

Université de Montréal

Traits autistiques au sein de la cohorte IMAGEN et trouble du spectre
autistique : caractéristiques neurologiques et psychologiques
communes

Par

Pauline Ligonie

Faculté de médecine

Mémoire présenté en vue de l'obtention du grade de Maîtrise ès Sciences (M.Sc.)

en sciences biomédicales option sciences psychiatriques

Avril 2022

© Ligonie Pauline, 2022

Université de Montréal

Unité académique : Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

**Traits autistiques au sein de la cohorte IMAGEN et trouble du spectre autistique :
caractéristiques neurologiques et psychologiques communes**

Présenté par

Pauline Ligonie

A été évalué(e) par un jury composé des personnes suivantes

Frederick Aardema

Président-rapporteur

Baudouin Forgeot d'Arc

Directeur de recherche

Armando Bertone

Membre du jury

Résumé

Le trouble du spectre de l'autisme (TSA) défini par le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 5e version (DSM-5) est un diagnostic catégoriel. Or il est reconnu que les traits autistiques suivent une distribution continue, variant quantitativement des traits autistiques en population générale aux symptômes en population cliniques. Cependant, toutes les atteintes observées dans l'autisme n'ont pas été étudiées dans la population générale avec traits autistiques. Nous voulons identifier, à partir de mesures connues pour être associées à l'autisme clinique, si les caractéristiques psychologiques et neurologiques, associées aux traits autistiques dans la population générale sont similaires à ce qui a été trouvé en autisme. Cela pourra nous éclairer sur la validité du diagnostic du TSA. À l'aide des scores obtenus au Development and Well-Being Assessment (DAWBA), nous avons défini des groupes issus de la cohorte IMAGEN. Un groupe avec des traits autistiques (TA), un groupe avec des traits de Trouble de déficit de l'attention avec/sans hyperactivité (TDAH) pour contrôler l'impact de comorbidités, et un groupe contrôle. L'approche massivement univarié nous permet d'identifier les caractéristiques liées aux traits autistiques en comparant les participants TA vs TDAH vs contrôle pour chaque mesure sélectionnée. Comme indiqué dans la littérature sur l'autisme, notre groupe AT, par rapport au groupe témoin et au groupe TDAH, présentait des différences de moyenne de surface dans le gyrus orbitofrontal médial gauche, gyrus temporal médian et le cortex cingulaire antérieur rostral droit. Le groupe TA montre des différences d'activité cérébrale lors d'une tâche de traitement émotionnelle des visages dans le gyrus frontal inférieur et des différences dans les scores de la sous-échelle du Temperament and Character Inventory (TCI) Novelty Seeking. Ces résultats sont cohérents avec les résultats rapportés dans l'autisme clinique. Notre échantillon de population générale avec des traits autistiques présente des caractéristiques neurologiques et psychologiques distinctes de celles associées aux traits du TDAH et aux individus contrôle. Ces caractéristiques ressemblent à celles associées à l'autisme. Cela suggère que les personnes présentant des traits autistiques dans la population générale partagent des caractéristiques neurologiques et psychologiques communes avec les personnes autistes. Ce travail met en lumière l'importance de l'approche dimensionnelle de l'autisme et informe sur l'importance de l'intégration des multiples dimensions du fonctionnement autistique au sein d'une nosologie de l'autisme plus inclusive et représentative.

Mots-clés : Traits autistiques, Autisme, Diagnostic dimensionnel, nosologie.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD), defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5), is a categorical diagnosis. However, it is recognized that autistic traits follow a continuous distribution, varying quantitatively from autistic traits in the general population to symptoms in the clinical population. However, not all impairments observed in autism have been studied in the general population with autistic traits. We want to identify whether the general population's psychological and neurological characteristics associated with autistic traits are similar to what has been found in autism. We defined three groups from the IMAGEN cohort using scores obtained at the Development and Well-Being Assessment (DAWBA). A group with autistic traits (AT), a group with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) traits to control for the impact of comorbidities, and a control group. The massively univariate approach allows us to identify characteristics associated with autistic traits by comparing AT vs ADHD vs control for each selected measure. As reported in the autism literature, our AT group, compared to the control and ADHD groups, exhibited differences in surface average in the left medial orbitofrontal cortex and the right rostral anterior cingulate cortex. The AT group showed differences in brain activity during an emotional processing face task in the inferior frontal gyrus and differences in the Temperament and Character Inventory (TCI) Novelty Seeking subscale scores. Our results may shed light on the validity of the diagnosis of ASD. These findings are consistent with results reported in clinical autism. Our general population sample with autistic traits exhibits neurological and psychological characteristics distinct from those associated with ADHD traits and control individuals. These characteristics resemble those associated with autism. This suggests that people with autistic traits in the general population share common neurological and psychological characteristics with people with autism. This work highlights the validity of switching to a dimensional approach of autism and informs about the importance of integrating the multiple dimensions of autistic functioning within a more inclusive and representative autism nosology.

Keywords: Autistic traits, Autism, dimensional diagnosis, nosology

Table des matières

Introduction.....	17
Autisme	17
Diagnostic et épidémiologie.....	18
Enjeux nosographiques	19
Le spectre autistique et ses limites.....	22
Comorbidités	23
Traits autistiques en population générale	24
Corrélat psychologiques des traits autistiques	26
Corrélat neurostructurels des traits autistiques	26
Corrélat neurofonctionnels des traits autistiques.....	28
Étude de cohorte de population générale	29
Population d'intérêt.....	30
Mesures d'intérêts.....	31
Neurostructurelle : IRMs surface average	31
Neurofonctionnelle : IRMf face task	32
Psychologique : Temperament and Character Inventory	33
Objectifs	34
Hypothèses.....	35
Méthodes	37
Population IMAGEN	37
Groupe TA.....	38
Groupe TDAH	39
Groupe Contrôle	40
Matériels	40
DAWBA	40

TCI	41
Mesures neurologiques	42
Analyses statistiques.....	43
Groupe TA vs Groupe TDAH vs Groupe contrôle	43
Modélisations cérébrales des résultats neurologiques	44
Résultats.....	45
IRMs	45
IRMf	46
TCI	47
Discussion et conclusion.....	48
Discussion.....	48
IRMs	49
IRMf	50
TCI	52
Limitations.....	54
Conclusion	55
Implications et ouverture	56
Références bibliographiques	59
Annexes.....	1

Liste des tableaux

- Tableau 1. – Scores détaillés du groupe TA au ASD-DAWBA (moyenne \pm s.d). Abréviations: TA, Traits autistiques; DAWBA, Development and Well-Being Assessment 39
- Tableau 2. – Caractéristiques démographiques du groupe TA et TDAH (données de fréquence) et du groupe contrôle. Abréviations : TA, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité..... 40
- Tableau 3. – Différences de moyenne de surface mesurées par IRMs entre le groupe TA, le groupe TDAH et le groupe contrôle. Sont inclus des visualisations cérébrales 3D des zones de différences. *Abréviations : TA, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.*45
- Tableau 4. – Différences d'activation cérébrale lors de la « Face Task » pour le contraste « Colère vs Neutre » mesurées en IRMf entre le groupe TA, le groupe TDAH et le groupe contrôle. Sont inclus des visualisations cérébrales 3D des zones de différences. *Abréviations : TA, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité* 46
- Tableau 5. – Sous-échelles TCI dans lesquelles les groupes présentent des différences de scores. Différences entre le groupe AT, le groupe TDAH et le groupe témoin. *Abréviations : TCI, Tempérament et inventaire des personnages ; AT, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité* 47

Liste des figures

Figure 1. – Critères diagnostiques Trouble du spectre de l'autisme d'après le DSM-V..... 21

Liste des sigles et abréviations

TSA: Trouble du Spectre de l'Autisme

TA: Traits Autistiques

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 4th version

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - 5th version

TED : Troubles envahissant du développement (TED).

TED-NS : Troubles envahissant du développement non spécifiés

TDAH : Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TOC: Trouble obsessionnels compulsifs

DAWBA: Development and Well-Being Assessment

TCI: Temperament and Character Inventory

SRS: Social Responsiveness Scale

IRM : imagerie par résonance magnétique

IRMs : imagerie par résonance magnétique structurelle

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

AQ : Autism-Spectrum Quotient Test

GWA : analyses d'association pangénomique

CIM : Classification statistique internationale des maladies

BOLD : blood-oxygen-level dépendent - dépendant du niveau d'oxygène sanguin

ROI: Region of interest - Région d'intérêt

FDR : False Discovery Rate - taux de fausses découvertes

FFA: fusiform face area - Gyrus fusiforme

NIMH: National Institute of Mental Health - Institut National de santé mentale

rIFG: right inferior frontal gyrus - gyrus frontal inférieur droit

Remerciements

Je tiens à remercier,

L'ensemble des personnes au sein du centre de recherche du CHU Sainte-Justine qui ont contribué à l'aboutissement de mon projet. Ma gratitude va tout particulièrement à Kamran Afzali qui grâce à son expertise, sa pédagogie et sa bienveillance a rendu ce projet possible.

J'aimerais remercier profondément mon ami Quentin Dufranne, pour son précieux soutien depuis la naissance de ce projet.

Mes amis qui m'ont soutenu dans les meilleurs moments comme dans les moments d'hésitation.

Pour finir Maxime, sans qui rien ne serait jamais possible.

Avant-propos :

Les termes employés afin de décrire les personnes composant le spectre de l'autisme sont sujets à controverses et à débats. La terminologie employée pour parler d'une population étant directement liée à la perception de cette population. Ainsi, des voix se lèvent en défaveur de l'emploi des termes « TSA » ayant une teinte particulièrement médicale et stigmatisante. Dans ce travail, et du fait de sa visée à discuter de la pertinence même du diagnostic de l'autisme comme décrit dans les différentes versions du DSM, nous emploierons le terme de « personnes avec TSA » ou même de « symptômes » autistiques. Ces termes seront ici employés afin de distinguer clairement les personnes ayant reçu un diagnostic de TSA dans un contexte clinique aux « personnes avec traits autistiques » et « traits autistiques » présents par ailleurs dans la population.

Introduction

Autisme

La première utilisation du terme « autisme » par Bleuler en 1911 faisait référence à un repli de la pensée vers une vie intérieure inaccessible aux observateurs extérieurs (Bleuler, 1911). Cette première définition s'inscrit déjà dans ce qui sera caractérisé plus tard comme les symptômes principaux de ce qui est aujourd'hui le Trouble du Spectre de l'autisme (TSA). Ce même type de symptômes seront ensuite observés et décrits par Léo Kanner et Hans Asperger de façon assez similaire. Leo Kanner décrit en 1943 des sujets atteints « d'autisme infantile précoce », sujets caractérisés par une isolation sociale, des obsessions, des routines ainsi que certaines atteintes langagières (Kanner, 1943). À la même période, Hans Asperger décrivait de façon assez similaire des sujets nommés « psychopathes autistiques » dont la description faisait état de difficultés sur le plan social, de comportements ritualisés, d'intérêts restreints, de jeux stéréotypés et parfois d'atteinte du langage (Asperger, 1944). La principale différence entre les observations des deux psychiatres étant qu'Hans Asperger faisait lui mention de la grande intelligence de sujets décrits. Déjà au travers de ces ébauches de descriptions de l'autisme, on peut deviner la multiplicité et la

variété de symptômes et des domaines d'atteintes chez les sujets. De nos jours, le TSA est un diagnostic qui regroupe plusieurs variations neurodéveloppementales. Ces variations se définissent à la fois par des altérations des interactions sociales et par la présence d'inflexibilité comportementale menant à des intérêts restreints et des comportements stéréotypés.

L'autisme, à travers son histoire, n'a toujours été défini que par des critères diagnostiques comportementaux et observables, puisqu'aujourd'hui encore, aucun biomarqueur spécifique à l'autisme n'a été défini. Cependant, la recherche ces dernières décennies a défini que les niveaux d'atteintes liés à l'autisme ne se limitaient pas à des atteintes comportementales, mais pouvait aussi être illustrée par des atteintes neurologiques par exemple, qu'elles soient structurelles ou fonctionnelles.

Diagnostic et épidémiologie

L'évaluation diagnostique du TSA est déterminante aussi bien sur le plan clinique que sur le plan de la recherche. En clinique, l'accès à un diagnostic de TSA détermine l'accès à des services pour les patients et leurs familles. En recherche, le diagnostic est souvent un critère d'inclusion dans pour les études sur le TSA. Cependant, du fait du caractère difficilement quantifiable de certains construits psychologiques sous-jacents aux atteintes du TSA (réciprocité sociale, théorie de l'esprit...), il n'existe pas de test diagnostique pour définir si un patient répond aux critères du TSA (Charman & Gotham, 2013). L'évaluation repose sur le jugement de cliniciens experts, appuyés par des outils standardisés. Bien que supportée par l'utilisation d'outils standardisés, l'évaluation diagnostique du TSA repose encore en grande partie sur une forme d'appréciation subjective du clinicien.

La subjectivité relative associée au diagnostic de l'autisme est souvent pointée du doigt dans la discussion liée à la prévalence de l'autisme. La prévalence du TSA est de 1 % dans la population générale (Maenner et al., 2020) et connaît, depuis plusieurs décennies, une nette augmentation

(Prior, 2003), pour certain auteur, cette augmentation pourrait naitre de limites méthodologiques liées au diagnostic et de sa subjectivité (Fombonne, 2018). D'où que naissent les racines de l'augmentation de la prévalence de l'autisme, elle illustre à tout le moins, l'importance de mieux comprendre ce trouble.

Enjeux nosographiques

L'autisme au long de son histoire, a connu divers enjeux nosographiques (i.e. de classification et description). Défini par le prisme d'un paradigme tantôt catégoriel, tantôt dimensionnel.

En effet, à la suite des descriptions de Kanner et Asperger l'autisme se trouve décrit dans la première et deuxième version du DSM comme appartenant au diagnostic de schizophrénies de type infantile. Il faut attendre le DSM-III en 1980 pour que l'autisme sorte de cette catégorie et se retrouve finalement faisant partie des Troubles envahissant du développement (TED). Les TED sont alors composés de l'autisme infantile (autisme apparaissant avant 30 mois), des TED qui apparaissent dans l'enfance et des TED atypiques. La version corrigée du DSM-III en 1987 diminue grandement le nombre de sous diagnostics présents dans le TED en y regroupant seulement les troubles autistiques ainsi que les troubles envahissant du développement non spécifiés (TED-NS).

En 1994, le DSM-IV marque un changement nosographique important pour l'autisme au sein du DSM, celui-ci empruntant désormais une classification plus catégorielle. Cette approche catégorielle s'illustre par la multiplication de sous diagnostics de TED tels que le diagnostic de trouble autistique, le syndrome d'Asperger, le TED-NS, le syndrome de Rett et le trouble désintégratif de l'enfance. Le but étant d'être en mesure de diagnostiquer le plus finement possible chaque sujet malgré la grande hétérogénéité des manifestations présente dans les TED. Cependant cet ajout de sous diagnostics au sein des TED se fait au détriment de la validité interne du diagnostic. Il était par exemple difficile de différencier certains des sous-diagnostics aux limites parfois floues. Le passage du DSM-IV au DSM-V s'est opéré dans un contexte de consensus à propos de la pauvre fidélité du DSM-IV. Il était alors reconnu que le DSM-IV démontrait une

mauvaise fidélité interjuge. Du fait de la présence de nombreux sous-diagnostic de TED, une grande liberté d'interprétation des critères rendait le diagnostic différentiel peu fiable. Qui plus est, les critères du DSM-IV démontraient également des problèmes de validité de construit. Les construits théoriques ne se transférant pas en facteurs distincts, on observait de nombreux chevauchements entre les différents diagnostics. Il existait par exemple une faible validité divergente entre le diagnostic d'autisme de haut niveau et celui du syndrome d'Asperger, les deux diagnostics étant dans les faits très similaires.

La parution du DSM-V en 2013 fut un moment décisif pour la refonte du diagnostic de l'autisme afin de corriger les limites et failles du DSM-IV. Une nouvelle classification de l'autisme ainsi que l'utilisation d'un paradigme dimensionnel furent adoptées. Du fait de l'approche dimensionnelle du DSM-V, les TED se sont vus en partie remplacés par le Trouble du Spectre de l'Autisme. Le TSA inclut alors sous un même diagnostic plusieurs sous-diagnostics du DSM-IV incluant le trouble autistique, les TED-NS et le syndrome d'Asperger. Le syndrome de Rett et le trouble désintégratif de l'enfance furent supprimés du diagnostic du TSA du fait de la découverte de leurs étiologies ou de la complexité de leur définition. Avec cette nouvelle classification, le phénotype autistique autrefois catégoriel est maintenant appréhendé comme un spectre. Les individus avec le diagnostic se regroupent alors sur un continuum de sévérité des troubles variant en fonction du besoin de soutien rencontré : soutien modéré, important ou très important. Les critères diagnostiques du DSM-V sont alors moins nombreux et plus stables. L'altération des interactions sociales et l'altération de la communication présentent comme critères distincts dans le DSM-IV se sont soudées pour former une seule et même catégorie de déficits de communication sociale et d'interactions sociales dont le diagnostic requiert la présence de tous les symptômes suivants : un déficit marqué de la communication non verbale et verbale utilisée dans les interactions sociales, un manque de réciprocité sociale, et une incapacité à développer et maintenir des relations appropriées au niveau de développement avec autrui. Le second groupe de critères représente les caractères restreints et répétitifs des comportements et intérêts, le diagnostic requiert la présence d'au moins deux des critères suivants : comportements stéréotypés et répétitifs (verbales ou moteurs), une ritualisation (marquée par une intolérance au changement), des intérêts inhabituels (pour un objet ou pour un sujet, marqué par son intensité), et des

particularités sensorielles (hypo- ou hyperréactivité, mais aussi une recherche de sensation). L'ensemble de ces critères devant être présents à la petite enfance, mais pouvant s'exprimer qu'à partir du moment où les exigences sociales dépassent les capacités limitées.

La notion de continuum dans le diagnostic s'illustre par la spécification du niveau de sévérité vis-à-vis du soutien requis : modéré, important, très important. De plus, chaque diagnostic est posé avec d'autres spécificateurs permettant de caractériser le phénotype propre de l'individu. Le langage et le niveau intellectuel ayant mené à des confusions de diagnostic par le passé (asperger vs autisme de haut niveau), tous deux sont devenus des spécificateurs. Le nombre total de spécificateurs s'élevant donc à 5 et comprenant : le niveau intellectuel, le niveau de langage, l'association ou non à une condition médicale ou génétique connue ou autre facteur environnemental ; l'association ou non à un trouble neurodéveloppemental, mental ou comportemental (TDAH, Troubles anxieux, TOC), et avec ou non-catatonie. Autant de spécificateurs permettent d'établir un diagnostic propre à chaque patient, et sont un reflet plus fidèle de sa symptomatologie. Les critères diagnostiques du TSA défini par le DSM-V sont présentés dans la figure 1.

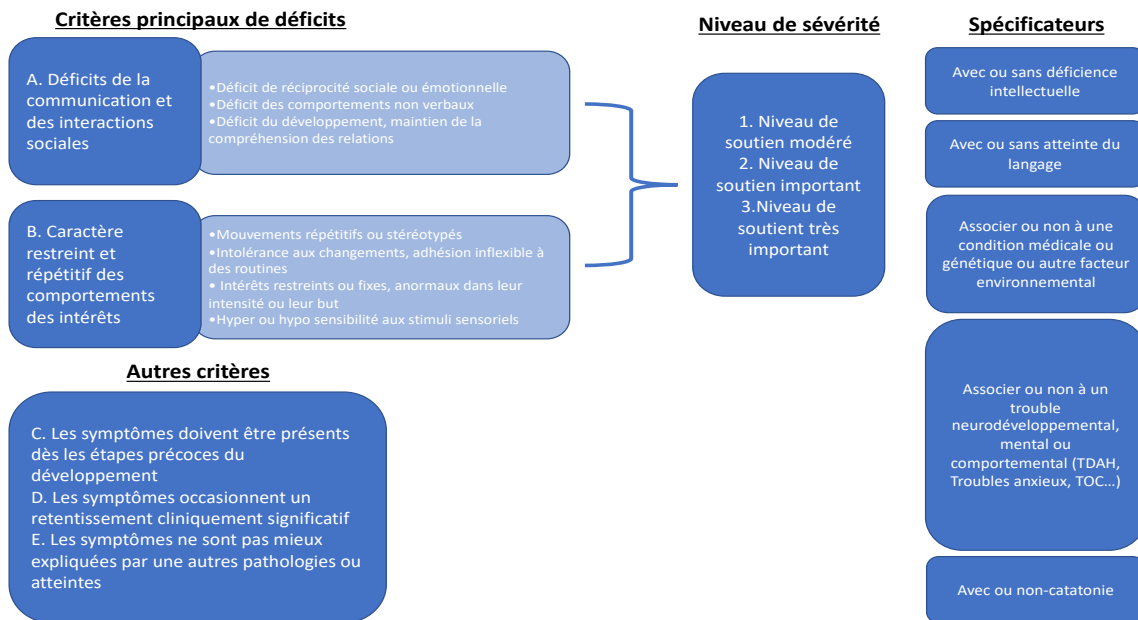


Figure 1. – Critères diagnostiques Trouble du spectre de l'autisme d'après le DSM-V.

Ainsi, après des transformations nosographiques profondes, le TSA défini par le DSM-V tend vers une description plus dimensionnelle de l'autisme.

Le spectre autistique et ses limites

Le diagnostic du TSA décrit par le DSM-5 représente une amélioration par rapport au précédent diagnostique de l'autisme, tant sur le plan des valeurs psychométriques (validité, fidélité), que sur la volonté d'illustrer de façon plus réaliste les personnes atteintes en ajustant le niveau de soutien requis (Frazier et al., 2012; Grzadzinski et al., 2013; Worley & Matson, 2012) Une conception plus dimensionnelle de l'autisme semble plus rigoureuse scientifiquement et plus inclusive socialement.

Cependant, le TSA bien qu'adoptant une conception plus dimensionnelle de l'autisme reste aujourd'hui un diagnostic catégoriel. Un individu, via un processus clinique, sera diagnostiqué comme ayant un TSA ou non. En effet, le diagnostic de TSA est toujours une catégorie figée, dont l'obtention repose sur des critères fixes et immobiles. Une personne avec des manifestations autistiques, mais ne rejoignant pas les critères diagnostique défini par le DSM-5 n'aura aucun diagnostic, soutien ou accompagnement (Rosen et al., 2021). Le TSA comme défini par le DSM-5 n'adopte une approche dimensionnelle qu'au sein d'un cadre lui-même catégoriel (London, 2014).

Pour de nombreux auteurs, ce passage en demi-teinte à une approche dimensionnelle a contribué en partie à la présence croissante d'hétérogénéité au sein même du diagnostic de TSA (L. Mottron, 2021). Le TSA serait donc moins une construction unitaire qu'un terme parapluie recouvrant différents syndromes.

L'hétérogénéité au sein du TSA représente donc un défi dans le processus clinique, du fait des nombreux tableaux symptomatologiques pouvant être présentés par des individus au sein du TSA. De plus, le processus de clinique étant souvent à la base de l'inclusion en recherche, les défis engendrés par l'hétérogénéité du diagnostic ruissèlent jusqu'au domaine de la recherche.

Un facteur clé alimentant l'hétérogénéité du TSA est la présence très importante de caractéristiques cliniques comorbides au TSA.

Comorbidités

On retrouve une grande variabilité de pathologies retrouvées chez les individus avec un TSA, expliquant en partie l'hétérogénéité de cette population. En effet, 63 % des individus diagnostiqués TSA ont au moins une comorbidité psychiatrique (Simonoff et al., 2008). Plus communément, on retrouve : les troubles anxieux : 39,6 % (Van Steensel et al., 2011) de la dépression (Magnuson & Constantino, 2011) le TDAH dans 30 à 50 % (Leitner, 2014).

La présence de toutes ces pathologies comorbides représente un défi dans le phénotypage des individus. En effet, les symptômes d'une pathologie peuvent camoufler ou exacerber les symptômes d'une autre pathologie chez un même individu (Factor et al., 2017). Il a été montré que la présence d'un diagnostic de TDAH augmente la sévérité des symptômes autistiques notamment sur le plan des interactions sociales (Factor et al., 2017; Sprenger et al., 2013). Les symptômes d'hyperactivité et d'inattention étant présents chez l'individu autiste et l'individu avec un TDAH, distinguer les deux conditions peut être parfois difficile (Ghaziuddin et al., 2010).

Ce faisant, la prévalence de TDAH comorbide au TSA étant élevée (Hanson et al., 2013; Murray, 2010), le chevauchement des symptômes relatifs aux deux pathologies fait qu'il est souvent difficile de distinguer quelle symptomatologie est associée à quelle pathologie, et ce en milieu clinique ou de la recherche. En effet, un même symptôme peut être interprété différemment selon le contexte et peut autant relever du TSA que du TDAH. Notons par exemple que l'évitement du contact visuel peut être lié à l'inattention dans un tableau de symptomatologie de TDAH, mais peut également être lié à une communication atypique dans un cas de TSA. (Ronald et al., 2014; Sokolova et al., 2017).

Ainsi, comparé à d'autres commodités, le TDAH semble jouer un rôle de facteur confondant très important à la fois dans le processus diagnostique et dans la recherche sur le TSA (Antshel et al., 2016).

Traits autistiques en population générale

En plus des limites que constituent l'hétérogénéité et les nombreuses comorbidités au sein du diagnostic de TSA, les études en autisme ces 20 dernières années soulèvent un second enjeu dans la conception du diagnostic de TSA.

En effet, il serait incorrect de conceptualiser le diagnostic de TSA comme un spectre recouvrant la totalité de la symptomatologie autistique, et ayant une limite claire et scientifiquement valide. Pour de nombreux défenseurs de l'idée de continuum étendu, les phénotypes sous-jacents aux troubles psychiatriques doivent être envisagés uniquement comme des exemples extrêmes de traits qui existent par ailleurs le long d'un continuum allant de la population générale à la population TSA.

Comme l'ont rapporté pour la première fois Constantino et Todd (2003), il n'existe aucune preuve de discontinuité dans la distribution des traits autistique qui puisse distinguer une population clinique d'une population non autiste. Depuis, de nombreuses études appuient cette vision dimensionnelle qui suggère une distribution continue de traits de part et d'autre d'un seuil établi, permettant de séparer artificiellement le normal du clinique (Cauvet et al., 2019; Constantino & Todd, 2003; Gerds & Bernier, 2011; Happé & Frith, 2020; Pazhoohi et al., 2021; Ruzich et al., 2015; Sucksmith et al., 2011; Wagner et al., 2019).

Notons que l'approche du continuum de distribution de traits autistique, bien qu'étant largement préférée par la communauté scientifique, ne fait pas tout à fait consensus. Un petit nombre d'auteurs questionnent la pertinence même de la notion de traits autistiques en dehors du diagnostic de TSA. En effet, certains auteurs affirment que les manifestations appelées « traits autistiques » ne seraient que des caractéristiques sociales indépendantes associées à une

condition particulière non autistique (Laurent Mottron, 2021; Mottron & Bzdok, 2020). En d'autres termes, des éléments de littérature proposent que la nature autistique de ces traits n'est pas valide. La qualité "autistique" de ces traits devrait être validée par l'observation, entre autres, d'aspects qualitatifs proche de l'autisme.

Cependant, la présence de traits autistiques dans la population générale à des preuves robustes, ayant été observée chez les enfants et les adultes à l'aide de divers outils d'évaluation, y compris des mesures rapportées par des cliniciens telles que la Social Responsiveness Scale (Constantino & Todd, 2003), la Quantitative Checklist for Autism in Toddlers (Allison et al., 2008), la Social and Communication Disorders Checklist (Skuse et al., 2005), la Child Behaviour Checklist (Edelson & Saudino, 2009), la Communication Checklist – Adult (Whitehouse & Bishop, 2009), le Childhood Asperger Syndrome Test (Ronald et al., 2006) et le Autism-Spectrum Screening Questionnaire (Posserud et al., 2006) ainsi que des mesures autoévaluées, telles que Autism-Spectrum Quotient (Baron-Cohen et al., 2001) et la Communication Checklist – Self Report (Bishop et al., 2009).

La distinction entre des personnes avec un diagnostic de TSA et sans diagnostic de TSA pourrait alors illustrer une différence purement quantitative dans la présence de traits autistique. En effet, de nombreuses études semblent conclure que les manifestations associées aux phénotypes autistiques sont par ailleurs retrouvées en population générale avec des traits autistiques (Miu et al., 2012; Rashid et al., 2018; Schröder et al., 2021; Turbett et al., 2022). En d'autres termes, il semblerait que les personnes avec des traits autistiques en population générale montrent des caractéristiques qualitativement similaires à celle de l'autisme, mais quantitativement moins importantes. Cette vision des traits autistiques est cohérente avec la vision dimensionnelle de l'autisme et avec l'idée de la distribution continue des symptômes.

Cependant, la relation entre les corrélats des traits autistiques et de ceux du TSA reste parfois incertaine. Notons par exemple que certains niveaux d'atteintes, comme les corrélats psychologiques, semblent plus investigués que les corrélats neuro-fonctionnels ou neuro-structurels par exemple.

Corrélats psychologiques des traits autistiques

Des études ont montré que les traits autistiques sont associés à des différences de fonctionnements et de caractéristiques cognitives. Ces différences sont qualitativement similaires à certaines des caractéristiques déterminantes de l'autisme (Miu et al., 2012; Schröder et al., 2021). Comme observé dans l'autisme, des études suggèrent que des niveaux plus élevés de traits autistiques dans la population générale sont associés à des contacts visuels réduits (Alwall et al., 2010; Bayliss & Tipper, 2005; Lin et al., 2020), à une diminution des performances dans des tâches impliquant la théorie de l'esprit (Gökçen et al., 2016; Gökçen et al., 2014; Lockwood et al., 2013), à des altérations du traitement visuel global (Grinter et al., 2009), à des altérations de capacité d'attention et de traitements des émotions (Dickter et al., 2018), préférence pour la prévisibilité (Goris et al., 2020), à des activités et intérêts restreints (Baron-Cohen et al., 2001), et à une perception anormale de la parole (Stewart & Ota, 2008). Dans l'ensemble, un large éventail de caractéristiques psychologiques trouvées dans l'autisme semble distribué de façon continue au sein de la population générale (Wainer et al., 2011).

Cependant, partant du postulat que les traits autistiques sont distribués de façon continue dans la population générale, on ne sait toujours pas si les paramètres neurologiques, présents chez les individus avec un TSA, sont également présents dans un échantillon de la population générale présentant des traits autistiques, dans une moindre mesure.

Corrélats neurostructurels des traits autistiques

En ce qui concerne les corrélats cérébraux structurels des traits autistiques et leur comparaison avec ce qui a été rapporté dans l'autisme, trois mesures ont principalement été étudiées : la gyrification, l'épaisseur corticale et la surface du cerveau. La gyrification cérébrale a été largement étudiée dans la population avec un TSA avec des résultats peu stables et parfois

contradictoires. Certaines études ont trouvé une gyrification plus faible chez les enfants TSA (Schaer et al., 2013) et les adultes TSA (Kohli et al., 2019), tandis que d'autres études ont montré une plus grande gyrification pendant l'enfance (Kohli et al., 2019; Libero et al., 2014) et à l'âge adulte (Ecker et al., 2016; Libero et al., 2014) chez les participants TSA.

Le lien entre la gyrification cérébrale et les traits autistiques dans la population générale est à notre connaissance très peu connu. Une seule étude associe les traits autistiques à des diminutions importantes de la gyrification (Blanken et al., 2015).

L'étude de l'épaisseur corticale montre également des résultats peu consistants en population avec TSA. Des mesures d'épaisseur corticale à la fois supérieures (Ecker et al., 2013; Khundrakpam et al., 2017) et inférieures (Laidi et al., 2019; Wallace et al., 2010) ont été reportées. Dans la population générale, les traits autistiques ont été associés à une épaisseur corticale réduite, principalement dans le lobe frontal, dans deux études (Alemany et al., 2021; Gebauer et al., 2015).

La mesure de la moyenne de surface a été moins étudiée dans la population avec TSA (Mihailov et al., 2020). Certaines études ne rapportent aucune différence de surface entre les patients atteints de TSA et les témoins (Blanken et al., 2015; Wallace et al., 2015), tandis que les études portant sur la surface dans la population générale présentant des traits autistiques décrivent une moyenne de surface réduite (Ecker et al., 2013; Ecker et al., 2014). Dans une étude récente portant sur une population présentant des traits autistiques, Alemany et coll. ont constaté que les enfants présentant des niveaux plus élevés de traits autistiques mesurés par le SRS avaient une surface inférieure dans les régions frontales médianes temporales et rostrales inférieures (Alemany et al., 2021).

Pour conclure sur les corrélats cérébraux structurels des traits autistiques dans la population générale, bien que des études antérieures aient démontré des différences de morphométrie cérébrale chez les individus avec TSA, il n'y a qu'un petit nombre d'études ayant exploré si la présence de traits autistiques dans la population générale est associée à des paramètres neurostructurels similaires à ce qui a pu être reporté en population TSA.

Corrélat neurofonctionnels des traits autistiques

Considérant les substrats associés aux traits autistiques qui sont les corrélats cérébraux fonctionnels des traits autistiques, de nombreuses études de neuro-imagerie fonctionnelle des TSA axées sur les interactions sociales et la communication altérées ont été menées à l'aide de l'IRM fonctionnelle basée sur des tâches. En utilisant des tâches illustrant des paradigmes de cognition sociale, tels que la reconnaissance des visages, le traitement du mouvement visuel, la théorie de l'esprit et la perception du regard, des études ont associé plusieurs régions du cerveau au phénotype autistique. L'activité dans le sillon temporal supérieur et le gyrus fusiforme a été associée au traitement du visage (Hadjikhani et al., 2007; Kleinhans et al., 2008) celle dans le cortex préfrontal, y compris le cortex préfrontal médian à la mentalisation et la perception des visages (Castelli et al., 2002; Williams et al., 2005) la jonction temporo-pariétale (Saxe & Wexler, 2005) et l'amygdale à la détection des menaces et à la reconnaissance des émotions et les jugements sociaux complexes (Ashwin et al., 2007; Dalton et al., 2005).

Cependant, dans quelle mesure toutes ces observations s'appliquent à la population générale présentant des traits autistiques est largement incertain. Une étude dans la population générale portant sur le traitement émotionnel du visage dans la population générale sélectionnée pour les traits autistiques mesurés par le quotient autistique (AQ) a observé des activités cérébrales similaires à celles décrites dans le phénotype socioémotionnel du TSA (Miu et al., 2012). Aucune étude existante ne reproduit ces résultats à notre connaissance.

Ainsi, et compte tenu de la grande hétérogénéité des paradigmes et des tâches utilisés dans les études portant sur les corrélats neurofonctionnels des traits autistiques dans la population générale, il existe un besoin considérable d'exploration et de recherche.

Étude de cohorte de population générale

Le diagnostic de l'autisme selon le DSM-5 présente des limites évidentes : celui-ci est un diagnostic réduit et compressé à la description d'une population ne représentant que la manifestation extrême de traits par ailleurs exprimée largement dans la population générale. Par ailleurs, l'hétérogénéité massive au sein du groupe défini par le diagnostic représente également une limite. Ainsi, la recherche en autisme se trouve face au mur que représente le paradoxe de l'autisme, d'un côté le TSA n'est représentatif que d'une petite partie de la population présentant des traits autistiques, mais en même temps, il est largement critiqué pour sa grande hétérogénéité causée en partie par l'inclusion en son sein de nombreuses comorbidités.

Face à ces limites, l'étude des traits autistiques en population générale semble constituer une opportunité dans la compréhension de l'autisme. En effet, là où les études en autisme clinique sont confrontées aux limites inhérentes à la définition du diagnostic de l'autisme et à la subjectivité clinique, l'étude des traits autistiques en population est exempte de ces biais. Ainsi, une meilleure compréhension de l'autisme, de ses mécanismes et de son étiologie peut reposer sur l'exploration des traits autistique en population générale plutôt que sur l'observation de population clinique. La littérature souligne la pertinence, pour une meilleure compréhension de l'autisme, d'étudier les caractéristiques des traits autistiques dans les populations non cliniques (Dell'Osso et al., 2019; Hobson & Petty, 2021).

Cependant, il existe à l'heure actuelle de nombreuses failles dans les études des traits autistiques et de leurs corrélats biologiques et psychologiques. Les résultats des études sur les corrélats des traits autistiques sont rarement répliquables du fait de l'utilisation d'une multitude de paradigmes et de mesures. De plus, le mode de recrutement et les critères d'inclusions dans les études sur les traits autistiques sont variables et peu consistants à travers les études, rendant leur applicabilité à la population réelle, contestable. De la même façon, la petite taille d'échantillon de ces études concourt à leur faible fiabilité. Enfin, aucune étude à notre connaissance, n'a exploré au sein d'un même échantillon, différents niveaux d'atteintes au sein d'un même

échantillon, multipliant de fait, le nombre d'études nécessaires à la compréhension globale des traits autistiques.

Étudier les traits autistiques au sein de cohorte de population générale semble être un moyen de limiter les biais de sélection qui existe dans les études cas/contrôle. Étudier une population exempte de biais de sélection puisque tout-venant, permet entre autres d'observer une distribution de caractéristique plus réaliste et plus écologique (Hobson & Petty, 2021). D'autre part, les études de cohorte présentent le plus souvent de nombreuses mesures, permettant de limiter la multiplication d'étude nécessaire à la compréhension globale des caractéristiques des personnes avec des traits autistiques.

Population d'intérêt

Afin d'éviter des biais de sélection inhérents aux études de comparaison cas/contrôle, nous avons choisi dans ce projet d'utiliser une cohorte de population générale. Dans ce projet, nos participants seront extraits des données de la cohorte IMAGEN. Une description extensive de la cohorte IMAGEN comprenant le recrutement, le protocole et les données démographiques des participants sera faite dans la section « a. IMAGEN » du chapitre « II. Méthode ».

Le choix d'IMAGEN comme cohorte d'intérêt s'est fait au regard de la variété de mesures qu'elle comporte ainsi que du fait de ses critères d'inclusion et d'exclusion. IMAGEN est une cohorte de population générale dont un facteur d'exclusion est la présence de diagnostic d'autisme (Schumann et al., 2010), de plus les instruments administrés dans cette cohorte (voir « II. Méthodes ») nous permettent d'évaluer la présence de traits autistiques et de traits comorbides et d'évaluer les caractéristiques de ces groupes à différents niveaux de fonctionnement (neurologique, structurel et fonctionnel et psychologique).

Mesures d'intérêts

Afin d'une part d'illustrer les différents niveaux d'atteintes présents dans l'autisme et dans un souci de parcimonie et de faisabilité, trois mesures issues de notre population d'intérêt seront étudiées dans ce projet. Chacune de ces mesures illustre un niveau d'atteinte connu pour être observé chez les individus avec TSA. Ainsi, une mesure permettra d'explorer les atteintes neurostructurelles de notre population, une mesure permettra d'explorer les atteintes neurofonctionnelles de notre population et une mesure enfin permettra d'explorer un aspect psychologique de notre population d'intérêt. Les caractéristiques, protocoles et descriptions de chaque mesure seront présentés dans la section « b. Matériel » du chapitre « II. Méthode ».

Neurostructurelle : IRMs surface average

La mesure neurostructurelle sélectionnée pour notre étude est la moyenne de surface corticale du cerveau mesurée par IRM. Une description exhaustive de cette mesure comprenant le protocole, le matériel et son traitement sera faite dans la section « b. Matériel » du chapitre « II. Méthode ».

L'autisme est associé à des modèles atypiques de développement cérébral basés sur diverses mesures, notamment la circonférence de la tête, le poids du cerveau et le volume du cerveau mesuré à l'aide d'IRM (Courchesne et al., 2007). La moyenne de surface corticale, même si elle a été décrite comme cruciale pour la connectivité fonctionnelle (White & Hilgetag, 2011), a été relativement peu étudiée dans la population TSA (Wallace et al., 2013). Cependant, des études montrent que le développement de la surface corticale suit une trajectoire linéaire chez les personnes TSA, ce qui diffère de ce qui est observé chez des sujets contrôle. Dans le développement typique, une diminution de la surface corticale a été observée entre 9 et 20 ans, ce qui n'a pas été observé dans la population TSA (Mensen et al., 2017). Des études antérieures

soulignent que le développement de la surface corticale est un facteur critique dans l'étude du TSA. En effet, une diminution de la moyenne de surface du cortex orbitofrontal médian a été associée au phénotype autistique (Ecker et al., 2013). Cette moyenne de surface réduite du cortex orbitofrontal médian a été répliquée une fois à notre connaissance (Ecker et al., 2014). Une diminution de la surface moyenne du cortex cingulaire rostral a déjà été associée au phénotype de l'autisme dans des études portant sur une population adolescente (Ecker et al., 2013; Mensen et al., 2017).

À ce jour, seules quelques études ont utilisé des méthodes d'IRM basées sur la surface pour quantifier et comparer directement la surface chez les personnes atteintes de TSA par rapport aux sujets témoins. Encore une fois, à notre connaissance, les différences de surface corticale dans la population générale présentant des traits autistiques et leur comparaison avec les résultats trouvés dans la population autiste restent inconnues.

Neurofonctionnelle : IRMf face task

La mesure fonctionnelle sélectionnée à partir d'IMAGEN est l'activité cérébrale mesurée lors d'une tâche de traitement des visages. Des études antérieures ont montré que les personnes avec TSA présentent souvent des déficits dans le traitement des visages (Harms et al., 2010; Uljarevic & Hamilton, 2013), tels qu'une précision réduite et des temps de réaction plus longs que les individus témoins. De plus, les personnes avec TSA ont souvent plus de difficultés dans les tâches de traitement du visage lorsque des expressions émotionnelles sont impliquées que dans les tâches impliquant uniquement des expressions neutres (Braverman et al., 1989; Celani et al., 1999; Ozonoff et al., 1990; Teunisse & de Gelder, 2001). Les études de neuro-imagerie fonctionnelle du traitement du visage dans la population autiste ont principalement révélé une activité réduite dans les régions de traitement visuel, telles que le gyrus fusiforme (FFA). Dans les paradigmes de visualisation passive où les participants sont invités à voir des visages neutres inconnus et des images contrôles tels que des visages brouillés (Hadjikhani et al., 2004; Hadjikhani et al., 2007), ou des objets et des champs ouverts (Humphreys et al., 2008; Scherf et al., 2010),

les études ont montré une hypoactivation de la zone faciale occipitale, du gyrus fusiforme (Humphreys et al., 2008; Scherf et al., 2010), de l'amygdale (Hadjikhani et al., 2007), et du cortex frontal inférieur, et sillon temporal supérieur (Hadjikhani et al., 2007; Humphreys et al., 2008; Scherf et al., 2010) pour les visages par rapport aux stimuli témoins chez les personnes atteintes de TSA. Cependant, une activité réduite dans le FFA semble inconstante dans la littérature étant donné que plusieurs études n'ont trouvé aucune différence dans l'activation du FFA entre les groupes TSA et TD (Hadjikhani et al., 2004; Hadjikhani et al., 2007). Il a été rapporté que l'activation cérébrale atypique pendant la perception du visage ne se limite pas à la voie centrale de perception du visage (gyrus occipital inférieur, FFA, sillon temporal supérieur et amygdale), mais s'étend également à d'autres zones corticales telles que le gyrus temporal supérieur, le gyrus occipital, le gyrus frontal inférieur ou le cortex cingulaire antérieur (Pierce et al., 2001). Par exemple, l'hypoactivation du gyrus frontal inférieur a été associée à plusieurs reprises à l'autisme dans le contexte du traitement du visage (Baron-Cohen et al., 1999; Bastiaansen et al., 2011; Bookheimer et al., 2008; Kim et al., 2015; Kita et al., 2011; Koshino et al., 2008; Malisza et al., 2011; Ogai et al., 2003; Sato et al., 2012; Schulte-Rüther et al., 2011; Uddin et al., 2008).

Cependant, à notre connaissance, les différences d'activation dans la voie centrale de perception du visage ou dans d'autres zones corticales de la population générale présentant des traits autistiques et des individus neurotypiques restent inconnues.

Psychologique : Temperament and Character Inventory

Enfin, nous avons sélectionné les résultats du questionnaire psychologique Temperament and Character Inventory (TCI) pour reproduire les résultats précédemment trouvés dans la population générale présentant des traits autistiques.

Bien que le tempérament et le caractère ne soient pas reconnus comme des caractéristiques fondamentales de l'autisme, dans les études familiales, les profils de tempérament et de caractère des proches des individus avec TSA différaient de la population générale, avec une

expression accrue des traits distants, anxieux, impulsifs, timides, hypersensibles, irritables, et excentriques (Murphy et al., 2000). La relation entre les traits de personnalité et le phénotype autistique a également été étudiée en général et chez les personnes autistes. Kunihiro et coll. (2006) ont évalué chez 1513 étudiants adultes la relation entre les traits autistiques et quatre catégories de tempérament, en utilisant le Temperament and Character Inventory (TCI). Les traits autistiques étaient négativement corrélés avec les sous-échelles « Recherche de nouveauté » et « Dépendance aux récompenses » du TCI et étaient positivement corrélés avec la sous-échelle « Évitement du danger » (Kunihiro et al., 2006). À notre connaissance, des études antérieures utilisant le TCI dans la population autiste ont systématiquement rapporté que les participants autistes affichaient des scores inférieurs dans la sous-échelle « Recherche de nouveauté » (Kerekes et al., 2013; Kunihiro et al., 2006; Sizoo et al., 2015; Soderstrom et al., 2002). De plus, la sous-échelle « Recherche de la nouveauté » du TCI se rapporte intuitivement aux critères de diagnostic de l'autisme « l'insistance sur la similitude » et « l'adhésion inflexible aux routines ».

Objectifs

Dans un contexte d'utilisation par les cliniciens d'un diagnostic finalement catégoriel soutenu par le DSM-5, et du fait de l'existence de critiques à propos de l'approche dimensionnelle et de la validité des traits autistiques en population générale, il est important d'investiguer plus en avant les traits autistiques et leurs caractéristiques, afin de comprendre leur relation à l'autisme clinique.

Notre objectif dans ce projet est de répondre au besoin de connaissance sur les corrélats des traits autistiques en population générale. Nous cherchons à explorer les similitudes entre les caractéristiques d'individus avec TA en population générale et les caractéristiques de personnes avec TSA. Cette exploration sera faite avec des mesures de plusieurs niveaux d'atteinte, et ce, au sein d'une cohorte de population générale.

De plus, tenant compte de l'impact possible des comorbidités, nos résultats seront contrôlés pour la présence de traits TDAH. En effet, certaines caractéristiques psychologique ou neurologique attribuées aux traits autistiques pourraient en fait être liées à des traits concomitants du TDAH plutôt qu'à un phénotype autistique. Ainsi, dans un cadre scientifique mêlant une grande inconsistance et hétérogénéité dans les résultats de la littérature concernant l'autisme et les traits autistiques, nous postulons que la présence de traits TDAH dans notre population pourrait représenter un biais dans l'attribution de caractéristiques aux traits autistiques. Ce contrôle permettra de limiter ce biais et d'être en mesure d'identifier des caractéristiques inhérentes aux traits autistiques et non pas à des traits concomitants.

Parallèlement, étudier les TA en cohorte nous permet de limiter les biais de sélection qui existe dans une étude cas/contrôle et d'observer une distribution de TA plus réaliste et plus écologique (Hobson & Petty, 2021). D'autre part, étudier les différents niveaux d'atteintes (neurofonctionnel, neurostructurel, psychologique) nous permet d'explorer des caractéristiques représentatives de la complexe symptomatologie du TSA. Cela permet d'être à la fois plus exhaustif et cohérent, et de limiter la multiplication des études.

Cette étude nous permettra de mettre en lumière à la fois la validation du caractère autistique des traits par ailleurs observé en population générale et appuyé la pertinence d'un changement nosographique de l'autisme vers un diagnostic réellement dimensionnel.

Hypothèses

Notre hypothèse ici est que, en accord avec la vision dimensionnelle de l'autisme et la littérature, un échantillon de population générale avec des TA aura des caractéristiques similaires, à différents niveaux d'atteintes, à celles précédemment observées en population avec TSA.

Plus précisément, au niveau neurostructurel (1), conformément aux résultats dans la population avec TSA, nous nous attendons à ce que les personnes présentant des TA en population générale présenteront des différences dans leur structure cérébrale par rapport aux sujets témoins

mesurées par sMRI. Nous nous attendons particulièrement à ce que la moyenne de surface de la région du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire rostral soit particulièrement modifiée chez les sujets avec TA.

Ensuite, au niveau neurofonctionnel, nous émettons l'hypothèse que les personnes ayant des TA en population générale présenteront, comme observé dans les populations avec TSA, des différences d'activation cérébrale lors des tâches de traitement du visage par rapport aux sujets contrôles. Ces différences d'activation devraient se produire dans les régions de la voie centrale de perception du visage (gyrus occipital inférieur, FFA, sillon temporal supérieur et amygdale) et également dans des zones corticales telles que le gyrus temporal supérieur, le gyrus occipital, le gyrus frontal inférieur ou le cortex cingulaire antérieur.

Enfin, notre hypothèse concernant les caractéristiques psychologiques est que, conformément aux résultats dans la population avec TSA, les participants présentant des TA en population générale afficheront des scores inférieurs sur la sous-échelle de « Novelty Seeking » ou recherche de la nouveauté du TCI que les individus contrôles.

Méthodes

Population IMAGEN

IMAGEN (<https://imagen-europe.com>) est la première cohorte multicentrique et multidisciplinaire européenne qui combine des explorations comportementales et neuropsychologiques complètes, des explorations de neuro-imagerie fonctionnelle et structurelle et des analyses d'association pangénomique (GWA) chez 2149 adolescents (42,3 % d'hommes) de 14 ans en milieu scolaire. L'objectif d'IMAGEN est d'identifier les bases génétiques et neurobiologiques de la variabilité individuelle des traits psychologiques, et de déterminer leur valeur prédictive pour le développement de troubles neuropsychiatriques fréquents (Schumann et al., 2010).

Le recrutement d'IMAGEN s'est fait en milieu scolaire au sein de lycées dans quatre pays: la France, l'Allemagne, l'Irlande et l'Angleterre. Le seul critère d'inclusion était d'avoir 14 ans au moment de l'étude. A contrario, de nombreuses conditions sont des critères d'exclusion de l'étude (voir annexe 1) : certaines conditions de naissance ou de grossesse de la mère, certains éléments d'historique médical du participant, la présence de maladie neurologique, certains troubles mentaux et développementaux. Ainsi, au temps 1 de l'étude IMAGEN, avoir un diagnostic de trouble autistique est un facteur d'exclusion.

Le protocole de la cohorte IMAGEN comprend l'administration de nombreux instruments mesurant; les caractéristiques cliniques, la personnalité, les comportements de consommation, le développement physique, les variables d'environnement et d'adversité, les capacités neuropsychologiques, les capacités cognitives, et des activités cérébrales mesurées à l'aide de tâche en IRM fonctionnelles. En plus de ces instruments, des mesures structurelles du cerveau des participants ont été réalisées ainsi que des analyses génétiques. Le résumé des instruments administrés aux participants sera disponible en annexe 2.

Groupe TA

Les traits autistiques ont été évalués dans la première vague de l'étude IMAGEN à l'aide de la section TSA du « Development and Well-Being Assessment » (DAWBA, voir détails dans « b. Matériels »). La section TSA du DAWBA est un entretien de diagnostic structuré, autoadministré et déclaré par les parents, avec 15 questions sur les difficultés sociales, 14 questions sur les comportements et les intérêts restreints et répétitifs, et trois questions sur le développement du langage pour évaluer les symptômes de TSA définis par le DSM. L'algorithme de diagnostic dérivé du module TSA-DAWBA montre un fort accord avec celui de l'Autism Diagnostic Interview-Revised (Colvert et al., 2015; Lord et al., 1994). Il a une valeur prédictive et une validité élevées (sensibilité (0,86) et spécificité (0,87) élevées) pour les diagnostics de TSA en milieu communautaire (McEwen et al., 2016).

Par conséquent, notre groupe de traits autistiques (AT) a été défini comme rassemblant les participants dont la probabilité de rencontrer un diagnostic de TSA est supérieure à 5 %, comme évalué par la variable de prédiction informatique de la DAWBA ASD. Le groupe AT comprenait à l'origine 45 participants.

Cependant, sachant la part de comorbidités importantes entre l'autisme et le TDAH (Hanson et al., 2013; Murray, 2010; Ronald et al., 2014; Sokolova et al., 2017) et dans le but de contrôler l'impact possible de la présence de traits TDAH sur les résultats de notre étude, nous avons choisi de réaliser des groupes exclusifs, et donc d'exclure de manière préventive de l'analyse 14 participants qui avaient une probabilité de rencontrer un diagnostic de TDAH tel qu'évalué par la variable de prédiction informatique de la bande TDAH-DAWBA. 31 participants ont été inclus dans le groupe TA. Le détail des scores du groupe TA à la section TSA de la DAWBA sont disponible en tableau 1, ils sont par ailleurs comparables à ceux présentés dans des études portant sur les traits autistiques au sein de la cohorte IMAGEN (Mikita et al., 2016). Les caractéristiques démographiques des groupes sont présentées dans le tableau 2.

Groupe TA	
n	31
<i>Symptômes TSA(DAWBA)</i>	
Total	21,6 ± 5,901
Difficultés sociales	12,2 ± 4,156
Comportements répétitifs	8,7 ± 4,452
Développement du langage	0,8 ± 1,230

Tableau 1. – Scores détaillés du groupe TA au ASD-DAWBA (moyenne ± s.d). Abréviations: TA, Traits autistiques; DAWBA, Development and Well-Being Assessment

Groupe TDAH

Les traits de TDAH ont été évalués dans la vague 1 de l'étude IMAGEN à l'aide de la section TDAH du DAWBA. La section TDAH du DAWBA montre une concordance modérée à bonne avec un diagnostic clinique régulier de TDAH (Posserud et al., 2014). Le groupe TDAH a été défini comme ceux qui ont obtenu un score supérieur à deux sur la variable de prédiction informatique de la DAWBA TDAH, donc ayant une probabilité de rencontrer un diagnostic de TDAH > 15 %. Ont été exclus du groupe TDAH les individus classés dans le groupe AT selon les critères décrits ci-dessus. Ainsi, 46 participants ont été inclus dans le groupe TDAH. Les caractéristiques démographiques des groupes sont présentées dans le tableau 2.

Groupe Contrôle

Le groupe contrôle (C) est défini comme les participants non classés dans les groupes ci-dessus. Les différents groupes et leurs effectifs sont rapportés en tableau 2.

	Groupe TA	Groupe ADHD	Contrôle	Total
n	31 (1,4%)	46 (2,1%)	2058	2135
Sexe masculin	18 (58%)	31 (67%)	860 (41%)	909 (42%)

Tableau 2. – Caractéristiques démographiques du groupe TA et TDAH (données de fréquence) et du groupe contrôle. Abréviations : TA, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.

Matériels

DAWBA

Au sein d'IMAGEN, les symptômes psychiatriques ont été évalués à l'aide du « Development and Well-Being Assessment » (DAWBA, www.dawba.com). La DAWBA est un entretien semi-structuré administré aux parents d'enfants âgés de 4 à 17 ans, et autoadministrés aux enfants et adolescents de plus de 11 ans. Le DAWBA consiste en un mélange de questions ouvertes et fermées sur les symptômes de santé mentale de l'enfant et de l'adolescent et leurs impacts sur leurs fonctionnements. Les questions pour chaque trouble suivent les critères de diagnostic opérationnalisés par le DSM et dans la Classification statistique internationale des maladies et

des problèmes de santé connexes (CIM). Sur la base des réponses des participants aux questions DAWBA, un algorithme informatique attribue un individu à l'une des six « bandes de probabilité » de diagnostic catégorielles. Ces bandes de probabilités associent chaque participant à une probabilité de rencontrer le diagnostic allant de 0,1 à 70 (c'est-à-dire de < 0,1 % de probabilité à > 70 % de probabilité de rencontrer le diagnostic). Il y a 15 troubles psychiatriques évalués (Goodman et al., 2000). Nous nous intéresserons dans ce projet aux bandes de probabilités du Trouble autistique et du TDAH.

TCI

L'inventaire du tempérament et du caractère (TCI) est instrument d'évaluation conçu pour identifier l'intensité et les relations entre les sept dimensions fondamentales de la personnalité du tempérament et du caractère, qui interagissent pour créer une personnalité unique. Le TCI est un questionnaire d'auto-évaluation de 240 items permettant d'évaluer quatre dimensions de tempéraments et trois dimensions de caractères (Cloninger et al., 1994). Seule la sous-échelle évaluant la dimension de tempérament « recherche de nouveauté » (ou « Novelty Seeking » dans la version anglaise originale) a été incluse dans la batterie d'évaluation de l'étude IMAGEN. La sous-échelle de recherche de nouveauté comprend des indices codants pour 1) le besoin de changement (Exploratory excitability) 2) l'impulsivité (Impulsiveness) 3) les dépenses (Extravagance) et 4) l'anticonformisme (Disorderliness). La sous-échelle « besoin de changement » traduit l'intérêt pour les situations nouvelles et les lieux inconnus, la recherche d'émotions fortes, l'intolérance à l'ennui. La sous-échelle « impulsivité » (PELISSOLO) traduit l'excitabilité, le faible contrôle pulsionnel et la distractibilité. La sous-échelle « dépenses » reflète la difficulté à économiser, mais aussi une certaine extraversion ou extravagance. Enfin, la sous-échelle « anticonformisme » correspond à l'intolérance aux règles et aux routines, la capacité à transgresser certaines lois, l'impatience voire l'irritabilité et la colère faciles.

Mesures neurologiques

Les données d'imagerie par résonance magnétique (IRM) structurelle et fonctionnelle ont été obtenues à partir de la base de données IMAGEN. Tous les détails des protocoles d'acquisition d'imagerie par résonance magnétique et du contrôle de la qualité ont été décrits dans la publication descriptive de la cohorte (Schumann et al., 2010). Des images pondérées en T1 haute résolution et des images fonctionnelles ont été obtenues sur huit sites européens avec des systèmes d'IRM Tesla 3 de différents fabricants (Siemens : cinq sites, Philips : deux sites, General Electric : un site). Le protocole IRM et la standardisation intersite de l'étude IMAGEN sont décrits dans ailleurs ((Schumann et al., 2010) <https://github.com/imagen2>). Brièvement, des images anatomiques pondérées en T1 ont été acquises à l'aide de séquences MP-RAGE 3D (épaisseur de tranche = 1,1 mm ; TR = 2300 ms ; TE = 2,8 ms), et des images fonctionnelles ont été acquises avec des séquences GE-EPI (résolution = 3,4 × 3,4 mm ; épaisseur de tranche = 2,4 mm ; TR = 2200 ms ; TE = 30 ms).

Imagerie par résonance magnétique structurelle.

Les mesures structurelles ont été obtenues à partir d'images pondérées en T1 en utilisant les méthodes de segmentation semi-automatisée et de reconstruction de surface corticale fournies par FreeSurfer v5. (Fischl et al., 2004; Schilling et al., 2013).

FreeSurfer permet la parcellisation automatisée des surfaces corticales en régions anatomiques d'intérêt (ROI), 34 par hémisphère (Desikan et al., 2006). Ici, nous avons calculé la moyenne de surface de chaque ROI.

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle.

Les images fonctionnelles BOLD sont acquises avec une séquence d'imagerie échoplanaire à gradient d'écho (EPI) et en utilisant un temps d'écho court pour optimiser de manière fiable l'imagerie des zones sous-corticales (Schumann et al., 2010).

La tâche de traitement des visages comprise dans le protocole IMAGEN est une tâche pendant laquelle les participants sont invités à regarder passivement des clips vidéo. Elle comprend des blocs alternés contenant des clips vidéo de visages ou des stimuli de contrôle. Chaque bloc dure 18 secondes, pour une durée totale d'environ 6 min. Les blocs de visage comprennent de courtes vidéos en niveaux de gris, de visages masculins ou féminins (émotionnellement neutres ou en colère) tandis que les blocs de contrôle sont constitués de cercles gris en expansion ou en contraction (Grosbras & Paus, 2006). Les planches présentant les images utilisées sont présentes en annexe 3.

Analyses statistiques

Toutes les analyses ont été conduites sur R version 4.0.3 (2020-10-10).

Groupe TA vs Groupe TDAH vs Groupe contrôle

Pour chaque mesure d'intérêt (moyenne de surface corticale, tâche de traitements des visages et TCI), nous chercherons à explorer les différences significatives entre le groupe TA, le groupe TDAH et le groupe contrôle afin de définir les caractéristiques associées spécifiquement au groupe TA.

L'approche massivement univariée est une approche fiable pour analyser des données de neuro-imagerie, elle permet d'effectuer un test statistique pour chaque caractéristique d'intérêt extraite d'une image cérébrale, en recherchant des associations avec une variable cible (Stein et al., 2010).

Ici, nous avons utilisé l'approche massivement univariée pour identifier les caractéristiques psychologiques et neurologiques de la population IMAGEN spécifiquement liées aux traits

autistiques. Dans cette approche en utilisant les valeurs bêta du modèle linéaire général comme contrastes ajustés avec la fonction « lm.beta » (Behrendt, 2014, <https://CRAN.R-project.org/package=lm.beta>) dans R, les résultats neurologiques (mesure de moyenne de surface corticale et mesure d'activité cérébrale pendant la tâche de traitement des visages) et psychologiques (résultats au TCI) ont été comparés entre le groupe AT, le groupe TDAH et le groupe contrôle pour toutes les mesures. Cette approche nous permet d'observer des différences significatives dans deux scénarios : une différence significative entre les résultats du groupe TA et du groupe TDAH et une différence significative entre les résultats du groupe TA et du groupe contrôle.

Les valeurs de p résultantes ont été corrigées à l'aide de la procédure False Discovery Rate (FDR) en utilisant la fonction « p.adjust » dans R (Benjamini & Hochberg, 1995).

Modélisations cérébrales des résultats neurologiques

Afin d'appuyer visuellement les résultats de l'approche massivement univariée, nous avons réalisé des modélisations cérébrales mettant en avant les zones de différences significatives pour les résultats en IRM fonctionnelle et structurelle.

Les modélisations 3D du cerveau ont été réalisées sur R version 4.0.3 (2020-10-10). Le script a été rédigé par John Muschelli, assistant scientifique à la Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health. Ce script est libre d'accès à l'adresse : <https://towardsdatascience.com/how-to-highlight-3d-brain-regions-2e6c15a35574>. Les zones et surfaces corticales ont été implémentées au sein du script une fois les analyses statistiques réalisées

Résultats

IRMs

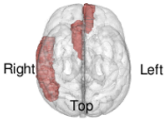
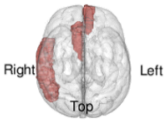
Différences de moyenne de surface mesurées par IRMs				
Groupe TA vs Contrôles	Cortex orbitofrontal median gauche ($p=0,029$)	Cortex cingulaire antérieur rostral droit ($p=0,007$)	Gyrus temporal moyen droit ($p=0,016$)	
Groupe TA vs Groupe TDAH	Cortex orbitofrontal median gauche ($p=0,017$)	Cortex cingulaire antérieur rostral droit ($p=0,018$)	Gyrus temporal moyen droit ($p=0,047$)	

Tableau 3. – Différences de moyenne de surface mesurée par IRMs entre le groupe TA, le groupe TDAH et le groupe contrôle. Sont incluses des visualisations cérébrales 3D des zones de différences. *Abréviations : TA, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité.*

Les résultats des analyses univariés sur les données IRMs ont montré que la moyenne de surface de 20 ROI sont significativement liés aux TA dans un test univarié non corrigé. Avec chacun des ROI dans un modèle linéaire pour comparer les groupes TA et contrôle, les valeurs p unilatérales corrigées par FDR (pour 20 comparaisons) ont montré que la moyenne de surface de deux ROI est significativement différente entre les groupes. Ces différences portent sur la moyenne de la surface orbitofrontale médiale gauche ($\beta=-0,08$, $p=0,029$), la moyenne de la surface temporale médiane droite ($\beta=-0,031$, $p=0,016$), et de la moyenne de la surface cingulaire antérieure rostrale droite ($\beta=-0,101$, $p=0,007$). Le groupe TA montre une réduction de la moyenne de surface corticale des 3 ROI. Par ailleurs, un modèle linéaire pour comparer les groupes TA et TDAH avec les valeurs p unilatérales corrigées par FDR (pour 20 comparaisons) a montré que la surface

moyenne pour trois ROI est significativement différente entre les groupes. Ces différences portent sur la moyenne de la surface orbitofrontale médiale gauche ($\beta=-0,084$, $p =0,017$), la moyenne de la surface temporale médiane droite ($\beta=0,011$, $p =0,047$) et la moyenne de la surface cingulaire antérieure rostrale droite ($\beta=-0,052$, $p =0,018$). Le détail de ces résultats ainsi qu'une modélisation 3D des ROI concernés sont présentés dans le tableau 3.

IRMf

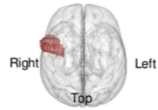

Différences d'activation au cours de la tâche « Face Task » en IRMf . Contraste visage en colère vs visage neutre		
Groupe TA vs Contrôle	Gyrus frontal inférieur droit (<i>pars opercularis</i>) ($p=0,042$)	
Groupe TA vs Groupe TDAH	Gyrus frontal inférieur droit (<i>pars opercularis</i>) ($p=0,016$)	

Tableau 4. – Différences d'activation cérébrale lors de la « Face Task » pour le contraste « Colère vs Neutre » mesurées en IRMf entre le groupe TA, le groupe TDAH et le groupe contrôle. Sont incluses des visualisations cérébrales 3D des zones de différences. *Abréviations : TA, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité*

Les résultats des analyses univariés sur les données provenant de la tâche de traitement des visages en IRMf dans le contexte du contraste Colère vs Neutre ont montré que l'activité de 22 ROI est significativement liée à AT dans un test univarié non corrigé. Aucun autre contraste utilisé pendant la tâche (Visages émotionnels vs non-visages) ne montre de différences d'activité cérébrale. Avec chacun des ROI susmentionnés dans un modèle linéaire pour trouver des ROI différents de manière cohérente entre les combinaisons de groupes (TA vs TDAH et TA vs Contrôle). Un seul ROI a montré un signal significatif indiquant que l'activation de la partie

operculaire du gyrus frontal inférieur est à la fois différente entre témoins et groupe TA avec correction des comparaisons multiples ($\beta=-0,15, p =0,042$), et groupe TA et TDAH sans correction des comparaisons multiples ($\beta=-0,16, p =0,016$). Le groupe TA montre une hypoactivation de cette zone cérébrale. Le détail de ces résultats ainsi qu'une modélisation 3D des ROI concernés sont présentés dans le tableau 4.

TCI

Différences de scores au TCI		
Groupe TA vs Controles	Sous-échelle d'impulsivité ($p=0,042$)	Sous-échelle de dépenses ($p=0,01$)
Groupe TA vs Groupe TDAH	Sous-échelle d'impulsivité. ($p=0,01$)	Sous-échelle de dépenses ($p=0,01$)

Tableau 5. – Sous-échelles TCI dans lesquelles les groupes présentent des différences de scores. Différences entre le groupe AT, le groupe TDAH et le groupe témoin. Abréviations : TCI, Tempérament et inventaire des personnages ; AT, traits autistiques ; TDAH, trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité

Les résultats des analyses univariées sur les données TCI montre que la sous-échelle de dépenses présente une différence de scores significative entre le groupe TA et le groupe contrôle ($\beta = 1,08, p = 0,01$) et le groupe TDAH et le groupe TA ($\beta = 3,03, p = 0,01$), en corrigeant les comparaisons multiples. De même, les résultats à la sous-échelle d'impulsivité présente une différence significative entre le groupe contrôle et le groupe TA ($\beta = 1,09, p = 0,042$) et entre les résultats du

groupe TDAH et ceux du groupe TA ($\beta = 4,07$, $p = 0,01$), en corrigeant les comparaisons multiples. Les détails de ces résultats sont présentés dans le tableau 5. Ainsi, le groupe TA démontre des scores plus petits que le groupe contrôle et le groupe TDAH sur les sous-échelles d'impulsivité et de dépenses du TCI.

Discussion et conclusion

Discussion

Ce projet vise à déterminer si les caractéristiques neurologiques et psychologiques des traits autistiques sont qualitativement similaires à celles de l'autisme, sans s'expliquer par les symptômes du TDAH.

Nous avons émis l'hypothèse que les personnes présentant des traits autistiques, qualitativement similaires à ce qui a été rapporté dans les populations autistes, présenteraient des différences d'activation cérébrale lors des tâches de traitement du visage par rapport aux sujets témoins, même en contrôlant la présence de traits de TDAH. Précisément, nous attendions, de façon cohérente avec la littérature en TSA (Baron-Cohen et al., 1999; Bastiaansen et al., 2011; Bookheimer et al., 2008; Kim et al., 2015; Kita et al., 2011; Koshino et al., 2008; Malisza et al., 2011; Ogai et al., 2003; Sato et al., 2012; Schulte-Rüther et al., 2011; Uddin et al., 2008) des différences d'activation dans la voie centrale de perception du visage (gyrus occipital inférieur, gyrus fusiforme, sillon temporal supérieur et amygdale) et dans le gyrus temporal supérieur, le gyrus occipital, le gyrus frontal inférieur ou le cortex cingulaire antérieur. Ensuite, nous avons émis l'hypothèse que les personnes présentant des traits autistiques montreraient des différences dans leur structure cérébrale par rapport aux sujets témoins, même en contrôlant les traits du TDAH, tels que mesurés par l'IRM. Comme le rapporte la littérature sur la population

autiste (Ecker et al., 2013; Ecker et al., 2014; Mensen et al., 2017), la surface moyenne du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire rostral devait principalement être altérée chez les sujets TA. La troisième hypothèse était que, conformément aux résultats dans la population autiste, les participants présentant des traits autistiques afficheraient des scores inférieurs sur la sous-échelle de « Recherche de nouveauté » du TCI.

IRMs

Nous avons en effet émis l'hypothèse que les personnes présentant des traits autistiques montreraient des différences de moyenne de surface corticale par rapport aux sujets témoins, même en contrôlant pour les traits du TDAH. La moyenne de surface du cortex orbitofrontal médian et du cortex cingulaire rostral devait principalement être altérée chez les sujets TA (Ecker et al., 2013; Ecker et al., 2014; Mensen et al., 2017). Le groupe TA dans notre échantillon de population générale montre effectivement une moyenne de surface réduite du gyrus orbitofrontal médial et du cortex cingulaire antérieur rostral droit.

Le cortex orbitofrontal médian a été principalement associé à l'olfaction et au goût (Simpson, 2018). Cependant, il a également été associé à l'émotion, à l'évaluation des récompenses, à la prise de décision liée aux récompenses (Rolls, 2017) et à certains mécanismes de cognition sociale tels que le traitement de la signification émotionnelle d'un stimulus social dans les visages (Rolls et al., 2006). Ce résultat est cohérent avec les résultats précédemment rapportés en autisme. Dans une étude portant sur 184 participants, dont 84 personnes diagnostiquées avec un TSA, une diminution de la moyenne de surface du cortex orbitofrontal médian a été associée aux participants avec TSA (Ecker et al., 2013). Cette moyenne de surface réduite du cortex orbitofrontal médian a été répliquée une fois à notre connaissance (Ecker et al., 2014). Le cortex cingulaire antérieur rostral a été associé à l'émotion, à la motivation, à la cognition supérieure et au contrôle moteur (Tang et al., 2019). Une diminution de la surface moyenne du cortex cingulaire rostral a déjà été associée au phénotype de l'autisme dans une étude portant sur une population

d'un groupe d'âge comparable (Ecker et al., 2013; Mensen et al., 2017). Cependant, à ce jour, seules quelques études ont utilisé des méthodes d'IRM basées sur la moyenne de surface pour quantifier et comparer directement la surface chez les personnes atteintes de TSA par rapport aux sujets témoins (Yu et al., 2020).

Cependant notre groupe TA montre également une différence de moyenne de surface du gyrus temporal moyen droit, cette différence de moyenne de surface n'avait pas été anticipée dans les hypothèses. Le gyrus temporal moyen droit a été lié à des processus divers, allant de l'évaluation visuelle des distances, la reconnaissance de visages connus (Pourtois et al., 2005), la reconnaissance émotionnelle audiovisuelle à et l'accès au sens des mots lors de la lecture (Acheson & Hagoort, 2013). Il est, dans une grande partie des études, défini comme faisant partie du « cerveau social ». Bien que la réduction de moyenne de surface de cette zone n'ait pas été associée à l'autisme à notre connaissance, de nombreuses études morphométriques (Cai et al., 2018; Libero et al., 2014) et de connectivité (Ramos et al., 2019; Xu et al., 2020) mettent en avant l'association entre cette zone cérébrale et le l'autisme clinique. Ainsi, ce résultat en population générale avec des traits autistiques, bien que n'ayant jamais été rapporté, s'inscrit dans une logique de continuité des atteintes par ailleurs présente en autisme clinique au regard de la riche littérature associant le gyrus temporal moyen et l'autisme.

Ainsi, nous pouvons dire que notre hypothèse concernant les des différences de moyenne de surface corticale est validée. Les individus dans notre échantillon présentant des traits autistiques en population générale, sont associés à des moyennes de surface différente de celles des sujets contrôles, et par ailleurs associés à des populations TSA.

IRMf

Nous avons ensuite émis l'hypothèse que les personnes présentant des traits autistiques, qualitativement similaires à ce qui a été rapporté dans les populations autistes, présenteraient

des différences d'activation cérébrale lors des tâches de traitement du visage par rapport aux sujets témoins, même en contrôlant pour la présence de traits de TDAH. Nous attendions des différences d'activation dans une ou plusieurs des zones de la voie centrale de perception du visage, dans le gyrus temporal supérieur, le gyrus occipital, le gyrus frontal inférieur ou le cortex cingulaire antérieur. Notre groupe TA est associé à une diminution de l'activité de la pars operculaire du gyrus frontal inférieur droit pendant la tâche de traitement des visages émotionnels, contrastant les expressions faciales de colère et neutres.

Le gyrus frontal inférieur droit (rIFG) a été associé à l'imitation humaine, au contrôle émotionnel des mouvements du visage et du corps, à la génération d'expressions faciales, à la reconnaissance des émotions chez les autres et à la théorie motrice de l'empathie (Leslie et al., 2004; Liakakis et al., 2011). L'hypoactivation du rIFG a été associée à plusieurs reprises à l'autisme : certaines études ont utilisé des tâches de reconnaissance des émotions similaires (Baron-Cohen et al., 1999; Bastiaansen et al., 2011; Bookheimer et al., 2008; Kim et al., 2015; Kita et al., 2011; Koshino et al., 2008; Malisza et al., 2011; Ogai et al., 2003; Sato et al., 2012; Schulte-Rüther et al., 2011; Uddin et al., 2008).

Cependant, comme présentés dans notre hypothèse, d'autres résultats auraient pu être attendus. Principalement, compte tenu de la nature de la tâche de traitement de la tâche de traitement des émotions sur des visages. Par exemple, des études antérieures ont mentionné des différences d'activation dans la zone du gyrus fusiforme (FFA) lors de tâches de perception du visage dans des populations autistes (Li et al., 2019). Cette différence d'activation n'est pas retrouvée dans notre étude. Tout d'abord, cela peut être expliqué du fait que seul le contraste entre le visage en colère et le visage neutre est significativement associé au groupe TA dans notre étude. Or, il est souvent proposé que FFA n'est en fait pas impliquée dans le traitement des expressions émotionnelles, mais ne serait impliquée que dans l'identification des visages. Son activation serait associée à la perception de caractéristiques constantes du visage, et donc ne serait pas impliquée dans le processus en constant changement que sont les expressions émotionnelles (Ishai, 2008; Kanwisher & Yovel, 2006). Par ailleurs, l'absence d'activation anormale du FFA dans notre groupe TA pourrait s'expliquer par des différences dans le paradigme de reconnaissance des émotions dans la littérature : l'activation spécifique du FFA pourrait

dépendre de propriétés spécifiques à une tâche plutôt que d'une anomalie générale de l'activité (Samson et al., 2012). Enfin, bien que fréquemment observé, il est important de noter que l'activité réduite dans le gyrus fusiforme semble inconstante dans la littérature. Plusieurs études n'ont trouvé aucune différence dans l'activation du FFA entre les groupes TSA et des individus du groupe contrôle (Hadjikhani et al., 2004; Hadjikhani et al., 2007).

Ainsi, nous pouvons dire que notre hypothèse concernant les des différences d'activation cérébrale lors des tâches de traitement du visage émotionnel est validée. Les individus dans notre échantillon présentant des traits autistiques en population générale, sont associés à des activations cérébrales différentes de celles des sujets contrôles, et par ailleurs associés à des populations TSA dans un même contexte.

TCI

Enfin, nous nous attendions à ce que les participants présentant des traits autistiques affichent des scores inférieurs à la sous-échelle de « Recherche de nouveauté » du TCI. Conformément à ce qui a été rapporté dans la littérature sur l'autisme (Kerekes et al., 2013; Kunihiro et al., 2006; Sizoo et al., 2015; Soderstrom et al., 2002), notre population avec des traits autistiques montre des scores plus faibles dans les sous-échelles d'excitabilité exploratoire et d'impulsivité que les groupes contrôle et TDAH, toutes deux faisant partie de la recherche de nouveauté du TCI. Il aurait pu être attendu de voir des scores plus faibles pour notre groupe TA dans la totalité des sous-échelles de la recherche de nouveauté du TCI. Cependant, dans la littérature, le plus souvent l'indice de recherche de la nouveauté est traité comme une variable monolithique, et les différences au sein même de ses sous-échelles ont peu été explorées. De plus, et de la même façon que pour les autres mesures étudiées ici, notre population étant un échantillon de population générale avec des traits autistiques, il est possible que les participants ne montrent pas quantitativement autant d'atteintes que la population clinique. Il est alors possible que certains résultats ne se retrouvent pas dans notre échantillon.

Ainsi, nous pouvons dire que notre hypothèse concernant les des différences de scores au TCI est validée. Les individus, dans notre échantillon présentant des traits autistiques en population générale, ont des scores a l'indice « Recherche de la nouveauté » différent de celles des sujets contrôles, et par ailleurs associés à des populations TSA.

Ce projet parvient à atteindre notre objectif d'apporter des réponses au besoin de connaissance sur les corrélats des traits autistiques en population générale. Nous avons observé des similitudes entres les caractéristiques d'individus avec TA en population générale et les caractéristiques de personnes avec TSA à plusieurs niveaux d'atteinte. De plus ce projet réussi à prendre compte de l'impact de la présence de traits TDAH afin de tenir compte de la distribution continue des comorbidités et de sa contribution aux résultats, en effet, nous avons démontré que ces caractéristiques ne sont pas associées à des traits TDAH concomitants.

Ce projet par l'utilisation d'un groupe avec des traits TDAH comme groupe contrôle a également permis de faire la lumière sur les différences qualitatives existantes entre les caractéristiques d'une population avec traits autistiques et d'une population avec des traits TDAH. Ce point valide plus en avant l'idée proposée en objectif de ce projet, selon laquelle, la présence de traits TDAH aurait pu être un biais dans l'identification de caractéristiques associées aux traits autistiques. Cela illustre l'importance de la prise en compte des comorbidités dans les études sur l'autisme et les traits autistiques. Ce point permet également d'apporter une hypothèse explicative à l'état de la recherche sur les traits autistiques. En effet, l'hétérogénéité et l'inconsistance des résultats pourraient en partie être expliquées par la présence de facteurs confondants que sont les traits comorbides.

Enfin, ce projet, conformément à la théorie de continuum étendu, illustre que les caractéristiques neurologiques et psychologiques des traits autistiques sont qualitativement comparables à celles de l'autisme, sans être expliqué par les symptômes du TDAH.

Limitations

Premièrement, bien que nous ayons sélectionné notre population à partir d'une cohorte de la population générale ayant servis à décrire la population générale avec des traits autistiques par le passé (Mikita et al., 2016), nous ne savons pas si notre groupe TA est effectivement une population non clinique ou si ces individus auraient pu rencontrer un diagnostic lors d'une évaluation clinique. En effet, ayant été recrutés en milieu scolaire régulier, nous postulons de l'absence d'altération majeure de fonctionnement cognitif ou adaptatif chez les participants. Cependant, cela n'exclut pas que certains participants se trouvent dans le spectre de l'autisme défini par le DSM-5. En effet, certaines personnes dans le spectre autistique peuvent fonctionner en milieu régulier. Notons par exemple le concept de camouflage: certains individus font preuve de capacité de camouflage de leurs manifestations autistiques, particulièrement les sujets féminins (Dean et al., 2017), rendant leur évaluation plus longue et plus tardive dans leur vie. Le possible camouflage, l'insuffisance des services ou la complexité du tableau symptomatologique sont autant de critères pouvant empêcher des personnes avec d'importants traits autistiques et altérations d'accéder à un diagnostic. Il est alors impossible de déterminer avec certitudes que ces individus ne seraient pas diagnostiqués avec un TSA en passant par une évaluation clinique.

Deuxièmement, la taille de notre échantillon pourrait être considérée comme une limite dans cette étude. Dans de futures recherches, les critères d'inclusion pour le groupe AT pourraient être élargis pour inclure plus d'individus. De plus, notre étude est basée sur les mesures disponibles dans IMAGEN et sélectionnée a priori comme ayant une pertinence sur le phénotype autistique ou la recherche antérieure en autisme, cela nous permet de répliquer certains éléments de littérature. Cependant, la littérature en autisme est diverse et parfois contradictoire, nous n'avons pas dans ce projet répliqué la totalité des résultats observés en population avec TSA. À l'avenir, l'utilisation d'une approche exploratoire dans un échantillon plus large avec un ensemble de mesures plus étendu nous permettrait de mieux comprendre dans quelle mesure toute la symptomatologie de l'autisme est continuellement distribuée dans la population générale.

Troisièmement, ce projet prend le parti pris de contrôler ces résultats pour la présence de traits comorbides du TDAH. Ce choix, bien que s'ancrant dans un rationnel important, constitue une limite de ce projet. En effet, du fait des mesures à notre disposition, nous avons fait le choix de ne contrôler nos résultats que pour la présence d'une seule comorbidité. De futures études devraient prendre en compte d'autres conditions comorbides afin de valider plus en avant l'association des caractéristiques présentées dans ce projet spécifiquement aux traits autistiques.

Enfin, une comparaison directe entre les échantillons cliniques et de population générale permettrait une plus grande validité méthodologique en permettant à la fois de comparer les caractéristiques de chaque groupe de façon qualitative et également de définir statistiquement les différences quantitatives entre ces caractéristiques. Cela pourrait valider le second versant de la théorie du continuum étendu qui soutient l'idée selon laquelle, bien que similaire qualitativement à celles trouvées en population clinique, les caractéristiques neurologiques et psychologiques des personnes avec des traits autistiques en population générale sont présentes en quantité moindre chez ces dernières.

Conclusion

Ce projet visait à déterminer si, conformément à la théorie du continuum étendu, les caractéristiques neurologiques et psychologiques des traits autistiques sont comparables à celles de l'autisme, sans être expliquées par les symptômes du TDAH. Notre projet a permis de mettre en avant dans un échantillon de population générale avec des traits autistiques, des différences similaires (qualitativement) à celles observées en population clinique avec diagnostic de TSA.

En effet, nous avons été en mesure d'observer dans notre échantillon une hypoactivation du gyrus frontal inférieur droit lors d'une tâche de traitement émotionnelle de visages. Cette hypoactivation a par ailleurs précédemment été décrite en population autistique. De plus, nous avons pu observer des réductions de moyenne de surface de plusieurs régions corticales comprenant le gyrus orbitofrontal médial, le cortex cingulaire antérieur rostral droit et le cortex

temporal médial droit. Ces réductions, bien que peu étudiées en population clinique, ont été précédemment observées en population avec un TSA. Et enfin, notre échantillon de population générale avec des traits autistiques a aussi été associé avec une diminution de certaines sous-échelles de l'indice de recherche de la nouveauté codée par le TCI. Encore une fois ce résultat est à la fois cohérent avec la littérature en population clinique avec un TSA.

Ainsi, ce projet a permis, au sein d'un même devis, de souligner des caractéristiques à la fois neurologique et psychologique, similaires entre une population avec des traits autistiques en population générale et les populations cliniques avec un diagnostic de TSA. En d'autres termes, les individus présentant des traits autistiques trouvés dans la population générale partagent des caractéristiques neurologiques et psychologiques communes avec les personnes autistes. Cela supporte grandement l'idée selon laquelle il n'existe pas de différences qualitatives permettant scientifiquement de distinguer la population générale avec des traits autistiques de la population présentant un diagnostic de TSA comme décrit pas le DSM-5.

Implications et ouverture

Cette étude, sans être un reflet exhaustif de la totalité des traits autistiques, supporte l'idée selon laquelle les traits autistiques sont continuellement distribués dans l'ensemble de la population.

Elle permet de réfléchir à la validité du diagnostic actuelle de l'autisme et à l'approche dimensionnelle de l'autisme et des traits autistiques. Comme déterminé dans le propos introductif de ce projet, l'autisme au cours de son histoire a subi de grands changements nosologiques. Ce projet tend à montrer que malgré des améliorations évidentes au cours de son histoire, une remise en question de la validité du diagnostic de l'autisme tel que conceptualisé aujourd'hui est nécessaire. Le DSM-5 semble dresser un reflet incomplet de la réalité en excluant de sa vision de l'autisme les manifestations autistiques hors du cadre du diagnostic de TSA. Le TSA d'après le DSM-5 ne prend alors en compte qu'une partie de la population autiste dont les

manifestations sont les plus extrêmes, et exclut des services et des accompagnements les personnes aux symptômes moindres.

Actuellement, lorsqu'ils utilisent les diagnostics catégoriels, les cliniciens ont tendance à émettre le moins possible de diagnostic, en accord avec le principe de parcimonie. Cependant, l'autisme devient dans une grande partie des cas, le seul diagnostic posé dans les populations présentant de multiples symptômes neurodéveloppementaux (Gillberg & Fernell, 2014). Ainsi, poser pour seul diagnostic celui réducteur que représente le diagnostic de TSA d'après le DSM-5 conduit à négliger des aspects importants de l'analyse de cas et de l'intervention. De la même façon, il est d'autant plus difficile en recherche de mener des études répliquables et mettant en lumière les mécanismes sous-jacents à la complexité symptomatologique des personnes autistes lorsque celle-ci est réduite à un simple diagnostic catégoriel, effaçant alors la possibilité de prendre en compte la participation d'autres traits comorbides aux conclusions. Le diagnostic catégoriel de l'autisme échoue à prendre en compte la complexité et le chevauchement des troubles neurodéveloppementaux. Ces limites à la validité scientifique du diagnostic d'autisme sont de grande importance. En limitant la capacité de la recherche à trouver les mécanismes qui sous-tendent les caractéristiques autistiques, le diagnostic tel qu'utilisé aujourd'hui entrave le développement d'interventions efficaces pour soutenir les personnes autistes et leurs familles. Ainsi, une approche réellement dimensionnelle, ou multidimensionnelle comprenant les différentes dimensions de personnes autistes pourrait permettre à la fois de mener à des recherches faisant avancer l'état des connaissances et à une meilleure prise en charge et offres de soutien aux personnes autistes et leurs familles.

En 2010, l'Institut national de la santé mentale (NIMH), a tenté de remédier à la situation en introduisant une autre manière de classer les troubles de santé mentale, le Research Domain Criteria (RDoC). L'idée était d'introduire un système de classification parallèle au DSM-5, qui décrit les dimensions validées du fonctionnement pertinentes pour la santé mentale qui peuvent être liées aux systèmes biologiques sous-jacents (Insel et al., 2010). RDoC vise à donner aux chercheurs un cadre descriptif qui reflète plus fidèlement la véritable nature de la façon dont le cerveau donne lieu à l'expérience et au comportement des personnes autistes.

D'autre part des initiatives plus récentes comme la taxonomie hiérarchique de la psychopathologie (HiTOP), qui est destinée à remplir un rôle d'alternative à la conception catégorielle des diagnostics en psychiatrie (Kotov et al., 2017; Krueger et al., 2018; Ruggero et al., 2019) est une piste de réflexion dans nosologie de l'autisme. Une telle approche facilite l'intégration de multiples dimensions du fonctionnement dans une compréhension globale de la population étudiée.

Des études de cohorte en population générale comme la nôtre pourraient être un atout majeur pour affiner cette approche et comprendre comment intégrer la ou les dimensions de l'autisme dans la classification hiérarchique dimensionnelle des symptômes. Cela permettrait d'ouvrir la voie à une refonte nécessaire de la nosologie de l'autisme et de s'ouvrir à une pratique de la recherche et de la clinique plus respectueuse de la population autiste et de sa complexité.

Références bibliographiques

- Acheson, D. J., & Hagoort, P. (2013). Stimulating the brain's language network: syntactic ambiguity resolution after TMS to the inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus. *J Cogn Neurosci*, 25(10), 1664-1677. https://doi.org/10.1162/jocn_a_00430
- Aleman, S., Blok, E., Jansen, P. R., Muetzel, R. L., & White, T. (2021). Brain morphology, autistic traits, and polygenic risk for autism: A population-based neuroimaging study. *Autism Research*, 14(10), 2085-2099.
- Allison, C., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Charman, T., Richler, J., Pasco, G., & Brayne, C. (2008). The Q-CHAT (Quantitative CHECKlist for Autism in Toddlers): a normally distributed quantitative measure of autistic traits at 18–24 months of age: preliminary report. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(8), 1414-1425.
- Alwall, N., Johansson, D., & Hansen, S. (2010). The gender difference in gaze-cueing: Associations with empathizing and systemizing. *Personality and Individual Differences*, 49(7), 729-732.
- Antshel, K. M., Zhang-James, Y., Wagner, K. E., Ledesma, A., & Faraone, S. V. (2016). An update on the comorbidity of ADHD and ASD: A focus on clinical management. *Expert review of neurotherapeutics*, 16(3), 279-293.
- Ashwin, C., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., O'Riordan, M., & Bullmore, E. T. (2007). Differential activation of the amygdala and the 'social brain' during fearful face-processing in Asperger Syndrome. *Neuropsychologia*, 45(1), 2-14.

- Asperger, H. (1944). Die „Autistischen psychopathen“ im Kindesalter. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*, 117(1), 76-136.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., & Clubley, E. (2001). The autism-spectrum quotient (AQ): Evidence from asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *Journal of autism and developmental disorders*, 31(1), 5-17.
- Baron-Cohen, S., Ring, H. A., Wheelwright, S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Simmons, A., & Williams, S. C. (1999). Social intelligence in the normal and autistic brain: an fMRI study. *European journal of neuroscience*, 11(6), 1891-1898.
- Bastiaansen, J. A., Thioux, M., Nanetti, L., van der Gaag, C., Ketelaars, C., Minderaa, R., & Keysers, C. (2011). Age-related increase in inferior frontal gyrus activity and social functioning in autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, 69(9), 832-838.
- Bayliss, A. P., & Tipper, S. P. (2005). Gaze and arrow cueing of attention reveals individual differences along the autism spectrum as a function of target context. *British Journal of Psychology*, 96(1), 95-114.
- Benjamini, Y., & Hochberg, Y. (1995). Controlling the False Discovery Rate: A Practical and Powerful Approach to Multiple Testing. *Journal of the Royal Statistical Society. Series B (Methodological)*, 57(1), 289-300. <http://www.jstor.org/stable/2346101>
- Bishop, D. V., Whitehouse, A., & Sharp, M. (2009). *The Communication Checklist-Self Report (CC-SR)*. Pearson.
- Blanken, L. M., Mous, S. E., Ghassabian, A., Muetzel, R. L., Schoemaker, N. K., El Marroun, H., van der Lugt, A., Jaddoe, V. W., Hofman, A., & Verhulst, F. C. (2015). Cortical morphology

- in 6-to 10-year old children with autistic traits: a population-based neuroimaging study. *American Journal of Psychiatry*, 172(5), 479-486.
- Bleuler, E. (1911). *Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien* (Vol. 4). Deuticke.
- Bookheimer, S. Y., Wang, A. T., Scott, A., Sigman, M., & Dapretto, M. (2008). Frontal contributions to face processing differences in autism: evidence from fMRI of inverted face processing. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 14(6), 922-932.
- Braverman, M., Fein, D., Lucci, D., & Waterhouse, L. (1989). Affect comprehension in children with pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 19(2), 301-316.
<https://doi.org/10.1007/bf02211848>
- Cai, J., Hu, X., Guo, K., Yang, P., Situ, M., & Huang, Y. (2018). Increased left inferior temporal gyrus was found in both low function autism and high function autism. *Frontiers in psychiatry*, 9, 542.
- Castelli, F., Frith, C., Happé, F., & Frith, U. (2002). Autism, Asperger syndrome and brain mechanisms for the attribution of mental states to animated shapes. *Brain*, 125(8), 1839-1849.
- Cauvet, É., Van't Westeinde, A., Toro, R., Kuja-Halkola, R., Neufeld, J., Mevel, K., & Bölte, S. (2019). Sex differences along the autism continuum: A twin study of brain structure. *Cerebral cortex*, 29(3), 1342-1350.
- Celani, G., Battacchi, M. W., & Arcidiacono, L. (1999). The understanding of the emotional meaning of facial expressions in people with autism. *J Autism Dev Disord*, 29(1), 57-66.
<https://doi.org/10.1023/a:1025970600181>

- Charman, T., & Gotham, K. (2013). Measurement Issues: Screening and diagnostic instruments for autism spectrum disorders—lessons from research and practise. *Child and adolescent mental health, 18*(1), 52-63.
- Cloninger, C. R., Przybeck, T. R., Svrakic, D. M., & Wetzel, R. D. (1994). The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use.
- Colvert, E., Tick, B., McEwen, F., Stewart, C., Curran, S. R., Woodhouse, E., Gillan, N., Hallett, V., Lietz, S., & Garnett, T. (2015). Heritability of autism spectrum disorder in a UK population-based twin sample. *JAMA psychiatry, 72*(5), 415-423.
- Constantino, J. N., & Todd, R. D. (2003). Autistic traits in the general population: a twin study. *Archives of general psychiatry, 60*(5), 524-530.
- Courchesne, E., Pierce, K., Schumann, C. M., Redcay, E., Buckwalter, J. A., Kennedy, D. P., & Morgan, J. (2007). Mapping early brain development in autism. *Neuron, 56*(2), 399-413.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.10.016>
- Dalton, K. M., Nacewicz, B. M., Johnstone, T., Schaefer, H. S., Gernsbacher, M. A., Goldsmith, H. H., Alexander, A. L., & Davidson, R. J. (2005). Gaze fixation and the neural circuitry of face processing in autism. *Nature neuroscience, 8*(4), 519-526.
- Dean, M., Harwood, R., & Kasari, C. (2017). The art of camouflage: Gender differences in the social behaviors of girls and boys with autism spectrum disorder. *Autism, 21*(6), 678-689.
- Dell'Osso, L., Lorenzi, P., & Carpita, B. (2019). Autistic traits and illness trajectories. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health: CP & EMH, 15*, 94.

- Desikan, R. S., Ségonne, F., Fischl, B., Quinn, B. T., Dickerson, B. C., Blacker, D., Buckner, R. L., Dale, A. M., Maguire, R. P., & Hyman, B. T. (2006). An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage*, *31*(3), 968-980.
- Dickter, C. L., Burk, J. A., Fleckenstein, K., & Kozikowski, C. T. (2018). Autistic traits and social anxiety predict differential performance on social cognitive tasks in typically developing young adults. *PLoS One*, *13*(3), e0195239.
- Ecker, C., Andrews, D., Dell'Acqua, F., Daly, E., Murphy, C., Catani, M., Thiebaut de Schotten, M., Baron-Cohen, S., Lai, M.-C., & Lombardo, M. V. (2016). Relationship between cortical gyrification, white matter connectivity, and autism spectrum disorder. *Cerebral cortex*, *26*(7), 3297-3309.
- Ecker, C., Ginestet, C., Feng, Y., Johnston, P., Lombardo, M. V., Lai, M.-C., Suckling, J., Palaniyappan, L., Daly, E., & Murphy, C. M. (2013). Brain surface anatomy in adults with autism: the relationship between surface area, cortical thickness, and autistic symptoms. *JAMA psychiatry*, *70*(1), 59-70.
- Ecker, C., Shahidiani, A., Feng, Y., Daly, E., Murphy, C., D'Almeida, V., Deoni, S., Williams, S., Gillan, N., & Gudbrandsen, M. (2014). The effect of age, diagnosis, and their interaction on vertex-based measures of cortical thickness and surface area in autism spectrum disorder. *Journal of neural transmission*, *121*(9), 1157-1170.
- Edelson, L. R., & Saudino, K. J. (2009). Genetic and environmental influences on autistic-like behaviors in 2-year-old twins. *Behavior genetics*, *39*(3), 255-264.

- Factor, R. S., Ryan, S. M., Farley, J. P., Ollendick, T. H., & Scarpa, A. (2017). Does the presence of anxiety and ADHD symptoms add to social impairment in children with autism spectrum disorder? *Journal of autism and developmental disorders*, 47(4), 1122-1134.
- Fischl, B., Van Der Kouwe, A., Destrieux, C., Halgren, E., Ségonne, F., Salat, D. H., Busa, E., Seidman, L. J., Goldstein, J., & Kennedy, D. (2004). Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cerebral cortex*, 14(1), 11-22.
- Fombonne, E. (2018). The rising prevalence of autism. In (Vol. 59, pp. 717-720): Wiley Online Library.
- Frazier, T. W., Youngstrom, E. A., Speer, L., Embacher, R., Law, P., Constantino, J., Findling, R. L., Hardan, A. Y., & Eng, C. (2012). Validation of Proposed DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 51(1), 28-40.e23. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.09.021>
- Gebauer, L., Foster, N. E., Vuust, P., & Hyde, K. L. (2015). Is there a bit of autism in all of us? Autism spectrum traits are related to cortical thickness differences in both autism and typical development. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 13, 8-14.
- Gerdts, J., & Bernier, R. (2011). The broader autism phenotype and its implications on the etiology and treatment of autism spectrum disorders. *Autism Research and Treatment*, 2011.
- Ghaziuddin, M., Welch, K., Mohiuddin, S., Lagrou, R., & Ghaziuddin, N. (2010). Utility of the Social and Communication Questionnaire in the differentiation of autism from ADHD. *Journal of Developmental and Physical Disabilities*, 22(4), 359-366.

- Gillberg, C., & Fernell, E. (2014). Autism plus versus autism pure. *Journal of autism and developmental disorders*, 44(12), 3274-3276.
- Gökçen, E., Frederickson, N., & Petrides, K. (2016). Theory of mind and executive control deficits in typically developing adults and adolescents with high levels of autism traits. *Journal of autism and developmental disorders*, 46(6), 2072-2087.
- Gökçen, E., Petrides, K. V., Hudry, K., Frederickson, N., & Smillie, L. D. (2014). Sub-threshold autism traits: The role of trait emotional intelligence and cognitive flexibility. *British Journal of Psychology*, 105(2), 187-199.
- Goodman, R., Ford, T., Richards, H., Gatward, R., & Meltzer, H. (2000). The Development and Well-Being Assessment: description and initial validation of an integrated assessment of child and adolescent psychopathology. *J Child Psychol Psychiatry*, 41(5), 645-655.
- Goris, J., Brass, M., Cambier, C., Delplanque, J., Wiersema, J. R., & Braem, S. (2020). The relation between preference for predictability and autistic traits. *Autism Research*, 13(7), 1144-1154.
- Grinter, E. J., Maybery, M. T., Van Beek, P. L., Pellicano, E., Badcock, J. C., & Badcock, D. R. (2009). Global visual processing and self-rated autistic-like traits. *Journal of autism and developmental disorders*, 39(9), 1278-1290.
- Grosbras, M.-H., & Paus, T. (2006). Brain networks involved in viewing angry hands or faces. *Cerebral cortex*, 16(8), 1087-1096.
- Grzadzinski, R., Huerta, M., & Lord, C. (2013). DSM-5 and autism spectrum disorders (ASDs): an opportunity for identifying ASD subtypes. *Molecular Autism*, 4(1), 12.
<https://doi.org/10.1186/2040-2392-4-12>

- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., Chabris, C. F., Clark, J., Steele, S., McGrath, L., Vangel, M., Aharon, I., Feczko, E., Harris, G. J., & Tager-Flusberg, H. (2004). Activation of the fusiform gyrus when individuals with autism spectrum disorder view faces. *Neuroimage*, 22(3), 1141-1150. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.03.025>
- Hadjikhani, N., Joseph, R. M., Snyder, J., & Tager-Flusberg, H. (2007). Abnormal activation of the social brain during face perception in autism. *Human brain mapping*, 28(5), 441-449.
- Hanson, E., Cerban, B. M., Slater, C. M., Caccamo, L. M., Bacic, J., & Chan, E. (2013). Brief report: Prevalence of attention deficit/hyperactivity disorder among individuals with an autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, 43(6), 1459-1464.
- Happé, F., & Frith, U. (2020). Annual Research Review: Looking back to look forward - changes in the concept of autism and implications for future research. *J Child Psychol Psychiatry*, 61(3), 218-232. <https://doi.org/10.1111/jcpp.13176>
- Harms, M. B., Martin, A., & Wallace, G. L. (2010). Facial emotion recognition in autism spectrum disorders: a review of behavioral and neuroimaging studies. *Neuropsychol Rev*, 20(3), 290-322. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9138-6>
- Hobson, H., & Petty, S. (2021). Moving forwards not backwards: heterogeneity in autism spectrum disorders. *Molecular Psychiatry*, 1-2.
- Humphreys, K., Hasson, U., Avidan, G., Minshew, N., & Behrmann, M. (2008). Cortical patterns of category-selective activation for faces, places and objects in adults with autism. *Autism Res*, 1(1), 52-63. <https://doi.org/10.1002/aur.1>

- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C., & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *Am J Psychiatry*, *167*(7), 748-751.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09091379>
- Ishai, A. (2008). Let's face it: it's a cortical network. *Neuroimage*, *40*(2), 415-419.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, *2*(3), 217-250.
- Kanwisher, N., & Yovel, G. (2006). The fusiform face area: a cortical region specialized for the perception of faces. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *361*(1476), 2109-2128.
- Kerekes, N., Brändström, S., Lundström, S., Råstam, M., Nilsson, T., & Anckarsäter, H. (2013). ADHD, autism spectrum disorder, temperament, and character: phenotypical associations and etiology in a Swedish childhood twin study. *Comprehensive psychiatry*, *54*(8), 1140-1147.
- Khundrakpam, B. S., Lewis, J. D., Kostopoulos, P., Carbonell, F., & Evans, A. C. (2017). Cortical thickness abnormalities in autism spectrum disorders through late childhood, adolescence, and adulthood: a large-scale MRI study. *Cerebral cortex*, *27*(3), 1721-1731.
- Kim, S.-Y., Choi, U.-S., Park, S.-Y., Oh, S.-H., Yoon, H.-W., Koh, Y.-J., Im, W.-Y., Park, J.-I., Song, D.-H., & Cheon, K.-A. (2015). Abnormal activation of the social brain network in children with autism spectrum disorder: an fMRI study. *Psychiatry investigation*, *12*(1), 37.
- Kita, Y., Gunji, A., Inoue, Y., Goto, T., Sakihara, K., Kaga, M., Inagaki, M., & Hosokawa, T. (2011). Self-face recognition in children with autism spectrum disorders: a near-infrared spectroscopy study. *Brain and Development*, *33*(6), 494-503.

- Kleinhans, N. M., Richards, T., Sterling, L., Stegbauer, K. C., Mahurin, R., Johnson, L. C., Greenson, J., Dawson, G., & Aylward, E. (2008). Abnormal functional connectivity in autism spectrum disorders during face processing. *Brain*, *131*(4), 1000-1012.
- Kohli, J. S., Kinnear, M. K., Fong, C. H., Fishman, I., Carper, R. A., & Müller, R.-A. (2019). Local cortical gyrification is increased in children with autism spectrum disorders, but decreases rapidly in adolescents. *Cerebral cortex*, *29*(6), 2412-2423.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cerebral cortex*, *18*(2), 289-300.
- Kotov, R., Krueger, R. F., Watson, D., Achenbach, T. M., Althoff, R. R., Bagby, R. M., Brown, T. A., Carpenter, W. T., Caspi, A., Clark, L. A., Eaton, N. R., Forbes, M. K., Forbush, K. T., Goldberg, D., Hasin, D., Hyman, S. E., Ivanova, M. Y., Lynam, D. R., Markon, K., . . . Zimmerman, M. (2017). The Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP): A dimensional alternative to traditional nosologies. *J Abnorm Psychol*, *126*(4), 454-477. <https://doi.org/10.1037/abn0000258>
- Krueger, R. F., Kotov, R., Watson, D., Forbes, M. K., Eaton, N. R., Ruggero, C. J., Simms, L. J., Widiger, T. A., Achenbach, T. M., Bach, B., Bagby, R. M., Bornovalova, M. A., Carpenter, W. T., Chmielewski, M., Cicero, D. C., Clark, L. A., Conway, C., DeClercq, B., DeYoung, C. G., . . . Zimmermann, J. (2018). Progress in achieving quantitative classification of psychopathology. *World Psychiatry*, *17*(3), 282-293. <https://doi.org/10.1002/wps.20566>
- Kunihira, Y., Senju, A., Dairoku, H., Wakabayashi, A., & Hasegawa, T. (2006). 'Autistic' traits in non-autistic Japanese populations: relationships with personality traits and cognitive ability. *J Autism Dev Disord*, *36*(4), 553-566. <https://doi.org/10.1007/s10803-006-0094-1>

Laidi, C., Boisgontier, J., de Pierrefeu, A., Duchesnay, E., Hotier, S., d'Albis, M.-A., Delorme, R., Bolognani, F., Czech, C., & Bouquet, C. (2019). Decreased cortical thickness in the anterior cingulate cortex in adults with autism. *Journal of autism and developmental disorders, 49*(4), 1402-1409.

Leitner, Y. (2014). The co-occurrence of autism and attention deficit hyperactivity disorder in children—what do we know? *Frontiers in human neuroscience, 8*, 268.

Leslie, K. R., Johnson-Frey, S. H., & Grafton, S. T. (2004). Functional imaging of face and hand imitation: towards a motor theory of empathy. *Neuroimage, 21*(2), 601-607.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.09.038>

Li, Y., Richardson, R. M., & Ghuman, A. S. (2019). Posterior Fusiform and Midfusiform Contribute to Distinct Stages of Facial Expression Processing. *Cereb Cortex, 29*(7), 3209-3219.

<https://doi.org/10.1093/cercor/bhy186>

Liakakis, G., Nickel, J., & Seitz, R. J. (2011). Diversity of the inferior frontal gyrus--a meta-analysis of neuroimaging studies. *Behav Brain Res, 225*(1), 341-347.

<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2011.06.022>

Libero, L. E., DeRamus, T. P., Deshpande, H. D., & Kana, R. K. (2014). Surface-based morphometry of the cortical architecture of autism spectrum disorders: volume, thickness, area, and gyrification. *Neuropsychologia, 62*, 1-10.

Lin, G., Cui, Y., Zeng, J., & Huang, L. (2020). The effect of autistic traits on social orienting in typically developing individuals. *Frontiers in Psychology, 11*, 794.

Lockwood, P. L., Bird, G., Bridge, M., & Viding, E. (2013). Dissecting empathy: high levels of psychopathic and autistic traits are characterized by difficulties in different social information processing domains. *Frontiers in human neuroscience*, 7, 760.

London, E. B. (2014). Categorical diagnosis: a fatal flaw for autism research? *Trends in Neurosciences*, 37(12), 683-686.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.10.003>

Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 24(5), 659-685.

<https://doi.org/10.1007/bf02172145>

Maenner, M. J., Shaw, K. A., & Baio, J. (2020). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2016. *MMWR Surveillance Summaries*, 69(4), 1.

Magnuson, K. M., & Constantino, J. N. (2011). Characterization of depression in children with autism spectrum disorders. *Journal of developmental and behavioral pediatrics: JDBP*, 32(4), 332.

Malisza, K. L., Clancy, C., Shiloff, D., Holden, J., Jones, C., Paulson, K., Yu, D. C., Summers, R., & Chudley, A. E. (2011). Functional magnetic resonance imaging of facial information processing in children with autistic disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typically developing controls. *Int J Adolesc Med Health*, 23(3), 269-277.

<https://doi.org/10.1515/ijamh.2011.055>

McEwen, F. S., Stewart, C. S., Colvert, E., Woodhouse, E., Curran, S., Gillan, N., Hallett, V., Lietz, S., Garnett, T., Ronald, A., Murphy, D., Happé, F., & Bolton, P. (2016). Diagnosing autism

- spectrum disorder in community settings using the Development and Well-Being Assessment: validation in a UK population-based twin sample. *J Child Psychol Psychiatry*, 57(2), 161-170. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12447>
- Mensen, V. T., Wierenga, L. M., van Dijk, S., Rijks, Y., Oranje, B., Mandl, R. C., & Durston, S. (2017). Development of cortical thickness and surface area in autism spectrum disorder. *Neuroimage Clin*, 13, 215-222. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.003>
- Mihailov, A., Philippe, C., Gloaguen, A., Grigis, A., Laidi, C., Piguet, C., Houenou, J., & Frouin, V. (2020). Cortical signatures in behaviorally clustered autistic traits subgroups: a population-based study. *Transl Psychiatry*, 10(1), 207. <https://doi.org/10.1038/s41398-020-00894-3>
- Mikita, N., Simonoff, E., Pine, D. S., Goodman, R., Artiges, E., Banaschewski, T., Bokde, A. L., Bromberg, U., Büchel, C., Cattrell, A., Conrod, P. J., Desrivières, S., Flor, H., Frouin, V., Gallinat, J., Garavan, H., Heinz, A., Ittermann, B., Jurk, S., . . . Stringaris, A. (2016). Disentangling the autism-anxiety overlap: fMRI of reward processing in a community-based longitudinal study. *Transl Psychiatry*, 6(6), e845. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.107>
- Miu, A. C., Pană, S. E., & Avram, J. (2012). Emotional face processing in neurotypicals with autistic traits: implications for the broad autism phenotype. *Psychiatry Res*, 198(3), 489-494. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.01.024>
- Mottron, L. (2021). A radical change in our autism research strategy is needed: Back to prototypes. *Autism Research*, 14(10), 2213-2220.
- Mottron, L., & Bzdok, D. (2020). Autism spectrum heterogeneity: fact or artifact? *Molecular Psychiatry*, 25(12), 3178-3185. <https://doi.org/10.1038/s41380-020-0748-y>

- Murphy, M., Bolton, P. F., Pickles, A., Fombonne, E., Piven, J., & Rutter, M. (2000). Personality traits of the relatives of autistic probands. *Psychol Med*, *30*(6), 1411-1424.
<https://doi.org/10.1017/s0033291799002949>
- Murray, M. J. (2010). Attention-deficit/hyperactivity disorder in the context of autism spectrum disorders. *Current psychiatry reports*, *12*(5), 382-388.
- Ogai, M., Matsumoto, H., Suzuki, K., Ozawa, F., Fukuda, R., Uchiyama, I., Suckling, J., Isoda, H., Mori, N., & Takei, N. (2003). fMRI study of recognition of facial expressions in high-functioning autistic patients. *Neuroreport*, *14*(4), 559-563.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200303240-00006>
- Ozonoff, S., Pennington, B. F., & Rogers, S. J. (1990). Are there emotion perception deficits in young autistic children? *J Child Psychol Psychiatry*, *31*(3), 343-361.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.1990.tb01574.x>
- Pazhoohi, F., Forby, L., & Kingstone, A. (2021). Facial masks affect emotion recognition in the general population and individuals with autistic traits. *PLoS One*, *16*(9), e0257740.
- PELISSOLO, P. A. Le modèle de personnalité de Cloninger et le questionnaire TCI. Repéré à <http://chu-mondor.aphp.fr/wp-content/blogs.dir/163/files/2014/08/Le-TCI-et-lemod%C3%A8le-de-Cloninger-A.-Pelissolo1.pdf>.
- Pierce, K., Müller, R. A., Ambrose, J., Allen, G., & Courchesne, E. (2001). Face processing occurs outside the fusiform 'face area' in autism: evidence from functional MRI. *Brain*, *124*(Pt 10), 2059-2073. <https://doi.org/10.1093/brain/124.10.2059>

- Posserud, M. B., Lundervold, A. J., & Gillberg, C. (2006). Autistic features in a total population of 7–9-year-old children assessed by the ASSQ (Autism Spectrum Screening Questionnaire). *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(2), 167-175.
- Posserud, M. B., Ullebø, A. K., Plessen, K. J., Stormark, K. M., Gillberg, C., & Lundervold, A. J. (2014). Influence of assessment instrument on ADHD diagnosis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 23(4), 197-205. <https://doi.org/10.1007/s00787-013-0442-6>
- Pourtois, G., de Gelder, B., Bol, A., & Crommelinck, M. (2005). Perception of facial expressions and voices and of their combination in the human brain. *Cortex*, 41(1), 49-59. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(08\)70177-1](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(08)70177-1)
- Prior, M. (2003). Is there an increase in the prevalence of autism spectrum disorders? *Journal of paediatrics and child health*, 39(2), 81-82.
- Ramos, T. C., Balardin, J. B., Sato, J. R., & Fujita, A. (2019). Abnormal cortico-cerebellar functional connectivity in autism spectrum disorder. *Frontiers in systems neuroscience*, 12, 74.
- Rashid, B., Blanken, L. M., Muetzel, R. L., Miller, R., Damaraju, E., Arbabshirani, M. R., Erhardt, E. B., Verhulst, F. C., van Der Lugt, A., & Jaddoe, V. W. (2018). Connectivity dynamics in typical development and its relationship to autistic traits and autism spectrum disorder. *Human brain mapping*, 39(8), 3127-3142.
- Rolls, E. T. (2017). Limbic Structures, Emotion, and Memory. In *Reference Module in Neuroscience and Biobehavioral Psychology*. Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.06857-7>

- Rolls, E. T., Critchley, H. D., Browning, A. S., & Inoue, K. (2006). Face-selective and auditory neurons in the primate orbitofrontal cortex. *Exp Brain Res*, *170*(1), 74-87.
<https://doi.org/10.1007/s00221-005-0191-y>
- Ronald, A., Happé, F., Bolton, P., Butcher, L. M., Price, T. S., Wheelwright, S., Baron-Cohen, S., & Plomin, R. (2006). Genetic heterogeneity between the three components of the autism spectrum: a twin study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *45*(6), 691-699.
- Ronald, A., Larsson, H., Anckarsäter, H., & Lichtenstein, P. (2014). Symptoms of autism and ADHD: a Swedish twin study examining their overlap. *Journal of abnormal psychology*, *123*(2), 440.
- Rosen, N. E., Lord, C., & Volkmar, F. R. (2021). The Diagnosis of Autism: From Kanner to DSM-III to DSM-5 and Beyond. *Journal of autism and developmental disorders*, *51*(12), 4253-4270. <https://doi.org/10.1007/s10803-021-04904-1>
- Ruggero, C. J., Kotov, R., Hopwood, C. J., First, M., Clark, L. A., Skodol, A. E., Mullins-Sweatt, S. N., Patrick, C. J., Bach, B., Cicero, D. C., Docherty, A., Simms, L. J., Bagby, R. M., Krueger, R. F., Callahan, J. L., Chmielewski, M., Conway, C. C., De Clercq, B., Dornbach-Bender, A., . . . Zimmermann, J. (2019). Integrating the Hierarchical Taxonomy of Psychopathology (HiTOP) into clinical practice. *J Consult Clin Psychol*, *87*(12), 1069-1084.
<https://doi.org/10.1037/ccp0000452>
- Ruzich, E., Allison, C., Smith, P., Watson, P., Auyeung, B., Ring, H., & Baron-Cohen, S. (2015). Measuring autistic traits in the general population: a systematic review of the Autism-Spectrum Quotient (AQ) in a nonclinical population sample of 6,900 typical adult males and females. *Molecular Autism*, *6*(1), 1-12.

- Samson, F., Mottron, L., Soulières, I., & Zeffiro, T. A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: an ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, *33*(7), 1553-1581.
<https://doi.org/10.1002/hbm.21307>
- Sato, W., Toichi, M., Uono, S., & Kochiyama, T. (2012). Impaired social brain network for processing dynamic facial expressions in autism spectrum disorders. *BMC Neurosci*, *13*, 99. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-13-99>
- Saxe, R., & Wexler, A. (2005). Making sense of another mind: the role of the right temporoparietal junction. *Neuropsychologia*, *43*(10), 1391-1399.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.02.013>
- Schaer, M., Ottet, M.-C., Scariati, E., Dukes, D., Franchini, M., Eliez, S., & Glaser, B. (2013). Decreased frontal gyrification correlates with altered connectivity in children with autism. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 750.
- Scherf, K. S., Luna, B., Minshew, N., & Behrmann, M. (2010). Location, Location, Location: Alterations in the Functional Topography of Face- but not Object- or Place-Related Cortex in Adolescents with Autism. *Front Hum Neurosci*, *4*, 26.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2010.00026>
- Schilling, C., Kühn, S., Paus, T., Romanowski, A., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G. J., Brühl, R., Büchel, C., Conrod, P. J., Dalley, J. W., Flor, H., Ittermann, B., Ivanov, N., Mann, K., Martinot, J. L., Nees, F., Rietschel, M., Robbins, T. W., . . . Gallinat, J. (2013). Cortical thickness of superior frontal cortex predicts impulsiveness and perceptual reasoning in adolescence. *Mol Psychiatry*, *18*(5), 624-630. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.56>
- Schröder, Y., Hohmann, D. M., Meller, T., Evermann, U., Pfarr, J. K., Jansen, A., Kamp-Becker, I., Grezellschak, S., & Nenadić, I. (2021). Associations of subclinical autistic-like traits with

brain structural variation using diffusion tensor imaging and voxel-based morphometry. *Eur Psychiatry*, 64(1), e27. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2021.15>

Schulte-Rüther, M., Greimel, E., Markowitsch, H. J., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Fink, G. R., & Piefke, M. (2011). Dysfunctions in brain networks supporting empathy: an fMRI study in adults with autism spectrum disorders. *Soc Neurosci*, 6(1), 1-21.
<https://doi.org/10.1080/17470911003708032>

Schumann, G., Loth, E., Banaschewski, T., Barbot, A., Barker, G., Büchel, C., Conrod, P. J., Dalley, J. W., Flor, H., Gallinat, J., Garavan, H., Heinz, A., Itterman, B., Lathrop, M., Mallik, C., Mann, K., Martinot, J. L., Paus, T., Poline, J. B., . . . Struve, M. (2010). The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry*, 15(12), 1128-1139. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.4>

Simonoff, E., Pickles, A., Charman, T., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2008). Psychiatric disorders in children with autism spectrum disorders: prevalence, comorbidity, and associated factors in a population-derived sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 47(8), 921-929.

Simpson, K. L. (2018). Chapter 23 - Olfaction and Taste. In D. E. Haines & G. A. Mihailoff (Eds.), *Fundamental Neuroscience for Basic and Clinical Applications (Fifth Edition)* (pp. 334-345.e331). Elsevier. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-323-39632-5.00023-2>

Sizoo, B. B., van der Gaag, R. J., & van den Brink, W. (2015). Temperament and character as endophenotype in adults with autism spectrum disorders or attention deficit/hyperactivity disorder. *Autism*, 19(4), 400-408.
<https://doi.org/10.1177/1362361314522352>

- Skuse, D. H., Mandy, W. P., & Scourfield, J. (2005). Measuring autistic traits: heritability, reliability and validity of the Social and Communication Disorders Checklist. *The British Journal of Psychiatry*, *187*(6), 568-572.
- Soderstrom, H., Rastam, M., & Gillberg, C. (2002). Temperament and character in adults with Asperger syndrome. *Autism*, *6*(3), 287-297.
<https://doi.org/10.1177/1362361302006003006>
- Sokolova, E., Oerlemans, A. M., Rommelse, N. N., Groot, P., Hartman, C. A., Glennon, J. C., Claassen, T., Heskes, T., & Buitelaar, J. K. (2017). A causal and mediation analysis of the comorbidity between attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and autism spectrum disorder (ASD). *Journal of autism and developmental disorders*, *47*(6), 1595-1604.
- Sprenger, L., Bühler, E., Poustka, L., Bach, C., Heinzl-Gutenbrunner, M., Kamp-Becker, I., & Bachmann, C. (2013). Impact of ADHD symptoms on autism spectrum disorder symptom severity. *Research in developmental disabilities*, *34*(10), 3545-3552.
- Stein, J. L., Hua, X., Lee, S., Ho, A. J., Leow, A. D., Toga, A. W., Saykin, A. J., Shen, L., Foroud, T., Pankratz, N., Huentelman, M. J., Craig, D. W., Gerber, J. D., Allen, A. N., Corneveaux, J. J., Dechairo, B. M., Potkin, S. G., Weiner, M. W., & Thompson, P. (2010). Voxelwise genome-wide association study (vGWAS). *Neuroimage*, *53*(3), 1160-1174.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.02.032>
- Stewart, M. E., & Ota, M. (2008). Lexical effects on speech perception in individuals with “autistic” traits. *Cognition*, *109*(1), 157-162.

Sucksmith, E., Roth, I., & Hoekstra, R. A. (2011). Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychology review*, 21(4), 360-389.

Tang, W., Jabadi, S., Zhu, Z., Cottaar, M., Grisot, G., Lehman, J. F., Yendiki, A., & Haber, S. N. (2019). A connectional hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control. *Elife*, 8. <https://doi.org/10.7554/eLife.43761>

Teunisse, J. P., & de Gelder, B. (2001). Impaired categorical perception of facial expressions in high-functioning adolescents with autism. *Child Neuropsychol*, 7(1), 1-14. <https://doi.org/10.1076/chin.7.1.1.3150>

Turbett, K., Jeffery, L., Bell, J., Burton, J., & Palermo, R. (2022). Autistic Traits are Associated with Less Precise Perceptual Integration of Face Identity. *Journal of autism and developmental disorders*, 52(5), 2168-2179.

Uddin, L. Q., Davies, M. S., Scott, A. A., Zaidel, E., Bookheimer, S. Y., Iacoboni, M., & Dapretto, M. (2008). Neural basis of self and other representation in autism: an FMRI study of self-face recognition. *PLoS One*, 3(10), e3526. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003526>

Uljarevic, M., & Hamilton, A. (2013). Recognition of emotions in autism: a formal meta-analysis. *J Autism Dev Disord*, 43(7), 1517-1526. <https://doi.org/10.1007/s10803-012-1695-5>

Van Steensel, F. J., Bögels, S. M., & Perrin, S. (2011). Anxiety disorders in children and adolescents with autistic spectrum disorders: a meta-analysis. *Clinical child and family psychology review*, 14(3), 302-317.

- Wagner, R. E., Zhang, Y., Gray, T., Abbacchi, A., Cormier, D., Todorov, A., & Constantino, J. N. (2019). Autism-Related Variation in Reciprocal Social Behavior: A Longitudinal Study. *Child Dev, 90*(2), 441-451. <https://doi.org/10.1111/cdev.13170>
- Wainer, A. L., Ingersoll, B. R., & Hopwood, C. J. (2011). The structure and nature of the broader autism phenotype in a non-clinical sample. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment, 33*(4), 459-469.
- Wallace, G. L., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2010). Age-related temporal and parietal cortical thinning in autism spectrum disorders. *Brain, 133*(12), 3745-3754.
- Wallace, G. L., Eisenberg, I. W., Robustelli, B., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2015). Longitudinal cortical development during adolescence and young adulthood in autism spectrum disorder: increased cortical thinning but comparable surface area changes. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 54*(6), 464-469. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.03.007>
- Wallace, G. L., Robustelli, B., Dankner, N., Kenworthy, L., Giedd, J. N., & Martin, A. (2013). Increased gyrification, but comparable surface area in adolescents with autism spectrum disorders. *Brain, 136*(Pt 6), 1956-1967. <https://doi.org/10.1093/brain/awt106>
- White, T., & Hilgetag, C. C. (2011). Gyrification and neural connectivity in schizophrenia. *Dev Psychopathol, 23*(1), 339-352. <https://doi.org/10.1017/s0954579410000842>
- Whitehouse, A., & Bishop, D. (2009). *Communication Checklist: Adult (CC-A)*.

Williams, J. H., Waiter, G. D., Perra, O., Perrett, D. I., & Whiten, A. (2005). An fMRI study of joint attention experience. *Neuroimage*, 25(1), 133-140.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.10.047>

Worley, J. A., & Matson, J. L. (2012). Comparing symptoms of autism spectrum disorders using the current DSM-IV-TR diagnostic criteria and the proposed DSM-V diagnostic criteria. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 6(2), 965-970.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.12.012>

Xu, J., Wang, C., Xu, Z., Li, T., Chen, F., Chen, K., Gao, J., Wang, J., & Hu, Q. (2020). Specific functional connectivity patterns of middle temporal gyrus subregions in children and adults with autism spectrum disorder. *Autism Research*, 13(3), 410-422.

Yu, Y., Wang, X., Yang, J., & Qiu, J. (2020). The role of the MTG in negative emotional processing in young adults with autistic-like traits: A fMRI task study. *J Affect Disord*, 276, 890-897.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.07.021>

Annexes

Annexe 1. Critères d'inclusion et d'exclusion dans le cohorte IMAGEN.

Source: Schumann, G., Loth, E., Banaschewski, T. et al. *The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology.* *Mol Psychiatry* 15, 1128–1139 (2010). <https://doi.org/10.1038/mp.2010.4>

		Actions
A) Demographics	1. Child in target age (14 yr)	Inclusion
B) Pregnancy and birth	1. Use of alcohol by the mother during pregnancy	Exclusion (>210 ml alcohol/week [eg. 14 bottles of beer, 9 glasses of wine, 7 glasses of hard liquor].
	2. Diabetes of the mother during pregnancy (onset before pregnancy, treated by insulin)	Exclusion
	3. Premature birth (< 35 weeks) and/or detached placenta	Exclusion
	4. Hyperbilirubinemia requiring transfusion	Exclusion
C) Child's medical history	1. Type 1 diabetes	Exclusion
	2. Systemic rheumatologic disorders (eg. Complications of strep throat, such as glomerulonephritis or endocarditis)	Exclusion
	3. Malignant tumours requiring chemotherapy (e.g. leukaemia)	Exclusion
	4. Congenital heart defects or heart surgery	Exclusion
	5. Aneurism	Exclusion
D) Neurological conditions	1. Epilepsy	Exclusion
	2. Bacterial Infection of CNS	
	3. Brain tumour	
	4. Head trauma with loss of consciousness >30 minutes	Exclusion
	5. Muscular dystrophy, myotonic dystrophy	Exclusion
E) Developmental conditions	1. Nutritional and metabolic diseases (e.g. failure to thrive, phenylketonuria)	Exclusion
	2. Major neuro-developmental disorders (e.g. autism)	
	3. Hearing deficit (requiring hearing aid)	Exclusion
	4. Vision problems (strabismus, visual deficit not correctible)	Exclusion
F) Mental health & abilities	1. Treatment for schizophrenia, bipolar disorder	Exclusion
	2. IQ < 70	Exclusion
G) MR contraindications	1. Metal implants	Exclusion
	2. Electronic implants (e.g. pacemakers)	Exclusion
	3. Severe claustrophobia	Exclusion

Annexe 2. Résumé des instruments utilisés pour caractériser le phénotype des participants de la cohorte IMAGEN

Source: Schumann, G., Loth, E., Banaschewski, T. et al. The IMAGEN study: reinforcement-related behaviour in normal brain function and psychopathology. *Mol Psychiatry* 15, 1128–1139 (2010). <https://doi.org/10.1038/mp.2010.4>

Instrument	Purpose/ domain	Duration	Tool	Parent/ Adolescent	Study Centre/ Home visit	Translation/ validation	Data transfer
Clinical characterizationl							
Development and Well-Being Assessment Interview (DAWBA, Goodman et al., 2000)	DSM-IV psychiatric symptoms	40 min	Computer-based	Adolescent; Parent	Study Centre, Experimenter assisted	A, B	Automatic
Strength and Difficulties Questionnaire – Child (Goodman, 1997)	Pro/ anti-social behaviour and emotions	5 min	Computer-based	Adolescent, Parent	Study Centre, Experimenter assisted	A	Automatic
Personality/ Temperament							
NEO-FFI (Costa & McCrae, 1992)	Personality	8 min	Psytools, computer-based	Adolescent, parent	Home, Study centre, self-administered	A, B (English adolescent relevant items translated)	Automatic
Temperament and Character Inventory (TCI-R, Cloninger et al., 1992)	Novelty seeking	6 min	Psytools, computer-based	Adolescent	Home, self-administered	A (English, French), B (German), E	Automatic
Substance Use Risk Profile Scale (SUPRS, Comrod & Woicik, 2002, Woicik et al., 2009)	Lower-order personality traits related to psychopathology &	5 min	Psytools, computer-based	Adolescent, parent	Home, self-administered	A (English, French), B (German), E	Automatic

Monetary-Choice Questionnaire; KIRBY, Kirby et al., 1999)	substance use Delayed Discounting	3 min			Psytools, computer-based	Adolescent	Home, self-administered	A (English), B (French, German), D (use of respective national currency symbol), E	Automatic
Alcohol/ drug use									
Sub-sections European School Survey Project on Alcohol and Drugs (ESPAD, Hibell et al, 1997)	Age of onset, quantity, frequency of illicit drug and alcohol use of adolescent/parent	2-7 min			Psytools, computer-based	Adolescent, parent	Home, Study centre, self-administered	A, D (abbreviated, covering truancy, alcohol and drug use, drinking expectations and bullying, expanded drug list), E	Automatic
Drug Abuse Screening Scale (DAST, Gavin et al., 1989)	Drug abuse and addiction				Psytools, computer-based	Parent	Study centre, self-administered	A, D (adapted and repeated to cover specific drug categories (68)	Automatic
Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT, Saunders et al., 1993)	Alcohol-related problems in adults	1-2 min			Psytools, computer-based	Adolescent, parent	Home, Study centre, self-	A, E	Automatic

Michigan Alcohol Screening Test (MAST, Selzer, 1971)	Alcohol-related problems in adults		Psytools, computer-based	Parent	Study centre, self-administered	A	Automatic
Fagerstrom Test for Nicotine Dependence (Heatterton et al., 1991)	Youth + parent current smoking frequency		Psytools, computer-based	Adolescent, parent	Home, Study centre, self-administered	A, E	Automatic
Timeline Interview (TLFB, Sobell & Sobell, 1996)	Current substance use patterns	30 min	Paper-pencil diary	Adolescent	Study centre, experimenter administered	A, D (instructions adapted to non-clinical adolescent population, expanded drug list (38))	Manual
Physical Handedness Pegboard	Handedness	8 min	Pegboard	Adolescent	Study centre, experimenter administered		Manual
Puberty Development Scale (PDS, Peterson et al., 1988)	Physical Development	2 min	Psytools, computer-based	Adolescent	Home, self-administered	A (English), B (French, German)	Automatic

CANTAB: SRMT	Spatial Memory?	8 min	Touch-screen computer	Adolescent	Study centre, Experimen ter administer ed		Automatic
CANTAB: AGNG	Emotional bias	6 min	Touch-screen computer	Adolescent	Study centre, Experimen ter administer ed		Automatic
CANTAB: CGT	Risk-taking, decision- making	15 min	Touch-screen computer	Adolescent	Study centre, Experimen ter administer ed		Automatic
CANTAB: RVP	Attention	8 min	Touch-screen computer	Adolescent	Study centre, Experimen ter administer ed		Automatic
Cognitive tasks							
Morphed Faces Task (Pollak & Kistler, 2002)	Face recognition	12 min	Psytools- computer- based	Adolescent	Home, self- administer ed	D (adapted design including training trials, different picture	Automatic

Emotional Dot-Probe (MacLeod et al., 1986)	Attentional bias to emotions	6 min	Psytools-computer-based	Adolescent	Home, self-administered	D (adapted design including training trials, different picture stimuli), B, E	Automatic
Passive Avoidance Learning Paradigm (PALP, Arnett & Newman, 2000)	Behavioural inhibition	21 min	Psytools-computer-based	Adolescent	Home, self-administered	D (adapted design including training trials, points as incentives), B, E	Automatic
WISC: Vocabulary Similarities	Verbal IQ	25 min	Experimenter administered	Adolescent	Study centre, Experimenter administered	Translated & validated in French	Manual
WISC: Block Design Matrix Reasoning Digit Span	Non-verbal IQ	25 min	Experimenter administered	Adolescent	Study centre, Experimenter administered	Translated & validated in French	Manual
Neuroimaging tasks							
Faces Task	Face processing/	5 min	Scanner	Adolescent	Neuroimaging Centre	Translated in French	Automatic

	Emotion (threat) processing								
MID Task	Reward Processing	16 min	Scanner	Adolescent	Neuroimaging Centre	Translated in French	Automatic		
Stop Signal Task	Motor inhibition	11 min	Scanner	Adolescent	Neuroimaging Centre	Translated in French	Automatic		
Global Cognition Task	Reading/comprehension, arithmetic, global cognitive processing	6 min	Scanner	Adolescent	Neuroimaging Centre	French	Automatic		

A – cross-nationally validated prior to IMAGEN

B – IMAGEN translation and back-translation

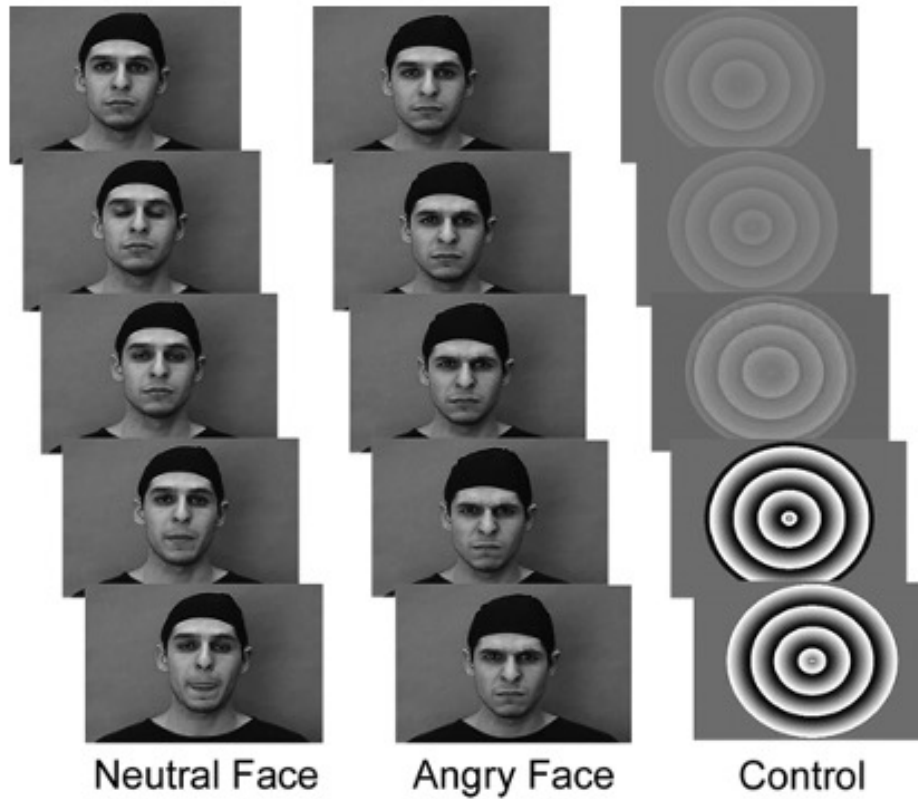
C – IMAGEN development

D – adaptation of validated version

E – internet application developed for IMAGEN, reliability of web-based self-report assessed in IMAGEN pilot study.

Annexe 3. Clips utilisés pour la “Face Task” en IRMf.

Source: Grosbras, M.-H., & Paus, T. (2006). Brain networks involved in viewing angry hands or faces. *Cerebral cortex*, 16(8), 1087-1096.



Cereb Cortex, Volume 16, Issue 8, August 2006, Pages 1087–1096, <https://doi.org/10.1093/cercor/bhj050>

The content of this slide may be subject to copyright: please see the slide notes for details.