

## Neurobiologie de l'autisme

(H. Ollat)



On a longtemps fait de l'autisme une maladie purement psychologique, résultant d'événements très précoces dans l'environnement socio-culturel de l'enfant.

Les études anatomiques (*post-mortem* et d'imagerie) menées pendant les deux dernières décades ont clairement montré que l'autisme est en fait la conséquence d'un trouble du développement du système nerveux central. Les causes de ce dernier ne sont pas totalement élucidées mais des facteurs génétiques et/ou environnementaux sont probablement les principaux responsables dans un grand nombre de cas.

Les données anatomiques ont par ailleurs conduit à des modèles neurobiologiques de l'autisme, très discutés, qui mettent en cause différents réseaux distribués, orchestrés par le cervelet, le cortex préfrontal ou encore le système sérotoninergique.

### 1. Etudes anatomiques

#### 1.1. Etudes *post-mortem*

Il y a eu très peu d'études *post-mortem* de cerveaux d'autistes, et dans aucun cas elles n'ont fait appel aux techniques immunohistochimiques modernes. Leurs résultats font état d'anomalies structurales du cervelet, du tronc cérébral et du système limbique.

Au niveau du cervelet on observe essentiellement une diminution du nombre des cellules de Purkinje du cortex, sans association à des réactions gliales ou à des stigmates de processus inflammatoires ou anoxiques. Il peut s'y associer une réduction du nombre des grains du cortex et/ou du nombre des neurones des noyaux cérébelleux (sur lesquels se projettent les cellules de Purkinje, *figure 1*). En revanche le nombre des neurones de l'olive inférieure (qui afférentent le cortex et les noyaux cérébelleux) semble normal (1,2,3,4). Les anomalies cérébelleuses témoignent donc probablement d'un processus dygénétique agissant avant la trentième semaine de la gestation.

Récemment *Rodier et coll. (1996) (5)* ont rapporté un cas avec des anomalies au niveau du tronc cérébral (dysgénésie des noyaux des nerfs faciale et hypoglosse ; agénésie du complexe nucléaire de l'olive supérieure, appartenant aux voies auditives centrales), là encore sans gliose associée. Le trouble développemental responsable est sans doute extrêmement précoce, contemporain de la fermeture du tube neural.

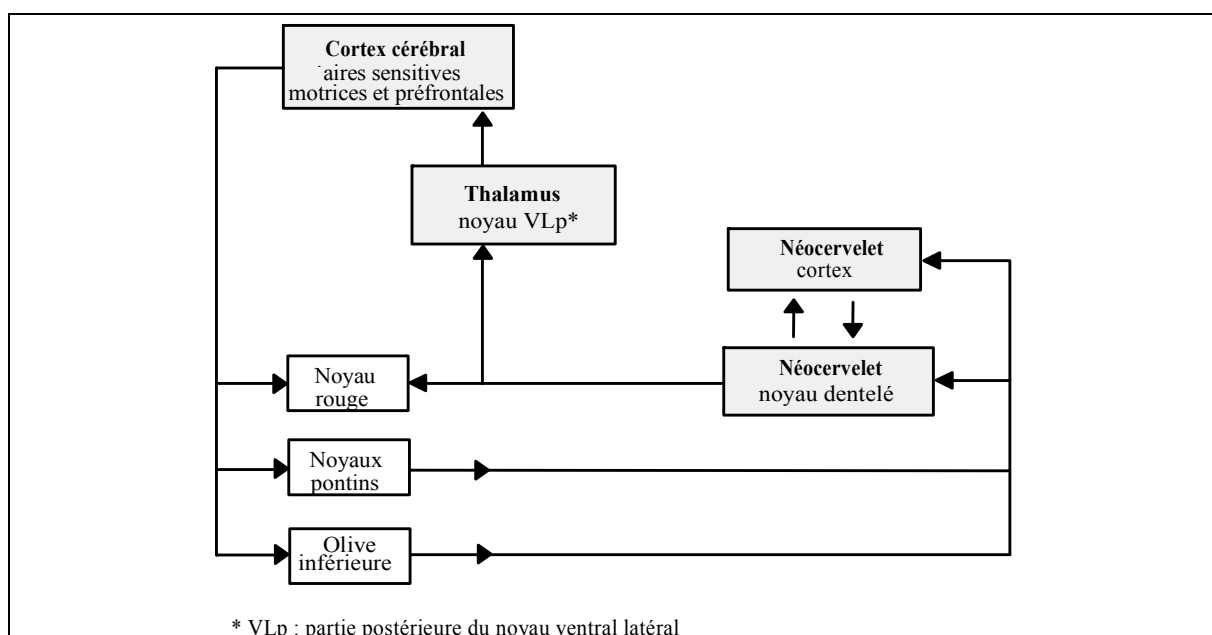


Figure 1. Les circuits du néocervelet.

*Raymond et coll. (1996) (6)* ont observé des anomalies de la formation hippocampique (diminution de la taille des cellules et des arborisations dendritiques au niveau de la corne d'Ammon) qui témoigneraient au contraire de troubles développementaux plus tardifs, postnataux.

La même équipe a également signalé une augmentation de la densité neuronale dans diverses structures limbiques : hippocampe, subiculum, cortex entorhinal, tubercules mamillaires, noyaux amygdaliens (3).

### 1.2. Etudes d'imagerie

Le résultat le moins discuté des études de résonance magnétique nucléaire (RMN) est une augmentation globale du volume cérébral, portant sur le tissu cérébral et sur les ventricules latéraux (7,8,9), ce qui corrobore les observations cliniques (augmentation du périmètre crânien ; par exemple : 10) et anatomiques (augmentation du poids du cerveau ; 11). Les causes pourraient en être une augmentation de la neurogenèse ou une réduction de la mort cellulaire programmée (apoptose) au cours du développement, ou encore une formation anormalement importante de tissus non neuronaux (glie, vaisseaux sanguins...).

La principale controverse concerne le cervelet. Tout commence lorsque *Courchesne et coll. (1988) (12)* publient une étude morphométrique en RMN du cervelet selon laquelle les autistes présentent une hypoplasie cérébelleuse touchant spécifiquement les lobules VI et VII du vermis appartenant au "néocerevet", c'est-à-dire aux régions cérébelleuses connectées au cortex cérébral, via le noyau dentelé (*figure 1*). Des études suivantes ne confirment pas ces conclusions (13,7). Mais *Courchesne et coll. (1994a) (14)* publient alors des résultats selon lesquels il y a en fait deux types d'anomalies des lobules VI-VII du vermis chez les autistes ; la première — de loin la plus fréquente (85 % des cas) — est une hypoplasie ; la seconde est au contraire une hyperplasie de ces lobules vermiens (15 % des cas). Dans la foulée ces auteurs entreprennent une réanalyse des résultats de *Kleinman et coll. (1992) (13)* et de *Piven et coll. (1992) (7)* qui corrobore leurs conclusions d'une distribution bimodale (hypo-hyperplasie) des anomalies des lobules vermiens VI-VII chez les autistes (15). Mais leurs contradicteurs soulignent que *Courchesne et coll.* ne prennent pas en compte le QI des autistes tandis que leurs populations contrôles sont constituées de sujets à QI normaux (16). Pour y voir plus clair *Piven et coll. (17)* ont mené une étude prenant en compte ces paramètres, au terme de laquelle il n'y a pas d'hypoplasie spécifique des lobules vermiens VI-VII chez les autistes, mais au contraire une hyperplasie globale du cervelet.

Parallèlement *Hashimoto et coll. (1995) (18)* ont publié les résultats d'une étude morphométrique longitudinale, menée chez plus de 100 autistes de l'enfance à l'adolescence (versus plus de 100 sujets contrôles) selon laquelle il existe chez les autistes, dès l'âge de un an, une hypoplasie du cervelet dans sa totalité, ainsi que de tout le tronc cérébral.

D'autres résultats discordants concernent les hémisphères cérébraux. Selon *Piven et coll. (1996) (9)* il existe chez les autistes une discrète hypertrophie des lobes pariétaux, temporaux et occipitaux. Mais selon *Courchesne et coll.*, les lobes pariétaux sont au contraire hypotrophiques, de même que la partie caudale du corps calleux, où passe la majorité des fibres interhémisphériques issues du cortex pariétal (19,20).

Quant au système limbique *Saitoh et coll. (1995) (21)* ont conclu que la formation hippocampique est de volume normal chez les autistes. Si ces résultats se vérifiaient, ils voudraient dire que les anomalies histologiques constatées à ce niveau (cf supra) résultent d'une neurogenèse anormalement importante et/ou d'une défaillance des processus d'apoptose au cours du développement.

## 2. Facteurs étiologiques : hérédité et environnement

L'importance des facteurs génétiques dans le déterminisme de l'autisme a été démontrée par les études de jumeaux et les études familiales. Il s'y ajoute deux arguments indirects : le *sex ratio* de la maladie, avec 3-4 fois plus de garçons atteints que de filles, et l'association fréquente de l'autisme avec une maladie d'origine génétique. Néanmoins il est probable que l'influence des facteurs génétiques soit modulée par des facteurs environnementaux.

### 2.1. Facteurs génétiques

Les études de jumeaux ont montré que le taux de concordance pour la maladie est très élevé chez les jumeaux monozygotes (de 35 à 60 % selon les études) et qu'il est au moins quatre fois plus faible, voire nul, chez les jumeaux dizygotes. Le taux de concordance chez les monozygotes est encore plus élevé (de l'ordre de 90 %) lorsqu'on considère que le jumeau de l'autiste est également atteint si il présente seulement un "phénotype autistique", c'est-à-dire des troubles sociaux, comportementaux et cognitifs (langage) rappelant ceux de l'autisme (22,23,24,10). Cependant, le fait qu'aucune étude n'ait retrouvé 100 % de concordance pour les jumeaux

monozygotes et le fait que deux jumeaux monozygotes puissent être affectés à des degrés différents suggèrent très fortement l'intervention supplémentaire de facteurs environnementaux.

Les études familiales ont apporté diverses informations.

D'une part, il existe des cas familiaux d'autisme et on a estimé à environ 5 % le risque de récurrence de la maladie pour les enfants nés après un premier autiste, c'est-à-dire un risque au moins 50 fois supérieur à celui de la population générale (4). Le risque de récurrence est cependant largement inférieur aux risques de 25 % ou 50 % attendus de la transmission mendélienne d'un seul gène ; il est donc possible que l'autisme soit une maladie polygénique.

D'autre part, malgré quelques résultats contradictoires, il semble bien que le phénotype autistique soit anormalement fréquent chez les proches parents des autistes (voir par exemple : 25,26). A noter qu'on a également rapporté une forte prévalence d'autres troubles dans les familles d'autistes : i) troubles affectifs (27) ii) traits de personnalité (rigidité, distance, hypersensibilité aux critiques, anxiété) (28) iii) déficit des fonctions cognitives dites "exécutives", dépendant des lobes frontaux (29,30). Il reste à savoir si ces différents troubles appartiennent eux aussi au phénotype autistique

Enfin les études familiales ont montré que le mode de transmission de la maladie est variable, récessif (31) ou dominant (32).

Diverses affections d'origine génétique peuvent être associées à l'autisme (pour revues : 33,34).

Deux d'entre elles sont des maladies neurologiques à transmission autosomale dominante, la neurofibromatose de type I (ou neurofibromatose de Recklinghausen) et la sclérose tubéreuse de Bonneville. Le gène de la première est situé sur le bras long du chromosome 17 (17 q 11.2) ; pour la seconde différentes régions génomiques ont été impliquées dont les plus fréquentes sont le bras long du chromosome 9 (9 q 34) et le bras court du chromosome 16 (16 p 13.3).

Parmi les maladies métaboliques héréditaires c'est la phénylcétonurie qui est le plus souvent observée chez les autistes. De transmission autosomale récessive, elle est due à une déficience de la phénylalanine-hydroxylase (l'enzyme qui transforme la phénylalanine en tyrosine) et son gène est porté par le bras long du chromosome 12 (12 q 22 - 24).

Selon *Cohen et coll. (1991)* (35) 2 à 5 % des enfants autistiques ont un "syndrome de l'X-fragile" (ou maladie de Martin Bell) et au moins 15 % des garçons souffrant de ce syndrome souscrivent aux critères diagnostiques du DSM-III pour l'autisme. D'autres auteurs ont rapporté des fréquences comparables, voire supérieures, pour l'association entre les deux maladies, mais d'autres encore ne les ont pas observées. Rappelons que le syndrome de l'x-fragile, deux fois plus fréquents chez les garçons que chez les filles associe retard mental et diverses anomalies morphologiques (macrocéphalie, visage allongé, grandes oreilles, prognathisme, macroorchidie) et qu'il est dû à la mutation d'un gène situé à l'extrémité du bras long du chromosome x (xq 27.3).

Le gène (ou les gènes) impliqué(s) dans le déterminisme de l'autisme restent à découvrir.

Une première hypothèse le situait sur le chromosome X en raison du sex ratio de la maladie. Elle paraît en fait peu probable. D'une part lorsque l'autisme est transmis sur le mode dominant, il semble qu'il soit presque toujours transmis par le père (32). D'autre part, selon les résultats d'une première étude familiale les gènes situés sur le chromosome X n'ont pas de responsabilité dans la transmission de l'autisme (36).

D'autres études, dont les résultats demandent à être reproduits, ont mis en cause divers gènes :

- i) le gène codant pour le transporteur de la sérotonine (37)
- ii) un gène de transmission uniquement maternelle, situé dans une région du bras long du chromosome 15 (15 q 11-13) qui contient aussi un gène codant pour une sous-unité du récepteur GABA-A (38)
- iii) l'homéogène *En2*, qui serait impliqué dans l'organisation spatiale du tronc cérébral pendant l'embryogenèse (39)
- iv) un protooncogène, *Harvey-ras-1* (HRAS-1), situé sur bras long du chromosome 11 (11 p 15.5), au même site que les gènes codant pour la tyrosine-hydroxylase et la tryptophane-hydroxylase, deux enzymes clefs pour la synthèse (respectivement) des catécholamines et de la sérotonine (40)

## 2.2. Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs pré- et périnataux ont été incriminés

- i) des infections par des virus neurotropes, dont celui de la rubéole au premier chef,
- ii) des médicaments : le valproate et (pour mémoire) la thalidomide
- iii) des problèmes obstétricaux. A noter que selon *Bolton et coll. (1997)* (41) ceux-ci ne seraient pas des facteurs causaux mais la simple conséquence de la prédisposition génétique à l'autisme

Un problème particulier est celui de la "régression autistique". Dans nombre de cas les parents signalent une détérioration du comportement de l'enfant (sociabilité, communication verbale et non verbale, jeux...), soit de

façon assez brutale, soit de façon insidieuse. Chez certains de ces enfants le développement antérieur était tout à fait normal, mais chez d'autres on peut déceler rétrospectivement de petits signes d'autisme (42,43). Le ou les facteurs précipitants en cause ne sont pas identifiés. Cependant on observe assez souvent que la régression a été précédée d'un stress qui – normalement – n'a pas de conséquences majeures (traumatisme physique, naissance d'un frère ou d'une soeur, absence de la mère etc...) ; il est donc possible qu'un stress environnemental vienne révéler une prédisposition à l'autisme. Un autre facteur précipitant pourrait être le développement d'une épilepsie (44).

### 3. Les modèles neurobiologiques de l'autisme

**3.1. Courchesne et coll.** attribuent le syndrome autistique à **la perte du contrôle que le néocervelet exerce normalement sur les processus cognitifs**. Leur hypothèse s'appuie sur les arguments suivants

- i) le néocervelet, constitué par la partie postérieure des hémisphères cérébelleux et du vermis, est connecté au cortex cérébral, via le noyau dentelé et le thalamus (*figure 1*)
- ii) chez les autistes il existe un trouble précoce du développement cérébelleux qui affecte sélectivement des régions vermiennes appartenant au néocervelet, et qui peut altérer la maturation des structures auxquelles le néocervelet est connecté
- iii) l'imagerie fonctionnelle (PET-Scan, RMN fonctionnelle) a montré que le cervelet joue un rôle important dans divers processus cognitifs dont la planification du mouvement et de l'apprentissage moteur, le contrôle et l'orientation des processus attentionnels, l'apprentissage spatial et la mémoire spatiale, ou encore les mécanismes cognitifs du langage et la mémoire de travail (pour revue : 45)

Cette hypothèse est vivement discutée, notamment parce qu'il n'est pas établi que le néocervelet est spécifiquement atteint au cours de l'autisme (cf supra). Elle a cependant trouvé un soutien un peu inattendu avec la découverte de ce qui pourrait être un **modèle expérimental d'autisme**.

Il existe en effet une lignée de cobayes, dite GS, qui présente des anomalies du cervelet d'origine génétique : dès l'âge de trois semaines. Le volume des lobules VI et VII du vermis est moindre que celui des cobayes témoins (lignée Hartley) et le nombre des cellules de Purkinje est réduit de 20 - 25 % ; à l'âge d'un an le lobule VIII du vermis ne peut plus être identifié et les lobules VI-VII forment un tout, sans aucune de leurs subdivisions normales. Il s'y associe en outre des anomalies de la couche 5 du cortex cérébral, avec une diminution de la taille des neurones, une accumulation de neurofilaments et une raréfaction des arborisations dendritiques (46). L'analogie entre les lésions cérébelleuses des cobayes GS (qui pour autant n'ont pas de troubles ataxiques) et celles des autistes (du moins si on en croit *Courchesne et coll.*) a conduit des esprits curieux – *Caston et coll.* (1998) (47) – à explorer leur comportement dans quatre domaines où les autistes ont souvent des troubles

- i) le premier est celui de l'apprentissage moteur et des stratégies motrices tels qu'on les explore sur un *rota-rod* (il s'agit d'un mât horizontal qui tourne de façon régulière autour de son axe longitudinal, à une vitesse de 3 à 9 tours par minute). Les cobayes GS apprennent aussi bien que les cobayes Hartley à maintenir leur équilibre sur le *rota-rod* en utilisant la marche, mais leur comportement est beaucoup plus stéréotypé : ils marchent toujours vers l'avant, la tête dirigée en sens inverse de la rotation du mât, et ils restent à proximité de l'une des extrémités du mât (toujours la même pour un animal donné) ; en revanche les cobayes Hartley parcourent toute la longueur du mât, et ils peuvent marcher aussi bien en avant qu'en arrière, leur tête étant alors dirigée (respectivement) dans le sens de la rotation ou dans le sens inverse. Par ailleurs les chutes des cobayes GS sont toujours dues à une mauvaise synchronisation des mouvements de la marche et elles ne s'accompagnent pas d'un cri ; inversement les chutes des cobayes Hartley font le plus souvent suite à une perturbation environnementale (telle que les mouvements de l'expérimentateur) ou à un changement de stratégie motrice (marche avant/marche arrière) et elles s'accompagnent habituellement d'un cri ; en d'autres termes les cobayes GS sont beaucoup moins sensibles aux perturbations de l'environnement que les cobayes Hartley
- ii) le second test est celui de l'exploration spatiale. On utilise là une planche comportant 18 trous disposés de telle sorte qu'il y a 10 trous "centraux" et 8 trous "périphériques". L'animal est placé dans un secteur périphérique prédéterminé et on observe son comportement pendant les 20 minutes suivantes. Les cobayes GS n'ont pratiquement aucune activité exploratoire ; ils ne se déplacent que pendant 0.1 % du temps d'observation et ils n'explorent qu'un ou deux trous, toujours dans le secteur périphérique. Les cobayes Hartley se déplacent beaucoup plus (3.6 % du temps d'observation) et ils explorent 10 fois plus de trous, à la fois périphériques et centraux.

L'absence d'activité exploratoire des cobayes GS se manifeste également lorsqu'on les sort de leur cage pour les placer sur le sol de la pièce ; ils restent alors à la même place, littéralement figés, pendant au moins quinze minutes. Au contraire les cobayes Hartley se déplacent spontanément après quelques minutes

iii) lorsque les cobayes (et les rongeurs en général) sont soumis à des stimulations auditives par des sons purs aigus (500 à 5 000 Hz) et de forte intensité (plus de 50 dB), ils réagissent normalement par un cri et par une fuite, deux comportements de plus en plus fréquents au fur et à mesure que l'intensité du son augmente. Ceci s'est

vérifié chez les cobayes Hartley, mais pas chez les cobayes GS qui se caractérisent par une diminution globale de la réactivité aux sons purs, sans aucune influence de l'intensité de ceux-ci.

En outre les cobayes Hartley répondent presque toujours aux bruits familiers (voix de l'expérimentateur, froissement du sac contenant leur nourriture...) tandis que les cobayes GS n'y répondent que dans 80 % des cas iv) pour apprécier les interactions sociales on place dans la cage de l'animal un congénère — familial ou non — et on observe les interactions de l'animal hôte, qu'il s'agisse d'interactions actives (léchage, reniflage...) ou passives (contacts reçus de l'animal étranger). Là encore le comportement des cobayes GS est très différent de celui des cobayes Hartley (*tableau 1*) : globalement leurs interactions sociales sont moins fréquentes ; ils développent moins souvent des interactions actives, surtout lorsque leur partenaire est d'une lignée différente ; ils évitent très souvent les contacts d'un cobaye Hartley, ce qui n'est pas le cas dans la situation inverse.

Au total, le comportement des cobayes GS rappelle celui des enfants autistes (stéréotypies motrices ; réponses aux bruits sélectives et indépendantes de leur intensité ; néophobie ; et évitement des interactions sociales). Ces observations expérimentales plaident pour la responsabilité d'un trouble du développement cérébelleux dans la symptomatologie autistique. En tout cas elles permettent d'espérer que les cobayes GS soient des modèles utiles à l'étude expérimentale de l'autisme, tant pour la physiopathologie que pour son traitement.

	Temps d'interactions <sup>(a)</sup>	Durée des interactions actives <sup>(b)</sup>	Nombre d'évitements <sup>(c)</sup>
<b>Cobayes Hartley (H)</b>			
- avec Hf <sup>(d)</sup>	15 %	83 %	5
- avec Hf nf <sup>(e)</sup>	66 %	92 %	3
- avec GS	33 %	99 %	1
<b>Cobayes GS</b>			
- avec GS f <sup>(d)</sup>	4 %	58 %	< 1
- avec GS nf <sup>(e)</sup>	16 %	59 %	4
- avec Hartley	24 %	30 %	12

(a) en % du temps total d'observation

(d) f : familial

(b) en % du temps total d'interactions

(e) nf : non familial

(c) pendant le temps d'observation

*Tableau 1. Le comportement social des cobayes GS et des cobayes Hartley (d'après Caston et coll., 1998) (47).*

**3.2.** Selon *De Long (1999) (48)*, l'autisme est la conséquence d'un **trouble précoce du métabolisme de la sérotonine** qui affecte préférentiellement soit l'hémisphère cérébral gauche (autisme proprement dit) soit l'hémisphère cérébral droit (syndrome d'Asperger) et qui perturbe la synaptogenèse dans le cortex cérébral. Cette hypothèse s'appuie sur les arguments suivants :

i) on a observé une fréquence élevée – supérieure à celle de la population générale – de troubles affectifs dans les familles d'autistes (cf supra)

ii) certaines études de familles d'autistes ont mis en cause un gène codant pour le transporteur de la sérotonine ainsi qu'un gène situé dans une région du génome (15 q 11-13) qui a aussi été impliquée dans le déterminisme des troubles affectifs (cf supra ; 49)

iii) les inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine peuvent être efficaces sur certains symptômes de l'autisme, principalement ceux qui s'apparentent à un comportement obsessionnel (par exemple : 50)

iv) les tests neuropsychologiques réalisés chez les autistes ont mis en évidence des déficits cognitifs prédominant soit sur les fonctions qui dépendent de l'hémisphère cérébral gauche, soit – plus rarement – sur celles qui dépendent de l'hémisphère droit (51,52)

v) *Chugani et coll. (1997) (53)* ont mesuré en PET-Scan la synthèse cérébrale de sérotonine à partir de l' $\alpha$ -[<sup>14</sup>C]-méthyl-L-tryptophane chez de jeunes autistes (10 ans en moyenne). Dans presque tous les cas ils ont observé une asymétrie interhémisphérique. Le plus souvent il s'agissait d'un déficit de la synthèse de sérotonine dans le cortex cérébral et le thalamus gauches, associée à une augmentation de la synthèse de sérotonine dans le noyau dentelé du cervelet droit. Ailleurs les anomalies étaient inversées avec une diminution de la synthèse dans le cortex et le thalamus droits et une augmentation dans le noyau dentelé gauche

**3.3.** Dès 1978 *Damasio et Maurer (54)* avaient suggéré que le syndrome autistique est du à un **dysfonctionnement des lobes frontaux**. L'absence d'anomalies patentes des lobes frontaux chez les autistes semblait récuser cette hypothèse mais des données récentes – évoquées ci-dessous – l'ont remise à l'ordre du jour. Ainsi certains auteurs – dont *Nancy Minshew* – font de l'autisme la conséquence d'un trouble du développement de tout un réseau distribué qui assure le traitement des informations complexes et au sein duquel

le cortex préfrontal joue le rôle de chef d'orchestre (55,56). Ceci expliquerait – entre autres – les difficultés qu'ont les autistes à acquérir une "théorie de la pensée", à savoir cette aptitude particulière à attribuer une pensée à autrui qui, selon *Baron-Cohen (1989) (57)* dépend des capacités d'anticipation et de prévision du comportement des autres.

Parmi les résultats qui ont contribué au renouveau de l'hypothèse frontale on peut citer les suivants

- i) les enfants autistes sans retard mental présentent des troubles des fonctions exécutives (58), dont des troubles de la mémoire de travail (59)
- ii) grâce à des mesures répétées du débit sanguin cérébral *Lelord et coll. (34)* ont montré que les enfants autistes ont un retard de la maturation post natale du cortex préfrontal (60)
- iii) selon *Minshew et coll. (1999) (61)* de jeunes adultes autistes sans retard mental (20 ans en moyenne) exécutent correctement les saccades oculaires visuellement guidées (*figure 2*) dont on sait que le calibrage est assuré par le cervelet. En revanche lors des épreuves de saccades mémorisées et d'antisaccades, ils ont des difficultés à supprimer les saccades inappropriées, comme le font les patients avec des lésions frontales ; de plus dans le premier cas, ils commettent des erreurs de localisation de la cible mémorisée, que l'on peut expliquer par un trouble du maintien de l'information spatiale en mémoire de travail

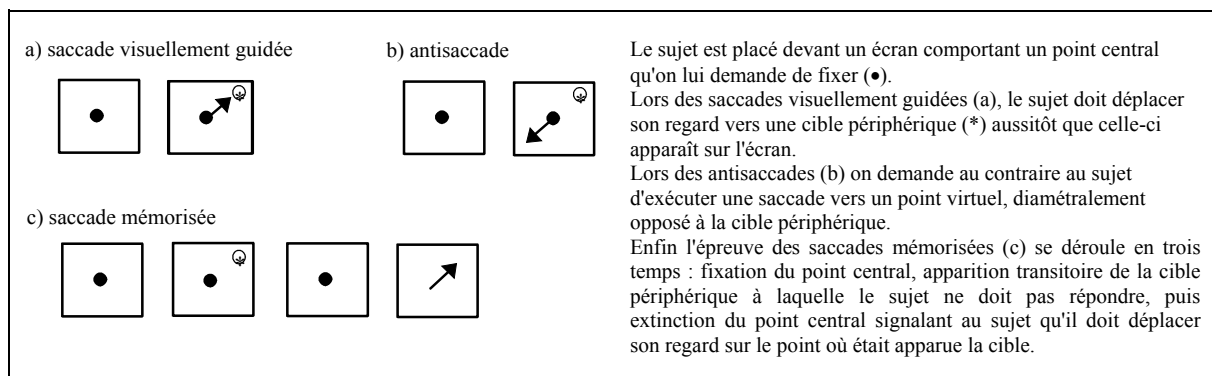


Figure 2. Les différents types de saccades oculaires étudiées chez les autistes par *Minshew et coll. (1999) (61)*.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Williams R.S., Hauser S.L., Purpura D.P. et coll. Autism and mental retardation : neuropathologic studies performed in four retarded persons with autistic behavior. *Arch Neurol* 1980 ; 37 : 749-753.
2. Bauman M.L., Kemper T.L. Histoanatomic observations of the brain in early infantile autism. *Neurology* 1985 ; 35 : 866-874.
3. Bauman M.L., Kemper T.L. Neuroanatomic observations of the brain in autism. In : Bauman M.L., Kemper T.L. eds. *The neurobiology of autism*. Baltimore, MD : Johns Hopkins University Press, 1994 : 119-145. 1994
4. Ritvo E.R., Jorde L.B., Mason-Brothers A. et coll. The UCLA-University of Utah epidemiologic survey of autism : recurrence risk estimates and genetic counseling. *Am J Psychiatry* 1989 ; 146 : 1032-1036.
5. Rodier P.M., Ingram J.L., Tisdale B. et coll. Embryological origin for autism : developmental anomalies of the cranial motor nuclei. *J Comp Neurol* 1996 ; 370 : 247-261.
6. Raymond G.V., Bauman M.L., Kemper T.L. Hippocampus in autism : a Golgi analysis. *Acta Neuropathol* 1996 ; 91 : 117-119.
7. Piven J., Nehme E., Simon J., Barta P., Pearlson G., Folstein S.E. Magnetic resonance imaging in autism : measurement of the cerebellum, pons, and fourth ventricle. *Biol Psychiatry* 1992 ; 31 : 491-504.
8. Piven J., Arndt S., Bailey J., Haverkamp S., Andreasen N., Palmer P. An MRI study of brain size in autism. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 1145-1149.
9. Piven J., Arndt S., Bailey J., Andreasen N. Regional brain enlargement in autism : a magnetic resonance imaging study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1996 ; 35 : 530-536.
10. Bailey A., Le Couteur A., Gottesman I., Bolton P., Simonoff E., Yuzda E. et coll. Autism as a strongly genetic disorder : evidence from a british twin study. *Psychol Med* 1995 ; 25 : 63-78.
11. Bailey A., Luthert P., Bolton P., LeCouteur A., Rutter M. Autism and megalencephaly. *Lancet* 1993 ; 34 : 1225-1226.
12. Courchesne E., Yeung-Courchesne R., Press G.A., Hesselink J.R., Jernigan T.L. Hypoplasia of cerebellar vermal lobules VI and VII in autism. *N Engl J Med* 1988 ; 318 : 1349-1354.

13. Kleinman M.D., Neff S., Rosman N. The brain in infantile autism : are posterior fossa structures abnormal ? *Neurology* 1992 ; 43 : 753-760.
14. Courchesne E., Saitoh O., Yeung-Courchesne R. et al. Abnormality of cerebellar vermal lobules VI and VII in patients with infantile autism : identification of hypoplastic and hyperplastic subgroups by MR imaging. *Am J Roentgenol* 1994a ; 162 : 123-130.
15. Courchesne E., Townsend J., Saitoh O. The brain in infantile autism : posterior fossa structures are abnormal. *Neurology* 1994b ; 44 : 214-223.
16. Filipek P.A. Quantitative magnetic resonance imaging in autism : the cerebellar vermis. *Curr Opin Neurol* 1995 ; 8 : 134-138.
17. Piven J., Saliba K., Bailey J., Arndt S. An MRI study of autism : the cerebellum revisited. *Neurology* 1997c ; 49 : 546-551.
18. Hashimoto T., Tayama M., Murakawa K. et al. Development of the brainstem and cerebellum in autistic patients. *J Autism Dev Disord* 1995 ; 25 : 1-17.
19. Courchesne E., Press G.A., Yeung-Courchesne R. Parietal lobe abnormalities detected on magnetic resonance images of patients with infantile autism. *Am J Roentgenol* 1993 ; 160 : 387-393.
20. Egaas B., Courchesne E., Saitoh O. Reduced size of corpus callosum in autism. *Arch Neurol* 1995 ; 52 : 794-801.
21. Saitoh O., Courchesne E., Egaas B., Lincoln A.J., Schreibman L. Cross-sectional area of the posterior hippocampus in autistic patients with cerebellar and corpus callosum abnormalities. *Neurology* 1995 ; 45 : 317-324.
22. Folstein S., Rutter M. Infantile autism : a genetic study of 21 twin pairs. *J Child Psychol Psychiatry* 1977 ; 18 : 297-321.
23. Ritvo E.R., Freeman B.J., Mason-Brothers A. et coll. Concordance for the syndrome of autism in 40 pairs of afflicted twins. *Am J Psychiatry* 1985a ; 142 : 74-77.
24. Steffenburg S., Gillberg C., Holmgren L.A. A twin study of autism in Denmark, Finland, Iceland, Norway, and Sweden. *J Child Psychol Psychiatry* 1986 ; 30 : 405-416.
25. August G.J., Stewart M.A., Tsai L. The incidence of cognitive disabilities in the siblings of autistic children. *Br J Psychiatry* 1981 ; 138 : 416-422.
26. Piven J., Palmer P., Jacobi D., Childress D., Arndt S. The broader autism phenotype : evidence from a family study of multiple-incidence autism families. *Am J Psychiatry* 1997a ; 154 : 185-190.
27. Smalley S., McCracken J., Tanguay P. Autism, affective disorders, and social phobia. *Am J Med Genet* 1995 ; 60 : 19-26.
28. Piven J., Palmer P., Landa R. Personality and language characteristics in parents from multiple-incidence autism families. *Am J Med Genet* 1997b ; 74 : 398-411.
29. Hughes C., LeBoyer M., Bouvard M. Executive function in parents of children with autism. *Psychol Med* 1997 ; 27 : 209-220.
30. Piven J., Palmer P. Cognitive deficits in parents from multiple-incidence autism families. *J Child Psychol Psychiatry* 1997 ; 38 : 1011-1021.
31. Ritvo E.R., Spence M.A., Freeman B.J. et coll. Evidence for autosomal recessive inheritance in 46 families with multiple incidences of autism. *Am J Psychiatry* 1985b ; 2 : 187-192.
32. Ritvo E., Brothers A.M., Freeman B.J., Pingree C. Eleven possibly autistic parents. *J Autism Dev Disord* 1988 ; 18 : 139-144.
33. Gillberg C., Coleman M. *The biology of autistic syndromes*. 2nd edition London : Mac Keith. 1992.
34. Lelord G., Muh J.P., Sauvage D., Herault J. Neurobiologie des syndromes autistiques de l'enfant. *Medecine/Sciences* 1996 ; 12 : 715-722.
35. Cohen I.L., Sudhalter V., Pfadt A. et coll. Why are autism and fragile-X associated ? Conceptual and methodological issues. *Am J Hum Genet* 1991 ; 48 : 195-202.
36. Hallmayer J., Hebert J.M., Spiker D., Lotspeich L., McMahon W.M., Petersen P. et al. Autism and the X chromosome : multipoint sib-pair analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 : 985-989.
37. Cook E.H., Courchesne R., Lord C., Cox N.J., Yan S., Lincoln A. et al. Evidence of linkage between the serotonin transporter and autistic disorder. *Mol Psychiatry* 1997a ; 2 : 247-250.
38. Cook E.H., Lindgren V., Leventhal B.L., Courchesne R., Lincoln A., Shulman C. et al. Autism or atypical autism in maternally but not paternally derived proximal 15q duplication. *Am J Hum Genet* 1997b ; 60 : 928-934.
39. Petit E., Herault J., Martineau J., Perrot A., Barthélémy C., Hameury L. et al. Association study with two markers of a human homeogene in infantile autism. *J Med Genet* 1995 ; 32 : 269-274.
40. Herault J., Petit E., Martineau J., Perrot A., Lenoir P., Cherpi C. Autism and genetics : clinical approach and association study with two markers of HRAS gene. *Am J Med Genet* 1995 ; 60 : 276-281.

41. Bolton P., Murphy M., MacDonald H., Whitlock B., Pickles A. Obstetric complications in autism : consequences or causes of the condition ? *J Am Acad Child Adoles Psychiatry* 1997 ; 36 : 272-281.
42. Tuchman R.F., Rapin I., Shinnar S. Autistic and dysphasic children. I. Clinical characteristics. *Pediatrics* 1991 ; 88 : 1211-1218.
43. Tuchman R.F., Rapin I. Regression in pervasive developmental disorders : seizures and epileptiform EEG correlates. *Pediatrics* 1997 ; 99 : 560-566.
44. Rapin I., Katzman R. Neurobiology of autism. *Ann Neurol* 1998 ; 43 : 7-14.
45. Desmond J.E., Fiez J.A. Neuroimaging studies of the cerebellum : language, learning and memory. *Trends Cogn Sci* 1998 ; 2 : 355-361.
46. Lev-Ram V., Valsamis M., Masliah E., Levine S., Godfrey H.P. A novel non-ataxic guinea pig strain with cerebrocortical and cerebellar abnormalities. *Brain Res* 1993 ; 606 : 325-331.
47. Caston J., Yon E., Mellier D., Godfrey H.P., Delhaye-Bouchaud N., Mariani J. An animal model of autism : behavioural studies in the GS guinea-pig. *Eur J Neurosci* 1998 ; 10 : 2677-2684.
48. DeLong R.G. Autism. New data suggest a new hypothesis. *Neurology* 1999 ; 52 : 911-916.
49. Edenberg H.J., Foroud T., Conneally P.M. et al. Initial genomic scan of the NIMH genetics initiative bipolar pedigrees : chromosomes 3, 5, 15, 16, 17 and 22. *Am J Med Genet* 1997 ; 74 : 238-246.
50. McDougle C.J., Naylor S.T., Cohen D.J., Volkmar F.R., Heninger G.R., Price L.H. A double-blind, placebo-controlled study of fluvoxamine in adults with autistic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 : 1001-1008.
51. Dawson G. Lateralized brain dysfunction in autism : evidence from the Halstead-Reitan neuropsychological battery. *J Autism Dev Disord* 1983 ; 13 : 269-286.
52. McKelvey J.R., Lambert R., Mottron L., Shevell M.I. Right-hemisphere dysfunction in Asperger's syndrome. *J Child Neurol* 1995 ; 10 : 310-314.
53. Chugani D.C., Muzik O., Rothermel R. et al. Altered serotonin synthesis in the dentatohalamocortical pathway in autistic boys. *Ann Neurol* 1997 ; 42 : 666-669.
54. Damasio A.R., Maurer R.G. A neurological model for childhood autism. *Arch Neurol* 1978 ; 35 : 777-786.
55. Minshew N.J., Rattan A.I. The clinical syndrome of autism, in *Handbook of Neuropsychology* 1992 ; vol. 7 *Child Neuropsychology*. Edited by Segalowitz S.J. Rapin I. Amsterdam, Elsevier, 1992.
56. Minshew N.J., Goldstein G., Siegel D.J. Neuropsychologic functioning in autism : profile of a complex information processing disorder. *J Int Neuropsychol Soc* 1997 ; 3 : 303-316.
57. Baron-Cohen S. The autistic child's theory of mind : a case of specific developmental delay. *J Child Psychol Psychiatry* 1989 ; 30 : 285-297.
58. Ozonoff S.S., Pennington B.F., Rogers S.J. Executive function deficits in high-functioning autistic individuals : relationship to theory of mind. *J Child Psychol Psychiatry* 1991 ; 32 : 1081-1103.
59. Adrien J.L., Tanguay P., Barthélémy C., Martineau J., Perrot A., Hameury L. et al. Autistic children and the object permanence task. *Acta Paedopsychiatr* 1993 ; 56 : 25-29.
60. Zilbovicius M., Garreau B., Samson Y., Rémy P., Barthélémy C., Syrota A. et al. Delayed maturation of the frontal cortex in childhood autism. *Am J Psychiatry* 1995 ; 152 : 248-252.
61. Minshew N.J., Luna B., Sweenay J.A. Oculomotor evidence for neocortical systems but not cerebellar dysfunction in autism. *Neurology* 1999 ; 52 : 917-922.