans la formation des représentations « conceptuelles » élémentaires du monde (causalité, physique élémentaire, petits nombres). On sait mettre en évidence

l'existence d'une forme de connaissance du monde physique et arithmétique élémentaire chez le nourrisson entre 2 et 12 mois (Spelke, 2000). Mais la part des apprentissages précoces dans cette connaissance est en discussion. Il faut noter que, même si l'interaction avec les événements physiques est nécessaire au développement de ce savoir implicite, il est exclu qu'il soit imposé par la structure du seul environnement au fonctionnement neuronal sans contraintes neurales préalables. De même, on met en évidence chez le nourrisson des dispositions très précoces à certaines formes d'interactions avec les congénères (adultes ou non).

Dans le cas des visages et des sons du langage, il existe une période du développement où les prototypes fabriqués par le cerveau ne sont plus transformables, c'est-à-dire que l'occurrence de nouveaux exemplaires d'une catégorie n'est plus susceptible de modifier le modèle moyen de la catégorie (le prototype). Si les nouveaux exemplaires sont trop différents des exemplaires ayant servi à fabriquer le prototype, ils ne seront pas intégrés au prototype et seront mal discriminés entre eux : voir la disparition de la discrimination des sons étrangers à la langue environnante vers l'âge de 10-11 mois (Werker et Tees, 1984) ; voir l'effet dit de « l'autre ethnique » à l'âge de 5-7 ans (Chance et coll., 1982). Les catégorisations, et prototypages servent ainsi d'outils d'analyse, de filtres et de modèles. D'autres catégories d'événements pourraient être l'objet de catégorisations et de prototypages (par exemple, les échanges sociaux...).

### **Compétence adulte, forme précoce d'une compétence, modularité**

Une question cruciale se pose concernant les relations entre les conduites précoces et la suite du développement. Dans quelle mesure les conduites précoces sont-elles les « ancêtres », les prémisses nécessaires de conduites leur ressemblant, mais plus modulées et d'apparition plus tardive ? Dans quelle mesure l'exercice des conduites précoces est-il nécessaire au développement normal de conduites ultérieures ? Cette question concernant les ancêtres précoces des conduites adultes est toujours très débattue. On lui consacrera les paragraphes suivants.

#### ***Forme précoce d'une compétence : la question de la filiation des compétences***

Une des grosses difficultés dans les études sur les pathologies développementales vient du fait qu'on a peu de critères pour identifier les prémisses, les ancêtres comportementaux, d'une compétence ou d'un dysfonctionnement. Comment peut-on identifier un ancêtre comportemental ? La perception des sons du langage par un nouveau-né est-elle l'ancêtre de ses compétences de langage ? On sait par exemple que, dès les premiers jours de vie, des caractéristiques des potentiels évoqués cognitifs auditifs associés à des sons du langage peuvent signaler des difficultés dans le développement de la parole plusieurs années plus tard. Deux composantes des potentiels évoqués auditifs de surface

enregistrés à la naissance en réponse à des sons du langage sont relativement prédictives des niveaux de performances au *McCarthy verbal index* à l'âge de 3 ans et de 5 ans : une composante survient entre 80 et 240 msec, l'autre aux environs de 664 ms (Molfese et Molfese, 1997 ; Molfese et coll., 1999). Est-ce à dire que la perception des sons du langage dans les premiers mois de vie et l'activité neurale qui en est le substrat sont les ancêtres précoces du langage ? Cette phase précoce est-elle nécessaire au développement du langage ?

Les implants cochléaires posés vers l'âge de 2 ans chez des enfants sourds congénitaux permettent à ces enfants de développer une perception et une production du langage oral. Ceci montre que l'expérience auditive de la parole dans la première année (sinon plus) n'est pas une condition nécessaire du développement du langage. Cependant, il faut noter que l'efficacité de l'implant sera d'autant plus grande que l'enfant n'était pas totalement sourd. On ignore l'âge auquel un implant ne permet plus après surdité totale congénitale de développer du langage (Tyler et coll., 2000). Par ailleurs, si on peut considérer la perception des sons du langage dans les premiers mois de vie comme l'une des composantes ancêtres de la langue qui sera pratiquée, on sait aussi que l'utilisation précoce par l'enfant sourd de naissance d'une langue signée ne modifie pas la localisation corticale des réseaux impliqués dans le langage bien que dans ce cas leur *input* soit visuel et non pas auditif (voir plus haut, Hickok et coll., 1997 ; Hickok et coll., 1999). Le développement de la production et de la compréhension d'une langue maternelle n'exige pas une entrée auditive, il admet aussi une entrée visuelle. Ainsi, les entrées auditives et l'activité de traitement qui y est liée ne sont pas l'ancêtre nécessaire au développement du langage et la grande précocité de l'activité auditive des sons du langage n'est pas non plus nécessaire au bon développement ultérieur de ce traitement. Ceci signifie que les propriétés de l'organisation neuronale qui permettent le langage ne se situent pas, ou tout au moins pas seulement, dans la nature auditive de l'*input*, ni dans la plasticité corticale précoce. Cependant, une perturbation précoce du traitement des sons du langage sans surdité totale peut conduire à une anomalie de compréhension et de production du langage.

Une difficulté dans la recherche des ancêtres comportementaux vient du fait que les antécédents ou les ancêtres de compétences précoces ne sont pas toujours les formes élémentaires ou schématiques des compétences plus tardives. Par exemple, un schéma de visage fait d'un ovale blanc et de trois carrés noirs (2 yeux, 1 bouche) attire l'attention du nouveau-né dans les minutes suivant sa naissance un peu plus longtemps qu'un schéma différent, toutes choses étant égales par ailleurs (contraste, amplitude du signal, fréquence spatiale) (Goren et coll., 1975 ; Johnson et coll., 1990 ; Valenza et coll., 1996 ; Simion et coll., 1998). De plus, le nouveau-né semble pouvoir détecter dans une certaine mesure le contact œil/œil (Farroni et coll., 2002). Cette préférence peut être interprétée comme la forme précoce, le précurseur ou l'ancêtre de la reconnaissance des visages. Mais, au même âge, l'attention



visuelle du nouveau-né est attirée par des caractéristiques visuelles qui sont présentes à la fois dans les visages et dans de nombreuses autres configurations que les visages. Ainsi, le nouveau-né fixe visuellement plus longtemps les contrastes horizontaux que verticaux ; il est sensible à un gradient vertical où le maximum de contraste horizontal se trouve en haut du champ visuel plutôt qu'en bas (Simion et coll., 2000b). Ces « préférences » visuelles pourraient être dues à l'état de maturation de certaines cellules et réseaux du cortex visuel primaire. L'effet de préférence pour les visages serait alors un effet temporaire, résultant non pas de la reconnaissance du faciès, mais d'un état temporaire de fonctionnement sous-cortico-cortical visuel fondé sur la plus grande précocité de la réactivité de certaines cellules corticales. Du point de vue fonctionnel, cela ne change rien : ce système assure un biais statistique de l'attention visuelle sur les visages qui fait que le nourrisson est ainsi exposé à la configuration « visage » un peu plus souvent qu'à d'autres configurations ; ceci permettrait éventuellement que des réseaux apprennent cette forme générale. S'il fonctionne comme nous venons de le décrire, il ne faut pas prêter à ce phénomène de préférence pour les visages chez le nouveau-né plus que ce qu'il peut dire. La préférence précoce pour le schéma de visage ne traduirait pas une « reconnaissance » du faciès humain à la naissance. On sait en tout cas que l'exercice de cette préférence dans les six premiers mois de vie n'est pas nécessaire pour développer une capacité à reconnaître des visages. En effet, les enfants nés avec une cataracte opaque bilatérale développent une capacité performante de reconnaissance des visages après la pose de lentilles, que l'opération ait lieu à 6 ou à 12 mois.

Si l'expérience visuelle des visages pendant les premiers mois de vie n'a pas d'effet sur la capacité à reconnaître des visages ultérieurement chez les enfants opérés d'une cataracte bilatérale entre l'âge de 2 et 12 mois, on sait cependant que la privation d'expérience visuelle dans cette période modifie l'information visuelle qui est traitée sur les visages. En effet, chez ces enfants privés de vision pendant les 2 à 12 premiers mois de vie, le traitement des visages, vers l'âge de 6-7 ans et plus tard, diffère de celui des enfants normo-voyants par le type d'information visuelle traitée. Cette différence n'est pas due aux limitations de la vision liées à l'usage d'une lentille sans cristallin. Elle semble liée à l'absence d'expérience avec les visages durant les trois premiers mois de vie (Geldart et coll., 2002). De même, l'expérience auditive de la langue parlée dans l'environnement a un effet à long terme sur la perception des sons du langage. Un adulte n'entend plus la différence entre certains sons d'une langue qui sont très différents de la langue de son environnement. Ce phénomène apparaît dès l'âge de 9-11 mois (Werker et Tees, 1984). Mais on a montré récemment que, tout en perdant la capacité de discriminer explicitement entre deux sons non représentés dans sa langue d'origine, l'individu ne perd pas toute sensibilité à cette différence comme le montre l'enregistrement de potentiels évoqués au cours de l'audition de ces sons (Rivera-Gaxiola et coll., 2000). Ainsi, il n'y a pas de perte des capacités initiales de discrimination, mais réorganisation ou organisation différente de ces capacités vers la fin de la première année de vie.

De même, on ignore dans quelle mesure l'attention spontanée portée par le nourrisson au nombre d'éléments d'une collection d'objets et la perception du nombre d'une collection (petits nombres) entre 4 et 8 mois serviront ou non au développement de la numération ultérieurement (Spelke, 2000). La même interrogation est valable pour l'anticipation d'un certain type de phénomènes physiques chez l'enfant de 2 à 6 mois (Spelke et Dehaene, 1999). Dans l'ensemble, on ne connaît pas le lien de filiation entre les compétences précoces du nourrisson et les compétences ultérieures.

Cette question est particulièrement cruciale pour la compréhension des effets des états mentaux des parents sur l'enfant. Par exemple, normalement un nourrisson âgé de 2 mois s'attend à une certaine alternance entre l'activité de son vis-à-vis et la sienne propre au cours d'un « dialogue ». On peut expérimentalement vérifier la précision de cette attente en introduisant un décalage temporel (grâce à un subterfuge technique vidéo) entre l'intervention de la mère et celle de l'enfant au cours d'un « dialogue ». Lorsqu'on introduit un décalage temporel de quelques secondes, l'enfant normal de 2 mois se détourne du dialogue (Murray et Trevarthen, 1985 ; Nadel et coll., 1999). Or ce détournement ne s'observe pas chez l'enfant de mère dépressive à l'âge de 2 mois (Nadel, 2000). En admettant que cette anomalie de conduite soit le résultat de l'anomalie des conduites maternelles à l'égard de l'enfant (ce qui n'est pas démontré), on n'a, à l'heure actuelle, aucune indication que la conduite normale précoce est un ancêtre des conduites et attitudes mentales affectives et sociales plus tardives et que son anomalie peut avoir des conséquences à long terme. On sait cependant par des tests de développement très généraux du niveau atteint à 6 mois par des enfants de mères dépressives, que les scores de développement moteur sont plus faibles chez les enfants de mères modérément dépressives que chez les enfants de mères non dépressives, alors que d'autres facteurs n'ont pas d'effets directs comme par exemple l'allaitement au sein comparé au biberon (Galler et Harrison, 2000). Une analyse récente de la littérature (Martins et Gaffan, 2000) sur les réactions d'enfants âgés de 4 ans de mères déprimées à une situation test standardisée dite de l'« étranger » montre un effet de la dépression maternelle sur la conduite de l'enfant dans cette situation. Ceci suggère l'existence d'un effet du déficit d'interaction sociale de la mère dans un domaine de compétence sociale chez l'enfant. Si la question visée par cette étude (caractère *secure* ou non de l'attachement) est plus précise que celle abordée par des tests généraux de développement moteur, si le test est certainement plus opérationnel qu'un test général, il faudrait plus de recherches pour examiner les mécanismes en jeu. La durée de la dépression maternelle et la date du début de la dépression ne sont pas systématiquement prises en compte. Par ailleurs, on ne dispose encore d'aucune donnée et d'aucun outil clair pour évaluer les effets à plus long terme.

### **Formes précoces d'une compétence et modularité**

382 Cette question des formes précoces d'une compétence soulève aussi la question de la modularité des compétences. Chez l'adulte, on décrit l'existence de

compétences spécifiques assurées par des réseaux neuronaux dédiés. Les arguments sont :

- qu'une compétence spécifique peut être abolie par une lésion focale (comme c'est le cas par exemple pour la prosopagnosie, ou certaines formes d'acalculie ou d'aphasie, ou encore des anomalies dans les conduites sociales) sans déficit dans une autre compétence proche, alors que cette autre compétence peut être abolie sans impact sur la première par une lésion différemment localisée ;
- que dans les études par imagerie cérébrale fonctionnelle chez des sujets sains on observe qu'une partie des réseaux corticaux activés est localisée différemment pour chacune des deux compétences considérées.

Un module fonctionnel au sens large du terme est un système dédié qui traite automatiquement (et rapidement) un certain type d'information seulement, à l'exclusion de tout autre. On parle par exemple du module dédié au traitement des « visages » pour désigner le système qui, chez l'adulte, traite les visages et non d'autres objets. La perturbation d'un module a donc des effets qui peuvent être cruciaux, mais laisser intactes d'autres fonctions très proches. Si on a des raisons de penser que chez l'adulte certains réseaux corticaux sont dédiés à certains types de traitement de l'information, on ignore comment ces systèmes se développent. Les interactions cerveau/environnement de l'individu ont-elles lieu dès les débuts du développement postnatal dans le cadre d'une modularité préorganisée ou bien la modularité est-elle le résultat des phénomènes de développement ? L'idée qu'il y a des préorganisations de l'architecture neuronale, de leurs neurotransmissions et des neuromodulateurs n'implique pas une organisation modulaire dédiée au traitement de diverses catégories d'objets ou d'événements au début du développement.

L'un des arguments utilisés à l'appui de l'existence de la modularité dès le début du développement cognitif vient de la pathologie du développement. Par exemple, de très nombreuses compétences mentales attentionnelles, mnésiques, de raisonnement logique et de représentation sont parfaitement préservées chez des enfants présentant des troubles obsessionnels-compulsifs (Beers et coll., 1999).

Un autre exemple plus étudié est fourni par l'indépendance entre le développement des compétences sociales et le développement du langage (Jones et coll., 2000 ; Bellugi et coll., 1999a). En effet, on observe chez les enfants atteints de syndrome de Williams une préservation relative du langage et une hypersociabilité alors qu'on observe chez certains autistes une préservation du langage et un développement social pauvres et perturbés.

De même, la reconnaissance des visages chez les enfants atteints de syndrome de Williams est relativement préservée tandis que l'ensemble des compétences figuro-spatiales est très déficitaire (Bellugi et coll., 1999b). Cette dissociation est en faveur de l'idée que le traitement des visages se développe de façon indépendante des autres compétences visuo-spatiales. L'examen des capacités de reconnaissance des visages par les enfant atteints de Williams révèlent

cependant qu'ils ne sont pas aussi performants que des enfants normaux et que de plus, l'information visuelle qui est traitée est différente de celle qui est majoritairement traitée normalement (Deruelle et coll., 1999 ; Donnai et Karmiloff-Smith, 2000). La localisation du traitement n'est pas non plus asymétrique avec un avantage du cortex temporal droit comme cela est observé normalement (Mills et coll., 2000). Ainsi, le traitement des visages se développe selon une trajectoire différente chez ces enfants sur la base d'une information différente de la normale. On pourrait imaginer que la reconnaissance des visages est un module préorganisé, mais que le détail de son fonctionnement est optionnel : il pourrait opérer sur l'information visuelle provenant d'un réseau visuel aussi bien que d'un autre, indifféremment. Ceci n'est pas exclu.

On dispose d'un autre exemple de ce type de trajectoire optionnelle. On a signalé plus haut le fait que, chez des sujets sourds-muets de naissance et ayant appris à parler en langage des signes, l'aphasie peut être liée à une lésion localisée au même endroit que celles observées chez des individus ayant développé le langage oral et présentant des signes d'aphasie de même type. Les réseaux impliqués peuvent donc se spécialiser de façon optionnelle, avec le langage oral ou le langage des signes. L'existence d'une indépendance dans le développement entre différentes compétences avec des trajectoires optionnelles est plausible. Mais, en raison de l'existence d'une certaine plasticité fonctionnelle (par exemple, le développement du langage par l'hémisphère droit en cas de lésion gauche ou le recrutement, au cours de la perception de la parole, de zones corticales partiellement différentes chez des adultes devenus sourds puis munis d'un appareil cochléaire (Giraud et coll., 2001), il faut aussi admettre qu'une même région corticale a des propriétés compatibles avec plusieurs fonctions différentes.

De façon générale, les recherches des dernières années ont montré que le nourrisson naît avec des outils mentaux/mécanismes cérébraux qui vont assurer, sélectionner et guider les interactions avec l'environnement, se modifier par là même et guider vers d'autres interactions. Que ces outils ne sont pas tous interdépendants dans leur développement. Qu'il n'y a pas à proprement parler d'ancêtre d'une compétence, mais des mécanismes distincts qui par leur convergence assurent l'émergence d'une compétence. Seules des recherches expérimentales systématiques peuvent déterminer quels mécanismes sont liés entre eux, quels mécanismes sont les ancêtres de quels autres... Ces outils ont une certaine spécificité fonctionnelle précoce. Mais ils ne constituent pas nécessairement au départ des modules préfigurant des modules fonctionnels adultes ; ils peuvent éventuellement ne constituer que des mécanismes élémentaires intervenant dans le développement d'un seul ou de plusieurs modules. Qu'une compétence au sens général du terme puisse émerger à la suite de différentes trajectoires de développement. Le résultat des deux trajectoires n'est pas exactement identique, mais globalement la fonction est à peu près la même. Ici encore, seule la recherche systématique peut préciser ces questions.

Il est plus facile d'étudier les effets à long terme de caractéristiques « cognitives » de l'environnement que de caractéristiques émotionnelles, affectives et relationnelles. Il est plus facile d'explorer les représentations corticales des propriétés physiques et mécaniques du monde environnant que le nourrisson connaît implicitement (on parle de « représentations » implicites du monde physique) que les représentations des propriétés sociales et affectives qu'il connaît (on dira ici plus volontiers « qu'il éprouve »). C'est la raison pour laquelle on ne sait pas encore caractériser les environnements qui auront des effets perturbateurs durables. L'existence d'effets précoces d'une culture donnée sur les conduites sociales de l'enfant et de l'expérience quotidienne démontre que les compétences sociales développées par l'enfant sont modulées par les conduites de l'adulte (on l'a vu pour le langage par exemple), mais encore une fois ceci n'est pas un argument suffisant pour affirmer que toutes les pathologies mentales de l'enfant sont engendrées par des conduites adultes inadéquates.

### **Lésions cérébrales et mécanismes mentaux**

Dans les trente dernières années, les anomalies mentales consécutives à des lésions cérébrales ont été plus systématiquement étudiées que celles d'étiologie différente. Cette situation a eu des avantages et des inconvénients. Les études des effets de lésions cérébrales localisées sur le fonctionnement mental de l'adulte ont permis de disséquer des fonctions mentales (la perception, la mémoire, l'attention, la planification de l'action, la représentation de l'espace et des objets, la représentation de soi et des autres, le langage, le raisonnement, les émotions...) en mécanismes plus élémentaires et de repérer les régions corticales, les groupes de réseaux impliqués dans ces mécanismes (pour un résumé voir Gazzaniga et coll., 1998). Dans l'ensemble, les anomalies mentales qui ont été étudiées le plus en détail dans un premier temps sont les anomalies dans la compréhension et la production du langage, dans l'attention dirigée ouvertement ou non vers une source localisée dans l'environnement, la perception, la catégorisation d'objets, de sons, d'orientation spatiale, la mémoire... Autrement dit, mis à part les études sur le langage et ses troubles, ce sont les anomalies situées dans le traitement de l'information sur l'environnement physico-spatial qui ont été le plus étudiées. La raison tient au fait qu'il est plus facile d'étudier des activités cérébrales par rapport à des stimuli de l'environnement physique que par rapport à des stimuli porteurs de significations sociales ou affectives ou encore par rapport à la gestion interne des traitements et représentations fabriqués par le cerveau sans référence physique dans l'environnement. Pour la même raison, les anomalies et déficits d'activités motrices ou gestuelles ont été étudiés avant d'aborder la question de la planification et de l'organisation de ces activités et leur gestion. Dans l'ensemble, les activités des cortex postérieur et moteur ont été étudiées en premier.

En revanche, les anomalies qui touchent la production d'une séquence comportementale, son but, le maintien de son but, son organisation, sa signification, son évaluation, ses risques, sont demeurées plus longtemps un secteur non approché. De même, les émotions, leur contrôle et leurs interactions avec les compétences cognitives ne sont étudiées que depuis peu de temps. Les recherches en neurosciences cognitives ont abordé massivement les fonctions préfrontales et leurs relations avec les cortex postérieurs, fonctions dites « exécutives », pendant que simultanément tout un mouvement de recherche s'attachait à l'étude du contrôle émotionnel, reprenant les questions touchant les circuits limbiques, le cortex cingulaire, le noyau amygdalien. La raison du développement de ces deux courants de recherche est liée, d'une part, aux progrès faits par les méthodes d'études comportementales des activités mentales et, d'autre part, à l'association de ces méthodes à l'imagerie cérébrale fonctionnelle. Ces deux courants de recherche ont conduit les neurosciences cognitives (y compris la psychologie cognitive) à aborder les maladies psychiatriques en parallèle avec des études menées en biologie moléculaire. Les perturbations mentales chez l'enfant ont été abordées par les neurosciences cognitives beaucoup plus récemment que les pathologies apparaissant chez l'adulte.

En ce qui concerne le développement normal, l'accent a été mis, dans les vingt dernières années, sur le développement des fonctions mentales identifiées chez l'adulte et leurs relations avec les événements de la maturation cérébrale. Les corrélations très générales entre études de la maturation cérébrale par imagerie fonctionnelle par TEP avec FdG, (Chugani et coll., 1987) ou par EEG (électroencéphalogramme, Thatcher, 1992) et le développement cognitif ont permis plus de précision que l'étude du degré de myélinisation qui est resté longtemps le seul indicateur de maturation cérébrale. Le couplage entre paradigme expérimental précis et enregistrement de potentiels évoqués cognitifs permet de donner quelques points de repère à l'heure actuelle sur les relations entre développement cognitif et maturation corticale (Neville, 1995 ; Nelson, 1997 ; Pascalis et coll., 1998 ; Molfese et coll., 1999 ; Dehaene-Lambertz 2000). Une étude couplant TEP (avec  $^{15}\text{H}_2\text{O}$ ) et présentations contrôlées de stimuli visuels chez le nourrisson a montré l'existence, malgré le très bas niveau d'activité métabolique général dans les cortex associatifs temporaux chez le nourrisson de 2 mois, d'une activation neuronale associée à la présentation de visages, mais non à la présentation de *patterns* visuels plus simples (Tzourio-Mazoyer et coll., 2002). À l'âge de 2 mois, les capacités de reconnaissance des visages sont très élémentaires. Il est plausible que les réseaux de la région ventro-temporale droite qui sont mis en jeu par des visages le sont aussi par d'autres formes complexes et qu'ils ne soient pas encore spécialisés comme ils le seront chez l'adulte. L'existence précoce de cette activation neuronale atteste que, malgré le faible niveau métabolique des cortex associatifs, ceux-ci comportent une organisation qui annonce celle observée chez l'adulte. Une question se pose alors, celle de la capacité des cortex associatifs à se réorganiser en cas de lésion.

Les études des effets à long terme des lésions cérébrales chez l'enfant en fonction de l'âge à la lésion et de sa localisation ont permis de montrer que la prise en charge d'une fonction par une région cérébrale épargnée par la lésion n'est pas toujours la règle, que la plasticité fonctionnelle postlésionnelle varie beaucoup selon les domaines fonctionnels considérés et probablement selon l'état de maturation des régions lors de la lésion, (Stiles et Thal 1999 ; Bates, 1997 ; Mancini et coll., 1994).

Les syndromes sans étiologie lésionnelle cérébrale sont plus difficile à étudier. En effet, une modification dans la cinétique du développement, dans la densité neuronale, dans la synaptogenèse ou la croissance dendritique, dans les seuils de décharge, dans les neurotransmetteurs et neuromodulateurs peut avoir des conséquences importantes sur la suite des événements de la maturation et du développement cognitif. Certaines des conséquences de ces anomalies sont repérables, d'autres ne le sont pas à l'heure actuelle dans le cerveau *in vivo* (des anomalies éventuelles de l'architecture des connexions synaptiques dans le cortex ne sont pas repérables *in vivo*). Les dysfonctionnements mentaux qui résultent d'anomalies du développement précoce (prénatal et périnatal) du cerveau peuvent être plus ou moins généraux. Leurs conséquences peuvent se limiter à empêcher le développement normal d'un sous-ensemble de mécanismes impliqués dans une compétence (cela semble être le cas de certaines dyslexies ou encore de celui de la prosopagnosie congénitale). Mais le cas le plus général est celui où les troubles vont affecter plus ou moins le développement de plusieurs fonctions cognitives cérébrales. Une anomalie à un moment donné du développement cérébral peut entraîner des réorganisations à d'autres moments de telle sorte que le tableau final est complexe. Il ne faut probablement pas essayer de décrire par une même entité mentale l'ensemble des dysfonctionnements mentaux observés dans un syndrome psychiatrique en développement. La situation n'est pas la même que celle offerte par les effets d'une lésion cérébrale localisée chez l'adulte ou l'enfant (on retrouvera cette question à propos des différentes analyses possibles des symptômes autistiques).

## Éléments sur les fonctions attentionnelles et mnésiques

Dans ce qui suit on exposera les données principales nécessaires à la compréhension des questions et des travaux récents en neuropsychologie cognitive sur l'autisme infantile, les troubles de l'attention, sur les troubles obsessionnels compulsifs, la schizophrénie. On fera ainsi un bref résumé sur les fonctions attentionnelles, les fonctions mnésiques, les fonctions exécutives chez l'adulte et leur développement en s'appuyant en particulier sur l'effet de lésions corticales sur ces fonctions. Bien que les dysfonctionnements mentaux analysés dans cet ouvrage soient pour la plupart du temps liés à des dysfonctionnements cérébraux qui ne sont pas des « lésions » localisées, une revue rapide des

effets des lésions permettra de comprendre l'état de nos connaissances sur les relations entre l'organisation cérébrale et l'organisation mentale. On ne s'attend pas à trouver des anomalies localisées dans le cas des maladies et troubles mentaux du développement, mais à trouver des anomalies de fonctionnement de certaines régions et réseaux désignés par une comparaison avec les troubles observés en cas de lésion localisée. Le caractère plus localisé ou plus dispersé dans le cerveau (par exemple, affectant la production globale d'un neurotransmetteur ou d'un neuromodulateur) dépend du moment auquel intervient l'anomalie dans la série des événements de construction du cerveau.

### **Attention sélective et attention spatiale**

Une partie des fonctions attentionnelles consiste à sélectionner dans l'environnement les propriétés pertinentes pour une tâche donnée (automatique ou explicite) tout en négligeant les propriétés non pertinentes. De façon générale, cette sélection s'opère grâce à la sélection par et dans le cerveau des réseaux impliqués dans un traitement plutôt qu'un autre, dans des représentations corticales ou des voies précorticales plutôt que d'autres. Le mécanisme général de cette fonction de sélection consiste en un jeu d'amplification et de diminution ou inhibition des activités neuronales correspondant aux propriétés des stimuli sélectionnés comme pertinents. Ainsi, une fois définies les propriétés pertinentes de l'environnement pour réaliser une tâche, un processus » *top-down* » va régler l'activité des réseaux de neurones sensibles aux propriétés pertinentes et non pertinentes. Les réseaux de neurones des cortex de haut niveau d'intégration qui ont défini les propriétés pertinentes et non pertinentes pour une tâche envoient des signaux pour modifier l'excitabilité des réseaux de neurones dans les cortex sensoriels de plus bas niveau d'intégration (cortex primaire ou secondaire) qui détectent les propriétés pertinentes et non pertinentes. Quand un stimulus visuel, par exemple, active des neurones d'une région corticale sensorielle spécifique, l'activité de ces neurones peut être modulée, si la tâche le requiert, par un réseau qui inclut le pulvinar du thalamus, le cortex pariétal postérieur et le cortex préfrontal dorsolatéral. Dans le cas d'une lésion préfrontale dorsolatérale unilatérale chez un adulte, on peut ainsi voir les performances de mémoire de travail pour des stimuli visuels à mémoriser pendant 2 secondes se réduire exclusivement lorsque le stimulus visuel est présenté dans le champ visuel controlatéral à la lésion alors que le patient n'a pas de troubles perceptifs (Nielsen-Bohlman et Knight, 1999).

Il semble que la modulation de l'activité neuronale (c'est-à-dire la sélection opérée par l'attention) s'exerce sur des cortex primaires ou secondaires, mais non directement au niveau sous-cortical, bien que des structures sous-corticales interviennent dans la mise en œuvre et la réalisation des comportements d'orientation spatiale. Par ailleurs, la sélection peut porter sur une représentation corticale d'une catégorie d'objets et non sur la forme exacte d'un objet. C'est ce qui est mis en jeu dans les images-devinettes où il faut



rechercher le « gendarme » qui y est caché sans savoir à l'avance comment ou par quel symbole il est représenté.

Le cortex pariétal joue par ailleurs un rôle capital dans l'attention spatiale dans la mesure probablement où l'activité de certains réseaux pariétaux représente l'espace environnant le corps (de façon plus générale, de nombreuses populations de neurones du cortex pariétal sont impliquées dans les activités de représentations spatiales de localisation, la voie du « où », par opposition au cortex temporal impliqué de façon importante dans le traitement du « quoi »). On trouve chez des patients atteints d'une lésion pariétale postérieure unilatérale (en général de l'hémisphère droit), un syndrome d'héminégligence de l'espace (gauche). Le patient ne voit, ni ne se représente mentalement, ni ne dessine la partie gauche d'un objet ou d'un paysage, alors qu'il n'est pas hémianopique. Ce phénomène d'héminégligence perceptive et mentale peut n'apparaître que lorsque les deux hémichamps visuels sont stimulés simultanément. Ce n'est pas le nombre d'objets ou d'événements à prendre en considération qui compte, mais leur disposition spatiale (effective ou mentale) par rapport à la ligne médiane du corps. Un patient hémignégligent qui se représente mentalement un lieu célèbre peut ainsi négliger la partie gauche de ce lieu par rapport à la position d'observateur qu'il s'est donnée. L'attention spatiale est indépendante des autres mécanismes de sélection attentionnelle spécifique et relativement indépendante des fonctions exécutives décrites pour le cortex préfrontal.

Outre sa fonction de rassembler l'ensemble de l'espace environnant en une représentation continue, la fonction attentionnelle spatiale consiste à prendre en compte l'ensemble des objets coprésents. Les patients atteints du syndrome de Balint ne parviennent pas à « prendre en compte » deux objets présents en même temps, même s'ils sont proches l'un de l'autre ou même s'ils se recouvrent partiellement. Par exemple, un patient atteint de syndrome de Balint dira ne voir que des taches rouges sur un tableau comportant des taches rouges et des taches vertes. En revanche, si un trait relie par paires une tache rouge et une tache verte, le patient dit voir un seul objet rouge et vert (Humphrey et Riddoch, 1992). Les lésions associées au syndrome de Balint sont des lésions postérieures pariéto-occipitales bilatérales (contrairement à celles de l'héminégligence qui sont unilatérales).

Les fonction attentionnelles spatiales commencent à se développer très précocement dans les premiers mois de vie. Elles font partie des compétences d'action et de représentation de l'espace. On peut observer des déficits de représentation spatiale avec héminégligence après une lésion pariétale droite (Thompson et coll., 1991 ; Temple, 1997), mais aussi gauche, chez des enfants très jeunes (Johnston et Shapiro, 1986).

### Fonctions exécutives et cortex préfrontal

Le cortex préfrontal représente environ un tiers du cortex du cerveau humain. Il est de taille plus importante chez l'homme que chez les autres primates. C'est la raison pour laquelle il est l'objet de nombreuses études de neurosciences cognitives sur l'humain. On a précisé dans les dernières années un grand nombre de mécanismes cognitifs complexes dans lesquels il est impliqué de façon cruciale (Bechara et coll., 1994 ; Fuster, 1989 ; Goldman-Rakic, 1995 ; Owen et coll., 1998 ; Fan et coll., 2001). Récemment l'analyse des tâches pour lesquelles des adultes porteurs d'une lésion d'origine vasculaire localisée dans le cortex préfrontal et/ou dans ses connexions sous-corticales échouent a conduit à décrire les opérations mentales effectuées par le cortex préfrontal comme constituant un ensemble de fonctions exécutives réalisées par différents réseaux opérant sur les activités de réseaux des cortex plus postérieurs. Le cortex préfrontal reçoit et envoie des afférences et efférences de et à pratiquement tous les cortex. Il assure en partie l'organisation temporelle d'opérations mentales, le maintien provisoire d'informations en mémoire sur lesquelles il faut opérer (mémoire de travail), le filtrage par activation et inhibition des informations pertinentes et non pertinentes (certaines formes d'attention) (Knight et Grabowecy, 2000)... Les fonctions de filtrage, d'activation et d'inhibition sont centrales dans la gestion de l'attention automatique ou volontaire. À ce titre, le cortex préfrontal intervient dans la planification des actions (motrices ou mentales) en fonction des buts et des circonstances physiques ou sociales, la prise de décision, la sélection des buts intermédiaires, le choix des moyens de réaliser des désirs et aspirations, le contrôle *on line* des conduites vers un but, le maintien, la poursuite et la règle d'arrêt d'une action ou d'un ensemble d'actions non automatisées en fonction d'un but, l'inhibition des conduites non pertinentes, routinières ou dominantes qui risqueraient d'interférer avec la réalisation de l'action, l'ajustement de l'attention au contexte de réalisation et le maintien temporaire des informations nécessaires.

Les représentations sur lesquelles et en fonction desquelles le cortex préfrontal opère sont produites et activées par les activités des réseaux de neurones des cortex plus postérieurs et par des réseaux impliqués dans d'autres formes de mémoire que la mémoire de travail. Le cortex cingulaire antérieur contribue au filtrage et à la focalisation de l'attention. Différentes régions du cortex cingulaire interviennent dans les divers aspects du contrôle attentionnel (Badgayian et Posner, 1998).

Il faut noter que l'opération de détection de la présence ou absence d'un stimulus particulier et simple n'implique pas la participation dans une première phase du cortex cingulaire et n'implique la participation que de très peu de réseaux du cortex préfrontal. Si le stimulus est un stimulus visuel très simple, l'accumulation des indices informatifs prélevés sur l'environnement et qui permettent aux réseaux d'atteindre le seuil de détection de la cible est essentiellement assurée chez l'humain par des réseaux des cortex visuels V1 et

V2, du cortex temporal moyen, du cortex gauche intrapariétal et du cortex préfrontal du champ des mouvements oculaires. Les cortex préfrontal dorsal et le cortex cingulaire semblent n'intervenir qu'assez tardivement (au delà de 100 ms) dans le processus d'évaluation de la « décision » prise par les cortex plus postérieurs sur la présence ou l'absence de la cible à détecter (Shulman et coll., 2001). Le rôle du champ frontal de mouvements oculaires dans ce type de tâche n'est pas directement lié aux mouvements oculaires effectifs : chez le singe, on peut améliorer les performances de l'attention spatiale pour la présence d'une cible visuelle quand on microstimule sous-liminairement le champ frontal oculaire (donc sans déclencher de mouvements des yeux), mais à la condition que la cible à détecter soit située dans l'espace représenté par la microrégion corticale stimulée (Moore et Fallah, 2001). Ceci montre que la simple planification ou préparation d'un mouvement oculaire vers une région donnée, sans réalisation de ce mouvement, modifie la sensibilité attentionnelle dans la partie de la carte spatiale représentée corticalement dans le cortex pariétal. En d'autres termes, il existe une représentation corticale de l'espace à surveiller et des mouvements oculaires possibles (mais non effectifs) dans cet espace. Les réglages de programmation des mouvements oculaires et de sensibilité pour la détection sont opérés à l'intérieur de cette représentation corticale de l'espace extérieur et à l'intérieur de l'espace des mouvements oculaires potentiels, avant la détection et l'effectuation des mouvements oculaires réels. Ainsi, même dans le cas d'activité simple sur l'environnement, cette activité est gérée d'après une représentation des relations entre certains aspects de la réalité extérieure et certains aspects des activités à réaliser ou réalisables.

Les divers contrôles exercés par le cortex préfrontal peuvent être explicitement déclenchés et gérés (« volontaires ») ou bien automatiques. Par exemple, chez des patients porteurs d'une lésion préfrontale, on observe la dissociation suivante : ces patients devaient tracer une ligne et le tracé apparaissait au fur et à mesure sur un écran d'ordinateur ; mais, dans certaines sessions, le tracé affiché était biaisé par rapport à celui réellement produit par le patient. Les patients adaptaient leur geste à l'introduction de ce biais sans pourtant être conscients de l'anomalie, alors que les sujets contrôles s'adaptaient aussi, mais étaient de plus conscients de l'anomalie. Ceci suggère que le cortex préfrontal est nécessaire dans le contrôle conscient des actions mises en jeu, mais qu'il n'est pas nécessaire au niveau de l'intégration sensori-motrice (Slachevsky et coll., 2001).

Le cortex préfrontal n'agit pas comme un processeur unique sur les diverses informations provenant des traitements corticaux plus postérieurs. Il comporte plusieurs réseaux opérant différentes sortes d'opérations sur des signaux d'origines diverses. Ainsi, certains patients porteurs d'une lésion préfrontale peuvent présenter des perturbations de la mémoire de travail dans leurs

occupations alors que d'autres patients dont la lésion est située un peu différemment dans le cortex préfrontal peuvent présenter des troubles de l'inhibition des conduites. Le cortex préfrontal ventromédian et le cortex cingulaire interviennent dans la régulation des comportements (effectifs ou mentaux) orientés vers un but. Le cortex cingulaire antérieur semble jouer un rôle de coordination *on line* entre divers canaux attentionnels (Corbetta et coll., 1991).

L'ensemble des études neuropsychologiques et par imagerie cérébrale montre que le cortex préfrontal latéral joue un rôle déterminant dans la fonction de « mémoire de travail ». De plus, chez l'adulte, les connexions entre le cortex préfrontal et les autres cortex associatifs plus postérieurs respectent dans une certaine mesure les différences entre propriétés des informations. Par exemple, la mémoire de travail opérant sur les objets ne repose pas sur les mêmes réseaux que la mémoire de travail opérant sur les positions des objets dans l'espace (Goldman-Rakic 1992, 1995 ; Wilson et coll., 1993) ; ni l'une ni l'autre ne reposent sur les mêmes réseaux que la mémoire de travail pour les sons de la langue (Baddeley, 1995)... Un patient porteur d'une lésion préfrontale peut ainsi présenter un trouble de la mémoire de travail affectant plus un aspect des informations qu'un autre selon la localisation et la taille de la lésion.

### ***Cortex préfrontal, fonctions exécutives et émotions***

Les relations du cortex préfrontal ventromédian avec les structures limbiques impliquées dans les émotions sont probablement le substrat neuronal des relations entre les fonctions exécutives et le registre émotionnel (LeDoux, 2000). Le cortex préfrontal ne semble pas former lui-même de représentation des objets ou scènes ; cette représentation d'objets et de scènes et leur catégorisation perceptive sont des fonctions assurées en grande partie par le cortex temporal latéral et ventral et le cortex pariétal postérieur qui transforment et associent des éléments fournis par des cortex traitant des signaux de plus bas niveau d'intégration. On a enregistré des neurones répondant avec une très courte latence (120-160 ms) sélectivement à des stimuli visuels aversifs dans le cortex préfrontal ventral humain (Kawasaki et coll., 2001). Le cortex préfrontal médian et l'hypothalamus sont impliqués dans les réactions d'anxiété banales. Ainsi, au début d'une tâche verbale difficile, les sujets adultes manifestent des signes d'anxiété qui disparaissent lorsque la tâche est maîtrisée et réapparaissent lors d'une nouvelle tâche. On observe en TEP, associées à ces périodes d'anxiété, des modifications de l'activité du cortex préfrontal médian et de l'hypothalamus, avec un retour à l'état initial quand la tâche est maîtrisée ou si la tâche est très simple (Simpson et coll., 2001a). On observe le même type de modifications dans les périodes d'anticipation d'un choc électrique douloureux sur un doigt : l'amplitude des modifications des mêmes régions est corrélée avec l'évaluation que donnent ensuite les sujets de leur niveau d'anxiété en attendant les chocs (Simpson et coll., 2001b).

Le système d'acquisition, de stockage, de production et de compréhension d'expressions faciales émotionnelles ou de réactions sociales comporte, entre autres, certaines régions du cortex frontal, le noyau amygdalien, le système limbique et une partie du cortex fusiforme (LeDoux, 2000). De plus, l'intégrité du noyau amygdalien est nécessaire pour l'évaluation de la signification sociale des expressions d'un visage (Adolphs et coll., 1998). Cependant, l'analyse des déficits de reconnaissance des expressions faciales émotionnelles chez des patients porteurs de lésions du cortex somesthésique, montre que l'intégrité du réseau du cortex somesthésique droit est également nécessaire pour cette reconnaissance (Adolphs et coll., 2000). Cette implication du cortex somesthésique est interprétée comme signifiant que la communication par les expressions faciales émotionnelles repose sur une simulation interne par l'observateur des effets faciaux émotionnels présentés par celui qui produit l'expression faciale.

### ***Cortex préfrontal et contrôle des automatismes***

Les comportements des adultes porteurs d'une lésion préfrontale importante sont guidés bien plus par les caractères de stimuli présents dans leur environnement que par leurs propres buts ou par le contexte. Les comportements dits d'« utilisation » déjà décrits (Lhermitte, 1983 ; Lhermitte et coll., 1986) sont des comportements déclenchés par la seule présence d'un objet sans qu'il y ait nécessité à les utiliser. Une patiente adulte saisit et utilise un objet placé devant elle alors que rien ne l'incite à le faire. Par exemple, en voyant un cadre, un marteau et un clou sur une table, un patient enfonce le clou dans le mur sans que personne ne lui ait rien demandé ; au cours d'une conversation avec le médecin dans son bureau, un patient utilisait correctement, sans se préoccuper du contexte social, un urinoir en plastique placé à proximité ; dans un autre cas, un patient chaussait les unes par-dessus les autres les lunettes au fur et à mesure qu'elles étaient mises sur la table à sa portée. Les comportements d'imitation immédiate automatique des actions de leurs vis-à-vis, le manque de flexibilité mentale, les conduites répétitives sont également caractéristiques chez les porteurs de lésion préfrontale (voir plus bas le rôle du cortex préfrontal dans l'autisme). On a identifié un réseau pré-frontal intervenant dans l'inhibition de l'imitation spontanée chez des sujets normaux (Brass et coll., 2001).

Une lésion importante du cortex préfrontal donne ainsi lieu chez l'adulte à un ensemble de comportements globalement inadaptés à l'ensemble du contexte psychosocial où il se trouve. Un adulte opéré d'une tumeur orbito-frontale bilatérale restait capable de remarquables performances dans un certain nombre de tâches de résolution de problèmes, mais sa vie professionnelle et sa vie quotidienne se désorganisaient. Il fallait le prévenir de se lever le matin, il s'absorbait au travail pendant des heures dans une tâche futile. Après avoir perdu son poste, il fit des opérations financières qui échouèrent lamentablement. Il racontait par le détail ses erreurs comme s'il en était totalement détaché (Damasio et coll., 1994). On peut reproduire ce type de conduite

inorganisée par lésion du cortex préfrontal chez des primates dont l'organisation et les mœurs sociales sont bien étudiées (Myers, 1973). Après lésion, ces animaux se comportent de façon anormale dans la troupe : ils sont agités, agissent sans but, présentent des comportements d'agression, ne se *grooment* plus. Ils sont rejetés, agressés par la troupe et s'isolent.

### ***Cortex préfrontal et représentation des états mentaux d'autrui***

Le cortex préfrontal antéromédian intervient avec la région temporo-polaire gauche lors de tâches où un adulte doit évaluer le point de vue d'autrui (activité mettant en jeu une représentation mentale des états mentaux d'autrui selon Fletcher et coll. (1995). Mais la représentation mentale de ses propres états mentaux semble ne pas utiliser exactement les mêmes réseaux. En revanche, l'intégration des deux points de vue, leur comparaison et leur discrimination met en jeu le cortex préfrontal (Vogel et coll., 2000). Ces données encore balbutiantes ouvrent des perspectives intéressantes pour l'étude des troubles de la personnalité chez l'adulte, comme au cours du développement.

Pour résumer l'ensemble des troubles connus associés à une lésion du cortex préfrontal chez l'adulte, Knight et Grabowecky (2000) suggèrent que deux classes très générales d'opérations mentales sont détériorées après lésion du cortex frontal dorso-latéral. Les opérations de simulation et celles de vérification de la réalité. La simulation désigne l'opération par laquelle le cerveau engendre des modèles internes de la réalité externe (effective ou possible). Ces modèles internes représentent soit fidèlement des événements passés, soit des événements alternatifs (possibles). La vérification de la réalité désigne les opérations de contrôle des sources d'information. Ces processus sont cruciaux pour discriminer entre les simulations des possibles et la simulation d'états véridiques du monde extérieur. Un patient à qui il manque la possibilité de simuler des situations alternatives se retrouve étroitement piloté par les événements et objets de l'environnement (voir plus haut l'exemple du patient qui baisse son pantalon devant une seringue ou qui utilise sans incitation les outils situés devant lui). Un patient sans système de vérification de la réalité est incapable de discriminer entre une simulation du véridique et une simulation du possible non réalisé (voir Knight et Grabowecki, 2000).

Il ne faut pas interpréter ces descriptions comme montrant l'existence d'un « centre » localisé où se situerait toute opération de comparaison à la réalité, de décision, d'évaluation... Les activités préfrontales interviennent de façon cruciale sur les signaux circulant dans des réseaux comportant des réseaux antérieurs et postérieurs pour comparer les représentations corticales formées. Les mécanismes exacts de ces comparaisons restent à découvrir.

### **Pathologies d'origine non lésionnelle et cortex préfrontal**

394 Dans un très grand nombre de troubles psychiatriques de l'adulte on observe des « symptômes négatifs », c'est-à-dire une pathologie de la motivation et des

comportements dirigés vers un but. Plusieurs modèles de circuits sont possibles qui impliquent toutes les relations entre le cortex préfrontal, le système striato-thalamique et le système limbique dans la régulation de l'action (Alexander et coll., 1990 ; pour revue, voir Brown et Pluck, 2000). La question des relations entre symptômes non cognitifs (dont l'apathie) et symptômes cognitifs est ici englobée dans une même problématique. Une des difficultés cruciales provient du manque d'études sur le fonctionnement normal. On a défini en neurosciences cognitives le concept très général de « comportement dirigé vers un but » (*Goal directed behavior* ou GDB), qui recouvre un très large spectre d'actions avec leurs buts et leurs déterminants, allant d'un simple mouvement à des comportements complexes et distinguant les trajectoires d'action guidées par les stimulations extérieures des trajectoires d'actions engendrées sur la base exclusive de représentations mentales. Les recherches sont encore assez rudimentaires, naviguant entre biologie moléculaire et philosophie. Mais le niveau d'approche où sont étudiées les relations entre anatomie cérébrale fonctionnelle et exécution de tâches cognitivo-émotionnelles par des humains normaux ou atteints de pathologies de la « volition » (Norman et Shallice, 1986 ; Schulz, 1999 ; Spence et Frith, 1999) offre actuellement un point de départ solide. La question des modifications de la régulation de la volition avec le développement cognitif, des modifications d'implémentation neurale au cours du développement ne sont pratiquement pas abordées.

Chez les patients dépressifs, on observe un hypermétabolisme du cortex préfrontal particulièrement latéral et de l'amygdale. Cet hypermétabolisme est à mettre en relation avec le fait que ces patients maintiennent en mémoire de travail des représentations d'un événement et des états émotionnels associés pendant des durées plus longues que les individus non dépressifs et de façon plus intense ou vivace.

Chez les patients schizophrènes, on observe un hypométabolisme du cortex préfrontal, particulièrement dans les régions latérales. Cet hypométabolisme est à mettre en correspondance avec le fait que ces patients perdent la mémoire de travail et leurs capacités d'inhibition et que leurs actions sont plus pilotées par les activités des cortex plus postérieurs (incluant les hallucinations) échappant au contrôle et aux filtres normalement opérés par le cortex préfrontal.

Ce type de résultats et interprétations indiquent qu'à l'heure actuelle on commence à pouvoir associer les dysfonctionnements des activités mentales à des dysfonctionnements de réseaux neuronaux spécialisés et localisés chez l'adulte.

### **Développement du cortex préfrontal et lésions préfrontales précoces**

Le cortex préfrontal est considéré comme la région corticale se développant le plus lentement chez l'homme (Chugani et coll., 1987 ; Huttenlocher, 1992). 395

Les fonctions de mémoire de travail sont, chez l'adulte comme chez l'enfant, assurées par le cortex préfrontal. En particulier, la maturation du cortex préfrontal (chez le singe) contrôle la capacité à aller rechercher un objet disparu. Chez l'enfant humain, on a associé maturation du cortex préfrontal et recherche de l'objet disparu du champ visuel vers l'âge de 9-10 mois (Diamond et Goldman-Rakic, 1989). Mais certaines populations ou réseaux de neurones dans ce cortex préfrontal fonctionnent plus précocement que d'autres dès l'âge de 2 mois (Tzourio-Mazoyer et coll., 2002). Les fonctions de mémoire de travail du cortex préfrontal contrôlent probablement plusieurs sortes de comportements différents successivement. La capacité à maintenir en mémoire une information pour rechercher visuellement (et non pas manuellement) un objet disparu apparaît plus précocement (vers 6 mois) que celle de rechercher cet objet manuellement (vers 9 mois) (de Schonen, 1981 ; de Schonen et Bresson, 1984 ; von Hofsten et Spelke, 1995). La réduction des niveaux de dopamine dans le cortex préfrontal est considérée comme à l'origine de troubles spécifiques de la mémoire de travail chez les enfants présentant une phénylcétonurie traitée (Welsh et coll., 1990).

Les fonctions d'inhibition d'un comportement au profit d'un autre, fonctions qui sont abolies par une lésion préfrontale, se développeraient, elles aussi progressivement, chez le jeune enfant et non d'un seul coup pour l'ensemble des domaines comportementaux (pour revue Cowan et coll., 2000). Le caractère progressif de l'installation du contrôle préfrontal sur des conduites relevant de cortex plus postérieurs est confirmé par les résultats de Thatcher (1992). L'évaluation de la cohérence des rythmes EEG entre plusieurs points du scalp montre des modifications successives avec l'âge, entre 2 mois et 6 ans, des connexions à longue distance entre le cortex préfrontal et les autres cortex qui se modifient jusqu'à l'âge de 9 ans. Ainsi, les connexions entre le cortex préfrontal et les cortex postérieurs se font par vagues successives de maturation ou de réorganisation. Le cortex orbitofrontal se développe avec un peu d'avance par rapport au cortex dorsolatéral et on admet que la maturation se poursuit pour l'ensemble du cortex préfrontal jusqu'à 16 ans avec en fait encore des changements à l'âge adulte.

L'effet de lésions frontales chez l'enfant dès l'âge de 3 ans ressemble beaucoup à certains effets observés chez l'adulte. Par exemple, un enfant porteur d'une lésion préfrontale unilatérale accidentelle (blessure par flèche) a été étudié et suivi par Marlowe (1992). Il présentait des changements brusques d'humeur, agitation et volonté de détruire, agressivité, impulsivité. Même si le niveau intellectuel et le langage sont bons, on observe des déficits dans le traitement séquentiel de l'information. Avec l'âge, on vit apparaître des troubles de la planification plus importants, des difficultés à inhiber des comportements. Cet enfant pouvait annoncer son plan d'action, mais était incapable de le réaliser. Enfin, il ne présentait aucun regret ou gêne après des comportements violents. Ces signes perdurent à l'âge adulte. Par ailleurs, l'étude de deux adultes ayant subi une lésion préfrontale avant l'âge de 16 mois montre des troubles sévères



du comportement dans la sphère sociale, sans troubles du raisonnement. Ces deux patients présentent une insensibilité aux conséquences futures de leurs décisions, une absence de réponse adaptée aux interventions d'autrui. En revanche, contrairement aux patients dont la lésion est survenue à l'âge adulte, ces deux patients présentent un raisonnement moral et social déficitaire. Ce point suggère que l'acquisition des conventions socio-morales a été perturbée (Anderson et coll., 1999). Il est également intéressant de prendre en compte l'analyse du rôle du cortex ventromédian dans la prise de décision (Bechara et coll., 2000a) et celle portant sur le rôle du cortex orbitofrontal dans les relations entre la prise de décision, le traitement des informations émotionnelles et la mémoire de travail (Bechara et coll., 2000b). Il n'y a pas énormément de cas dans la littérature où des enfants porteurs d'une lésion préfrontale sont suivis sur plusieurs années, mais les descriptions sont concordantes avec celles de l'adulte (Temple, 1997).

Des enfants traités pour phénylcétonurie ont été étudiés en raison du fait qu'on trouve un déficit de myélinisation particulièrement prononcé dans les aires qui se myélinisent tardivement comme les lobes frontaux (Welsh et coll., 1990 ; Temple 1997). On trouve chez ces enfants une corrélation négative importante entre les niveaux de phénylalanine et les performances aux tests de fonctions exécutives (Welsh et coll., 1990). D'autres aspects de leur déficit attentionnel qui sont chez l'adulte liés au fonctionnement du corps calleux pourraient être dus à un déficit de myélinisation des fibres calleuses (Banic et coll., 2000).

Dès l'âge de 6 mois on peut mettre en évidence une anomalie dans une conduite oculaire visuo-attentionnelle consécutive à une lésion préfrontale néonatale analogue à un effet observé chez l'adulte (Johnson et coll., 1998). Ceci montre l'état fonctionnel des relations entre le cortex préfrontal et les régions oculaires visuelles impliquées dans l'attention visuelle. Mais cela ne veut pas dire que toutes les conduites attentionnelles adultes qui impliquent le cortex préfrontal sont fonctionnelles précocement.

Chez l'adulte, différentes régions du cortex cingulaire sont impliquées dans différentes fonctions attentionnelles focalisées : capacité à choisir entre plusieurs stimuli en compétition, à corriger une erreur et à contrôler ses émotions. Chez le jeune enfant, les marqueurs comportementaux de ces fonctions n'apparaissent pas simultanément. On observe l'apparition dans la première année d'une fonction attentionnelle exécutive qui contrôle la détresse (par exemple, arrêt des pleurs et orientation vers un stimulus intéressant). Ce n'est que plus tard dans l'enfance qu'on voit apparaître la capacité à contrôler le conflit entre plusieurs stimuli en compétition (Posner et Rothbart, 1998). Les marqueurs comportementaux utilisés dans les recherches corrélerent bien avec le rapport fait par les parents sur les capacités de leurs enfants à s'autocontrôler et à contrôler leurs émotions (Rothbart et coll., 2001).

Malgré la présence de certains signes cognitifs identiques à ceux des adultes chez des enfants porteurs de dysfonctionnements du cortex préfrontal, il ne 397

faut pas s'attendre cependant à ce que toute anomalie du développement du cortex préfrontal aboutisse à un tableau du type de celui observé chez l'adulte cérébrolésé dans cette région. Le rôle joué par le cortex préfrontal au cours même du développement cognitif fait qu'une anomalie de maturation ne va pas simplement créer un déficit dans un ensemble de mécanismes pilotés par le cortex préfrontal, mais va très probablement engendrer une autre organisation corticale et donc des comportements très différents de ceux de l'adulte. La mise en relation entre les signes comportementaux de l'enfant et les anomalies corticales et sous-corticales devient terriblement complexe dans ce système dont la trajectoire normale de transformation est déviée. De plus, on connaît mal le développement des relations entre les mécanismes réactifs et les mécanismes d'autorégulation que l'enfant développe en interaction avec les normes socio-affectives apportées par les parents, la fratrie (Posner et Rothbart, 2000 ; Posner et coll., 2001)... L'étude des composantes du tempérament, de leurs relations avec les systèmes affectifs et motivationnels et les systèmes attentionnels en est encore à ses débuts (Rothbart et coll., 2001).

### **Fonctions mnésiques**

Une mémoire à court terme a été décrite plus haut comme « mémoire de travail ». La mémoire à court terme n'est pas une étape de transformation de l'information nécessaire au codage à long terme : la mémoire de travail peut être déficitaire sans déficit associé d'une mémoire sensorielle, ni de la mémoire à long terme. La mémoire de travail est un système à capacité limitée destiné à permettre d'autres opérations mentales sur un nombre limité de données. Cette fonction opère sur des informations mises en forme pour l'utilisation que lui fournissent les réseaux des cortex primaires, secondaires et associatifs postérieurs. Par exemple, dans le gyrus supramarginal gauche et le cortex prémoteur se situeraient des réseaux impliqués dans la mise en forme d'informations phonologiques pour l'utilisation par la mémoire de travail. D'autres régions préfrontales assureraient une mémoire de travail pour les objets. Dans les régions occipito-pariétales de l'hémisphère droit se situeraient des réseaux produisant une sorte de schéma de la situation visuelle pertinente tandis que dans la même région, mais à gauche se situeraient des réseaux contribuant à la mémoire immédiate visuo-verbale.

Il existe plusieurs systèmes de mémoire à long terme relativement indépendants les uns des autres. Les classifications de ces mémoires sont multiples. Aucune n'est vraiment satisfaisante. Mais toutes les données convergent pour mettre en évidence des dissociations cruciales. Les travaux menés sur l'animal et les études systématiques chez les humains cérébrolésés concordent. D'une part, les événements laissent plusieurs sortes de « traces ». Les traces qui sont transformées par le cortex pour fabriquer des catégories et des prototypes, des savoir-faire, qui constituent un « savoir » et servent d'outils d'évaluation pour les exemplaires qui se présentent ensuite. Les traces des apprentissages (langue...) sont assurées par des activités des réseaux corticaux (cortex spécialisés

et associatifs). D'autre part, la formation de ces prototypes n'efface pas la trace de l'événement spécifique qui comporte des informations spécifiques très variées et en particulier des informations sur la relation entre soi-même et les états mentaux (au moment de l'événement), entre le contexte et l'événement.

Les systèmes de mémoire ont été distingués sur la base des capacités mnésiques préservées et abolies à la suite de lésions cérébrales diversement localisées et à la suite d'études en imagerie cérébrale pratiquées chez des sujets sains au cours d'expériences de mémorisation, de reconnaissance et d'évocation très bien contrôlées. On distingue un système qui permet l'évocation ou la reconnaissance explicite d'événements ou d'épisodes de vie récents ou anciens. Ce système peut être gravement perturbé (amnésie antérograde et rétrograde partielle) sans que soit perturbée la capacité à apprendre implicitement de nouvelles habiletés sensorimotrices ou de nouvelles règles de grammaire ou de jeu (Tulving et coll., 1991) (voir la mémoire procédurale plus bas) ; et sans que soit perturbé le savoir sémantique ou technique que l'individu possède. Cette forme d'amnésie est associée à une lésion des structures limbiques dans le lobe temporal médian et du diencéphale. Une lésion plus antérieure dans le lobe temporal est associée à une amnésie rétrograde sévère sans amnésie antérograde. La mémoire explicite forme et consolide des souvenirs épisodiques. L'imagerie cérébrale fonctionnelle pratiquée chez le sujet sain a à la fois confirmé et précisé le rôle des structures temporales médianes (Fletcher et coll., 1997).

On distingue un autre système mnésique, préservé chez les amnésiques, le système de mémoire non déclarative ou implicite (qui comporte les habiletés sensorimotrices, et les habitudes automatisées qu'on nomme mémoire procédurale, les effets d'amorçage, le conditionnement). La mémoire procédurale est la mémoire des procédures automatisées ; on la connaît surtout dans ses formes motrices. Elle repose essentiellement sur un circuit cortico-sous-cortical différent de celui de la mémoire épisodique. On a observé l'existence de troubles de cette mémoire sans troubles de la mémoire explicite (Gabrieli et coll., 1995)

Le développement des différentes mémoires est encore assez mal connu. La mémoire procédurale se développerait dès la naissance. Une mémoire pré-épisodique se développe dès l'âge de 3 mois (Rovee-Collier, 1997 ; Pascalis et coll., 1998) et peut-être dès les premiers jours postnatals (Pascalis et de Schonen, 1995). Une forme de mémoire explicite et épisodique émergerait vers 14 mois (Barnat et coll., 1996). Lorsqu'un épisode semble oublié chez un nourrisson, le fait de fournir des indices contextuels (comme par exemple le tissu du berceau où a été présenté l'événement à mémoriser) permet de « réactiver » un souvenir. Il n'est pas impossible que l'importance du rôle du contexte dans la réactivation, en limitant les conditions favorables de remémoration, rende la reconnaissance ou le rappel des situations extrêmement peu probables chez le très jeune enfant. Lorsque les éléments contextuels sont

fournis, on observe des reconnaissances plusieurs mois après l'événement même pour un événement perçu vers l'âge de 6 mois (Butler et Rovee-Collier, 1989 ; Nelson et Ludemann, 1989). Dans la mesure où le processus de catégorisation et de prototypage serait à l'œuvre très précocement, la répétition d'un événement abolirait le souvenir précis de chacune de ses occurrences dans les tout premiers mois de vie (Nelson, 1995).

La dissociation entre mémoire « sémantique » et mémoire « épisodique » est confirmée par la mise en évidence de l'existence de troubles sévères de la mémoire explicite des épisodes avec préservation de la mémoire sémantique et de la mémoire procédurale et donc des capacités d'apprentissage scolaire, chez des enfants testés vers l'âge de 8 ans et dont l'atrophie bilatérale du système hippocampique remontait à un âge précoce (Mishkin et coll., 1998 ; Gadian et coll., 2000).

Enfin, on observe chez l'enfant comme chez l'adulte des troubles mnésiques spécifiques visuels sans troubles mnésiques verbaux et *vice versa* (Temple, 1997).

En résumé, on observe très précocement dans le développement des dissociations entre différentes sortes de mémoires qui recouvrent celles observées chez l'adulte. Il faut cependant remarquer que l'organisation des mémoires dépend aussi de l'organisation des cortex associatifs et de leurs relations avec les structures hippocampiques. Or on sait que chez l'enfant singe il existe des voies temporaires connectant les structures hippocampiques et les cortex visuels associatifs. Ceci suggère une organisation neuronale en partie différente de celle de l'adulte (Webster et coll., 1995). Par ailleurs, comme chez l'adulte, certains troubles de mémoire, même précoces ne handicapent pas sévèrement les capacités d'apprentissage et de développement du langage, de conduites sociales et d'autres fonctions mentales dites « intelligentes ».

Dans l'ensemble, les exemples donnés ci-dessus sur les fonctions cognitives chez l'adulte comme au cours de son développement montrent que ces fonctions ne correspondent à des entités que pour un niveau d'observation très grossier. Leur dissection par l'expérimentation ou par la pathologie les fait apparaître comme composées de mécanismes sous-tendus par des organisations neuronales distinctes. On ne connaît les caractéristiques des connexions, des neurones, des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs impliqués que pour quelques-unes de ces organisations. Une grande partie de ces mécanismes ne sont pas solidaires les uns des autres au cours de leur développement. Un facteur peut agir sur le développement d'un mécanisme et non sur un autre, de telle sorte que la cohérence qui résulte du développement normal peut être détruite localement si les horaires de maturation cérébrale ne sont pas respectés à un moment donné. Ces mécanismes n'ont pas nécessairement besoin les uns des autres pour se développer (comme le montrent les dissociations possibles entre déficits variés), mais, d'une part, leur collaboration est assurée par un plan d'ensemble de développement et, d'autre part, une

anomalie quelconque au niveau moléculaire ou cellulaire peut, selon le moment de son occurrence, perturber simultanément le développement de plusieurs de ces mécanismes avant ou au cours de leur mise en place. Les signes et symptômes pathologiques que l'on recueille au niveau des performances et des comportements sont le résultat d'un enchaînement d'événements en cascade. La compréhension de la « logique » de cet enchaînement repose sur les progrès à venir dans les études sur des relations entre compétences mentales et mécanismes neurobiologiques. Il serait dangereux de croire que la logique de l'enchaînement pourrait être décodée sans un effort méthodologique et technique continu.

### **Pathologies du développement mental d'origine non lésionnelle**

Lorsqu'on observe des comportements anormaux chez un enfant, dans l'état actuel de nos connaissances, la première difficulté consiste à déterminer dans la cascade de mécanismes de développement à quel moment de cette cascade se situe l'origine du dysfonctionnement. Lorsqu'il s'agit d'une anomalie génétique ou d'une atteinte survenant très précocement dans le développement fœtal, le modèle d'analyse des relations entre maturation cérébrale et développement cognitif dérivé de nos connaissances sur les effets des lésions cérébrales adultes devient inadéquat puisqu'il repose sur les effets d'une atteinte de l'état de fonctionnement adulte du cerveau. Pourtant, dans les travaux récents, les troubles du développement mental sont souvent implicitement décrits et interprétés par référence à ce modèle et c'est probablement dans l'état actuel la meilleure voie d'approche. Dans une certaine mesure ce modèle de référence indique effectivement (en l'absence de signes structuraux classiques) les régions corticales ou les réseaux de neurones dont le développement a été perturbé et suggère des pistes de recherche. Des tâches perceptives et cognitives peuvent révéler une anomalie de fonctionnement d'un réseau de neurones lorsqu'on peut montrer qu'un déficit à cette tâche, associé à une absence de déficit dans d'autres tâches, est un « marqueur » fiable d'une lésion localisée chez l'adulte humain ou non humain, ou d'une immaturité de telle région chez le singe enfant et lorsqu'on peut montrer par imagerie cérébrale fonctionnelle qu'au cours de la réalisation de cette tâche par un individu sain, les mêmes réseaux de neurones sont activés.

Les tâches marqueurs ne font pas partie des tests classiques destinés à évaluer grossièrement les déficits d'un individu. Une tâche marqueur pour pouvoir révéler un déficit dans un mécanisme le plus spécifique possible doit être suffisamment précise pour ne pas pouvoir être réalisée par plusieurs mécanismes différents. C'est l'une des raisons pour lesquelles une tâche marqueur spécifique est généralement utilisée par comparaison avec d'autres tâches marqueurs pour éliminer d'autres hypothèses de déficit. Les tâches marqueurs

jouent dans le domaine de la psychologie du développement, le rôle des examens biologiques. Mais elles sont plus lourdes à manipuler et n'ont pas encore atteint la fiabilité de bon nombre de ces examens.

### **Autisme infantile**

L'autisme est parmi les troubles mentaux de l'enfant, l'un des syndromes les plus récemment étudiés par une approche neurocognitive visant à identifier les anomalies du fonctionnement mental et de son développement postnatal, leurs corrélats cérébraux postnatals et leurs origines pré-natales. Plusieurs pistes différentes ont été explorées pour caractériser l'autisme par des anomalies cognitives en des termes qui soient reliables à ce que l'on sait des mécanismes neuronaux impliqués dans la cognition. Certaines de ces pistes se rejoignent à l'heure actuelle. Une anomalie du développement de certaines fonctions préfrontales est souvent invoquée, mais aussi de certaines fonctions des cortex temporaux. Les anomalies du cervelet ont conduit à proposer des fonctions cognitives pour le cervelet. Dans l'état actuel de nos connaissances, les relations entre le cervelet et des fonctions cognitives du type de celles qui sont mises en cause dans l'autisme sont encore peu documentées. De nombreuses études ont défini des déficits dans le secteur du développement des compétences sociales (Baron-Cohen et coll., 1985 ; Hobson, 1986, 1989, 1993 ; Kasari et coll., 1990 ; Rogers et Pennington, 1991 ; Baron-Cohen et coll., 1992 ; Frith et Happé, 1994 ; Happé, 1994). Parmi ces études, celles qui ont défini un déficit en théorie de l'esprit ont eu un impact important (Baron-Cohen et coll., 1985 ; Leslie, 1987 ; Frith et Happé, 1994 ; Happé, 1994 ; Hughes et coll., 1999).

#### ***Déficit dans le développement de la « théorie de l'esprit » ?***

Les personnes autistes présentent un déficit dans la représentation qu'elles se font de l'état mental et des croyances d'autrui ou un retard important dans le développement de cette compétence. Les toutes premières phases de ce développement se feraient normalement au cours de la première année (par exemple l'enfant, vers la fin de la première année, regarde dans la direction indiquée par un index pointé et non l'index lui-même). Les phases ultérieures se déroulent généralement vers l'âge de 2-3 ans. La représentation des états mentaux d'autrui (possible grâce à une « théorie » que l'enfant se ferait de la pensée d'autrui sur le modèle de la sienne propre) correspondrait à un « opérateur » (la « théorie de l'esprit ») dont le fonctionnement ne serait observable normalement que vers l'âge de 3 ans et ne pourrait pas être mise en évidence avant cet âge chez l'enfant normal (Baron-Cohen et coll., 1985, 1995 ; Frith et Happé, 1994 ; Happé, 1994). C'est la raison pour laquelle le diagnostic d'un déficit de cette compétence chez l'enfant autiste ne pourrait être fait que vers cet âge. Ce déficit dans un « module » central pourrait être à l'origine des traits caractéristiques définissant l'autisme.

Cependant, ce déficit en théorie de l'esprit n'est pas présent chez tous les enfants ou adolescents autistes, bien qu'il existe toujours un retard dans son apparition quand ce système de représentation apparaît. Par ailleurs, dans de nombreux cas, on observe un déficit dans les compétences sociales simples ne requérant pas de représentation de l'esprit d'autrui (Klin et coll., 1992). Ces constatations ont conduit à s'interroger sur l'existence de précurseurs de la théorie de l'esprit et à reposer la question cruciale de l'existence d'un développement continu par adjonction, modification des précurseurs et/ou restructuration. Le déficit ou le retard de développement en théorie de l'esprit pourrait n'être que le résultat de déficits plus élémentaires dans la sphère du développement des compétences sociales. L'hypothèse a été proposée que des compétences comme la lecture de la direction du regard d'autrui, l'attention conjointe, l'imitation sont des ingrédients qui seraient des prémisses ou des précurseurs de la théorie de l'esprit et dont les déficits pourraient ainsi fournir des signes précoces pour repérer l'autisme.

Enfin, la dernière difficulté rencontrée par la notion d'un déficit central de la théorie de l'esprit vient du fait qu'on n'observe pas de corrélation entre la présence de ce déficit et la présence d'automatismes de répétition. Des enfants autistes peuvent présenter des comportements répétitifs tout en ne présentant pas de déficit en théorie de l'esprit. Le fait que les enfants autistes de haut niveau ne présentent pas de déficit dans les tâches d'attribution de croyances ou d'états mentaux pourrait être dû à l'utilisation d'une procédure de solution différente de la normale (ce qui serait lié à l'apparition tardive de cette compétence chez l'autiste). Un argument en faveur de cette hypothèse vient d'une étude par TEP avec  $^{15}\text{H}_2\text{O}$  comme marqueur. Les activations corticales chez des personnes atteintes du syndrome d'Asperger pendant la réalisation de ces tâches ne sont pas localisées (aires 9 et 10 gauches) dans les mêmes régions que chez les personnes témoins (aire 8 gauche). De plus, chez les personnes Asperger, on observe beaucoup moins de différences que chez les sujets normaux selon que les tâches comportent ou non une interprétation de l'état mental d'autrui (voir pour revue Happé et Frith, 1996a).

L'examen de ce déficit dans d'autres troubles mentaux a révélé par ailleurs une absence de déficit chez des psychopathes adultes (Blair, 1996). Enfin, ce déficit n'est pas strictement spécifique de l'autisme. On trouve quelques anomalies de la théorie de l'esprit chez des enfants présentant des troubles des conduites (Happé et Frith, 1996b).

Même s'il ne peut être considéré comme le symptôme central autour duquel se construit l'autisme, le déficit en théorie de l'esprit reste une caractéristique du fonctionnement mental importante dont il vaut la peine de poursuivre l'étude. On trouve effectivement chez les enfants autistes une réduction anormale du flux sanguin dans les aires frontales (George et coll., 1992 ; Zilbovicius et coll., 1995). Or le cortex préfrontal médian est impliqué dans la capacité à se représenter et inférer les états mentaux d'autrui chez l'adulte sain (Happé, 2001). Des adultes porteurs de lésions bilatérales orbitofrontales ont

des performances très semblables à celles des personnes avec un syndrome d'Asperger (bonnes performances pour les tâches simples de théorie de l'esprit, mais échecs dans les items plus subtils tels que la détection des « faux pas »). En revanche, on ne trouve aucun déficit chez les porteurs de lésions préfrontales unilatérales dorsolatérales. Ces derniers ne présentent de déficit que lorsqu'il y a une charge importante de la mémoire de travail (Stone et coll., 1998).

Par ailleurs, dans la capacité à détecter l'état mental d'autrui d'après son expression faciale, il semble que la « simulation » neuronale (voir plus haut) par l'observateur soit un élément déterminant. Dans une étude par IRMf (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle), de jeunes adultes sains devaient évaluer dans une tâche les émotions d'une personne d'après une photographie de ses yeux et dans une autre tâche dire le sexe de la personne d'après le même type de photographies. Dans la première tâche, les sujets témoins présentent une activation du gyrus temporal supérieur et une activation de l'amygdale, alors que de jeunes adultes autistes ne présentent qu'une activation du gyrus temporal sans activation de l'amygdale (Baron-Cohen et coll., 1999 ; Davidson et coll., 1999 ; Davidson et Irwin, 1999 ; pour revue voir Davidson et Slagter, 2000). Les auteurs de ces recherches interprètent l'activation de l'amygdale dans une tâche de jugement d'expressions émotionnelles comme le signe d'une simulation de l'état émotionnel par l'observateur. Cette procédure par simulation (automatique) n'existerait pas chez l'autiste et rendrait difficile la compréhension des états mentaux d'autrui.

Les signes de dysfonctionnement des compétences sociales sont à mettre aussi en relation avec les anomalies temporales. On observe au repos une hypoperfusion bilatérale des régions temporales associatives auditives et multimodales chez des enfants autistes âgés de 5 à 13 ans (Zilbovicius et coll., 2000). Il semble exister chez l'enfant épileptique un lien entre un dysfonctionnement bitemporal précoce (hypométabolisme bitemporal) et l'apparition d'une régression autistique (Chugani et coll., 1996).

Une étude par IRMf sur des sujets Asperger et autistes dans une tâche de jugement des expressions émotionnelles faciales montre une activation de la jonction amygdalo-hippocampique droite et du gyrus fusiforme droit plus importante qu'à gauche comme chez les sujets témoins. Cependant, l'activation du gyrus fusiforme droit était plus importante chez les sujets témoins que chez les patients tandis que l'activation du gyrus temporal gauche, gyrus fusiforme gauche et lingual gauche était plus importante chez les patients que chez les sujets sains (Critchley et coll., 2000). L'hypoperfusion bitemporale de repos s'accompagne donc de *patterns* d'activation au cours d'une tâche cognitive très différents entre sujets sains et patients.

On remarquera que chez l'adulte un certain nombre de compétences socio-émotives (identification et compréhension des expressions émotionnelles faciales ou dans la voix, production des expressions faciales émotionnelles, capacité d'empathie) sont contrôlées plus par le cortex temporal droit que



gauche (voir par exemple le cas d'adultes présentant une démence fronto-temporale avec atrophie unilatérale, Perry et coll., 2001). Mais, chez l'enfant épileptique, il est possible que la préservation de l'un des hémisphères suffise pour assurer un développement à peu près normal.

### **Autisme infantile : un déficit dans le développement des fonctions exécutives ?**

Avec ou sans déficit dans la représentation des états mentaux d'autrui, on observe de nombreux troubles des fonctions exécutives chez les enfants autistes. Les comportements répétitifs, les persévérations et le manque de flexibilité observés chez ces enfants, ainsi que leur difficulté à se représenter l'état mental d'autrui sont mis en relation avec les troubles observés chez des patients porteurs de lésions préfrontales. Ces troubles autistiques pourraient dépendre d'un déficit dans les activités du cortex préfrontal (Prior et Hoffman, 1990 ; Ozonoff et coll., 1991 ; Ozonoff et Miller, 1996 ; Pennington et Ozonoff, 1996). Une anomalie du cortex mésolimbique de la partie mésiale des lobes frontaux a été suggérée par Damasio et Maurer dès 1978, sur la base de la ressemblance des déficits d'habiletés motrices, de langage et dans les activités dirigées observées chez les humains et chez les singes porteurs de lésion mésolimbique (Damasio et Maurer, 1978). Une hypoperfusion du cortex préfrontal a été observée entre 2 et 4 ans chez les enfants autistes suivie ensuite d'une normalisation. On observe en SPECT (*single-photon computed tomography*) une hypoperfusion frontale chez des autistes de 3-4 ans, mais non chez des autistes de 6-7 ans (Damasio et Maurer, 1978 ; Garreau et coll., 1994 ; Zilbovicius et coll., 1995). Chez l'enfant sain, l'hypoperfusion frontale normalement disparaît à l'âge de 1 an (Chugani et coll., 1991 ; Chiron et coll. 1992), donc deux ans plus tôt que chez l'enfant autiste. La disparition tardive de l'hypoperfusion frontale chez l'enfant autiste est un signe pathologique d'un phénomène qui pourrait ne pas constituer un simple retard. En effet, un décalage de maturation dans une région corticale donnée (ici le cortex frontal) peut conduire à des anomalies importantes dans l'organisation neuronale parce que les connexions avec d'autres réseaux corticaux ne peuvent se faire normalement. Ce n'est pas un retard global, mais une tout autre trajectoire de développement mental qui en résulte.

Selon le modèle des fonctions préfrontales de Wright et coll. (2000), on pourrait décrire les symptômes autistiques comme un trouble de la simulation. Une partie des recherches actuelles s'oriente vers l'analyse, chez la personne autiste, des fonctions préfrontales décrites plus haut sous le nom de « simulation » et de « vérification de la réalité » opérant sur les traitements réalisés par les cortex postérieurs (Knight et Grabowecy, 2000). Les conduites de persévération, la résistance au changement, comme l'existence de perturbations dans la gestion des représentations des intentions d'autrui sont attribuables à des dysfonctionnements dans le développement des réseaux impliqués dans les fonctions préfrontales. Par ailleurs, les jeunes enfants autistes présentent des anomalies dans ces régions connues comme des marqueurs du fonctionnement

de certaines régions préfrontales (Adrien et coll., 1993). On observe chez les personnes autistes des anomalies dans des tâches d'attention à des sons ou des stimuli visuels nouveaux ou à des tâches d'attention partagée visuo-auditive. Dans les potentiels évoqués cognitifs, une composante positive postérieure liée à l'attention spatiale serait soit normale, soit légèrement atténuée, alors que la composante négative lente (SNW) d'origine frontale serait très atténuée par rapport aux personnes normales (Novick et coll., 1980 ; Dawson et coll., 1986). Le caractère anormal de l'onde négative frontale ne s'accompagne pas nécessairement de performances déficitaires dans les tâches d'attention sélective qui la mettent en œuvre : le niveau de performance dépend de la tâche utilisée suggérant que certaines tâches peuvent être réalisées par des procédures précocement automatisées dans l'enfance, mais non utilisables dans des tâches plus complexes. Quoi qu'il en soit, l'anormalité des ondes lentes négatives d'origine frontale dans les tâches d'attention divisées et sélectives, visuelles et auditivo-visuelles, montre chez la personne autiste, même de haut niveau, l'existence d'une anomalie dans l'organisation du système attentionnel de sélection de l'information, de son inhibition ou de son activation (Ciesielski et coll., 1995). Par ailleurs, on observe des anomalies dans la possibilité de désengager l'attention visuelle une fois focalisée (Wainwright et Bryson, 1996) ce qui peut suggérer l'existence d'une anomalie des réseaux pariétaux impliqués dans l'attention visuo-spatiale et/ou de leur relation avec le cortex préfrontal.

Par ailleurs, Courchesne et son équipe attribuent certains déficits d'attention visuo-spatiale (grande lenteur des réactions d'orientation visuo-spatiale) normalement observés chez des sujets porteurs de lésions pariétales à un dysfonctionnement cérébelleux chez certains sujets autistes et non à un dysfonctionnement pariétal. Les résultats de l'équipe de Courchesne suggèrent en outre l'existence d'une certaine variabilité des troubles attentionnels chez les personnes autistes, en fonction de la variabilité de localisation d'anomalies corticales (Townsend et coll., 1996). Les anomalies cérébelleuses signalées par Courchesne et coll. (1992) ne sont pas incompatibles avec les dysfonctionnements exécutifs, dans la mesure où certaines régions du cervelet apparaissent comme des chefs d'orchestre participant à l'agencement temporel d'activités excitatrices et inhibitrices coordonnant des groupes de réseaux de neurones même dans le cas d'activités non motrices (Leaton et Supple, 1971 ; Reis et coll., 1973 ; Huang et Liu, 1991 ; Ivry, 1993). En résumé, un déficit de certaines fonctions exécutives pourrait être une caractéristique assez générale de l'autisme.

D'autres syndromes (l'ADHD ou *Attention deficit hyperactivity disorder*, la phénylcétonurie, le syndrome de Tourette, et un certain nombre de troubles des conduites) présentent un déficit des fonctions exécutives sans troubles autistiques (Pennington et Ozonoff, 1996). Cependant, des déficits chez les personnes autistes sont trouvés dans 96 % des tâches marqueurs de fonctions exécutives et un peu moins pour les tâches marqueurs de la théorie de l'esprit

(Ozonoff et coll., 1991). Le déficit des fonctions exécutives semble donc plus caractéristique des personnes autistes que le déficit en théorie de l'esprit. En fait, il existe un lien entre les déficits liés au cortex préfrontal et les déficits dans la théorie de l'esprit. Les adultes porteurs d'une lésion bilatérale orbitofrontale (mais non ceux porteurs d'une lésion dorsolatérale unilatérale) échouent aux items complexes du test de théorie de l'esprit. Comme les sujets Asperger, ils réussissent les premiers items seulement (Stone et coll., 1998). Une étude comparant des enfants autistes à des enfants ADHD, des enfants dyslexiques, des enfants présentant des troubles développementaux complexes multiples et des enfants sains dans une tâche attentionnelle simple ont montré des différences entre ces groupes dans l'onde P3 (ou P300) sous 4 électrodes et dans l'onde frontale Nc (Kemner et coll., 1999). En particulier, les enfants autistes diffèrent des enfants porteurs de troubles complexes multiples du développement. L'onde P3 (ou P300) est une onde qui apparaît en réponse à un événement peu fréquent ou bien en réponse à l'occurrence d'un événement désigné comme cible d'une tâche de surveillance. Dans le cas d'un événement rare, l'amplitude de l'onde P3 augmente dans la région frontale médiane du scalp au début de la zone temporelle de l'onde P3. Cette onde en réponse à l'événement nouveau est appelée P3a. La composante plus tardive est appelée P3b. Il semble qu'il existe des différences topographiques en fonction de la modalité sensorielle de l'événement nouveau (visuel ou auditif).

Il faut noter que la nature et la variété des fonctions du cortex préfrontal n'ont commencé à être comprises que récemment. Les différences entre les dysfonctionnements caractéristiques de divers syndromes sont encore mal connues.

#### ***Autisme et trouble central de la « cohésion »***

D'autres types de troubles sont observés dans le fonctionnement mental des personnes autistes. Les enfants atteints d'autisme présentent un déficit dans le développement des mécanismes de production de « cohésion » (Frith et Happé, 1994). Il s'agit de l'ensemble des mécanismes qui permettent de lier, d'agglutiner et de mettre en cohésion ensemble des éléments d'une situation, d'une configuration, d'une phrase... pour en faire un tout. Il s'agit ici de fonctions de cohésion de bas niveau qui font partie des capacités de perception normale. Dans le domaine visuel, les autistes montrent une capacité remarquable à dissocier une configuration en sous-éléments (traitement local), mais un déficit net à percevoir la configuration elle-même constituée par ces éléments, alors que les sujets sains ont des difficultés à percevoir les éléments de la configuration du fait de la prégnance de la configuration globale. Les personnes autistes sont moins sensibles aux illusions optico-géométriques qui résultent d'effets perceptifs des éléments les uns sur les autres. De même, contrairement aux enfants normaux et aux déficients mentaux sans autisme, les personnes autistes sont peu sensibles au contexte, mémorisent aussi bien des phrases signifiantes que des séquences de mots (Tager-Flusberg, 1991). Il faut noter cependant que les enfants autistes ne

présentent pas de déficit du traitement global dans toutes les tâches (Mottron et coll., 1999). Le privilège du traitement local dans l'autisme pourrait être interprété comme un signe de dysfonctionnement fronto-striatal de l'hémisphère droit (Rinehart et coll., 2000).

La capacité remarquable des personnes autistes à analyser des configurations en éléments a été considérée parfois comme un don exceptionnel. Il se pourrait que ce don soit le résultat direct de l'absence du mécanisme antagoniste de traitement configural (Shah et Frith, 1993). On observe cependant un niveau très élevé de performances dans l'analyse locale dans la musique sans déficit du traitement global. L'hyperdéveloppement du traitement local ne serait pas nécessairement lié, au moins dans le domaine auditif, à l'absence d'un mécanisme antagoniste (Mottron et coll., 2000). Quoi qu'il en soit, ce don, avec ou sans déficit corollaire, s'est révélé être un trait partagé par plusieurs membres de la famille des personnes autistes étudiées (Smalley et Asarnow 1990 ; Landa et coll., 1991).

Le privilège du traitement local sur le traitement global ou configural ou l'absence anormale de privilège du traitement global et configural, observés chez les autistes, pourraient permettre de remonter à une anomalie dans l'architecture neuronale corticale. En effet, à tous les niveaux d'intégration corticale, l'architecture des connexions neuronales associe entre eux les *patterns* d'activité neuronale représentant des éléments. Le déficit en cohésion décrit chez les autistes correspondrait à un déficit dans cette architecture à un ou plusieurs niveaux d'intégration. Mais il est aussi possible que le trouble de la cohésion provienne de dysfonctionnements des fonctions attentionnelles préfrontales pendant une période donnée du développement, des routines perceptives de cohésion pourraient ne pas s'établir normalement. Cependant, les troubles qui viennent d'être décrits pourraient également être la conséquence de troubles du développement visuo-perceptif décrits ci-dessous.

#### ***Autisme et troubles du développement perceptif***

Contrairement à ce qui a été soutenu assez longtemps, il existe des troubles sensori-perceptifs chez l'enfant autiste (Rapin et Katzman ; 1998). Plusieurs études ont montré l'existence d'anomalies dans les mécanismes de traitement des *inputs* sensoriels (Ornitz et coll., 1985). L'enregistrement de potentiels évoqués cognitifs a permis de détecter au niveau du cortex frontal des anomalies dans le couplage simultané de deux stimulations sensorielles (Martineau et coll., 1980).

Or une perturbation dans l'*input* sensoriel ou dans l'intégration à un niveau plus ou moins élaboré des *inputs* sensoriels peut avoir comme conséquence, au cours du développement pré- et postnatal, des anomalies importantes dans l'utilisation de ces signaux par des systèmes neuronaux chargés de représenter le monde en un système cohérent et signifiant.

408 Une piste consiste à identifier des déficits dans des mécanismes de bas niveau qui sont impliqués dans des fonctions plus intégrées. L'identification de ces

déficits susceptibles d'engendrer des dysfonctionnements plus complexes permettrait en tout cas plus facilement de remonter à des anomalies neurobiologiques du développement cérébral. Les premières études sur les capacités perceptives de bas niveau des enfants autistes ont été menées à une époque où on ignorait tout du fonctionnement normal des capacités perceptives et ces études n'ont rien révélé de particulier. En revanche, depuis les années soixante-dix, la connaissance des mécanismes perceptifs a progressé. Par exemple, on connaît mieux l'anatomie fonctionnelle de la vision du mouvement rapide et des couleurs, de la vision des formes et du mouvement lent, de la vision de l'organisation spatiale, ou des traitements locaux, globaux, configuratifs. De plus, dans la dynamique de ces traitements, on a décrit des connexions *feedforward* et des connexions en *feedback* entre voies parallèles d'une part et des systèmes conscients et non conscients d'autre part. La rapidité de fonctionnement des connexions *feedforward* ne serait pas le support des processus conscients dans la vision. Tandis que les connexions en *feedback* permettant une propagation récurrente du signal pourraient être nécessaires pour que les traits d'un objet soient regroupés temporellement et qu'on en devienne conscient.

La plus grande fréquence de clignement aussi bien lors de la fixation d'un objet qu'en l'absence d'objet chez les enfants autistes (Kemner et coll., 1998a), la plus grande fréquence de saccades oculaires au cours de tâches simples d'attention à des stimuli visuels aussi bien que somesthésiques ou auditifs (Kemner et coll., 1998a) traduisent une anomalie du contrôle du regard, anomalie qui pourrait mettre en cause le fonctionnement du colliculus supérieur. Ces déficits et la lenteur des réactions d'orientation visuo-spatiale montrée par Townsend et coll. (1996) peuvent être considérés comme des perturbations des fonctions exécutives. Mais à côté de ces anomalies de contrôle exécutif et attentionnel, il existe un déficit dans les mécanismes visuels de bas niveau intervenant à la fois dans la vision du mouvement (Gepner et coll., 1995 ; Spencer et coll., 2000 ; Milne, Swettenham et coll., 2002) et des configurations (Mottron et Belleville, 1998 ; voir ci-dessus le déficit en fonction de cohésion), et susceptibles de perturber l'organisation des interactions, d'induire des représentations précoces et des segmentations erronées des événements. Ce type de déficits suggère une anomalie de développement des voies magnocellulaires. Une anomalie de développement et un dysfonctionnement (et non une absence) dans certaines voies visuelles entraîneraient des conséquences graves dans l'organisation du monde chez des enfants par ailleurs non aveugles. Cette anomalie d'organisation des substrats neuronaux visuels pourrait expliquer les mauvaises capacités des enfants autistes dans le traitement des visages (Gepner et coll., 1996) ou des expressions faciales émotionnelles alors qu'ils n'ont aucun déficit dans le traitement des voix (Boucher et coll., 2000). Enfin, Mottron et Belleville (1993) ont décrit un cas de syndrome d'Asperger remarquablement doué pour le dessin, mais présentant un déficit clair dans la perception des relations entre formes globales et locales d'une image.

Le traitement des objets n'est pas assuré par les mêmes procédures de traitement que les visages chez les individus sains. Le traitement d'indices locaux domine dans le traitement des objets. La préservation du traitement perceptif des objets chez les personnes autistes est confirmée par l'existence des effets de « *priming* » (facilitation) sémantique entre images d'objets et noms d'objets plus forts qu'entre noms d'objets et nom d'images ce qui montre que l'accès sémantique est plus efficace chez la personne autiste par l'intermédiaire des représentations d'origine visuelle que par les noms d'objets (Kamio et Toichi, 2000). On ne connaît pas d'anomalies de reconnaissance des objets chez l'enfant autiste. Cependant, quelques cas d'association d'une agnosie visuelle et d'un syndrome autiste ont été décrits chez des enfants porteurs d'une lésion postérieure droite dans un cas et bilatérale dans l'autre (Motttron et coll., 1997 ; Jambaqué et coll., 1998).

L'anomalie de développement dans un traitement visuel de bas niveau est prise ici comme un signe de développement précoce anormal du cerveau d'une part, comme potentiellement susceptible de conduire à des intégrations aberrantes de signaux et d'interférer avec des apprentissages d'autre part. Les troubles qui s'ensuivent peuvent être plus graves ou complexes que ceux liés à une pure privation de tout un secteur sensoriel.

L'existence d'hypoperfusion du cortex temporal et du cortex occipito-temporal (étude menée par SPECT) mentionnée ci-dessus chez des enfants autistes est un argument allant dans le même sens (George et coll., 1992 ; Gillberg et coll., 1993). Il en va de même de l'étude par TEP avec de l' $^{15}\text{H}_2\text{O}$  comme marqueur qui montre une hypoperfusion bilatérale des régions temporales associatives auditives et multimodales chez des enfants autistes âgés de 5 à 13 ans (Zilbovicius et coll., 2000). Des anomalies des potentiels évoqués cognitifs dans les régions temporo-occipitales ont également été décrites (Verbaten et coll., 1991 ; Martineau et coll., 1992). Au cours d'une activité impliquant le décompte de certains stimuli auditifs parmi d'autres, on observe que malgré l'amplitude plus faible de P3 chez les enfants autistes, l'amplitude de cette onde est particulièrement importante en occipital dans la condition active par opposition à la condition passive (sans décompte des stimuli). Ces deux particularités ne se retrouvent pas chez les enfants ADHD, ni chez les dyslexiques. Ceci suggère le recrutement de réseaux occipitaux dans une tâche d'attention auditive (Kemner et coll., 1995). Or une étude réalisée sur des aveugles précoces a observé une onde N2b à des stimuli auditifs provenant d'une région plus postérieure chez les aveugles que chez les voyants comme si l'absence précoce de stimulations visuelles amenait le cortex pariétal ou occipito-pariétal à être impliqué dans le traitement auditif (Kujala et coll., 1992). Les effets auditifs sur la région occipitale chez les autistes pourraient être interprétés comme le signe d'une stimulation occipitale insuffisante par les stimuli visuels.

Enfin, un sous-ensemble de cas de sclérose tubéreuse de Bourneville présentant des signes d'autisme (la comorbidité avec l'autisme est reconnue) présente aussi des tubers temporaux (Bolton et Griffiths, 1997 ; pour revue voir Mottron et Belleville, 1998).

Le déficit dans le traitement des visages mentionné plus haut (Gepner et coll., 1996) est cohérent avec la notion d'un déficit du traitement configural. Le traitement configural des visages est un calcul opéré par des réseaux du cortex temporal ventral droit sur des signaux visuels de hautes et basses fréquences spatiales provenant des cortex visuels. Lors d'une épreuve de discrimination entre visages et entre objets, on observe chez des personnes autistes de haut niveau et des personnes atteintes de syndromes d'Asperger, que la région du gyrus fusiforme droit normalement activée dans le traitement des visages l'est très peu chez l'autiste, alors que le gyrus temporal inférieur l'est beaucoup plus comme il l'est normalement pour les objets. Le traitement des objets ne présente pas de corrélats corticaux anormaux chez ces personnes autistes (Schultz et coll., 2000). Le déficit dans le traitement configural des visages comme dans le traitement configural de formes géométriques est cohérent avec le déficit dans le traitement du mouvement visuel et suggère une anomalie de développement des réseaux impliqués dans le traitement de ces signaux.

Ces déficits perceptifs n'abolissent pas les autres capacités visuo-perceptives qui ne reposent pas sur ces traitements spécifiques.

Dans la mesure où les déficits visuels peuvent priver le cerveau d'interactions avec l'environnement nécessaires à certaines organisations neuronales et à certains apprentissages, on s'est demandé dans quelle mesure des enfants aveugles de naissance, sans pathologie cérébrale identifiable, développent des caractéristiques autistiques. Les résultats de plusieurs études montrent l'existence de traits autistiques (DSM-III) chez une partie des enfants aveugles de naissance. Les échantillons sont en général petits. Mais les résultats montrent aussi que les relations entre la privation d'expérience visuelle et la présence de traits autistiques ne sont pas simples (Brown et coll., 1997). Un certain nombre d'enfants aveugles trouvent des voies autres que visuelles pour développer des formes spécifiques de communication interpersonnelle et de co-orientation psychologique avec les autres qui constitueraient la base nécessaire pour le développement de la compréhension des états mentaux des autres, pour développer du jeu symbolique et pour utiliser du langage contexte-sensitif, bien que ces coréférences se présentent souvent dans le monde visuel. Il s'ensuit que, pour qu'un enfant aveugle présente des conduites autistes, il faut qu'existe un handicap supplémentaire soit dans son milieu, soit dans son développement mental.

En ce sens, il n'y a pas d'opposition entre l'idée que l'autisme comporte des troubles de la « cohésion », des troubles perceptifs de bas niveau, ou des troubles des activités préfrontales. La perception de la « cohésion » d'un ensemble d'éléments suppose qu'un mécanisme inhibe l'effet des éléments au profit de l'ensemble et maintienne cette barrière pendant une durée donnée.

Une partie de ces mécanismes est assurée au niveau des cortex postérieurs, mais la coordination avec les fonctions attentionnelles préfrontales intervient aussi au moins dans la réalisation de tâches sur commande.

Les modèles animaux ont permis de reproduire certains traits autistes par une lésion cérébrale précoce (Eslinger et Damasio, 1985 ; DeLong, 1992 ; Kling et Brothers, 1992 ; Bachevalier et Merjanian, 1994), ou par une modification du fonctionnement cérébral (en modifiant le système dopaminergique par exemple, Ridley et Baker, 1983 ; ou en bloquant les récepteurs opiacés, Panksepp et Herman 1980). Ce type de démarche a conduit à observer une réduction notable d'un certain nombre de signes sociaux et attentionnels chez certains types d'autistes lors du blocage des récepteurs opiacés (pour revue voir Chabane et coll., 1998).

Notons que les anomalies de fonctionnement cortical peuvent résulter d'anomalies dont l'origine est sous-corticale. Les relations sous-cortico-corticales jouent un rôle crucial dans le développement cortical et son organisation. Les anomalies de haut niveau de fonctionnement peuvent très bien être la conséquence d'une anomalie de développement sous-cortical qui n'affecterait pas le fonctionnement sous-cortical, mais essentiellement le développement de certains aspects du cortex.

### **Cortex préfrontal et troubles obsessionnels compulsifs**

Les conduites compulsives font *a priori* penser à un déficit d'inhibition d'origine préfrontale. Chez l'adulte on a effectivement observé une implication des ganglions de la base et du cortex ventral préfrontal (Luxenberg et coll., 1988), un métabolisme anormal du glucose des régions orbitofrontales (Swedo et coll., 1989).

On ne trouve pas de déficit dans des tâches considérées comme de bons marqueurs des activités préfrontales chez des enfants récemment diagnostiqués comme TOC et qui n'ont encore jamais été traités par psychotropes (Beers et coll., 1999), quand ces tâches ne permettent pas d'analyser la séquence temporelle fine des activités d'attention sélective. En revanche, dans une tâche d'attention à des sons soit sélective, soit flottante, où l'on enregistre les potentiels évoqués afin de repérer temporellement à l'échelle de la milliseconde le traitement du signal et localiser ces repères, Oades et coll. (1996) ont observé des anomalies des activités corticales préfrontales et postérieures de jeunes adultes atteints de TOC (non traités par psychotropes). Les ondes P1 et N2P3, qui ont normalement des latences différentes, en fonction des sites de recueil et qui sont liées à des processus attentionnels (Kropotov et coll., 1995), présentent anormalement peu de différences de latence en fonction des régions alors que leur amplitude au pic est normale à tous les sites chez ces patients. Cette anomalie de la séquence d'activation préfrontale et postérieure traduit une anomalie de l'activité préfrontale dans la



phase de sélectivité de l'attention sans anomalie du niveau d'activation. On n'observe pas les mêmes anomalies chez les jeunes schizophrènes.

### Cortex préfrontal et schizophrénie de l'enfant et de l'adolescent

Les travaux récents sur les patients schizophrènes montrent l'existence de troubles du filtrage et de l'inhibition de l'information ainsi que des troubles de l'activation opérée par le cortex préfrontal sur les traitements effectués par les zones postérieures. Ces troubles du filtrage ont des conséquences sur la gestion de l'attention et de la mémoire, c'est-à-dire sur des interactions significatives entre l'individu et son environnement physique et socio-affectif. Le dysfonctionnement attentionnel qui rend compte des symptômes négatifs n'est pas le seul résultat du dysfonctionnement préfrontal. Plusieurs études suggèrent que les symptômes positifs de la schizophrénie tels que le « contrôle par autrui » ou les hallucinations relèvent aussi d'un dysfonctionnement des fonctions exécutives (Early et coll., 1989 ; Frith, 1992 ; Laruelle 1993 ; DiGirolamo et Posner, 1996) associé à des dysfonctionnements du cortex préfrontal dorsolatéral chez les personnes dont le premier épisode a eu lieu à l'âge adulte comme chez celles dont le premier épisode a eu lieu dans l'enfance (Weinberger et coll., 1986 ; Weinberger et coll., 1992 ; Jacobsen et coll., 1997 ; voir aussi les anomalies structurales révélées en *postmortem*, Akbarian et coll., 1996a et b ; Litman et coll., 1997).

Plusieurs études ont essayé d'identifier les composantes des mécanismes attentionnels qui sont anormaux chez les schizophrènes. Les tests classiques globaux destinés à évaluer les troubles d'origine frontale (*Wisconsin card sort*, *trail making*, *fluence verbale*, champ attentionnel pour les chiffres) montrent une différence nette entre les groupes de patients et les sujets sains, mais peu de différences entre les scores des patients unipolaires non psychotiques avec une dépression majeure et ceux des patients schizophrènes (Franke et coll., 1993) ou entre patients porteurs de lésion préfrontale et individus sains.

Deux marqueurs d'un dysfonctionnement préfrontal dans les mécanismes de l'attention visuelle ou auditive ont été particulièrement étudiés comme caractéristiques des schizophrènes.

Il s'agit du PPI (*prepulse inhibition*) : Lorsque deux stimuli brefs sont présentés successivement avec une centaine de millisecondes d'écart (par exemple, 100 ms), le second est perçu comme plus faible et l'amplitude de l'onde P50 recueillie en potentiels évoqués qui lui est associée est plus faible que lorsque l'intervalle temporel est plus grand (par exemple, 500 ms). Autrement dit, le traitement d'un stimulus est modulé (dans le sens d'une atténuation) par le traitement de celui qui le précède de près. Ce mécanisme de filtrage automatique de l'entrée de nouveaux signaux (d'inhibition automatique) est normal, mais n'apparaît pas chez les personnes porteuses d'une lésion préfrontale dorsolatérale. Dans le cas de stimuli auditifs et si la lésion est unilatérale,

l'inhibition du second stimulus ne se produit que dans le cas d'une présentation des sons à l'oreille ipsilatérale à la lésion (vers l'hémisphère intact) (Swick et Knight, 1998). Un déficit dans ce phénomène de filtrage sensoriel a des répercussions sur d'autres mécanismes de l'attention. En raison de la suspicion de déficit des fonctions contrôlées par le cortex préfrontal, le phénomène a été étudié dans plusieurs sortes de troubles mentaux avec l'espoir de fournir une épreuve simple de diagnostic différentiel. Les résultats montrent que l'inhibition n'apparaît pas ou est plus faible chez les personnes schizophrènes (Freedman et coll., 1983 ; Schall et coll., 1996). La présence de ce déficit a également été observée chez les parents non psychotiques de personnes schizophrènes. On a proposé d'isoler un gène probablement lié à ce trait comportemental localisé sur le chromosome 15q13-14 qui contrôle l'expression du récepteur nicotinique alpha 7 (Freedman et coll., 1997). Le déficit en inhibition manifesté par l'onde P50 s'observe chez les enfants dont la schizophrénie a eu un début précoce (Ross, et coll., 1999).

Cependant, s'il s'agissait d'une anomalie générale des premiers traitements perceptifs et en particulier des mécanismes d'inhibition dans les premières étapes corticales du traitement des signaux, on devrait observer chez les schizophrènes une absence de « cécité à la répétition ». Ce phénomène, classiquement observé chez les sujets normaux, consiste en une cécité temporaire, lorsqu'un individu doit détecter la répétition d'un mot dans une série de mots présentés visuellement moins de 150 ms chacun. La deuxième occurrence d'un mot n'est pas perçue, même lorsque la deuxième occurrence est séparée de la première par la présentation d'un ou deux autres mots. On a proposé que l'avantage de cette cécité est d'éviter la confusion entre la persistance d'un stimulus et sa réapparition. Or ce phénomène est observé également chez les schizophrènes ce qui exclut l'idée d'une perturbation très générale des premiers traitements perceptifs chez ces patients (Kammer et coll., 1998).

Le second marqueur qui a fait l'objet de plusieurs études concerne la poursuite oculaire qui présente des caractères anormaux chez le schizophrène (Mather, 1985 ; Clementz et coll., 1990 ; Abel et coll., 1991 ; Hommer et coll., 1991 ; Iacono et coll., 1992 ; Sweeney et coll., 1994 ; Friedman et coll., 1995). Plusieurs travaux révèlent chez les personnes schizophrènes un gain inférieur à la normale lors de la poursuite lente (gain : rapport entre la vitesse de l'œil et la vitesse de déplacement de la cible), une anomalie de la taille des saccades oculaires vers une cible périphérique se traduisant par une hypométrie avec des saccades de rattrapage petites pour des cibles situées au-delà de 40 degrés d'excentricité. Ces anomalies métriques qui n'apparaissent que lors de saccades réflexes sont présentes dès le premier épisode schizophrénique avant toute médication et peuvent s'atténuer avec les médications (Jacobsen et coll., 1996 ; Hutton et coll., 1998). On a observé ces anomalies dans des échantillons d'enfants de 12 ans au début de l'apparition de la schizophrénie, alors

qu'on ne les observe pas chez des enfants ADHD, ni chez les sujets sains contrôles (Jacobsen et coll., 1996).

L'importance des anomalies de poursuite oculaire lente (calculée sur des enregistrements oculographiques) chez des patients schizophrènes au début de l'apparition de la maladie, puis 9 et 18 mois plus tard, corrèle positivement et fortement avec les difficultés de fonctionnement dans la vie de tous les jours chez ces patients. Cette corrélation ne se trouve pas dans des échantillons de patients atteints de troubles de type schizophrénique ou de troubles affectifs. Il est possible que les patients schizophrènes qui ont une poursuite oculaire lente dégradée soient aussi ceux qui sont atteints de façon plus sévère et ont plus de difficultés dans la vie de tous les jours (Katsanis et coll., 1996).

Cependant, on trouve également un certain nombre de ces anomalies chez les personnes dépressives. L'un des traits anormaux de la poursuite oculaire chez les personnes schizophrènes, et qui distingue ce groupe de malades des groupes dépressifs unipolaires et bipolaires, concernerait la fréquence des saccades oculaires anticipatrices de la position de la cible lors d'une tâche de poursuite visuelle. Le fait que ces saccades anticipatrices diminuent lorsqu'on facilite l'attention à la cible suggère que ces saccades sont liées à des difficultés d'attention visuelle soutenue (Sweeney et coll., 1994). L'intrusion de ces saccades peut être interprétée comme un dysfonctionnement du cortex préfrontal dans sa gestion d'une représentation mentale du parcours de la cible. Cette représentation mentale comporte comme information la position ultérieure de la cible ; elle prendrait le dessus par rapport à l'information sensorielle sur la position de la cible et les réponses fournies seraient conformes à la représentation mentale plus qu'à la réalité immédiate (Hommel et coll., 1991). Les saccades anticipatrices pourraient résulter de l'échec de l'inhibition, échec observé dans d'autres tâches telle l'inhibition dans la suppression volontaire d'une saccade vers des stimuli visuels imprévisibles ou dans la réalisation d'une saccade dans la direction opposée à la cible (antisaccade) (Fukushima et coll., 1990 ; Clementz et coll., 1994). Ce type d'anomalie pourrait être attribué à un dysfonctionnement des circuits fronto-striataux (Guitton et coll., 1985 ; Funahashi et coll., 1993 ; Sweeney et coll., 1996).

Le caractère anormal de la poursuite oculaire et le caractère hypométrique des saccades oculaires vers une cible excentrée sont retrouvés dans des groupes d'adolescents enfants de parents schizophrènes (Clements et Sweeney, 1990 ; Abel et coll., 1992 ; Levy et coll., 1994 ; Schreiber et coll., 1997). De plus, la fréquence plus importante que chez les individus sains de saccades anticipatrices dans la poursuite oculaire d'une cible avec diminution de cette fréquence dans des conditions facilitatrices de l'attention sur la cible est observée chez les descendants de schizophrènes et non chez ceux de dépressifs unipolaires et bipolaires (Rosenberg et coll., 1997). Cependant, l'anomalie du gain de la poursuite oculaire n'est pas retrouvée dans un échantillon de parents non psychotiques de schizophrènes, alors que d'autres anomalies de la poursuite sont présentes ; par ailleurs, les déficits en poursuite oculaire ne corrèlent pas

dans cet échantillon avec les symptômes de type schizophrène (DSM-III-R) (voir plus haut), ni avec les scores au test classique de CPT (*Continuous performance test*). Ces résultats pourraient suggérer que les déficits en poursuite visuelle et les déficits « attentionnels » constituent deux composantes séparées d'un même phénotype (Keefe et coll., 1997). Il est cependant aussi possible que le test de poursuite visuelle ne soit pas capable d'imposer la mise en jeu des mêmes mécanismes chez tous les individus et que le test CPT soit encore moins spécifique pour la mise en œuvre des mécanismes attentionnels.

Un autre caractère anormal des conduites attentionnelles chez les patients schizophrènes consiste en une asymétrie de l'orientation implicite de l'attention (*covert attention*, Posner et Petersen, 1990). On observe un ralentissement anormal des réponses aux stimuli visuels survenant dans le champ visuel droit (hémisphère gauche) seulement lorsque l'information préalable, délivrée 150 ms avant la cible, sur la localisation de la cible est fautive ou non-informative. Ce déficit apparaît chez des schizophrènes non traités, ou traités depuis deux ou trois semaines par neuroleptiques et présentant une forte réduction des symptômes positifs. Il n'apparaît pas chez des patients psychotiques non traités avec un autre diagnostic que la schizophrénie, ni chez les patients schizophrènes chroniquement traités (pour revue voir Maruff et coll., 1995). Il reste un doute sur le fait que le déficit concerne toujours l'hémisphère gauche (Maruff et coll., 1995). Ceci signifierait que l'attention spatiale implicite serait normale dans un champ visuel (le gauche le plus souvent) et non dans l'autre champ visuel (le champ visuel droit en général). Ce type de déficit dans l'attention spatiale implicite est bien connu comme correspondant à une lésion pariétale unilatérale. Cependant, on sait aussi que le cortex cingulaire est impliqué dans ce type de tâche ainsi que dans l'attention sélective au langage. Or le cortex cingulaire a des relations importantes avec le cortex préfrontal et le cortex pariétal. Maruff et coll. (1995) suggèrent que les réseaux de neurones impliqués dans le déficit attentionnel dans leurs autres troubles chez les schizophrènes appartiennent au cortex cingulaire antérieur gauche.

Cependant, dans des tâches classiques d'attention visuelle soutenue explicite avec saccade oculaire vers une cible apparaissant à droite ou à gauche de la fixation visuelle, on a observé une asymétrie dans la latence des saccades oculaires en réponse aux stimuli apparaissant dans le champ visuel gauche (et non droit) quand le point de fixation central ne disparaît qu'après la disparition du stimulus latéral (chez le sujet normal les latences sont plus courtes vers une cible dans le champ visuel gauche que droite) (Evans et Schwartz, 1997). Cette asymétrie observée chez un échantillon de schizophrènes suggère un déficit dans les projections du cortex préfrontal visuel sur le colliculus droit.

Ces données sur les troubles de l'attention visuelle et auditive chez les schizophrènes montrent que les troubles concernent deux ensembles de mécanismes et de réseaux de neurones : les réseaux du cortex cingulaire antérieur gauche (impliqués dans l'attention spatiale implicite orientée vers le champ

visuel droit) et les réseaux fronto-striataux et fronto-tectaux (impliqués dans la gestion des mouvements oculaires au cours des tâches d'attention visuelle).

L'enregistrement de potentiels évoqués pendant l'effectuation d'une tâche simple, où le sujet doit signaler l'occurrence d'un son donné parmi d'autres de deux sortes, permet de situer temporellement les anomalies de traitement attentionnel du signal dans l'ensemble des traitements corticaux qui se déroulent sur quelques centaines de millisecondes et d'en repérer la localisation corticale. Des différences apparaissent non seulement entre schizophrènes et personnes atteintes de troubles obsessionnels compulsifs, mais aussi entre schizophrènes avec et sans hallucinations. L'étude montre que certaines anomalies sont latéralisées et que la latéralisation n'est pas la même selon l'onde considérée. Par ailleurs, les asymétries diffèrent entre schizophrènes avec et sans hallucinations. Les résultats suggèrent que les traitements des signaux en région temporo-pariétale sont plus perturbés dans l'hémisphère droit chez les schizophrènes sans hallucinations et dans l'hémisphère gauche chez les patients avec hallucinations (Oades et coll., 1996). Ceci reflète une différence entre les deux groupes de patients dans le fonctionnement des réseaux liant les activités frontales et temporales dans le traitement des traits de l'environnement importants et non importants.

D'autres aspects des troubles schizophrènes ont été plus étudiés chez les adultes, en particulier la question du contrôle par autrui qui a été attribuée à un déficit dans la représentation anticipée des actions propres. On a montré par exemple que les patients schizophrènes ont plus de difficultés à corriger des erreurs de mouvements en l'absence de *feedback* visuel que les sujets témoins. Mais il pourrait s'agir en fait d'un dysfonctionnement des systèmes neuronaux impliqués dans l'attribution des actions à soi-même. Lorsque ce type de patients sont amenés à faire un geste de la main qu'ils ne peuvent contrôler visuellement que sur un écran vidéo et que, par un artifice technique, on modifie *on line* l'image de ce mouvement, les patients schizophrènes ne perçoivent pas fréquemment la substitution et pensent avoir vu sur l'écran leur propre mouvement ; certains types de modifications sont particulièrement omis par les patients qui présentent par ailleurs des symptômes d'influence par autrui (Franck et coll., 2001). Les illusions d'influence pourraient ainsi être liées à une anomalie des réseaux de neurones intervenant dans l'attribution des actions à soi-même. Cependant, ce système d'attribution reste difficile à cerner (Fournier et coll., 2001).

Les mécanismes d'apparition et d'évolution de la maladie ont été très peu étudiés. Une hypothèse récente propose un scénario qui part d'anomalies corticales frontales et fronto-temporales, qui engendreraient par un mécanisme en boule de neige des représentations corticales aberrantes par l'intermédiaire d'un fonctionnement anormal de la neuroplasticité (Hemmingsen et coll., 1999).

### Déficit attentionnel et hyperactivité

Associé ou non à l'hyperactivité, les mécanismes en jeu dans le déficit attentionnel chez l'enfant (et chez l'adulte) sont particulièrement difficiles à étudier. Les mécanismes attentionnels reposent sur des coordinations entre cortex préfrontaux et cortex postérieurs extrêmement rapides et précises, activatrices et inhibitrices. L'ajustement temporel de ces activations et inhibitions est crucial. Un ralentissement ou un manque de précision à une étape quelconque de ces mécanismes est source de désorganisation. Plusieurs études ont montré des dysfonctionnements de réseaux préfrontaux et de leur relations avec d'autres cortex sans anomalies de ces derniers. *A priori*, les anomalies attentionnelles peuvent provenir de n'importe quelle étape du processus attentionnel (alerte, orientation et localisation implicites de la cible, inhibition et désengagement de l'attention préalable, engagement vers la nouvelle cible). Des études en potentiels évoqués au cours de tâches de détection continue d'une ou plusieurs cibles (tâches du type TPC, test de performance continue) montrent des composantes normales dans le début du traitement de l'information, mais une onde plus tardive P3 est d'amplitude réduite et de latence plus longue que chez les sujets normaux. L'onde P3 correspond au stade de sélection de la réponse (Strandburg et coll., 1996). Les anomalies de cette onde P3 pourraient caractériser les enfants avec déficit attentionnel et hyperactivité par rapport aux enfants autistes et dyslexiques (Kemner et coll., 1996 ; Jonkman et coll., 1997). En effet, chez l'enfant hyperactif avec déficit attentionnel, l'onde P3 obtenue en réponse au caractère rare d'un stimulus et non suite au caractère pertinent du stimulus surveillé dans une tâche *oddball* est d'amplitude plus faible que chez les enfants autistes et dyslexiques. Ces anomalies sont présentes lorsque les stimuli sont auditifs, mais non lorsqu'ils sont visuels ; elles ne sont pas corrélées aux performances dans la tâche utilisée qui sont normales chez ces enfants (Kemner et coll., 1998b). Dans cette même étude une anomalie de la MMN (*Mismatch negativity*) a également été observée en parallèle avec l'anomalie de l'onde P3. Or les réseaux de neurones du cortex temporal responsables de la MMN associée à la discrimination automatique d'un son rare ne sont pas les mêmes que ceux responsables de la N2/P3 associée à la discrimination entre deux sons qui doivent être explicitement discriminés (Kropotov et coll., 1995). L'existence d'une anomalie de la P3 et de la MMN chez les enfants ADHD suggère une perturbation sur un segment important des mécanismes d'attention.

Des anomalies apparaissent également chez les enfants ADHD comme ADD (*attention deficit disorder*) à un stade plus précoce du processus attentionnel (altérations de N1 et P1 dans différentes tâches attentionnelles) suggérant une perturbation dès l'orientation de l'attention, qui pourrait entraîner des anomalies dans les processus du contrôle de l'inhibition (Brandeis et coll., 1998 ; Kemner et coll., 1998b).

418 Une autre étude montre que le déficit attentionnel n'est pas attribuable à une réduction des ressources attentionnelles disponibles chez l'enfant hyperactif

avec déficit attentionnel, mais à un problème dans la direction (allocation) de l'attention (Jonkman et coll., 2000). Certains résultats suggèrent l'existence d'une différence entre garçons et filles dans les réponses d'origine préfrontale (Silberstein et coll., 1998). Il faut noter que la restriction des anomalies de l'onde P3 chez l'enfant ADHD aux stimuli auditifs et non aux stimuli visuels n'avait pas été observée par une étude comparant des enfants présentant des troubles complexes multiples du développement et des enfants ADHD. Dans cette étude, les enfants ADHD, contrairement aux enfants avec troubles multiples, présentaient une réduction d'amplitude de P3 aux stimuli visuels et aux stimuli auditifs. Les auteurs (Lincoln et coll., 1998) concluaient que la restriction de l'anomalie aux stimuli auditifs est caractéristique des enfants ayant des troubles complexes multiples du développement.

On s'est demandé dans quelle mesure la lenteur des temps de réaction observée chez les enfants atteints d'ADD et d'ADHD peut provenir des comportements de détournement du regard fréquemment observés chez ces enfants. On constate que le détournement du regard a un effet détériorant sur les performances quand les modifications des stimuli visuels surviennent avec un tempo irrégulier non prévisible par l'enfant ; lorsque le tempo des modifications est régulier, le tempo du détournement du regard s'adapte correctement à ce tempo. Il n'y a pas de corrélation entre ce type de performances et la lenteur des temps de réactions de ces enfants. La lenteur de réponse observée chez les enfants ADD et ADHD ne peut donc pas être expliquée par le comportement du détournement du regard (Börger et Van der Meer, 2000).

L'existence d'une anomalie, mentionnée plus haut, au niveau du choix de la réponse est cohérente avec des anomalies dans l'inhibition de la réponse. Dans une tâche où l'enfant doit inhiber une réponse préparée et dans une tâche d'asservissement temporel de la réponse motrice à un stimulus sensoriel, les enfants avec déficit attentionnel et hyperactivité présentent une activation du cortex préfrontal médian droit dans les deux tâches plus faibles que les enfants témoins sains (études en IRMf). Dans la tâche d'inhibition d'une réponse motrice préparée, ils présentent une activation plus faible que les sujets témoins du cortex préfrontal inférieur droit et du noyau caudé gauche (Rubia et coll., 1999). Des anomalies de l'activité du gyrus antérieur cingulaire ont été observées au cours de tâches attentionnelles impliquant d'inhiber la sélection très automatique et habituelle d'une caractéristique donnée d'un stimulus pour se centrer sur une caractéristique généralement négligée de ce stimulus. Dans une tâche qui met en conflit un automatisme solide et une consigne nouvelle, tâche de Stroop qui consiste à compter le nombre de mots dans une liste comportant des noms d'animaux (chat, chien...) et des noms de nombres (un, deux...), la tâche inhabituelle conflictuelle (le décompte des noms de nombres) provoque normalement des interférences avec l'automatisme (le nom des nombres désignés qui doit être inhibé). Dans cette tâche, les sujets témoins normaux présentent une activation de réseaux du gyrus antérieur cingulaire qui est connu comme impliqué dans le contrôle de l'inhibition

(Badgaiyan et Posner, 1998), alors que les sujets hyperactifs avec déficit attentionnel ne présentent pas d'activité de cette région (étude en IRMf, Bush et coll., 1999). Les études anatomiques, les mesures métaboliques, de perfusion cérébrale et d'activité électrique EEG au repos, de même que les études par imagerie fonctionnelle et potentiels évoqués des activités neurales liées à des mécanismes cognitifs précis, montrent que les réseaux préfrontaux et fronto-striataux impliqués dans les mécanismes rapides et précis de l'attention-orientation, la sélection et l'inhibition de réponses, qu'elles soient motrices ou mentales, présentent un dysfonctionnement chez l'enfant et l'adulte hyperactif avec déficit attentionnel (pour revue voir Hale et coll., 2000).

**En conclusion**, les recherches de neurosciences cognitives sur la pathologie mentale de l'enfant ne font que commencer. De façon générale, la psychiatrie adulte a progressé plus rapidement. Les progrès des études de neurosciences cognitives sur les troubles mentaux de l'adulte ont été réalisés principalement grâce à deux facteurs : d'une part, le développement de l'imagerie fonctionnelle cérébrale et, d'autre part, la mise au point de paradigmes précis d'études de psychologie cognitive utilisables en imagerie fonctionnelle cérébrale et permettant de procéder à une anatomie fonctionnelle des fonctions mentales. Un des handicaps qui ralentit la recherche en santé mentale de l'enfant est la rareté des études d'imagerie cérébrale fonctionnelle sur l'enfant sain et le caractère récent et encore trop rare des études de psychologie cognitive dans ces domaines. Les neurosciences cognitives ne sont pas enseignées dans le cursus médical, ni en psychiatrie, ni en neuropédiatrie. De plus, en France la recherche en neurosciences cognitives s'est développée d'abord au CNRS qui traditionnellement n'est pas tourné vers la clinique alors que l'Inserm est l'organisme le mieux placé pour la coopération avec la recherche clinique. L'accent à l'Inserm a été mis sur la biologie moléculaire. Entre cette dernière approche et l'approche psychanalytique, le développement du cerveau et de ses outils de traitement de l'information et d'adaptation comportementale était absent. Enfin, au cours de leur formation, les personnels de l'éducation nationale reçoivent des cours sur les relations entre sciences cognitives et sciences de l'éducation, mais non sur la réalité du fonctionnement du cerveau et sur ses anomalies développementales. Deux secteurs de recherche ont joué un rôle précurseur : celui des recherches sur la dyslexie qui ont permis de faire prendre conscience de l'existence de troubles plus ou moins spécifiques indépendamment de la « bonne volonté » des enfants ; et celui de la recherche sur l'autisme qui a permis de commencer à concevoir des anomalies dans les mécanismes de développement du cerveau qui aboutissent à des tableaux psychologiques aussi tragiques. Par ailleurs, les recherches sur l'ADHD ont bénéficié largement des études sur les mécanismes fins de l'attention chez l'adulte, mais pâtissent encore du manque d'études sur le développement de ces mécanismes chez le jeune enfant.



## BIBLIOGRAPHIE

- ABEL LA, FRIEDMAN L, JESBERGER JA, MALKI A, MELTZER HY. Quantitative assessment of smooth pursuit gain and catch-up saccades in schizophrenia and affective disorders. *Biol Psychiatry* 1991, **29** : 1063-1072
- ABEL LA, LEVIN S, HOLZMAN PS. Abnormalities of smooth pursuit and saccadic control in schizophrenia and affective disorders. *Vision Res* 1992, **32** : 1009-1014
- ADOLPHS R, TRANEL D, DAMASIO AR. The human amygdala in social judgment. *Nature* 1998, **393** : 470-474
- ADOLPHS R, DAMASIO H, TRANEL D, COOPER G, DAMASIO AR. A role for somatosensory cortices in the visual recognition of emotion as revealed by three dimensional lesion mapping. *J Neuroscience* 2000, **20** : 2683-2690
- ADRIEN JL, TANGUAY P, SAUVAGE D, BARTHELEMY C, HAMEURY L et coll. Autistic children and the object permanence task. *Acta Paedopsychiatrica* 1993, **56** : 25-29
- AKBARIAN S, KIM JJ, POTKIN SG, HETRICK WP, BUNNEY WE, JONES EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996a, **53** : 425-436
- AKBARIAN S, SUCHER NJ, BRADLEY D, TAFAZZOLI A, TRINH D et coll. Selective alterations in gene expression for NMDA receptor subunits in prefrontal cortex of schizophrenics. *J Neurosci* 1996b, **16** : 19-30
- ALEXANDER GE, CRUTCHER MD. Basal ganglia-thalamocortical circuits : parallel substrates for motor, oculomotor, « prefrontal » and « limbic » functions. *Prog Brain Res* 1990, **85** : 119-146
- ANDERSON SW, BECHARA A, DAMASIO H, TRANEL D, DAMASIO AR. Impairment of social and moral behavior related to early damage in human prefrontal cortex. *Nature Neurosci* 1999, **2** : 1032-1037
- ANISFELD M, TURKEWITZ G, ROSE SA, ROSENBERG FR, SHEIBER FJ et coll. No compelling evidence that newborns imitate oral gestures. *Infancy* 2001, **2** : 111-122
- BACHEVALIER J, MERJANIAN PM. The contribution of medial temporal lobe structures in infantile autism : a neurobehavioral study in primates. In : *The Neurobiology of autism*. BAUMAN ML, KEMPER TL, eds. Baltimore, John Hopkins University press, 1994 : 146-169
- BADDELEY A. Working memory. In : *The Cognitive Neurosciences*. GAZZANIGA MS, eds. Cambridge MA, MIT Press, 1995 : 755-764
- BADGAIYAN RD, POSNER MI. Mapping the cingulate cortex in response selection and monitoring. *Neuroimage* 1998, **7** : 255-260
- BANIC MT, PASSAROTTI AM, WHITE DA, NORTZ MJ, STEINER RD. Interhemispheric interaction during childhood. II. Children with early-treated phenylketonuria. *Dev Neuropsychol* 2000, **18** : 53-72
- BARNAT SB, KLEIN PJ, MELTZOFF AN. Deferred imitation across changes in context and object : Memory and generalization in 14-month-old infants. *Infant Behav Develop* 1996, **19** : 241-251
- BARON COHEN S, LESLIE AM, FRITH U. Does the autistic child have a theory of mind ? *Cognition* 1985, **21** : 37-46

- BARON COHEN S, ALLEN J, GILLBERG C. Can autism be detected at 18 months : the needle, the haystack and the CHAT. *Br J Psychiatry* 1992, **161** : 839-843
- BARON COHEN S. Mindblindness : an essay on autism and theory of mind. Cambridge MA, MIT Press, 1995
- BARON COHEN S, RING HA, WHEELWRIGHT S, BULLMORE ET, BRAMMER MJ et coll. Social intelligence in the normal and autistic brain : an fMRI study. *Eur J Neurosci* 1999, **11** : 1891-1898
- BATES E, THAL D, TRAUNER D, FENSON J, ARAM D et coll. From first words to grammar in children with focal brain injury. *Dev Neuropsychology* 1997, **13** : 275-344
- BECHARA A, DAMASIO AR, DAMASIO H, ANDERSON SW. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition* 1994, **50** : 7-15
- BECHARA A, DAMASIO H, DAMASIO AR. Emotion, decision making and the orbito-frontal cortex. *Cereb Cortex* 2000b, **10** : 295-307
- BECHARA A, TRANEL D, DAMASIO H. Characterization of decision-making deficit of patients with ventro-medial prefrontal cortex lesions. *Brain* 2000a, **123** : 2189-2202
- BEERS SR, ROSENBERG DR, DICK EL, WILLIAMS T, O'HEARN KM et coll. Neuropsychological study of Frontal lobe function in psychotropic naive children with obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999, **156** : 777-779
- BELLUGI U, ADOLPHS R, CASSADY C, CHILES M. Towards the neural basis for hypersociability in a genetic syndrome. *Neuroreport* 1999a, **10** : 1653-1657
- BELLUGI U, LICHTENBERGER L, MILLS D, GALABURDA A, KORENBERG JR. Bridging cognition, the brain and molecular genetics : evidence from Williams syndrome. *Trends Neurosci* 1999b, **22** : 197-207
- BIEDERMAN I. Higher-level vision. In : Visual cognition and action : an invitation to cognitive science. OSHERSON DN, KOSSLYN SM, HOLLERBACH JM eds, MA : MIT Press, Cambridge 1990 vol2
- BLAIR RJR. Theory of mind in the psychopath. *Am J Forensic Psychiatry* 1996, **17** : 150-170
- BLASS EM, SHIDE DJ, ZAW-MON C, SORRENTINO J. Mother as shield : differential effects of contact and nursing on pain responsivity in infant rats-evidence for nonopioid mediation. *Behav Neurosci* 1995, **109** : 342-53
- BLASS EM, BLOM J. Beta-Casomorphin causes hypoalgesia in 10-day-old rats : evidence for central mediation. *Pediatr Res* 1996, **39** : 199-203
- BOLTON PF, GRIFFITHS PD. Association of tuberous sclerosis of temporal lobes with autism and atypical autism. *Lancet* 1997, **349** : 392-395
- BÖRGER N, VAN DER MEER J. Visual behavior of ADHD children during an attention test : an almost forgotten variable. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 525-532
- BORNSTEIN MH. Stability in mental development from early life : methods, measures, models, meanings and myths. In : The Development of Sensory, Motor and Cognitive Capacities in Early Infancy : From Sensation to Cognition. BUTTERWORTH G, SIMION F, eds. Hove, Suss, Psychology Press, 1998 : 301-332

- BOUCHER J, LEWIS V, COLLIS GM. Voice processing abilities in children with autism, children with specific language impairments and young typically developing children. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 847-857
- BRANDEIS D, VAN LEEUWEN TH, RUBIA K, VITACCO D, STEGER J et coll. Neuroelectric mapping reveals precursor of stop failures in children with attention deficits. *Behav Brain Res* 1998, **94** : 111-125
- BRASS M, ZYSSET S, VON CRAMON DY. The inhibition of imitative response tendencies. *Neuroimage* 2001, **14** : 1416-23
- BROWN R, HOBSON RP, LEE A, STEVENSON J. Are there autistic-like features in congenitally blind children ? *J Child Psychol Psychiatry* 1997, **38** : 693-703
- BROWN RG, PLUCK G. Negative symptoms : the pathology of motivation and goal-directed behaviour. *TINS* 2000, **23** : 412-417
- BUCCINO G, BINKOFSKI F, FINK GR, FADIGA L, FOGASSI L et coll. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner : an fMRI study. *Eur J Neurosci* 2001, **13** : 400-404
- BUSH G, FRAZIER JA, RAUCH SL et coll. Anterior cingulate cortex dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder revealed by fMRI and the Counting Stroop. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1542-1552
- BUSHNELL IWR, SAI F, MULLIN JT. Neonatal recognition of the mother's face. *Br J Dev Psychology* 1989, **7** : 3-15
- BUTLER J, ROVEE-COLLIER C. Contextual gating of memory retrieval. *Dev Psychobiol* 1989, **22** : 533-52
- CHABANE N, TARDIF C, BOUVARD MP, LEBOYER M, MOUREN-SIMEONI MC. Autisme et psychopharmacologie : l'hypothèse opiacée. *Psychologie Française* 1998, **43** : 177-184
- CHANCE JE, TURNER AL, GOLDSTEIN AG. Development of differential recognition of own and other-race faces. *J Psychol* 1982, **112** : 29-37
- CHIRON C, RAYNAUD C, MAZIERE B, ZILBOVICIUS M, LAFLAME L et coll. Changes in regional cerebral blood flow during brain maturation in children and adolescents. *J Nucl Med* 1992, **33** : 696-711
- CHUGANI H, PHELPS M, MAZIOTTA JC. PET study of human brain function and development. *Ann Neurol* 1987, **22** : 487-497
- CHUGANI HT, HOVDA DA, VILLABLANCA JR, PHELPS ME, XU WF. Metabolic maturation of the brain : A study of local cerebral glucose utilisation in the developing cat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1991, **11** : 35-49
- CHUGANI HT, DA SILVA E, CHUGANI DC. Infantile Spasms : III. Prognostic implications of bitemporal hypometabolism on positron emission tomography. *Ann Neurol* 1996, **39** : 643-649
- CIESIELSKI KT, KNIGHT JE, PRINCE RJ, HARRIS RJ, HANDMAKER SD. Event-related potentials in cross-modal divided attention in autism. *Neuropsychologia* 1995, **33** : 225-246
- CLEMENTZ BA, SWEENEY JA. Is eye movement dysfunction a biological marker for schizophrenia ? A methodological review. *Psychol Bull* 1990, **108** : 77-92

CLEMENTZ BA, MCDOWELL JE, ZISOOK S. Saccadic system functioning among schizophrenia patients and the first-degree biological relatives. *J Abnorm Psychol* 1994, **103** : 277-287

CORBETTA M, MIEZIN FM, DOBMEYER S, SHULMAN GL, PETERSEN SE. Selective and divided attention during visual discriminations of shape, color, speed : Functional anatomy by Positron emission tomography. *J Neurosci* 1991, **11** : 2383-2402

COURCHESNE E, AKSHOOMOFF NA, TOWNSEND JP. Recent advances in autism. In : Neurobiology of autism. NARUSE H, ORNITZ EM, eds. New York, Elsevier Science Publishers, 1992

COWAN WM, HARTER DH, KANDEL ER. The emergence of modern neuroscience : some implications for neurology and psychiatry. *Annu Rev Neurosci* 2000, **23** : 343-391

CRITCHLEY HD, DALY EM, BULLMORE ET, WILLIAMS SC, VAN AMELSVOORT T et coll. The functional neuroanatomy of social behaviours. Changes in cerebral blood flow when people with autistic disorder process facial expressions. *Brain* 2000, **123** : 2203-2212

DAMASIO AR, MAURER RG. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978, **35** : 777-786

DAMASIO H, GRABOWSKI T, FRANK R, GALABURDA AM, DAMASIO AR. The return of Phineas Gage : clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science* 1994, **264** : 1102-5

DAVIDSON RJ, ABERCROMBIE HC, NITSCHKE JB, PUTNAM K. Regional brain function, emotion and disorders of emotion. *Curr Opin Neurobiol* 1999, **9** : 228-234

DAVIDSON RJ, IRWIN WW. The functional neuroanatomy of emotion and affective state. *TICS* 1999, **3** : 11-21

DAVIDSON RJ, SLAGTER HA. Probing emotion in the developing brain : Functional neuroimaging in the assessment of the neural substrates of emotion in normal and disordered children and adolescents. Mental Retardation and developmental disabilities research reviews. *Pediatric Neuroimaging* 2000, **6** : 166-170

DAWSON G, FINLAY C, PHILIPS S, GALPERT L. Hemispheric specialization and the language abilities of autistic children. *Child Dev* 1986, **57** : 1440

DECASPER WP, FIFER WP. Of human bonding : Newborns prefer their mothers' voices. *Science*, 1980, **208** : 1174-1176

DEHAENE-LAMBERTZ G. Cerebral specialization for speech and non-speech stimuli in infants. *J Cogn Neurosci* 2000, **12** : 449-460

DELONG GR. Autism, amnesia, hippocampus and learning. *Neurosci Biobehav Rev* 1992, **16** : 63-70

DERUELLE C, LIVET MO, MANCINI J, CASSE-PERROT C, DE SCHONEN S. Configural and local processing of faces in children with Williams syndrome. *Brain Cogn* 1999, **41** : 276-298

DIAMOND A, GOLDMAN-RAKIC PS. Comparison of human infants and rhesus monkeys on Piaget's AB task : evidence for dependence on dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res* 1989, **74** : 24-40

- DIGIROLAMO GJ, POSNER MI. Attention and schizophrenia : A view from cognitive neuroscience. *Cogn Neuropsychiatry* 1996, **1** : 95-102
- DONNAI D, KARMILOFF-SMITH A. Williams syndrome : From genotype through to the cognitive phenotype. *Am J Med Genet* 2000, **97** : 164-71
- EARLY TS, POSNER MI, REIMAN EM, RAICHEL ME. Hyperactivity of the left striato-pallidal projection ? *Psychiatr Devel* 1989, **2** : 85-121
- ELBERT T, PANTEV C, WIENBRUCH C, ROCKSTROH B, TAUB E. Increased cortical representation of the fingers of the left-hand in string players. *Science* 1995, **270** : 305-307
- ESLINGER PJ, DAMASIO AR. Severe disturbance of higher cognition after bilateral frontal lobe ablation : patient EVR. *Neurology* 1985, **35** : 1731-1741
- EVANS WJ, SCHWARTZ BD. Attentional mechanisms of saccadic eye movements in schizophrenia. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 1997, **10** : 17-24
- FAGIOLINI M, PIZZORUSSO T, PORCIATTI V, CENNI MC, MAFFEI L. Transplant of Schwann cells allows normal development of the visual cortex of dark-reared Rats. *Eur J Neurosci* 1997, **9** : 102-112
- FAN J, WU Y, FOSSELLA JA, POSNER MI. Assessing heritability of attentional networks. *BMC Neuroscience* 2001, **2** : 14
- FARAH, M. Visual agnosia : Disorders of object recognition and what they tell us about normal vision. Cambridge, MA :MIT Press 1990
- FARRONI T, CSIBRA G, SIMION F, JOHNSON MH. Eye contact detection in humans from birth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, **99** : 9602-9605
- FLETCHER RC, HAPPE F, FRITH U, BAKER SC, DOLAN RJ et coll. Other minds in the brain : a functional imaging study of "theory of mind" in story comprehension. *Cognition* 1995, **57** : 109-128
- FLETCHER RC, FRITH CD, RUGG MD. The functional neuroanatomy of episodic memory. *TINS* 1997, **209** : 213-218
- FONTAINE R. Imitative skill between birth and six months. *Infant Behav Dev* 1984, **7** : 323-333
- FORGIE ML, GIBB R, KOLB B. Unilateral lesions of the forelimb area of rat motor cortex : lack of evidence for use-dependent neural growth in the undamaged hemisphere. *Brain Res* 1996, **710** : 249-259
- FOURNERET P, FRANCK N, SLACHEVSKY A, JEANNEROD M. Self monitoring in schizophrenia revisited. *Neuroreport* 2001, **12** : 1203-1208
- FRANCK N, FARRER C, GEORGIEFF N, MARIE-CARDINE M, DALERY J et coll. Defective recognition of one's own actions in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001, **158** : 454-459
- FRANKE P, MATER W, HARDT J, FRIEBOES R, LICHTERMANN D, HAIN C. Assessment of frontal lobe functioning in schizophrenia and unipolar major depression. *Psychopathology* 1993, **26** : 76-84
- FREEDMAN R, ADLER LE, WALDO MC, PACHTMAN E, FRANKS RD. Neurophysiological evidence for a defect in inhibitory pathways in schizophrenia : Comparison of medicated and drug-free patients. *Biol Psych* 1983, **18** : 537-551

- FREEDMAN R, COON H, MYLES-WORSLEY M, ORR-URTREGER A, OLINCY A et coll. Linkage of a neurophysiological deficit in schizophrenia to a chromosome 15 locus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997, **94** : 587-592
- FREGNAC Y, SHULZ D, THORPE S, BIENENSTOCK E. Cellular analogs of visual cortical epigenesis. I. Plasticity of orientation selectivity. *J Neurosci* 1992, **124** : 1280-1300
- FRIEDMAN L, JESBERGER JA, SIEVER LJ, THOMPSON P, MOHS R, MELTZER HY. Smooth pursuit performance in patients with schizophrenia and normal controls : Analysis with specific oculomotor measures, RMS error and qualitative ratings. *Psychol Med* 1995, **25** : 387-403
- FRITH CD. The Cognitive neuropsychology of schizophrenia. Londres, Lawrence Erlbaum Associates, 1992
- FRITH U, HAPPE F. Autism : beyond « theory of mind ». *Cognition* 1994, **50** : 115-132
- FUKUSHIMA J, FUKUSHIMA K, MORITA N, YAMASHITA I. Further analysis of the control of voluntary saccadic eye movements in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 943-958
- FUNAHASHI S, BRUCE CJ, GOLDMAN-RAKIC PS. Dorsolateral prefrontal lesions and oculomotor delayed-response performance : Evidence for mnemonic "scotomas". *J Neurosci* 1993, **13** : 1479-1497
- FUSTER JM. The Prefrontal cortex. Anatomy, physiology and neuropsychology of the frontal lobe. 2nd ed. New York, Raven press, 1989
- GABRIELI J, FLEISCHMAN D, KEANE M, REMINGER S, MORELL E. Double dissociation between memory systems underlying explicit and implicit memory in the human brain. *Psychol Sci* 1995, **6** : 76-82
- GADIAN DG, AICARDI J, WATKINS KE, PORTER DA, MISHKIN M et coll. Developmental amnesia associated with early hypoxic-ischaemic injury. *Brain* 2000, **123** : 499-507
- GALLER JR, HARRISON RH. Maternal Depressive symptoms affect infant cognitive development in Barbados, *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 747-757
- GARREAU B, ZILBOVICIUS M, GUERIN P, SAMSON Y, SYROTA A, LELORD G. Effects of auditory stimulation on regional cerebral blood flow in autistic children. *Dev Brain Dysfunction* 1994, **7** : 119-128
- GAZZANIGA MS, IVRY RB, MANGUN GR. Cognitive Neuroscience. In : The Biology of mind. Norton and compagny, NewYork, 1998
- GEORGE MS, COSTA DC, KOURIS K, RING HA, ELL PJ. Cerebral blood flow abnormalities in adults with infantile autism. *J Nerv Ment Dis* 1992, **180** : 413-417
- GEORGIEWA P, RZANNY R, HOPF JM, KNAB R, GLAUCHE V et coll. fMRI during word processing in dyslexic and normal reading children. *Neuroreport* 1999 **10** : 3459-65
- GEPNER B, MESTRE D, MASSON G, DE SCHONEN S. Postural effects of motions vision in young autistic children. *Neuroreport* 1995, **6** : 1211-1214
- GEPNER B, DE GELDER B, DE SCHONEN S. Face processing in autistic children : a generalised deficit ? *Child Neuropsychol* 1996, **2** : 1-17
- GILLBERG C, BJURE J, UVEBRANT P, VESTERGREN E, GILLBERG C. SPECT in 31 children and adolescents with autism and autistic-like conditions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 1993, **2** : 50-59

- GIRAUD AL, PRICE CJ, GRAHAM JM, FRACKOWIAK RS. Functional Plasticity of language related brain areas after cochlear implantation. *Brain* 2001, **124** : 1307-1316
- GOLDMAN-RAKIC PS. Working memory and the mind. *Sci Am* 1992, **267** : 111-117
- GOLDMAN-RAKIC PS. Architecture of the prefrontal cortex and the central executive. *In* : Structure and functions of the human prefrontal Cortex. GRAFMAN J, HOLYOAK KJ, BOLLER F, eds. New York, NY *Acad Sciences* 1995 : 71-83
- GOREN CC, SARTY M, WU PYK. Visual following and pattern discrimination of face-like stimuli by newborn infants. *Pediatrics* 1975, **56** : 544-549
- GREENOUGH WT, LARSON JR, WITHERS GS. Effects of unilateral and bilateral training in a reaching task on dendritic branching of neurons in the rat motor-sensory forelimb cortex. *Behav Neural Biol* 1985, **44** : 301-314
- GREENOUGH WT. What's special about development ? Thoughts on the bases of experience-sensitive synaptic plasticity. *In* : Developmental Neuropsychobiology. GREENOUGH WT, JURASKA JM, eds. Academic Press, New York, 1986 : 387-408
- GUITTON D, BUCHTEL HA, DOUGLAS RM. Frontal lobe lesions in man cause difficulties in suppressing reflexive glances and in generating goal directed saccades. *Exp Brain Res* 1985, **58** : 455-472
- HALE TS, HARIRI AR, MCCracken JT. Attention-deficit/Hyperactivity disorder : perspectives from neuroimaging. *Mental Retardation and Developmental disabilities. Research Reviews* 2000, **6** : 214-219
- HAPPE F. Autism : an introduction to psychological theory. London, UCL Press, 1994
- HAPPE F. Studying central coherence at low levels : children with autism do not succumb to visual illusions. A research note. *J Child Psychol Psychiatry* 1996
- HAPPE F, FRITH U. The Neuropsychology of autism. *Brain* 1996a, **119** : 1377-1400
- HAPPE F, FRITH U. Theory of mind and social impairment in children with conduct disorder. *Br J Dev Psychol* 1996b
- HAPPE F, MALHI GS, CHECKLEY S. Acquired mind-blindness following frontal lobe surgery ? A single case study of impaired 'theory of mind' in a patient treated with stereotactic anterior capsulotomy *Neuropsychologia* 2001, **39** : 183-90
- HAYDEN GP, DRAPEAU P. From contact to connection : Early events during synaptogenesis. *Trends Neurosci* 1995, **18** : 196-210
- HEMMINGSSEN R, MADSEN A, GLENTHOJ B, RUBIN P. Cortical brain dysfunction in early schizophrenia : secondary pathogenic hierarchy of neuroplasticity, psychopathology and social impairment. *Acta Psychiatr Scand* 1999, **99** : 80-88
- HICKOK G, BELLUGI U, KLIMA ES. The basis of the neural organization for language : evidence from sign language aphasia. *Rev Neurosci* 1997, **8** : 205-222
- HICKOK G, WILSON M, CLARK K, KLIMA ES, KRITCHEVSKY M, BELLUGI U. Discourse deficits following right hemisphere damage in deaf signers. *Brain Lang* 1999, **66** : 233-248
- HOBSON RP. The autistic child's appraisal of expressions of emotion : A further study. *J Child Psychol Psychiatry* 1986, **27** : 671-680

- HOBSON RP. Beyond cognition : Theory of autism. In : Autism : New perspectives on diagnosis, nature and treatment. DAWSON G, ed. New York, Guilford, 1989 : 22-48
- HOBSON RP. Autism and the development of mind. NJ : Lawrence Erlbaum Associates Inc., Hillsdale, 1993
- HOMMER DW, CLEM T, LITMAN R, PCKAR D. Maladaptive anticipatory saccades in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1991, **30** : 779-794
- HUANG CM, LIU GL. Auditory responses in the posterior vermis of the cat : The buried cerebellar cortex. *Brain Res* 1991, **553** : 201-205
- HUGHES C, PLUMET MH, LEBOYER M. Towards a cognitive phenotype for autism : increased prevalence of executive dysfunction and superior spatial span amongst siblings of children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 705-718
- HUMPHREYS GW, RIDDOCH MJ. Interactions between object and space-vision revealed through neuropsychology. In : Attention and Performance XIV. DE MEYERS, KORNBLUM S, eds. Hillsdale, NJ : Lawrence Erlbaum Associates, 1992 : 143-162
- HUTTENLOCHER PR. Dendritic and synaptic pathology in mental retardation *Pediatr Neurol* 1992, **7** : 79-85
- HUTTENLOCHER PR, DABOLKAR AS. Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex. *J Comp Neurol* 1997, **387** : 167-178
- HUTTON SB, CRAWFORD TJ, PURI BK, DUNCAN LJ, CHAPMAN M et coll. Smooth pursuit and saccadic abnormalities in first episode schizophrenia. *Psychol Med* 1998, **28** : 685-692
- IACONO WG, MOREAU M, BEISER M, FLEMING JAE, LIN T. Smooth pursuit eye tracking in first episode psychotic patients and their relatives. *J Abnorm Psychol* 1992, **101** : 104-116
- IVRY R. Cerebellar involvement in explicit representation of temporal information. *Ann NY Acad Sci* 1993, **682** : 214-230
- JACOBS B, SCHALL M, PRATHER M, KAPLER E, DRISCOLLE L et coll. Regional dendritic and spine variation in human cerebral cortex : a quantitative golgi study. *Cerebral Cortex* 2001, **11** : 558-571
- JACOBSEN LK, HONG WL, HOMMER DW, HAMBURGER SD, CASTELLANOS FX et coll. Smooth pursuit eye movements in childhood-onset schizophrenia : comparison with attention-deficit hyperactivity disorder and normal controls. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 1144-1154
- JACOBSEN LK, HAMBURGER SD, VAN HORN JD, VAITUZIS AC, MCKENNA K et coll. Cerebral glucose metabolism in childhood onset schizophrenia, *Psychiatr Res* 1997, **75** : 131-144
- JAMBAQUÉ I, MOTTRON L, PONSOT G, CHIRON C. Autism and visual agnosia in a child with right occipital lobectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, **65** : 555-560
- JEANNEROD M. Neural simulation of action : a unifying mechanism for motor cognition. *Neuroimage* 2001, **14** : 103-9
- JELLEMA T, BAKER CI, WICKER B, PERRETT DI. Neural representation for the perception of the intentionality of actions. *Brain Cogn* 2000, **44** : 280-302



- JOHNSTON CW, SHAPIRO E. Hemi-inattention resulting from left hemisphere brain damage during infancy. *Cortex* 1986, **22** : 279-287
- JOHNSON MH, DZIURAWIEC S, ELLIS HD, MORTON J. Newborns, preferential tracking of face-like stimuli and its subsequent decline. *Cognition* 1991, **40** : 1-19
- JOHNSON MH, TUCKER LA, STILES J, TRAUNER D. Visual attention in infants with perinatal brain damage : Evidence of the importance of anterior lesions. *Dev Sci* 1998, **1** : 53-58
- JONES TA, SCHALLERT T. Use-dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neurosci* 1994, **14** : 2140-2152
- JONES W, BELLUGI U, LAI Z, CHILES M, REILLY J et coll. Hypersociability in Williams Syndrome. *J Cogn Neurosci* 2000, **12** : 30-46
- JONKMAN LM, KEMNER C, VERBATEN MN, KOELEGA HS, CAMFFERMAN G et coll. Event-related potentials and performance of attention-deficit hyperactivity disorder : children and normal controls in auditory and visual selective attention tasks. *Biological Psychiatry* 1997, **41** : 595-611
- JONKMAN LM, KEMNER C, VERBATEN MN, VAN ENGELAND H, CAMFFERMAN G et coll. Attentional capacity, a probeERP study : differences between children with attention-deficit hyperactivity disorder and normal control children and effects of methylphenidate. *Psychophysiology* 2000, **37** : 334-346
- JURASKA JM. The structure of the cerebral cortex : Effects of gender and the environment. In : The cerebral cortex of the rat. KOLB B, TEES R, eds. Cambridge, MA, MIT Press, 1990 : 483-506
- JUSCZYK P, HOUSTON W, DEREK M, NEWSOME M. The beginnings of word segmentation in English-learning infants. *Cognitive Psychology* 1999, **39** : 159-207
- KAAS JH. The reorganization of sensory and motor maps in adult mammals In : The New Cognitive Neurosciences. M. GAZZANIGA ed, Cambridge, Mass, MIT Press, 2000 : 223-236
- KAMIO Y, TOICHI M. Dual access to semantics in Autism : Is pictorial access superior to verbal access ? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2000, **41** : 859-867
- KAMMER T, SALEH F, OEPEN G, MANSCHRECK T, SEYYEDI S et coll. Repetition blindness in schizophrenic patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998, **248** : 136-140
- KASARI C, SIGMAN M, MUNDY P, YIRMIYA N. Affective sharing in the context of joint attention interactions of normal, autistic, and mentally retarded children. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 87-100
- KATSANIS J, IACONO WG, BEISER M. Eye-tracking performance and adaptive functioning over the short term course of first-episode psychosis. *Psychiatry Res* 1996, **64** : 19-26
- KAWASAKI H, HAUFMAN O, DAMASIO H, DAMASIO AR, GRANNER M et coll. Single-neuron responses to emotional visual stimuli recorded in human ventral prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2001, **4** : 15-16
- KEEFE RSE, SILVERMAN JM, MOHS RC, SIEVER LJ, HARVEY PD et coll. Eye tracking attention and schizotypal symptoms in nonpsychotic relatives of patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 169-176

- KEMNER C, VERBATEN MN, CUPERUS JM, CAMFFERMAN G, VAN ENGELAND H. Visual and somatosensory event-related brain potentials in autistic children and three different control groups. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995, **92** : 225-237
- KEMNER C, VERBATEN MN, KOELEGA HS, BUITELAAR JK, VAN DER GAAG RJ et coll. Event-related brain potentials in children with attention-deficit and hyperactivity disorder : effects of stimulus deviancy and task relevance in the visual and auditory modality. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 522-534
- KEMNER C, VERBATEN MN, CUPERUS JM, CAMFFERMAN G, VAN ENGELAND H. Abnormal saccadic eye movements in autistic children. *J Autism Dev Disord* 1998a, **28** : 61-67
- KEMNER C, VERBATEN MN, KOELEGA HS, CAMFFERMAN G, VAN ENGELAND H. Are abnormal event-related potentials specific to children with ADHD ? A comparison with two clinical groups. *Percept Mot Skills* 1998b, **87** : 1083-1090
- KEMNER C, VAN DER GAAG RJ, VERBATEN M, VAN ENGELAND H. ERP differences among subtypes of pervasive developmental disorders. *Biol Psychiatry*. 1999, **46** : 781-9
- KISILEVSKY BS, HAINS SMJ, LOW JA. Differential maturation of fetal responses to vibroacoustic stimulation in a high risk population. *Dev Sci* 1999, **2** : 234-243
- KISILEVSKY BS, HAINS SMJ. Maturation of human fetal response to airborne sound in low- and high risk fetuses. *Early Hum Dev* 2000, **58** : 179-195
- KLIN A, VOLKMAR FR, SPARROW SS. Autistic social dysfunction : some limitations of the theory of mind hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 1992, **33** : 861-876
- KLING AS, BROTHERS LA. The amygdala and social behavior. In : *The Amygdala : Neurobiological aspects of emotion, memory, and mental dysfunction*. JOHN P. ed, Aggleton, US : Wiley-Liss, New York 1992 : 353-377
- KNIGHT RT, NAKADA T. Cortico-limbic circuits and novelty : a review of EEG and blood flow data. *Rev Neuroscience* 1998, **9** : 57-70
- KNIGHT RT, GRABOWECKY M. Prefrontal cortex, time and consciousness. In : *The New Cognitive Neurosciences*. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, Mass, MIT Press, 2000 : 1319-1339
- KOENDERINCK MJT, UJLINGS HB, MRZLJAK L. Postnatal maturation of the layer III pyramidal neurons in the human prefrontal cortex : A quantitative Golgi analysis. *Brain Res* 1994, **653** : 173-182
- KOLB B. *Brain plasticity and behavior*. ERLBAUM L ed, New Jersey, 1995
- KORTE SM. Corticosteroids in relation to fear, anxiety and psychopathology. *Neurosci Biobehav Rev* 2001, **25** : 117-142
- KREIMAN G, KOCH C, FRIED I. Category specific visual responses of single neurons in the human medial temporal lobe. *Nat Neurosci* 2000, **3** : 946-953
- KROPOTOV JD, NÄÄTÄNEN AV, SESOSTIANOV AV, ALHO K, REINIKAINEN K, KROPOTOVA OV. Mismatch negativity to auditory stimulus change recorded directly from the human temporal cortex. *Psychophysiol* 1995, **32** : 418-422

- KUHL P. Innate predispositions and the effects of experience in speech perception : the native language magnet theory. *In* : Developmental neurocognition : Speech and face processing in the first year of life. DE BOYSSON-BARDIES B, DE SCHONEN S, JUSCZYK P, MACNEILAGE P, MORTON J eds. Dordrecht, Kluwer Academic Pub., Boston 1993 : 259-274
- KUJALA T, ALHO K, PAAVILAINEN P, SUMMALA H, NÄÄTÄNEN R. Neural plasticity in processing of sound location by the early blind : an event related potential study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992, **84** : 469-472
- LANDA R, FOLSTEIN SE, ISAACS C. Spontaneous narrative-discourse performance of parents of autistic individuals. *J Speech Hear Res* 1991, **34** : 1339-1345
- LARUELLE M, ABI-DARGHAM A, CASANOVA MF, TOTI R, WEINBERGER DR, KLEINMAN JE. Selective abnormalities of prefrontal serotonergic receptors in schizophrenia. A postmortem study. *Arch Gen Psychiatry* 1993, **50** : 810-818
- LEATON RN, SUPPLE WF. Medial cerebellum and long term habituation of acoustic startle in rats. *Behav Neurosci* 1971, **105** : 804-816
- LECANUET JP. Fetal Responses to Auditory and Speech Stimuli. *In* : Perceptual development : visual, auditory and speech perception in infancy. SLATER AM, ed. UCL Press, 1998
- LECANUET JP, GAUTHERON B, LOCATELLI, SCHAAL B, JACQUET AY, BUSNEL MC. What sounds reach fetuses : biological and non-biological modeling of the transmission of pure tones, *Dev Psychobiol* 1999, **33** : 203-219
- LECANUET JP. L'audition fœtale. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2000, **13** : 349-358
- LEDoux JE. Emotion circuits in the brain. *Ann Rev Neurosci* 2000, **23** : 155-184
- LESLIE AM.. Pretence and representation : The origins of " theory of mind ". *Psychol Rev* 1987, **94** : 412-426
- LEVY DL, HOLZMAN PS, MATTHYSE S, MENDELL NR. Eye tracking and schizophrenia - a selective review. *Schizophr Bull* 1994, **20** : 47-62
- LHERMITTE F. Utilization behaviour and its relation to lesions of the frontal lobes. *Brain* 1983, **106** : 237-55
- LHERMITTE F, PILLON B, SERDARU M. Human autonomy and the frontal lobes. Part I : Imitation and utilization behavior : a neuropsychological study of 75 patients. *Ann Neurol* 1986, **19** : 326-34
- LINCOLN AJ, BLOOM D, KATZ M, BOKSENBAUM N. Neuropsychological and neurophysiological indices of auditory processing impairment in children with multiple complex development disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1998, **37** : 100-112
- LITMAN RE, TORREY EF, HOMMER DW, RADANT AR, PICKAR D, WEINBERGER DR. A quantitative analysis of smooth pursuit eye tracking in monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 417-426
- LIU D, DIORIO J, DAY JC, FRANCIS DD, MEANEY MJ. Maternal care, hippocampal synaptogenesis and cognitive development in rats. *Nat Neurosci* 2000, **3** : 799-806

- LUXENBERG JS, SWEDO SE, FLAMENT MF, FRIEDLAND RP, RAPOPORT J, RAPOPORT SI. Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder detected with quantitative X-ray computed tomography. *Am J Psychiatry* 1988, **145** : 1089-1093
- MANCINI J, DE SCHONEN S, DERUELLE C, MASSOULIER A. Face recognition in children with early right or left brain lesion. *Dev Med Child Neurol* 1994, **36** : 156-166
- MARESCHAL D, QUINN PC. Categorization in infancy. *Trends Cogn Sci.* 2001, **5** : 443-450
- MARKOWITSCH HJ. Anatomical basis of memory disorders. In : *The Cognitive Neurosciences*. GAZZANIGA M ed. Cambridge, MA, MIT Press, 1995 : 765-780
- MARLOWE WB. The impact of a right pre-frontal lesion on the developing brain. *Brain Cogn* 1992, **20** : 205-213
- MARTIN SJ, GRIMWOOD PD, MORRIS RG. Synaptic plasticity and memory : an evaluation of the hypothesis. *Ann Rev Neurosci* 2000, **23** : 649-711
- MARTINEAU J, LAFFONT F, BRUNEAU N, ROUX S, LELORD G. Event-related potentials evoked by sensory stimulation in normal, mentally retarded and autistic children. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980, **48** : 140-153
- MARTINEAU J, ROUX S, ADRIEN JL, GARREAU B, BARTHELEMY C, LELORD G. Electrophysiological evidences of different abilities to form cross-modal associations in children with autistic behavior. *J Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992, **82** : 60-62
- MARTINS C, GAFFAN EA. Effects of early maternal depression on patterns of infant-mother attachment : A meta-analytic investigation. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 737-746
- MARUFF P, HAY D, MALONE V, CURRIE J. Asymmetry in the covert orienting of visual spatial attention in schizophrenia. *Neuropsychologia* 1995, **33** : 1205-1223
- MATHER JA. Eye-movements of teenage children of schizophrenics - a possible inherited marker of susceptibility to the disease. *J Psychiatr Res* 1985, **19** : 523-532
- MEHLER J, CHRISTOPHE A. Maturation and the learning of language in the first year of life. In : *The Cognitive Neurosciences*. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, MA, MIT Press, 1995 : 943-956
- MELTZOFF A, MOORE MK. Imitation of facial and manual gestures by human neonates. *Science* 1977, **198** : 75-78
- MELTZOFF A, MOORE MK. Newborn infants imitate adult facial gestures. *Child Dev* 1983, **54** : 702-709
- MILLS DL, COFFREY-CORINA S, NEVILLE HJ. Language comprehension and cerebral specialization from 13 to 20 months. *Dev neuropsychol* 1997, **13** : 397-445
- MILLS DL, ALVAREZ TD, ST GEORGE M, APPELBAUM LG, BELLUGI U, NEVILLE. Electrophysiological studies of face processing in Williams syndrome. *J Cogn Neurosci* 2000, **12** : 47-64
- MILNE E, SWETTENHAM J, HANSEN P, CAMPBELL R, JEFFRIES H, PLAISTED K. High motion coherence thresholds in children with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 2002 **43** : 255-263
- 432 MISHKIN M, VARGHA KHADEM F, GADIAN DG. Amnesia and the organization of the hippocampal system. *Hippocampus* 1998, **8** : 212-216

- MOLFESE DL, MOLFESE VJ. Discrimination of language skills at five years of age using event-related potentials recorded at birth. *Dev Neuropsychol* 1997, **13** : 135-156
- MOLFESE DL, MOLFESE VJ, ESPY KA. The predictive use of event-related potentials in language development and the treatment of language disorders. *Dev Neuropsychol* 1999, **16** : 373-377
- MOON C, FIFER WP. Syllables as signals for 2-day-old infants. *Infant Behavior and Development*, 1990, **13** : 377-390
- MOORE T, FALLAH M. Control of eye movements and spatial attention. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 1273-1276
- MOTTRON L, BELLEVILLE S. A study of perceptual analysis in a high-level autistic subject with exceptional graphic abilities. *Brain and Cognition* 1993, **23** : 279-309
- MOTTRON L, MINEAU S, DECARIE PC, JAMBAQUE I, LABRECQUE R et coll. Visual agnosia with bilateral temporo-occipital brain lesions in a child with autistic disorder : a case study. *Dev Med Child Neurol* 1997, **39** : 699-705
- MOTTRON L, BELLEVILLE S. L'hypothèse perceptive visuelle de l'autisme. *Psychologie Française* 1998, **43** : 135-145
- MOTTRON L, BURACK JA, STAUDER JEA, ROBAEY P. Perceptual processing among high-functioning persons with autism. *J Child Psychol Psychiatry* 1999, **40** : 203-211
- MOTTRON L, PERETZ I, MENARD E. Local and global processing of music in High-functioning persons with autism : Beyond central coherence ? *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 1057-1065
- MURRAY L, TREVARTHEN C. Emotional regulation of interaction between two-month-olds and their mothers. In : Social Perception in infants. FIELD T, FOX N eds, NJ, Ablex, Norwood 1985 : 101-125
- NADEL J. Young infants' understanding of intentionality. In : International jubilee congress Rethinking Psychiatry, Paris 2000 : 130
- NADEL J, CARCHON I, KERVILLA C, MARCELLI D, RESERBAT PLANTEY D. Expectancies for social contingency in 2-month-olds. *Developmental Science* 1999, **2** : 164-173
- NELSON CA, LUDEMANN PM. Past, current, and future trends in infant face perception research. *Can J Psychol* 1989, **43** : 183-98
- NELSON CA. The Ontogeny of human memory : a cognitive neuroscience perspective. *Developmental Psychology* 1995, **31** : 723-738
- NELSON, CH. Electrophysiological correlates of memory development in the first year of life. In : Biological and neuropsychological mechanisms : Life-span developmental psychology. REESE H ed, NJ : Lawrence Erlbaum Associates Inc, Waring Hillsdale 1997 : 95-131
- NEVILLE H. Intermodal competition and compensation in development. Evidence from studies of the visual system in congenitally deaf adults. In : The Development and neural bases of higher cognitive function. DIAMOND A ed. New York Academy of Science Press, *Ann NY Acad Sci*, New York 1990, **608** : 71-91
- NEVILLE HJ. Developmental specificity in neurocognitive development in humans. In : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, MA, MIT Press, 1995 : 219-234

NEVILLE HJ, BAVELIER D. Neural organization and plasticity of language. *Curr Opin Neurobiol* 1998, **8** : 254-258

NEVILLE HJ, BAVELIER D, CORINA D, RAUSCHECKER J, KARNI A et coll. Cerebral organization for language in deaf and hearing subjects : biological constraints and effects of experience. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 922-929

NIELSEN-BOHLMAN L, KNIGHT RT. Prefrontal cortical involvement in visual working memory. *Brain Res Cogn Brain Res* 1999, **25** : 299-310

NORMAN DA, SHALLICE T. Attention to action : willed and automatic control of behaviour. In : Consciousness and Self regulation. Advances in Research and Theory. DAVIDSON RJ et coll. eds. Plenum Press, 1986 : 1-18

NOVICK B, VAUGHAN HG JR, KURTZBERG DD, SIMSON R. An electrophysiological indication of auditory processing defects in infantile autism. *J Am Acad Child Psychiatry* 1980, **24** : 257-262

OADES RD, ZERBIN D, DITTMAN-BALCAR A, EGGERS C. Auditory event-related potential (ERP) and difference-wave topography in schizophrenic patients with/without active hallucinations and delusions : a comparison with young obsessive-compulsive disorder (OCD) and healthy subjects. *Int J Psychophysiol* 1996, **22** : 185-214

ORAM MW, FÖLDIAK P, PERRETT DI, SENGPIEL F. The “ Ideal homunculus ” : decoding neural population signals. *TINS* 1998, **21** : 259-265

ORNITZ EM, ATWELL CW, KAPLAN AR, WESTLAKE JR. Brain-stem dysfunction in autism. Results of vestibular stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 1985, **42** : 1018-1025

OWEN AM, STERN CE, LOOK RB, TRACEY I, ROSEN BR, PETRIDES M. Functional organization of spatial and nonspatial working memory processing within the human lateral frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998, **95** : 7721-7726

OZONOFF S, PENNINGTON BF, ROGERS SJ. Executive function deficits in high functioning autistic individuals : Relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991, **32** : 1081-1105

OZONOFF S, MILLER JN. An exploration of right-hemisphere contributions to the pragmatic impairments of autism. *Brain Lang* 1996, **52** : 411-434

PANKSEPP J, HERMAN B. Endogeneous opioids and social behavior. *Neurosci Biobehav Rev* 1980, **4** : 473-487

PASCALIS O, DE SCHONEN S. Recognition in 3- to 4-day-old human neonates. *Neuroreport* 1994, **5** : 1721-1724

PASCALIS O, DE SCHONEN S, MORTON J, FABRE-GRENET M, DERUELLE C. Mother's face recognition by neonates : a replication and an extension. *Infant Behavior and Development* 1995, **18** : 79-86

PASCALIS O, DE HAAN M, NELSON C, DE SCHONEN S. Long Term Recognition Memory assessed by Visual paired Comparison in 3- and 6-months-old Infants. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1998, **24** : 249-260

PASCUAL LEONE A, CAMMAROTA A, WASSERMANN EM, BRASIL-NETO JP, COHEN LG, HALLETT M. Modulations of motor cortical outputs to the reading hand of braille readers. *Ann Neurol* 1993, **34** : 33-37

- PENNINGTON BF, OZONOFF S. Executive functions and developmental psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry* 1996, **37** : 51-87
- PERRETT DI, SMITH PA, POTTER DD, MISTLIN AJ, HEAD AS et coll. Visual cells in the temporal cortex sensitive to face view and gaze direction. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 1985, **223** : 293-331
- PERRY RJ, ROSEN HR, KRAMER JH, BEER JS, LEVENSON RL et coll. Hemispheric dominance for emotions, empathy and social behaviour : evidence from right and left handers with frontotemporal dementia. *Neurocase* 2001, **7** : 145-160
- POLLAK SD, KLORMAN R, THATCHER JE, CICCHETTI D. P3b reflects maltreated children's reactions to facial displays of emotion. *Psychophysiol* 2001, **38** : 267-274
- POSNER MI, PETERSEN SE. The attention system of the human brain. *Ann Rev Neurosci* 1990, **13** : 25-42
- POSNER MI, ROTHBART MK. Attention, self-regulation and consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 1998, **353** : 1915-27
- POSNER MI, ROTHBART MK. Developing mechanisms of self-regulation. *Dev Psychopathol.* 2000, **12** : 427-41
- POSNER MI, ROTHBART MK, GERARDI-CAULTON G. Exploring the biology of socialization. *Ann N Y Acad Sci* 2001, **935** : 208-216
- PRIOR MR, HOFFMAN W. neuropsychological testing of autistic children through an exploration with frontal lobe tests. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 581-590
- RAKIC P, BOURGEOIS JP, ECKENDORF MF, ZECEVIC N, GOLDMAN-RAKIC PS. Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science* 1986, **232** : 232-235
- RAKIC P. Corticogenesis in Human and Nonhuman primates. In : *The Cognitive Neurosciences*. GAZZANIGA M ed. MIT press, Cambridge, Mass, 1995 : 127-146
- RAPIN I, KATZMAN R. Neurobiology of autism. *Ann Rev Neurol* 1998, **3** : 7-14
- REIS DJ, DOBA N, NATHAN MA. Predatory attack, grooming, and consummatory behaviors evoked by electrical stimulation of cat cerebellar nuclei. *Science* 1973, **182** : 845-847
- RIDLEY RM, BAKER HF. Is there a relationship between social isolation, cognitive inflexibility, and behavioral stereotypy ? An analysis of the effects of amphetamine in the marmoset. *Prog Clin Biol Res* 1983, **131** : 101-135
- RINEHART NJ, BRADSHAW JL, MOSS SA, BRERETON AV, TONGE BJ. Atypical interference of local detail on global processing in high-functioning and Asperger's disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2000, **41** : 769-778
- RIVERA-GAXIOLA M, CSIBRA G, JOHNSON MH, KARMILOFF-SMITH A. Electrophysiological correlates of cross-linguistic speech perception in native english speakers. *Behav Brain Res* 2000, **111** : 13-23
- RIZZOLATTI G, FADIGA L, FOGASSI L, GALLESE V. Resonance behaviors and mirror neurons. *Arch Ital Biol* 1999 : 85-100
- RODMAN HR, SCALAIIDHE SP, GROSS CG. Response properties of neurons in temporal cortical visual areas of infant monkeys. *J Neurophysiol* 1993, **70** : 1115-1136

ROGERS S, PENNINGTON B. A theoretical approach to the deficits in infantile autism. *Dev Psychopathol* 1991, **3** : 137-162

ROSENBERG DR, SWEENEY JA, SQUIRES-WHEELER E, KESHAVAN MS, CORNBLATT BA et coll. Eye-tracking dysfunction in offspring from the New York High-Risk Project : diagnostic specificity and the role of attention. *Psychiatry Res* 1997, **66** : 121-130

ROSS RG, OLINCY A, HARRIS JG, RADANT A, HAWKINS M et coll. Evidence for bilinear inheritance of physiological indicators of risk in childhood-onset schizophrenia. *Am J Med Genet* 1999, **88** : 188-199

ROTHBART MK, AHADI SA, HERSHEY KL, FISHER P. Investigations of temperament at three to seven years : the Children's Behavior Questionnaire. *Child Dev* 2001, **72** : 1394-408

ROVEE-COLLIER C, GERHARDSTEIN P. The development of infant memory. In : The Development of memory in childhood. N. COWAN ed, Hove, Psychology Press, East Sussex 1997 : 5-40

RUBIA K, OVERMEYER S, TAYLOR E, BRAMMER M, WILLIAMS SC et coll. Hypofrontality in attention deficit higher-order motor control : A study with functional MRI. *Am J Psychiatry* 1999, **156** 891-896

SABBAH P, DE SCHONEN S, LEVEQUE C, GAY S, PFEFER F. Sensorimotor cortical activity in patients with complete spinal cord injury : a fMRI study. *J Neurotrauma* 2002, **19** : 53-60

SADATO N, PASCUAL-LEONE A, GRAFMAN J, IBANEZ V, DEIBER MP et coll. Activation of the primary visual cortex by Braille reading in blind subjects. *Nature* 1996, **380** : 526-528

SCHACTER DL. Implicit memory : A new frontier for cognitive Neuroscience. In : The Cognitive Neurosciences. GAZZANIGA M ed. Cambridge, MA : MIT Press, 1995 : 815-824

SCHADE JP, VAN GROENIGEN WB. Structural organization of the human cerebral cortex. Maturation of the middle frontal gyrus. *Acta Anatomy* 1961, **47** : 74-111

SCHALL U, SCHON A, ZERBIN D, EGGERS C, OADES RD. Event-related potentials during an auditory discrimination with prepulse inhibition in patients with schizophrenia, obsessive-compulsive disorder and healthy subjects. *Int J Neurosci* 1996, **84** : 15-33

SCHEIBEL A. Dendritic structure and language development. In : Developmental Neurocognition : Speech and face processing in the first year of life. DE BOYSSON-BARDIES B, DE SCHONEN S, JUSCZYK P, MACNEILAGE P, MORTON J, eds. Dordrecht : Kluwer, 1993 : 51-62

DE SCHONEN S. ET BRESSON F. Développement de l'atteinte manuelle d'un objet chez l'enfant. In : La Lecture sensori-motrice et cognitive de l'expérience spatiale. Directions et distances. PAILLARD J éd, CNRS, Paris. Comportements, 99-114, 1984

DE SCHONEN S. Données sur le développement du geste et de la représentation de l'espace. *Psychologie Française*, numéro spécial en l'honneur de J. Piaget, BONNET C éd., 1981, **20** : 273-281

SCHREIBER H, STOLZ-BORN G, BORN J, ROTHMEIER J, ROTHENBERGER A et coll. Visually-guided saccadic eye movements in adolescents at genetic risk for schizophrenia. *Schizophr Res* 1997, **25** : 97-109



- SCHULTZ RT, GAUTHIER I, KLIN A, FULBRIGHT RK, ANDERSON AW et coll. Abnormal ventral temporal cortical activity during face discrimination among individuals with autism and Asperger syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 331-340
- SCHULZ W. The primate basal ganglia and the voluntary control of behaviour. *J Consciousness Studies* 1999, **6** : 31-45
- SEKI A, KOEDA T, SUGIHARA S, KAMBA M, HIRATA Y et coll. A functional magnetic resonance imaging study during sentence reading in Japanese dyslexic children. *Brain Development* 2001, **23** : 312-6
- SHAH A, FRITH U. Why do autistic individuals show superior performance on the block design task ? *J Child Psychol Psychiatry* 1993, **34** : 1351-1364
- SHULMAN GL, OLLINGER JM, LINENWEBER M, PETERSEN SE, CORBETTA M. Multiple neural correlates of detection in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 313-318
- SIEVER LJ, FRIEDMAN L, MOSKOWITZ J, MITROPOULOU V, KEEFER et coll. Eye movement impairment and schizotypal psychopathology. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 1209-1215
- SILBERSTEIN RB, FARROW M, LEVY F, PIPINGAS A, HAY DA et coll. Functional brain electrical activity mapping in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 1105-1112
- SIMION F, VALENZA E, UMITLA C, DALLA BARBA B. Preferential orienting to faces in newborn : a temporal-nasal asymmetry. *J Exper Psychol* 1998, **24** : 1399-1405
- SIMION F, VALENZA E, MACCHI CASSIA V, TURATI C, UMITLA C. Newborns' preference for structural properties. Euresco Conference on « Brain development and Cognition in human infants - II ». La Londe-Les Maures, France, 2000 : 15-20
- SIMPSON JR JR, SNYDER AZ, GUSNARD DA, RAICHLE ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex : I. During cognitive task performance. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001a, **98** : 683-687
- SIMPSON JR JR, DREVETS WC, SNYDER AZ, GUSNARD DA, RAICHLE ME. Emotion-induced changes in human medial prefrontal cortex : II. During anticipatory anxiety. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001b, **98** : 688-693
- SINGER W. Time as coding space in Neocortical processing : a hypothesis. In : *The Cognitive Neurosciences*. GAZZANIGA MS ed. MIT Press, Cambridge, Mass. 1995 : 91-104
- SIREVAAG AM, GREENOUGH WT. Differential rearing effects on rat visual cortex synapses. III. Neuronal and glial nuclei, boutons, dendrites and capillaries. *Brain Res* 1987, **424** : 320-332
- SLACHEVSKY A, PILLON B, FOURNERET P, PRADAT-DIEHL P, JEANNEROD M, DUBOIS B. Preserved adjustment but impaired awareness in a sensory-motor conflict following prefrontal lesions. *J Cogn Neurosci* 2001, **13** : 332-340
- SLATER A, MORISON V, ROSE D. Locus of habituation in the human newborn. *Perception* 1983, **12** : 593-598
- SMALLEY SL, ASARNOW RF. Cognitive subclinical markers in autism. *J Autism Dev Disord* 1990, **20** : 271-278

- SPELKE E, DEHAENE S. Biological foundations of numerical thinking. Response to T.J. Simon (1999). *Trends Cogn Sci* 1999, **3** : 365-366
- SPELKE E. Core knowledge *American Psychologist* 2000, **55** : 1233-1243
- SPENCE SA, FRITH CD. Towards a functional anatomy of volition. *J Consciousness Studies* 1999, **6** : 11-29
- SPENCER J, O'BRIEN J, RIGGS K, BRADDICK O, ATKINSON J et coll. Motion processing in autism : evidence for a dorsal stream deficiency. *Neuroreport* 2000, **11** : 2765-7
- STILES J, THAL D. Linguistic and spatial cognitive development following early focal brain injury : Patterns of deficit and recovery. In : Brain development and cognition : A reader. M. JOHNSON ed, : Blackwell, Oxford, England 1993 : 643-664
- STONE VE, BARON-COHEN S, KNIGHT RT. Frontal lobe contributions to theory of mind. *J Cogn Neurosci* 1998, **10** : 640-656
- STRANDBURG RJ, MARSH JT, BROWN WS, ASARNOW RF, HIGA J et coll. Continuous-processing-related event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 1996, **40** : 964-980
- STRYKER MP, HARRIS W. Binocular impulse lockade prevents the formation of ocular dominance columns in cat visual cortex. *J Neurosci* 1986, **6** : 2117-2133
- SWEDO SE, SCHAPIRO MB, GRADY CL, CHASLOW DL, LEONARD HL, KUMAR A et coll. Cerebral glucose metabolism in child-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989, **46** : 518-523
- SWEENEY JA, CLEMENTZ BA, HAAS GL, ESCOBAR MD, DRAKE K, FRANCES AJ. Eye tracking dysfunction in schizophrenia : Characterization of component eye movement abnormalities, diagnostic specificity and the role of attention. *J Abnorm Psychol* 1994, **103** : 222-230
- SWEENEY JA, MINTUN MA, KWEE S, WISEMAN MB, BROWN DL et coll. A positron emission tomography study of voluntary saccadic eye movements and spatial working memory. *J Neurophysiol* 1996, **75** : 454-468
- SWICK D, KNIGHT RT. Lesions studies of prefrontal cortex and attention. In : The Attentive brain. PARASURAMAN R, ed. Cambridge, Mass : Bradford Books, MIT Press, 1998 : 43-162
- TAGER-FLUSBERG H. Semantic processing in the free recall of autistic children : further evidence for a cognitive deficit. *Br J Deve Psychol* 1991, **9** : 417-430
- TANAKA K. Neuronal mechanisms of object recognition. *Science*, 1993, **262** : 685-688
- TEMPLE C. Developmental cognitive Neuropsychology. Psychology Press : Hove, East Sussex. 1997
- THATCHER RW. Cyclic cortical reorganization during early childhood. *Brain Cogn* 1992, **20** : 24-50
- THOMPSON NM, EWING-COBBS L, FLETCHER JM, MINER ME, LEVIN H. Left unilateral neglect in a preschool child. *Dev Med Child Neurol* 1991, **33** : 636-644
- TOWNSEND J, SINGER HARRIS N, COURCHESNE E. Visual attention abnormalities in autism : Delayed orienting to location. *J Int Neuropsychol Soc* 1996, **2** : 541-550

- TREISMAN A, SCHMIDT H. Illusory conjunctions in the perception of objects. *Cogn Psychol* 1982, **14** : 107-141
- TULVING E, HAYMAN CA, MACDONALD CA. Long-lasting perceptual priming and semantic learning in amnesia : a case experiment. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* 1991, **17** : 595-617
- TULVING E. Organization of memory : quo vadis. In : *The Cognitive Neurosciences*. GAZZANIGA M, ed. Cambridge, MA : MIT Press, 1995 : 839-848
- TURNER AM, GREENOUGH WT. Synapses per neuron and synaptic dimensions in occipital cortex of rats reared in complex, social, or isolation housing. *Acta Sterologica* 1983, **2** : 239-244
- TYLER RS, TEAGLE HF, KELSAY DM, GANTZ BJ, WOODWORTH GG, PARKINSON AJ. Speech perception by prelingually deaf children after six years of Cochlear implant. Use : effects of age at implantation. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* 2000, **185** : 82-84
- TZOURIO-MAZOYER N, DE SCHONEN S, CRIVELLO F, REUTTER B, AUJARD Y, MAZOYER B. Neural correlates of woman face processing by 2-month-old infants. *Neuroimage* 2002, **15** : 454-461
- VALENZA E, SIMION F, MACCHI CASSIA V, UMILTA C. Face preference at birth. *J Exp Psychol [Hum Perception and Performance]* 1996, **27** : 892-903
- VERBATEN MN, ROELOFS JW, VAN ENGELAND H, KENEMANS JK, SLANGEN JL. Abnormal visual event-related potentials of autistic children. *J Autism Dev Disord* 1991, **21** : 449-470
- VOGELEY K, BUSSFELD P, NEWEN A, HERRMAN S, HAPPE F et coll. Theory of mind and self perspective in the human brain. A FMRI study. *Neuroimage* 2000, **5** : S111
- VOLKMAR RF, GREENOUGH WT. Rearing complexity affects branching of dendrites in visual cortex of the rat. *Science* 1972, **176** : 1445-1447
- VON HOFSTEN C, SPELKE ES. Object perception and object-directed reaching in infancy. *J Exp Psychol Gen* 1985, **114** : 198-212
- WAINWRIGHT JA, BRYSON SE. Visual-spatial orienting in autism. *J Autism Dev Disord* 1996, **26** : 423-438
- WALLACE CS, KILMAN VL, WITHERS GS, GREENOUGH WT. Increases in dendritic length in occipital cortex after 4 days of differential housing in weanling rats. *Behav Neural Biology* 1992, **58** : 64-68
- WARRINGTON EK. Agnosia : The impairment of objects recognition. In : *Handbook of clinical. vonkin PJ, BRUYIN GW, KLAWANS HL eds. Neurology, New York, Elsevier, Science* 1985
- WEBSTER MJ, BACHEVALIER J, UNGERLEIDER LG. Transient subcortical connections of inferior temporal areas TE and TEO in infant macaque monkeys. *J Comp Neurol* 1995, **352** : 213-26
- WEINBERGER DR, BERMAN KF, ZEC RF. Physiological dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I : Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiat* 1986, **43** : 114-124

- WEINBERGER DR, BERMAN KF, SUDDATH R, TORREY EF. Evidence of dysfunction of a prefrontal limbic network in schizophrenia : A magnetic resonance imaging and regional blood flow study of discordant monozygotic twins. *Am J Psychiatry* 1992, **149** : 890-897
- WELSH MC, PENNINGTON BF, OZONOFF S, ROUSE B, MCCABE ER. Neuropsychology of early-treated phenylketonuria : specific executive function deficits. *Child Dev* 1990, **61** : 1697-1713
- WERKER JF, TEES RC. Cross-language speech perception : Evidence for perceptual reorganization during the first year of life. *Infant Behavior and Development* 1984, **7** : 49-63
- WESTERGAARD GC, LUSSIER ID, SUOMI SJ, HIGLEY JD. Stress correlates of hand preference in Rhesus macques. *Dev Psychobiol* 2001, **38** : 110-115
- WIESEL TN, HUBEL DH. Comparison of the effects of unilateral and bilateral eye closure on cortical unit responses in kittens. *J Neurophysiol* 1965, **28** : 1029-1040
- WILSON FA, SCALHAIDE SP, GOLDMAN-RAKIC PS. Dissociation of object and spatial processing domains in primate prefrontal cortex. *Science* 1993, **260** : 1955-1958
- WRIGHT JJ, BOURKE PD, CHAPMAN CL. Synchronous oscillation in the cerebral cortex and object coherence : simulation of basic electrophysiological findings. *Biol Cybern* 2000, **83** : 341-353
- ZILBOVICIUS M, GARREAU B, SAMSON Y, REMY P, BARTHELEMY C et coll. Delayed frontal cortex maturation in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995, **152** : 248-259
- ZILBOVICIUS M, BODDAERT N, BELIN P, POLINE JB, REMY P et coll. Temporal lobe dysfunction in childhood autism : a PET study. Positron emission tomography. *Am J Psychiatry* 2000, **157** : 1988-1993