



HAL
open science

Continuum autisme-schizophrénie : apport de l'étude de la cognition sociale et de marqueurs phénotypiques développementaux

Gilles Martinez

► To cite this version:

Gilles Martinez. Continuum autisme-schizophrénie : apport de l'étude de la cognition sociale et de marqueurs phénotypiques développementaux. Psychiatrie et santé mentale. Université Sorbonne Paris Cité, 2017. Français. NNT : 2017USPCB065 . tel-02129590

HAL Id: tel-02129590

<https://theses.hal.science/tel-02129590>

Submitted on 15 May 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



UNIVERSITÉ
**PARIS
DESCARTES**

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité



Université Paris Descartes

Ecole doctorale Cognition, Cerveau, Comportement (ED158)

Centre Psychiatrie et Neurosciences – Université Paris Descartes INSERM UMR 894

Continuum autisme - schizophrénie

*Apport de l'étude de la cognition sociale et de
marqueurs phénotypiques développementaux*

Par Gilles MARTINEZ

Thèse de doctorat de Neurosciences

Dirigée par Isabelle AMADO, co-encadrée par Marie-Odile KREBS

Présentée et soutenue publiquement le 17 novembre 2017

Devant un jury composé de :

Frédérique BONNET-BRILHAULT, Université de Tours, PU-PH, rapporteur

Olivier GUILLIN, Université de Rouen, PU-PH, rapporteur

Galina IAKIMOVA, Université de Nice Sophia Antipolis, MCU, examinateur

David COHEN, Université Pierre et Marie Curie, PU-PH, examinateur

Isabelle AMADO, Université Pierre et Marie Curie, PH, directeur de thèse

Marie-Odile KREBS, Université Paris Descartes, PU-PH, co-encadrant

 Except where otherwise noted, this work is licensed under <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Résumé

Continuum autisme-schizophrénie, apport de l'étude de la cognition sociale et de marqueurs phénotypiques développementaux

Autisme et schizophrénie sont deux troubles psychiatriques neuro-développementaux. L'étude des formes précoces de schizophrénie, fréquemment associées aux troubles du spectre de l'autisme (TSA), a suggéré un possible continuum développemental entre ces troubles. Des arguments cliniques et épidémiologiques, et issus des études en génétique moléculaire ou en imagerie cérébrale, sont progressivement venus étayer cette hypothèse. Dans ce contexte, l'étude de la cognition sociale a fait l'objet d'un intérêt particulier, des altérations étant rapportées dans les deux troubles avec toutefois des résultats contrastés, révélant autant de points communs que de différences. Les relations entre altération de la cognition sociale et charge neuro-développementale ont par ailleurs été peu explorées.

A travers nos trois études, nous avons confirmé l'existence d'altérations de la cognition sociale dans les TSA et la schizophrénie. Le MASC (Movie for the Assessment of Social Cognition), épreuve mixte et originale dont nous avons validé la version française, a permis de montrer une altération globale des capacités de mentalisation plus importante dans les TSA que dans la schizophrénie. Les Triangles Animés (épreuve d'attribution d'intention reposant sur un matériel non verbal) ont permis de révéler des différences qualitatives : tandis que l'hypomentalisation est commune aux deux troubles, l'hypermentalisation apparaît plus marquée dans la schizophrénie. Par ailleurs, à travers un continuum autisme-schizophrénie, l'altération de la cognition sociale était liée à la désorganisation de la pensée et du langage, et à l'importance des signes neurologiques mineurs (marqueur de vulnérabilité neuro-développementale). En outre, chez les sujets avec schizophrénie, l'hypermentalisation était corrélée à la précocité d'installation du trouble. Nos résultats soulignent l'intérêt de pouvoir repérer chez des patients adultes un trouble du développement. En ce sens, nous avons présenté les premiers éléments de validation d'un autoquestionnaire de dépistage des troubles du développement, permettant en population adulte un repérage rétrospectif des signes et symptômes d'autisme présents dans l'enfance.

En conclusion, nos résultats apportent des arguments en faveur du continuum autisme-schizophrénie, en montrant l'existence d'une altération de la cognition sociale, dans ces deux troubles, corrélée à la charge neuro-développementale de façon trans-nosographique. Il existe toutefois des différences qualitatives. Un sous-groupe de sujets avec schizophrénie dont le trouble a débuté précocement semble par ailleurs se dessiner, caractérisé par une tendance à hyper-mentaliser et présentant une désorganisation plus marquée.

Mots clefs :

neurodéveloppement, psychose, trouble du spectre de l'autisme, théorie de l'esprit, psychopathologie, signes neurologiques mineurs, jeune adulte

Abstract

Autism-schizophrenia continuum: contribution of the study of social cognition and developmental phenotypic markers

Autism and schizophrenia are both neurodevelopmental psychiatric disorders. Research on early-onset schizophrenia, commonly associated to autism spectrum disorders (ASD), suggested a possible developmental continuum between both of these disorders. Clinical and epidemiological evidence, and research from molecular genetics or brain imaging, come to support this hypothesis. In this context, social cognition is a matter of special interest. Impairments are reported both in the two disorders, but with inconsistent results, revealing common features as well as differences. Otherwise, links between social cognition impairments and neurodevelopmental burden have been until now poorly explored.

Through the contribution of our three studies, we confirmed the importance of social cognition impairment in autism and schizophrenia. The MASC test (Movie for the Assessment of Social Cognition), an original tool which was by our findings validated in a French version, revealed higher overall impairment of mentalizing capabilities in ASD than in schizophrenia. Animated Shapes (non verbal test of attribution of intentions) revealed qualitative differences: whereas hypomenthalizing is common both to ASD and schizophrenia, overmentalizing seemed to be more important in schizophrenia. Furthermore, along a continuum between autism and schizophrenia, social cognition impairment was linked to thought and language disorganization, and to neurological soft signs (a marker for neurodevelopmental load). In addition, in subjects with schizophrenia, overmentalizing was correlated to the precocity of onset of the disease. Altogether, our results highlight the need to screen developmental feature in adulthood. In that way, we presented preliminary results in order to validate a developmental disorders screening self-rated questionnaire.

As a conclusion, our results bring evidence in favour of a hypothesis of a continuum between autism and schizophrenia, showing a social cognition impairment in both disorders, correlated to the neurodevelopmental load existing in both of them in a transnosographic way. We contributed to emphasize the sub-group of subjects with schizophrenia with early-onset of disease, characterized by a tendency to overmentalizing and presenting a marked disorganization. Our work provides avenue to further studies, integrating neuroimaging and genetic data, that will help to advance in a deeper comprehension of the pathophysiology of autism and schizophrenia. Furthermore, we used and validated in this work promising tools to improve finely psychopathological evaluation and differential diagnosis in adults suffering from autism and from schizophrenia.

Keywords:

Neurodevelopment, psychosis, autism spectrum disorder, theory of mind, psychopathology, neurological soft signs, young adult

Remerciements

A mes directrices de thèse :

à Madame le Professeur Marie-Odile Krebs, pour la stimulation intellectuelle qu'elle sait susciter autour de ses thématiques de recherche, pour la liberté et la confiance qu'elle m'a accordées dès ma thèse de médecine et pour son exigence ferme et bienveillante,

à Madame le Docteur Isabelle Amado, pour ses conseils avisés et sa disponibilité, pour son enthousiasme et pour son engagement dans le développement d'évaluations et de prises en charge personnalisées ;

Aux membres de mon jury de thèse, pour l'attention portée à ce travail et pour l'honneur qu'ils me font de l'évaluer :

à Madame le Professeur Frédérique Bonnet-Brilhault et à Monsieur le Professeur Olivier Guillin qui en sont les rapporteurs,

à Madame le Docteur Galina Iakimova et à Monsieur le Professeur David Cohen ;

Aux médecins du Service Hospitalo-Universitaire du Centre Hospitalier Sainte Anne,

à Messieurs les Professeurs Henri Lôo, Jean-Pierre Olié et Raphaël Gaillard,

à mes anciens internes et co-chefs,

et à l'ensemble des équipes médicales et paramédicales,

pour tout ce que j'ai appris à leur contact ;

Aux équipes du Centre d'Evaluation pour Jeunes Adultes et Adolescents (C'JAAD) et du Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique (CERC), et particulièrement :

aux docteurs Lya Pedron et Florian Lejuste, confrères et amis,

à Marie-Jo Dos Santos pour son indispensable contribution logistique,

aux docteurs Elise Mosconi et Mathilde Kazes, et à Narjès Bendjemaa, Célia Mam-Lam-Fook, Charlotte Alexandre, Claire Daban-Huard, Zelda Prost et Faustine Denis pour leur participation essentielle au recrutement et à l'évaluation des participants,

à Caroline Gaillard et Yann Le Nevé pour le traitement des données ;

Aux docteurs Pauline Chaste et Mona Moualla, pour leur compétences dans le champ de l'autisme.

À mes amis,
à Cécile, Stéphanie, Véronique, Fabrice, Pierre et Jean-Victor,
et plus particulièrement à Julie et Jean-François ;
À Laurent ;
À Krzysztof.

Aux patients et à leurs proches.

À mes parents.

Table des matières

PREAMBULE	21
PREMIERE PARTIE : CONTEXTE SCIENTIFIQUE	23
1. EVOLUTION DES CONCEPTS : DE LA SCHIZOPHRENIE A L'AUTISME	25
1.1. DE LA DEMENCE PRECOCE A LA SCHIZOPHRENIE.....	25
1.2. DE L'IDIOTIE A LA SCHIZOPHRENIE INFANTILE	26
1.3. DE LA SCHIZOPHRENIE INFANTILE A L'AUTISME.....	27
1.4. EVOLUTION NOSOGRAPHIQUE.....	28
2. LES SCHIZOPHRENIES	31
2.1. EPIDEMIOLOGIE	31
2.2. CLINIQUE	31
2.3. MODES D'ENTREE.....	34
2.3.1. Phase pré-morbide.....	34
2.3.2. Phase prodromique	37
2.4. SCHIZOPHRENIES PRECOCES.....	39
3. TROUBLES DU SPECTRE DE L'AUTISME.....	43
3.1. EPIDEMIOLOGIE	43
3.2. CLINIQUE ET CRITERES DIAGNOSTIQUES	43
3.3. EVOLUTION ET COMORBIDITES A L'AGE ADULTE.....	46
3.4. BAP : BROADER AUTISM PHENOTYPE.....	48
4. L'HYPOTHESE DU CONTINUUM AUTISME-SCHIZOPHRENIE.....	50
4.1. LE MODELE NEURO-DEVELOPPEMENTAL DE LA SCHIZOPHRENIE	50
4.1.1. La genèse du modèle actuel	50
4.1.2. Interactions gènes x environnement	52
4.1.3. Données de neuro-imagerie	54
4.2. LE CONTINUUM AUTISME-SCHIZOPHRENIE	55
4.2.1. Un exemple de controverse : le Multiple Complex Developmental disorder.....	56
4.2.2. Arguments cliniques et épidémiologiques.....	58
4.2.3. Arguments génétiques.....	64
4.2.4. Données d'imagerie cérébrale.....	66
5. LA COGNITION SOCIALE DANS LA SCHIZOPHRENIE ET DANS L'AUTISME	69
5.1. LA COGNITION SOCIALE : DEFINITIONS ET CONCEPTS	69
5.2. LA COGNITION SOCIALE DANS LA SCHIZOPHRENIE.....	74
5.2.1. Perception des signaux sociaux	74
5.2.2. Mentalisation.....	77
5.2.3. Autres domaines.....	81
5.3. LA COGNITION SOCIALE DANS L'AUTISME	82
5.3.1. Perception des signaux sociaux	82
5.3.2. Mentalisation.....	84
5.3.3. Autres domaines.....	85
5.4. COMPARAISON AUTISME / SCHIZOPHRENIE	86

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL EXPERIMENTAL	97
1. PLAN EXPERIMENTAL	99
1.1. HYPOTHESES ET OBJECTIFS	99
1.2. EPREUVES DE COGNITION SOCIALE : LE MASC ET LES TRIANGLES ANIMES	101
1.2.1. Le MASC : Movie for the Assessment of Social Cognition.....	101
1.2.2. Les Triangles Animés.....	104
1.3. MARQUEUR NEURO-DEVELOPPEMENTAL : LES SIGNES NEUROLOGIQUES MINEURS	106
2. ETUDE 1	109
PHENOTYPIC CONTINUUM BETWEEN AUTISM AND SCHIZOPHRENIA: EVIDENCE FORM THE MOVIE FOR THE ASSESSMENT OF SOCIAL COGNITION	109
2.1. ARTICLE 1	110
2.2. PRINCIPAUX RESULTATS	117
3. ETUDE 2	119
“A CIRCLE AND A TRIANGLE DANCING TOGETHER”: ALTERATION OF SOCIAL COGNITION SCHIZOPHRENIA.	119
3.1. ARTICLE 2	120
3.2. PRINCIPAUX RESULTATS	140
4. ETUDE 3	143
SOCIAL COGNITION IMPAIRMENT CORRELATES WITH NEURODEVELOPMENTAL BURDEN ALONG THE AUTISM-SCHIZOPHRENIA CONTINUUM.....	143
4.1. ARTICLE 3	144
4.2. PRINCIPAUX RESULTATS	165
DISCUSSION	167
CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES	185
BIBLIOGRAPHIE	187
ANNEXES	227
ANNEXE 1	229
INTRODUCTION OF A NEW TOOL FOR SCREENING AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISORDERS IN ADULTS	229
INTRODUCTION	230
PRINCIPAUX RESULTATS	247
ANNEXE 2 : CRITERES SCHIZOPHRENIE DSM-IV-TR	249
ANNEXE 3 : CRITERES TROUBLE AUTISTIQUE DSM-IV-TR	250
ANNEXE 4 : CRITERES TROUBLES DU SPECTRE DE L’AUTISME DSM-5	251
ANNEXE 5 : CRITERES MCDD	252
ANNEXE 6 : TRIANGLES ANIMES	253
ANNEXE 7 : AUTO-QUESTIONNAIRE DTD	255
ANNEXE 8 : LISTE DES PUBLICATIONS.....	259

Table des illustrations

TABLEAUX

Tableau 1 : Critères du syndrome prodromique, selon le DSM-III-R.....	38
Tableau 2 : Fréquence des troubles du spectre de la SCZ chez les sujets avec TSA.....	60
Tableau 3 : Fréquence des TSA chez les sujets avec trouble du spectre de la schizophrénie.....	62
Tableau 4 : Composantes supposées de la cognition sociale.....	70
Tableau 5 : Principaux résultats des études ayant comparé directement sujets avec schizophrénie et sujets avec autisme sur des épreuves de cognition sociale	88

FIGURES

Figure 1 : Modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie.....	51
Figure 2 : Symptômes caractéristiques de l'autisme pouvant être confondus avec des symptômes psychotiques	58
Figure 3 : Anomalies de la substance grise dans l'autisme et la schizophrénie	68
Figure 4 : Processus de cognition sociale	72
Figure 5 : Bases neurales des processus de cognition sociale.....	81
Figure 6 : Illustration schématique de la signature neurale de l'hypothèse d'hypo-hyper-intentionnalité.....	95
Figure 7 : Un exemple de question du MASC test.....	103
Figure 8 : Exemples de scènes tirées de l'épreuve des Triangles Animés	105

*« Le cerveau est le bien le plus précieux en ce bas monde,
pour les corneilles, comme pour les hommes. »*

Le Magicien d'[AUSZ]

Lyman Franck Baum

Préambule

La question centrale que nous abordons dans ce travail de thèse est celle de l'hypothèse d'un continuum développemental entre les troubles du spectre de l'autisme et les troubles schizophréniques. Le débat scientifique sur les rapports entre ces deux troubles a été réamorcé par la description de formes précoces de schizophrénie, s'inscrivant plus clairement dans une trajectoire neurodéveloppementale. Cliniquement, des difficultés d'interaction sociale sont décrites dans l'autisme et dans la schizophrénie. L'altération des capacités de cognition sociale sous-tend en partie ces difficultés, et est pourvoyeuse d'un retentissement fonctionnel important. Les résultats des quelques études ayant comparés sujets avec autisme et sujets avec schizophrénie sur des épreuves de cognition sociale sont cependant contrastés. Nous avons donc souhaité interroger l'hypothèse du continuum par l'étude de la cognition sociale chez de jeunes adultes avec autisme ou avec schizophrénie, d'une part pour mieux caractériser les éventuelles altérations partagées et spécifiques, et d'autre part pour mieux cerner les liens qui peuvent exister entre ces altérations et les dimensions symptomatiques et neurodéveloppementales.

Le contexte de nos travaux sera présenté dans la première partie de ce manuscrit. Nous évoquerons d'abord les aspects historiques avant d'ébaucher une description des troubles schizophréniques et des troubles du spectre de l'autisme. Nous présenterons ensuite les arguments qui fondent l'hypothèse du continuum, après avoir introduit le modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie. Enfin, nous rendrons compte des principales données actuelles concernant la cognition sociale dans les deux troubles.

La deuxième partie s'articulera autour de trois articles présentant les résultats de nos travaux portant sur l'étude de la cognition sociale et de marqueurs phénotypiques développementaux chez de jeunes adultes avec autisme ou schizophrénie. Un quatrième article apportant des arguments de validation d'un outil de dépistage des troubles du développement chez les adultes est en préparation et sera présenté en annexe.

Avant de conclure, nous discuterons les résultats de nos travaux ainsi que les axes de réflexions qu'ils ouvrent.

Première partie : contexte scientifique

1. Evolution des concepts : de la schizophrénie à l'autisme

1.1. De la démence précoce à la schizophrénie

Le terme *Dementia Praecox* apparaît en 1893, dans la 4^{ème} édition du *Petit Traité pour Etudiants et Médecins*, sous la plume d'Emil Kraepelin (1856-1926). Cet ouvrage propose un classement des maladies mentales selon des critères évolutifs. Ainsi, la démence précoce, caractérisée par la présence d'idées délirantes et d'hallucinations, se distingue par son évolution dès l'adolescence ou le début de l'âge adulte (et donc à un âge précoce) vers un affaiblissement mental progressif (abêtissement, *Verblödung*). On peut considérer que cette description s'inspire de celles de sujets « frappés de démence dès leur plus jeune âge » par Morel et de celles de la « folie pubertaire » à évolution défavorable par Kahlbaum, secondairement baptisée « hébéphrénie » par Hecker. Elle s'enrichit par la suite en incorporant la « catatonie » de Kahlbaum et la « démence paranoïde ». L'hébéphrénie correspond à la destruction de la réactivité émotionnelle, la catatonie à une altération de la faculté d'agir volontairement dans un but déterminé, et la démence paranoïde à une surabondance d'éléments hallucinatoires et délirants, associés à un trouble du jugement. Chacune de ces formes cliniques peut se rencontrer chez un même sujet à un moment différent de l'évolution du trouble. Cette maladie, qui va devenir la schizophrénie sous la plume de Bleuler, est alors considérée comme un trouble mental acquis, d'origine métabolique.

Dès 1902, Serbski est le premier à critiquer le concept de démence précoce, malgré son succès. Les attaques s'amplifient, et à l'occasion de l'assemblée annuelle de l'Association Allemande de Psychiatrie de 1908, Eugen Bleuler (1857-1939) marque la rupture : « la *Dementia Praecox* de Kraepelin n'est pas nécessairement une forme de démence, ni un trouble à début précoce ». En 1911, dans son ouvrage intitulé : *Dementia Praecox ou le groupe des schizophrénies*, Bleuler s'efforce de donner une définition psychopathologique de cette entité clinique. A cette fin, il propose le terme de schizophrénie, associant les termes grecs « skizein » signifiant fendre, et « phrên », esprit. Cette appellation rend compte du mécanisme pathogène fondamental qu'est la scission (*Spaltung*) plus ou moins nette des

fonctions psychiques, à laquelle s'associent des troubles associatifs et des troubles affectifs. Bleuler établit en outre une distinction entre des symptômes primaires, provenant directement du processus morbide, et des symptômes secondaires, résultant de la réaction de l'esprit malade à certains processus externes ou internes. Le terme autisme (du grec « autos », soi-même) fait son apparition dans ces symptômes secondaires, et vise à rendre compte du repli et de l'isolement social des sujets atteints de schizophrénie. Bleuler en donne la définition suivante : « une atteinte particulière et tout à fait caractéristique de la maladie est celle qui intéresse la relation de la vie intérieure au monde extérieur. La vie intérieure acquiert une prédominance morbide ».

1.2. De l'idiotie à la schizophrénie infantile

Jusqu'au XIX^{ème} siècle, l'arriération mentale, ou « idiotie » rend compte de l'ensemble des troubles mentaux que peuvent présenter les enfants. On considère alors qu'ils ne peuvent souffrir que d'un arrêt ou d'un retard de développement. Pinel (1745-1826) et Esquirol (1772-1840) décrivent toutefois des cas exceptionnels de manie infantile. Le démantèlement de cette unique catégorie est initié par Henry Maudsley (1835-1918) en 1867 dans son ouvrage *Physiology and Pathology of the Mind*, dont un chapitre est intitulé : *On the Insanity of Early Life*. Il y propose une première classification des « folies » rencontrées chez l'enfant. De même, son contemporain, Paul Moreau de Tours (1844-1908), affirme qu'on rencontre exceptionnellement chez l'enfant des troubles similaires à ceux habituellement décrits chez l'adulte (*La Folie chez les Enfants*, 1888). Kraepelin recense lui-même de rares cas de démence précoce chez des sujets de moins de 15 ans, voire de moins de 10 ans. Cependant, ces troubles ne sont pas considérés comme spécifiques de l'enfance.

En 1905, à l'occasion du 5^{ème} Congrès International de Psychologie, Sante de Sanctis (1862-1935) est le premier à isoler une maladie mentale de l'enfant, se distinguant de l'arriération mentale mais aussi des pathologies de l'adulte. De même que la démence précoce, ce trouble se caractérise par un déficit intellectuel, des signes de catatonie, des hallucinations et des idées délirantes. Par analogie, il la nomme donc démence précocissime. Mais contrairement à la forme décrite chez l'adolescent ou l'adulte, une amélioration pourrait être constatée.

Progressivement, dans les années 1930, le glissement opéré chez l'adulte de la démence précoce vers la schizophrénie se transpose à l'enfant. Mélanie Klein (1882-1960), avance ainsi le diagnostic de schizophrénie pour le jeune Dick (4 ans), adressé initialement avec celui de démence précoce. Dans un article de 1933, Howard Potter décrit six cas de schizophrénie infantile. Prenant en compte la variable développementale, il souligne que l'expression clinique de la maladie chez l'enfant ne peut pas être aussi élaborée que chez l'adulte.

Dès lors, les observations puis les diagnostics de schizophrénie infantile se multiplient.

1.3. De la schizophrénie infantile à l'autisme

Léo Kanner (1894-1981) publie l'article *Autistic disturbance of affective contact* en 1943. Il rapporte onze cas d'enfants de moins de 11 ans, dont la plupart ont reçu le diagnostic initial de schizophrénie infantile. Selon lui, ces enfants présentent un syndrome original dont la caractéristique essentielle et « pathognomonique » est l'incapacité à établir des relations normales avec autrui et à réagir normalement aux situations sociales, et ce depuis le début de la vie. Kanner insiste sur les perturbations du développement social et sur un ensemble de comportements inhabituels traduisant deux syndromes essentiels : la solitude (*aloneness*) et l'immuabilité (*sameness*). Par cette description, il individualise une entité clinique qu'il nommera par la suite autisme infantile précoce, en empruntant le terme utilisé par Bleuler.

Un an plus tard, en 1944, alors que la guerre ne lui a pas permis de prendre connaissance des travaux de Kanner, Hans Asperger (1906-1980) présente sa thèse d'habilitation aux fonctions de professeur : *Les Psychopathes autistiques pendant l'Enfance*. Il décrit chez de jeunes patients ce qu'il considère s'apparenter à une personnalité (au sens de constitution), plutôt qu'à une maladie évolutive. Ce trouble se caractérise en effet par des traits observables dès l'enfance (à partir de l'âge de 3 ans) et qui demeurent stables : altération des capacités de communication verbale et non-verbale, difficulté à comprendre et utiliser les règles sociales, manque de sensibilité et démarche uniquement rationnelle, centres d'intérêt restreints, inhabituels et parfois excessivement investis, comportements répétitifs et stéréotypés.

Dans les décennies qui suivent, autisme et schizophrénie infantile sont considérés comme intimement liés, et sont réunis dans la catégorie des « psychoses de l'enfant ». L'autisme infantile est alors considéré comme la manifestation la plus précoce de la schizophrénie.

Cette conception est remise en cause par Kolvin et Rutter dans les années 1970. Leurs travaux relèvent des différences en termes d'épidémiologie, d'antécédents familiaux, d'âge de début, de symptomatologie et d'évolution pour étayer l'hypothèse selon laquelle autisme et schizophrénie sont deux troubles distincts.

La littérature des années 1980-90 vient à nouveau réinterroger les rapports entre autisme et schizophrénie : la confirmation de l'hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie et surtout la description de facteurs de vulnérabilité communs ouvre la voie à l'hypothèse d'un continuum entre ces deux spectres de troubles.

1.4. Evolution nosographique

L'évolution des rapports entre les deux troubles va progressivement être prise en compte dans les systèmes nosographiques. Dans la 9^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM-9, OMS, 1975) la catégorie des psychoses spécifiques de l'enfance comprend l'autisme infantile et la schizophrénie de l'enfant. Quelques années plus tard, la catégorie des Troubles globaux du développement émerge dans l'axe I (troubles mentaux) de la 3^{ème} édition du DSM (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, APA, 1980). L'« autisme infantile », le « trouble global du développement débutant dans l'enfance » et le « trouble global atypique du développement » y figurent. Les hallucinations, les idées délirantes et le relâchement des associations sont des critères d'exclusion de ces diagnostics, renvoyant à la schizophrénie. L'individualisation de l'autisme et de la schizophrénie est donc actée, les deux diagnostics sont exclusifs. Cette catégorie change de nom au profit de « Trouble envahissant du développement » (TED) dans la version révisée du DSM-III (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-III-R*, APA, 1987), elle ne comprend plus que deux entités : le trouble autistique et le TED non spécifié. Le critère d'âge (début avant 30 mois) disparaît. Par ailleurs, la catégorie TED est déplacée, pour figurer parmi les troubles de la personnalité (axe II).

A un an d'intervalle, paraissent la CIM-10 (*The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research*, WHO, 1993) et le DSM-IV (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*, APA, 1994). La catégorie TED figure à nouveau sur l'axe I du DSM et s'enrichit avec les troubles désintégratifs et le syndrome de Rett. Le critère d'âge (début avant 3 ans) est également réintroduit. Le diagnostic de schizophrénie infantile ne figure plus dans la CIM-10. Par ailleurs, le DSM-IV

intègre les nouveaux éléments apportés par la littérature : le diagnostic additionnel de schizophrénie peut être porté chez un sujet ayant déjà reçu un diagnostic de TED si « des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont présentes pendant au moins un mois, ou moins quand elles répondent favorablement au traitement ».

Ces éditions de la CIM et du DSM intègrent également le syndrome d'Asperger, défini par Lorna Wing (1928-) en 1981, sur la base d'une redécouverte des travaux d'Asperger enrichie de ses propres observations. Ce tableau clinique se caractérise entre autre par l'absence de retard de langage et cognitif. Wing contribue en outre à l'émergence du concept de spectre autistique, d'une part en formalisant une triade symptomatique commune : altération de l'interaction, de la communication et de l'imagination, associée à un pattern rigide et répétitif de comportements ; et d'autre part en décrivant des sujets avec autisme dits «de haut niveau », c'est-à-dire sans déficience intellectuelle.

Dans le DSM-IV-TR (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*, APA, 2000), le diagnostic de trouble autistique repose sur l'association d'une altération qualitative des interactions sociales, d'une altération qualitative de la communication et du caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités.

Le TED non-spécifié (TED-ns) est une vaste catégorie s'apparentant à l'autisme atypique et qui englobe des tableaux cliniques qui diffèrent du trouble autistique par un âge de début plus tardif, et/ou par une symptomatologie atypique et/ou sous le seuil.

La 5^{ème} et dernière édition du DSM (*Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV-TR*, APA, 2000), paru en 2013, propose une approche plus dimensionnelle et revient au terme d'autisme. Les troubles du spectre de l'autisme, appartenant désormais à la catégorie des troubles neuro-développementaux, regroupent sous un diagnostic commun les différents diagnostics qui appartenaient précédemment aux TED, à l'exclusion du syndrome de Rett et du trouble désintégratif de l'enfance. Deux champs symptomatiques les définissent : les difficultés de communication et d'interaction sociale, et les comportements stéréotypés et intérêts restreints ; en outre le niveau de sévérité doit être spécifié (de 1 à 3). La schizophrénie est classée dans la nouvelle catégorie des troubles du spectre de la schizophrénie, au même titre que le trouble schizotypique.

Cohen en 1986 (Cohen et al., 1986), et par la suite Towbin en 1993 (Towbin et al., 1993) ont proposé le concept de *multiple complex developmental disorder* (MCDD), pour rendre compte d'un sous-groupe de jeunes patients présentant un syndrome chronique et d'apparition précoce, associant des perturbations de la modulation des affects, de l'interaction sociale et de

la pensée. La proximité de cette catégorie avec les dysharmonies psychotiques figurant dans la Classification française des troubles mentaux de l'enfant et de l'adolescent (CFTMEA) a été discutée, de même que son appartenance ou non au groupe des TED-ns. Il est intéressant de noter que les premiers auteurs ayant décrit ces groupes d'enfants avaient envisagé pour ce syndrome des appellations alternatives, telles que *Borderline syndrome of childhood*, mais aussi *Childhood schizophrenia* (de Bruin et al., 2007).

2. Les schizophrénies

2.1. Epidémiologie

La schizophrénie est un trouble rencontré sur l'ensemble du globe (Jablensky and Sartorius, 1988). Sa prévalence vie-entière est située entre 0,3 et 0,7% selon le DSM-5. Une méta-analyse de 2005 l'estime à 4,0/1000 (Saha et al., 2005). L'incidence annuelle, évaluée sur la base des critères CIM-9, se situe dans la fourchette 0,16-0,42/1000 (Jablensky et al., 1992). Alors que l'incidence semble plus élevée en population urbaine qu'en population rurale, ce phénomène n'est pas observé pour la prévalence (Tandon et al., 2008). De même, l'incidence apparaît plus élevée dans les populations migrantes (Bhugra, 2000), et chez les hommes, pour lesquels le risque relatif vie-entière (par rapport aux femmes) est de l'ordre de 1,4 (Aleman et al., 2003). Il existe des variations d'expression phénotypique en fonction du genre et de l'âge. Le pic d'incidence se situe plus tôt chez l'homme que chez la femme, chez laquelle on observe en revanche un deuxième pic après 40 ans. En termes de prévalence, le sex-ratio est de 1 / 1 (McGrath et al., 2008).

Enfin, l'évolution des critères diagnostiques rend difficile l'interprétation de résultats contradictoires d'études qui tendent à montrer soit une diminution, soit une augmentation de l'incidence de la maladie depuis les années 1970 (Bray et al., 2006; Kendell et al., 1993; Woogh, 2001).

2.2. Clinique

Le diagnostic de schizophrénie est en général fait entre 15 et 25 ans. Le mode d'entrée dans la maladie peut être brutal ou insidieux ; le plus souvent des signes et symptômes aspécifiques et spécifiques apparaissent graduellement. L'évolution est variable : chronique chez certains sujets, marquée par l'alternance de périodes de rémissions et d'exacerbations de la symptomatologie chez d'autres. La diversité des manifestations d'un patient à l'autre, et chez un même patient, est caractéristique de la maladie. L'hétérogénéité du trouble invite donc à envisager d'employer le terme schizophrénie au pluriel, les différentes présentations cliniques et évolutives témoignant potentiellement de mécanismes étiopathogéniques eux-mêmes sensiblement différents.

Trois dimensions classiques

La constellation de signes et symptômes rencontrés dans la schizophrénie, dont aucun ne peut être considéré comme pathognomonique, est classiquement répartie selon trois dimensions : positive, négative, et de désorganisation.

- Les symptômes positifs : principalement les idées délirantes et les hallucinations. Le délire est classiquement qualifié de paranoïde : il est flou, diffluent, mal systématisé, les mécanismes et les thèmes sont polymorphes. Le contenu bizarre et l'incongruence avec l'humeur sont plus fortement évocateurs de schizophrénie (Tandon et al., 2009). Les hallucinations peuvent être psychosensorielles ou intrapsychiques, la constitution d'un automatisme mental est fréquente.
- Les symptômes négatifs : émoussement affectif et réduction de l'expression émotionnelle, apragmatisme, alogie, anhédonie, avolition, apathie et retrait social (Andreasen and Olsen, 1982; Andreasen, 1995; Crow, 1980). Pour certains auteurs, ces symptômes doivent être distingués selon leur caractère primaire, c'est-à-dire fondamental ou intrinsèque à la maladie (durables) ; ou secondaire, c'est-à-dire dépendant de facteurs extrinsèques (transitoires) : traitement neuroleptique, dépression (Carpenter et al., 1988; Kirkpatrick and Fischer, 2006).
- La dimension de désorganisation est l'expression clinique de la dissociation, mécanisme pathogène fondamental selon Bleuler. Elle correspond à un relâchement des processus associatifs qui concourent au fonctionnement psychique et au maintien de son unité. La désorganisation de la pensée, appelée aussi idéo-idéique se traduit par un trouble du cours de la pensée et du langage : pensée tangentielle et digressive, barrages, allant parfois jusqu'à un total relâchement des associations entraînant un langage incohérent ou un mutisme (Tandon et al., 2009). La dissociation peut également être idéo-affective et idéo-comportementale.

Dimension cognitive

Le développement des tests neuropsychologiques a permis de mettre en évidence des altérations cognitives, présentes à des degrés de sévérité variables, chez les patients souffrant de schizophrénie (Keefe, 2008). Si certains auteurs s'accordent sur l'hypothèse d'une dysfonction large et généralisée des fonctions cognitives supérieures (Dickinson and Harvey, 2009), d'autres ont montré que certaines dimensions sont plus spécifiquement atteintes : il s'agit principalement de la mémoire et de l'apprentissage (verbaux et visuels), de l'attention,

de la compréhension verbale, de la mémoire de travail, de la résolution de problèmes, de la vitesse de traitement et de la cognition sociale (Green et al., 2004; Nuechterlein et al., 2004). Ces altérations cognitives peuvent apparaître dès la phase prodromique de la maladie (Keshavan et al., 2005; Mam-Lam-Fook et al., 2017; Woodberry et al., 2008), et persistent tout au long de son évolution (Hoff et al., 2005; Morrison et al., 2006). Elles sont par ailleurs associées à un pronostic fonctionnel plus défavorable (Green et al., 2000).

Critériologie

Les classifications internationales proposent des critères diagnostiques standardisés pouvant être utilisés de manière consensuelle en recherche et en clinique. Dans la 5^{ème} édition du DSM, parue en 2013, la schizophrénie est le socle de la catégorie « Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques », la notion de spectre introduite dans cette édition renvoyant à l'idée d'un gradient psychopathologique s'étendant de la schizotypie au trouble schizoaffectif (American Psychiatric Association, 2013). Le contenu des critères retenus pour la schizophrénie est toutefois comparables à ceux du DSM-IV-TR (American Psychiatric Association et al., 2000) (Annexe 2). Selon le critère A la présence d'au moins deux des symptômes suivant est requise pour porter le diagnostic : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs. A la différence du DSM-IV-TR, il est exigé dans le DSM5 qu'au moins un des 3 premiers symptômes du critère A soit présent. Le critère B correspond au dysfonctionnement social / des activités et le critère C à la durée minimale d'évolution des symptômes de 6 mois.

La CIM-9 et le DSM-IV-TR s'accordent sur la description de différentes formes cliniques selon la symptomatologie prédominante lors de l'évaluation. Le diagnostic du sous-type de schizophrénie peut donc varier au cours de l'évolution de la maladie. On distingue ainsi un type paranoïde, où les idées délirantes et les phénomènes hallucinatoires prédominent, tandis que dans le type désorganisé (décrit sous le nom d'hébéphrénie dans la CIM-10) c'est la désorganisation du discours ou du comportement qui est au premier plan. Le type catatonique se caractérise par les signes moteurs : immobilité ou à l'inverse activité excessive, négativisme, positions catatoniques, maniérisme et stéréotypies. Ce type est remis en cause depuis les années 1970 et les travaux de Taylor et Abrams qui ont montré que la catatonie (initialement décrite par Kalhbaum en 1874) pouvait être plus fréquemment associée aux troubles de l'humeur - dépression et manie - qu'à la schizophrénie (Fink et al., 2010; Taylor

and Fink, 2003). En l'absence de symptomatologie prédominante, on parle de type indifférencié. Enfin, le type résiduel renvoie à la persistance de symptômes positifs atténués et/ou de symptômes négatifs. La notion de schizophrénie déficitaire, issue de travaux de la seconde moitié du XXème siècle, n'a pas été retenue, mais transparait dans différents sous-types.

Le changement possible de sous-types au cours de la maladie pour un même patient, et son caractère non-transmissible au sein des familles où plusieurs sujets sont atteints ont conduit à remettre en question cette notion. Ainsi, le DSM-5 ne retient pas ces formes cliniques. Seuls sont spécifiés le type d'épisode (selon qu'il s'agit du 1^{er} épisode, de multiples épisodes, ou d'une forme continue), et son stade évolutif (aigu, rémission partielle ou complète) (American Psychiatric Association, 2013).

2.3. Modes d'entrée

S'il existe des situations où la schizophrénie éclot brutalement, avec l'apparition soudaine de symptômes positifs et dissociatifs, le mode d'entrée dans la maladie est souvent progressif. Les travaux s'intéressant aux signes et symptômes pouvant précéder le premier épisode ont conduit à une description diachronique de la maladie. De façon schématique, deux phases sont décrites durant cette période : (i) une phase prémorbide, qui s'étend de la naissance aux premières manifestations de la maladie ; (ii) une phase prodromique, précédant de quelques mois ou années (en moyenne 4 à 5 ans), l'éclosion franche de la maladie, et durant laquelle apparaissent et évoluent les premiers signes et symptômes (Häfner, 1995; Larsen et al., 1996).

2.3.1. Phase prémorbide

Avant même la phase prodromique, certaines anomalies, dites prémorbides, peuvent être repérées. Les travaux s'étant attachés à décrire ces anomalies, depuis les années 1950, sont de deux types :

- études rétrospectives : recherche de signes et symptômes psychiatriques et neurologiques, dans la trajectoire précoce de sujets ayant développé un trouble schizophrénique ;

- études prospectives, qui se déclinent en deux types : (1) suivi de larges cohortes de naissance telles que celle d'Helsinki débutée dans les années 1950 (Cannon et al., 1999), celle des naissances de 1966 de Finlande du Nord (Isohanni et al., 2005) ou celle de Grande-Bretagne de 1958 (Done et al., 1994) ; (2) études de sujet à haut-risque (HR) génétique (enfant dont au moins un parent présente une schizophrénie) comme celle initiée en 1952 à New York (Fish et al., 1992). Les études dites de première génération collectaient essentiellement des données cliniques, cognitives et scolaires ; celles de seconde génération recueillent en outre des données neurocognitives, d'imagerie, électrophysiologiques et biologiques.

Des retards ou des anomalies du développement émotionnel, cognitif, moteur et/ou social précoces apparaissent ainsi associés à la survenue d'une schizophrénie à l'âge adulte (Niemi et al., 2003).

Signes et symptômes psychiatriques et comportementaux

Les symptômes psychiatriques non-spécifiques, tels que l'anxiété, sont plus fréquemment retrouvés chez les enfants à haut-risque génétique (Kugelmass et al., 1995), de même que des troubles constitués comme le Trouble Déficit Attentionnel avec Hyperactivité, la dépression, le trouble oppositionnel et les troubles anxieux (Keshavan et al., 2005). Des scores élevés pour l'échelle de psychotisme (Parnas et al., 1982) et des traits schizotypiques (comme la pensée magique, les aberrations perceptuelles, le retrait et l'anxiété sociale) sont également décrits chez les enfants qui développent une schizophrénie à l'âge adulte (Chapman et al., 1978; Erlenmeyer-Kimling et al., 1995).

Concernant les comportements et les interactions, les études HR ont mis en évidence l'importance des difficultés d'ajustement social chez les enfants et les adolescents concernés. Les enfants de parents avec schizophrénie sont plus volontiers agressifs, perturbateurs ou en retrait (Ayalon and Merom, 1985; Johnstone et al., 2000; Olin et al., 1995) ou bien passifs ou présentant des comportements inappropriés (Parnas et al., 1982). Selon le sexe, le profil de perturbations serait différent : plutôt « caractériel » chez le garçon, plutôt négatif (retrait et émoussement affectif) chez la fille (Olin and Mednick, 1996). La chronicité et la sévérité des troubles du parent atteint est toutefois souvent considéré comme un facteur confondant biaisant l'évaluation comportementale de l'enfant (Sameroff and Seifer, 1983).

Profil cognitif

Sur le plan cognitif, les déficits les plus constamment retrouvés chez les enfants HR concernent l'attention, permettant dans certaines études de prédire l'émergence ultérieure d'une schizophrénie (Cornblatt and Keilp, 1994; Erlenmeyer-Kimling et al., 2000; Marcus et al., 1987). Ils apparaissent stables dans le temps (Michie et al., 2000). Des troubles mnésiques et des fonctions exécutives sont aussi rapportés (Niemi et al., 2003), ainsi que des troubles du langage et de la pensée formelle (Mednick, 1966; Weintraub, 1987). La majorité des études HR retrouve un QI plus bas chez les enfants de parents souffrant de schizophrénie que chez les contrôles (Goldstein et al., 2000). Toutefois, cette différence n'est pas retrouvée à tous les âges, avec des résultats parfois discordants dans certaines études (Goodman, 1987; Worland et al., 1982).

Anomalies neuro-motrices

Des anomalies du développement moteur et neurologique sont rapportées dès les premières études HR. Barbara Fish a avancé l'hypothèse d'un trouble neuro-intégratif de l'enfance, nommé pandysmaturation, associant un retard moteur et/ou visuo-moteur transitoire, un profil de fonctions neuro-comportementales anormal et un retard de croissance du squelette (Fish, 1975; Fish et al., 1992). Les travaux successifs ont confirmé la présence de signes neuro-moteurs, de troubles de la coordination et des motricités fine et globale, dès l'enfance et persistants chez l'adolescent (Marcus et al., 1993; McNeil and Kaij, 1987; Mirsky et al., 1995). Des retards au franchissement des étapes développementales (position assise, marche, continence) sont fréquemment rapportés (Cannon et al., 2002a; Isohanni et al., 2005).

Les signes neurologiques « mineurs » (SNM) ont fait l'objet d'une attention particulière. Initialement identifiés dans les troubles du développement (Denckla and Rudel, 1978), les signes neurologiques mineurs sont des altérations subtiles de coordination ou d'intégration sensorimotrices. Ils mettent en jeu des réseaux cérébraux plutôt qu'une seule région précise. Ils sont regroupés en domaines, variables selon les auteurs : fonctions sensorielles intégratives, coordination motrice, séquences de mouvements complexes, alternatifs ou séquentiels et dans certaines échelles, réflexes développementaux (Krebs and Mouchet, 2007). La présence des SNM serait associée de façon plus robuste à la schizophrénie que les signes majeurs (Bombin et al., 2005). Ces signes peuvent être présents dès la phase prémorbide de la maladie schizophrénique (Rieder and Nichols, 1979; Walker et al., 1999). Selon certains auteurs ils seraient globalement stables au cours du temps (Chan and Gottesman, 2008) tandis

que pour d'autres ils tendent à diminuer après le premier épisode. La diminution des SNM serait plus prononcée chez les sujets dont l'évolution est favorable en comparaison avec ceux présentant une forme chronique (Bachmann et al., 2005).

2.3.2. Phase prodromique

Kraepelin avait déjà décrit des changements mineurs de l'humeur, pouvant être récurrents ou persistants plusieurs semaines, mois, voire années et constituant les signes prémonitoires d'un trouble mental imminent (Kraepelin, 1986). Les premières études systématiques des prodromes de la schizophrénie ont été conduites par Sullivan (1927) et Cameron (1938). Jusqu'à la fin des années 1990, les travaux menés se sont attachés à décrire cette période de manière rétrospective, pour aboutir à la définition sans doute la plus consensuelle proposée par Hafner : la période prodromique correspond au laps de temps marqué par l'émergence et l'accumulation de signes et symptômes spécifiques et non-spécifiques, ayant un retentissement fonctionnel, et qui précède l'apparition des symptômes psychotiques francs.

Signes et symptômes prodromaux

La majorité des symptômes ainsi décrits sont non-spécifiques : troubles du sommeil, humeur triste, anxiété, irritabilité. Une rupture avec le fonctionnement habituel (souvent illustrée par un désinvestissement scolaire), un isolement et un repli social caractérisent également cette période. Des symptômes spécifiques, de nature psychotique mais « atténués », sont également repérables : ils se distinguent de symptômes psychotiques francs par une intensité ou une fréquence moindres. La distinction avec les expériences d'allure psychotique parfois observées en population générale peut cependant s'avérer délicate (Owens et al., 2005; van Os et al., 1999). Sur le plan cognitif, une majoration des altérations de l'attention et de la concentration déjà présentes à la phase prémorbide ont été rapportées (Häfner et al., 1999; Møller and Husby, 2000; Norman et al., 2005; Yung and McGorry, 1996).

Le DSM-III, paru en 1980, intègre donc une première définition de la phase prodromique. Sept ans plus tard, le DSM-III-R, retient 9 critères diagnostiques pour cette phase. Ces critères se superposent à ceux de la schizophrénie résiduelle (Tableau 1). Ces signes, essentiellement

comportementaux, ne doivent pas être attribuables à un trouble de l'humeur ou une consommation de toxiques.

Tableau 1 : Critères du syndrome prodromique, selon le DSM-III-R

-
- (1) isolement social ou repli sur soi nets
 - (2) handicap net du fonctionnement professionnel, domestique, scolaire ou universitaire
 - (3) comportement nettement bizarre
 - (4) manque important d'hygiène et de soins apportés à sa personne
 - (5) affect émoussé ou inapproprié
 - (6) discours digressif, vague, trop élaboré, circonstancié ou pauvreté du discours, ou pauvreté du contenu du discours
 - (7) croyances bizarres ou pensée magique, influençant le comportement et en désaccord avec les normes culturelles
 - (8) expériences perceptives inhabituelles, illusions récurrentes, sensation de présence d'une force ou d'une personne en réalité absente
 - (9) manque important d'initiative, d'intérêt, d'énergie
-

Ces symptômes dits prodromaux de la schizophrénie se sont toutefois avérés peu spécifiques : jusqu'à 50 % d'une population d'étudiants peut présenter un ou plusieurs d'entre eux, que d'autres pathologies soient en cause (psychiatriques ou abus de substance) ou qu'il s'agisse de manifestations communément retrouvées à l'adolescence (McGorry et al., 1995). En outre, la fidélité interjuge de ces critères s'est révélée médiocre (Jackson et al., 1994). Les éditions ultérieures du DSM n'intègrent donc plus cette définition.

Des prodromes au risque de transition psychotique

Le concept de prodrome, dérivé de la médecine somatique, est par ailleurs sujet à débat, dans la mesure où il est rétrospectif et implique une spécificité et une validité prédictive.

Un changement de paradigme s'opère donc à la fin des années 1980 : des études prospectives proposent de suivre des individus identifiés comme à haut risque de développer un trouble psychotique (sujets apparentés asymptomatiques). Les études ayant adopté cette stratégie dite de « haut risque génétique » (*New York High Risk Study*, *Edimburg High Risk Study*, *Copenhagen High Risk Study*) ont mis en évidence des taux de transition psychotique bas et ont été confrontées à la nécessité de recruter un nombre très important de sujets pour atteindre une puissance statistique suffisante (Erlenmeyer-Kimling and Cornblatt, 1987; Johnstone et al., 2000; Mednick et al., 1987). Une nouvelle stratégie prospective, dite de « close-in » (littéralement, « cernement »), émerge alors dans les années 1990. Les travaux des principales

équipes (celle de Yung, Philips, McGorry à Melbourne, Australie, et celle de McGlashan, à Yale, USA) opérationnalisent des critères permettant d'identifier les sujets pour lesquels une transition vers la psychose est imminente (McGlashan and Johannessen, 1996; McGorry et al., 1996), et développent ainsi la notion d' « état mental à risque ». Trois groupes de sujets à «ultra haut risque » (UHR) sont proposés : sujets vulnérables (apparentés ou présentant un trouble schizotypique), sujets présentant des symptômes psychotiques atténués, sujets présentant des expériences psychotiques fugaces. La fréquence et la durée des symptômes, ainsi que la présence d'une altération du fonctionnement sur l'année écoulée, ont ensuite été précisées afin d'améliorer la spécificité des critères. En parallèle, et dans la foulée des travaux de Gross et Huber (Gross and Huber, 1985), les équipes allemandes ont privilégié une approche plus phénoménologique, consistant à rechercher des symptômes pouvant être identifiés par les patients dans la période précédant le premier épisode psychotique. Ces plaintes subjectives, dites « symptômes de base », concernent les sphères cognitives, affectives et sociales. A la différence des écoles australienne ou américaine, les symptômes recherchés n'ont pas nécessairement de caractéristique psychotique ; ils sont en revanche considérés comme précurseurs des symptômes psychotiques ultérieurement observés.

Le suivi de ces cohortes a en outre permis de montrer que la transition psychotique n'est pas inéluctable, et qu'elle est sous l'influence de facteurs précipitants et/ou protecteurs (Cannon et al., 1999; Erlenmeyer-Kimling et al., 1995).

2.4. Schizophrénies précoces

Les descriptions de formes infantiles de schizophrénie apparaissent au tout début du XXème siècle. La démence précoce de de Sanctis en dessine alors les premiers contours. Progressivement, deux formes vont tendre à se distinguer selon que la maladie apparaît avant ou après la puberté. La schizophrénie à début précoce (early onset schizophrenia, EOS) est définie par un début des troubles avant l'âge de 16 ans. La schizophrénie à début très précoce se déclare avant l'âge de 12 ans (childhood onset schizophrenia, COS ou very-early onset schizophrenia VEOS).

Epidémiologie

La prévalence des formes précoces de schizophrénie est difficile à estimer en raison de la diversité des troubles psychiatriques de l'enfant qui a pu être regroupés sous ce terme par le passé, et des changements de définition selon l'âge de début des troubles. Sa rareté semble toutefois consensuelle : 0,1 à 1 % des troubles schizophréniques constitués se manifesteraient avant l'âge de 10 ans, et 4 % avant l'âge de 15 ans. 1 enfant sur 10 000 serait donc susceptible de développer une schizophrénie précoce. Les formes les plus précoces sont aussi les plus rares. Après 13 ans la fréquence du trouble tend à augmenter. Le sex-ratio est de l'ordre de 3:1 avant l'âge de 14 ans (Remschmidt et al., 1994). Les garçons sont donc surreprésentés dans cette tranche d'âge : ils constituent par exemple 60 % de la cohorte de sujets avec schizophrénie ayant débuté avant 12 ans du NIMH (Nicolson and Rapoport, 1999).

Les études de cohorte, et en particulier celle du National Institute of Mental Health (NIMH) débutée dans les années 1990 aux Etats-Unis, ont permis de souligner la sévérité du trouble et ses particularités neurodéveloppementales. Les antécédents familiaux sont plus fréquents, les symptômes prémorbides plus sévères (Nicolson and Rapoport, 1999), les trajectoires développementales marquées par davantage d'anomalies en comparaison avec les sujets dont la maladie commence plus tardivement. Les anomalies de l'anatomie cérébrale sont aussi plus frappantes (Gogtay and Rapoport, 2008), et les anomalies cytogénétiques (Rapoport et al., 2005) et les CNV rares sont plus nombreux (Walsh et al., 2008). Le suivi longitudinal clinique, l'imagerie cérébrale, les évaluations neuropsychologiques et physiologiques ont en outre permis d'établir la preuve de la continuité de ces formes très précoces avec celles débutant à l'âge adulte (Rapoport et al., 2005).

Particularités cliniques

L'étude des trajectoires prémorbides, de la clinique et du pronostic des formes à début précoce, et plus encore très précoces (COS), suscite donc un intérêt particulier.

Dès 1971, Kolvin met en évidence chez 33 enfants présentant une schizophrénie ayant débutée avant 15 ans la fréquence élevée des troubles du comportement (87%), et des retards au franchissement des étapes développementales (49%) (Kolvin, 1971).

L'exploration des signes et symptômes prémorbides et prodromiques chez 23 enfants présentant une schizophrénie très précoce (critères DSM-III-R) a confirmé l'importance des

retards développementaux (sourire, marche, mots : 7 à 48% des cas), des troubles du discours (52%), du langage (43%), et de la coordination motrice (36%) (Alaghband-Rad et al., 1995). La passation d'un entretien structuré (K-SADS) a révélé un isolement, une altération des performances scolaires, des comportements particuliers, des affects inappropriés ou émoussés ou un manque d'initiative durant la période prémorbide, chez plus de la moitié des sujets évalués. Un discours vague ou pauvre, une pensée bizarre ou magique, des expériences sensorielles étranges ou une incurie étaient aussi présents chez le tiers d'entre eux, dans l'année précédant le premier épisode psychotique. Toujours dans la même cohorte, 36 % des enfants présentaient des signes autistiques, et parmi eux 3 (13%) réunissaient tous les critères nécessaires au diagnostic d'autisme infantile (Alaghband-Rad et al., 1995).

Bien que les phases prémorbides et prodromiques soient plus symptomatiques, l'entrée dans la maladie s'avère en revanche plus insidieuse que dans les formes débutant à l'âge adulte (Asarnow and Ben-Meir, 1988; Werry and McClellan, 1992).

Une fois installée, la maladie apparaît également plus sévère. Des scores psychopathologiques (PANSS, Positive and Negative Symptom Scale) plus élevés ont été rapportés (Frazier et al., 2007). Si les idées délirantes apparaissent moins fréquentes et complexes que chez l'adulte (Russell, 1994), les hallucinations semblent au contraire prépondérantes. Ainsi, dans la cohorte NIMH, 95% des patients rapportent des hallucinations auditives, 80% des hallucinations visuelles, 60% des hallucinations cénesthésiques et 30% des hallucinations olfactives (David et al., 2011). La symptomatologie négative est également particulièrement marquée, et tend à persister au delà de l'amendement des symptômes positifs (Bunk et al., 1999). Les comorbidités psychiatriques sont aussi plus fréquentes dans ces formes précoces : un Trouble déficit de l'attention avec hyperactivité peut ainsi être associé dans 84% des cas, de même qu'un trouble oppositionnel (43%), ou une dépression (30%) (Ross et al., 2006).

Aspects thérapeutiques et pronostiques

En termes thérapeutiques, la tolérance aux antipsychotiques est moins bonne dans cette population. Les enfants et adolescents traités développent plus volontiers les effets secondaires classiques de cette classe : symptômes extra-pyramidaux, sédation, élévation de la prolactine, prise de poids (Kumra and Charles Schulz, 2008). Les formes précoces de schizophrénie sont réputées plus résistantes aux traitements antipsychotiques. Quelques études tendent à montrer une efficacité supérieure des antipsychotiques de seconde génération, en particulier de la clozapine et de la risperidone (Asarnow, 1994).

Dans ce contexte, le pronostic apparaît plus défavorable, que ce soit en termes de rémission symptomatique ou d'insertion socio-professionnelle. Un taux de rémission de 3% est rapporté dans une cohorte suivie en moyenne pendant 5 ans, sachant que 90% des sujets recevaient un traitement adéquat. Moins du cinquième des sujets inclus a poursuivi sa scolarité ou conservé un emploi (Werry et al., 1991). Si certains auteurs rapportent un taux plus satisfaisant de rémission, de l'ordre de 27% après 16 ans de suivi, près du tiers des patients inclus souffrent toujours de symptômes psychotiques continus au long cours (Asarnow, 1994; Eggers, 2002).

Les formes précoces de schizophrénie, et particulièrement les formes émergeant avant la puberté, semblent donc constituer une entité clinique plus homogène, plus sévère (aussi bien avant qu'après le premier épisode psychotique) et de moins bon pronostic que les formes débutant plus classiquement à l'âge adulte. L'association avec des troubles du développement est fréquente. Le jeune âge des sujets atteints implique en outre que les modifications du développement cérébral constatées soient moins influencées par la maladie et les traitements. La continuité avec la forme adulte a par ailleurs été démontrée. Leur étude a donc grandement contribué à soutenir l'hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie (Rapoport and Gogtay, 2011).

3. Troubles du spectre de l'autisme

3.1. Epidémiologie

La prévalence des troubles du spectre de l'autisme est difficile à déterminer. Compte tenu des évolutions nosographiques, elle avoisinerait actuellement le chiffre de 1 %, que ce soit en population adulte ou chez les enfants (American Psychiatric Association, 2013). Une revue portant sur 43 publications de 1966 à 2008 décrit un accroissement considérable de la prévalence du seul trouble autistique au cours des dernières années. Les prévalences rapportées s'inscrivent dans une fourchette allant de 0,7 à 72 pour 10 000, toutes les études publiées depuis 1987 concluant à une prévalence supérieure à 7 pour 10 000 (Fombonne, 2009). La question d'une augmentation des taux est encore sujette à débat. L'évolution des concepts et des définitions, la méthodologie des études, et la diffusion des connaissances tant dans le public que chez les professionnels sont avancées comme explications pour comprendre ce phénomène. La prévalence de l'autisme typique est estimée à 21,6 pour 10 000 en prenant en compte les chiffres publiés depuis 2000, avec un sex-ratio de l'ordre de 4,2 :1. L'expression atypique de l'autisme chez les filles, et ainsi un potentiel sous diagnostic, invite cependant à reconsidérer le sex-ratio, qui tout en restant en faveur des hommes serait plutôt de l'ordre de 2 :1 à 3 :1 (Halladay et al., 2015). Les TED non spécifiés, dont la définition est plus floue, apparaissent surreprésentés avec une prévalence d'environ 1,8 fois celle de l'autisme (Fombonne, 2009). Les données épidémiologiques concernant le syndrome d'Asperger sont rares, ce trouble ayant été intégré aux classifications internationales assez tardivement : sa prévalence est estimée à 6 pour 10 000. Les hommes sont également surreprésentés dans cette population (Fombonne, 2009).

3.2. Clinique et critères diagnostiques

Dans sa description originale de l'autisme, Kanner insiste sur les perturbations du développement social s'exprimant par un isolement et une forme d'indifférence à autrui (*aloneness*, isolement social), et sur un ensemble de comportements inhabituels se caractérisant par un attachement aux routines, une intolérance au changement, un répertoire restreint ou répétitif d'activités voire de mouvements (*sameness*, besoin d'immuabilité). Des

particularités du langage, atypique et peu fonctionnel, et des compétences restreintes à certains domaines, et parfois hors normes, sont également décrites. Dans les classifications internationales, le trouble autistique se caractérise par l'association d'une altération qualitative des interactions sociales, d'une altération qualitative de la communication et des comportements, et d'intérêts et activités ayant un caractère restreint, répétitif et stéréotypé. Après avoir un temps été distinguées, les deux premières dimensions sont à nouveau regroupées dans le DSM-5, en cohérence avec la description de Kanner (Annexe 4). Les deux premiers critères diagnostiques sont donc : (i) un déficit persistant dans la communication sociale et l'interaction sociale dans plusieurs contextes et (ii) un répertoire restreint ou répétitif de comportements, intérêts et activités (American Psychiatric Association, 2013). Ces altérations peuvent concerner la période actuelle ou avoir été présentes dans l'histoire du patient. Pour affirmer le diagnostic, elle doivent être présentes dans la période développementale précoce, tout en considérant qu'elles ont pu passer inaperçues tant que les capacités d'adaptation permettaient de répondre aux exigences sociales, ou être ultérieurement masquées par des stratégies d'adaptation chez l'adulte.

Jusqu'à 70% des patients présentent une déficience intellectuelle, définie par un QI inférieur à 70 (Fombonne, 2009). L'association avec l'épilepsie est fréquente : 22 % des patients seraient concernés. Le pronostic fonctionnel des sujets avec autisme est déterminé par deux facteurs principaux : le développement du langage, et le QI (Rutter, 2011).

L'autisme est ainsi un trouble neuro-développemental qui affecte différents domaines (socio-émotionnel, langage, sensori-moteur, fonctions exécutives) (Bonnet-Brilhault, 2017).

Syndrome d'Asperger

Le syndrome d'Asperger se différencie de l'autisme essentiellement par le fait qu'il ne s'accompagne pas d'un déficit ou d'un trouble du langage, ou du développement cognitif (CIM-10, OMS). Initialement décrit par Asperger, ce syndrome présente par ailleurs de grandes similitudes avec le tableau décrit par Kanner. Il n'a toutefois été intégré dans les classifications que tardivement, dans la foulée des travaux initiés par Lorna Wing (Wing, 1981). Auparavant, ce syndrome a tour à tour été considéré comme une forme atténuée d'autisme, une manifestation de l'autisme chez des sujets présentant des capacités intellectuelles normales, une forme d'autisme avec un haut niveau de fonctionnement verbal ou encore une forme d'autisme « socialement motivée ».

L'altération des interactions sociales est au cœur de la symptomatologie : si les sujets avec syndrome d'Asperger sont motivés pour interagir avec les autres, leur maladresse, leur style de communication bizarre et leur manque d'empathie contribuent à leur isolement. Classiquement décrit comme ayant parlé avant de marcher, leur langage n'en est pas moins particulier, marqué par la dysprosodie ou les anomalies de la pragmatique. Chez les sujets de haut-niveau, les comportements répétitifs et restreints se traduisent surtout par la résistance au changement dans les routines et l'environnement, et par l'accumulation de connaissances dans un domaine précis (Woodbury-Smith and Volkmar, 2009).

La validité nosologique de cette catégorie diagnostique est cependant toujours controversée. La distinction entre le syndrome d'Asperger et l'autisme de haut niveau (High functioning autism, HFA) reste sujet à débat. Cette dernière catégorie, qui n'a pas été intégrée dans les classifications internationales correspond à une forme plus classique d'autisme, dans laquelle on retrouve un retard d'acquisition du langage cliniquement significatif, mais qui se caractérise par l'absence de déficience intellectuelle (QI >70).

Dimension autistique

Lorna Wing, en définissant le syndrome d'Asperger a également introduit l'idée que ce syndrome et l'autisme se placent sur un même continuum d'altérations sociales et de la communication, et que cette entité constitue un pont entre le normal et le pathologique (Wing, 1981). Ce concept est à la base d'une approche quantitative de la dimension autistique. Il a notamment été repris par Baron-Cohen pour élaborer l'échelle « Autism Quotient » qui mesure le niveau de traits autistiques (Baron-Cohen et al., 2001b). Les résultats des études cliniques et neuropsychologiques plaident effectivement en faveur d'un continuum de l'ensemble des troubles autistiques, avec des variations dimensionnelles portant sur l'âge de début, l'intensité et la proportion des caractéristiques de bases et des troubles associés (Aussilloux and Baghdadli, 2008). Dans la continuité de ces réflexions, les évolutions nosographiques sont donc encore d'actualité. Alors qu'ils figuraient dans le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association et al., 2000) sous l'appellation Trouble Envahissants du Développement, dans le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) le terme d'autisme réapparaît. La catégorie des Troubles du Spectre de l'Autisme (TSA) figure ainsi dans la catégorie des troubles neuro-développementaux. L'approche est plus dimensionnelle que précédemment, excluant les sous-types diagnostiques décrits dans le DSM-IV-TR. En revanche, la sévérité du trouble est cotée de 1 à 3, selon l'importance des difficultés dans les

deux dimensions diagnostiques : communication sociale et comportements restreints et répétitifs. La CIM-10 (OMS, 1992) propose en revanche toujours une classification catégorielle, le terme autisme infantile renvoyant à l'autisme typique, et l'autisme atypique désignant une catégorie proche des TED-ns anciennement décrits dans le DSM-IV-TR. Ces TED non spécifiés (TED-ns) constituaient une catégorie vaste et hétérogène qui ne figure plus dans le DSM. Elle regroupait les tableaux cliniques pour lesquels l'ensemble des critères n'était pas réuni pour poser un autre diagnostic, et particulièrement ceux qui différaient d'un trouble autistique par un âge de début plus tardif, une symptomatologie atypique ou sous le seuil (American Psychiatric Association et al., 2000)

3.3. Evolution et comorbidités à l'âge adulte

Les descriptions originales de l'autisme concernant des enfants et l'appellation même d'autisme infantile qui a longtemps perduré, ont contribué à méconnaître la question du devenir des sujets avec autisme à l'âge adulte. Depuis les années 1980, un nombre croissant de travaux s'intéresse désormais à cette problématique, principalement sous l'angle de l'évolution symptomatique (y compris l'émergence de comorbidités psychiatriques) et du devenir fonctionnel (Howlin and Magiati, 2017).

Evolution clinique et devenir fonctionnel

Malgré une certaine variabilité, les travaux longitudinaux plaident en faveur d'une amélioration globale des signes autistiques. Au terme d'un suivi de 8 à 10 ans concernant plus de 300 sujets (majoritairement sans déficience intellectuelle), la communication non-verbale était améliorée chez 35% des participants, la communication verbale chez 58%, l'interaction sociale chez 40% et les comportements et intérêts restreint / répétitifs chez 42%. Seuls 12% des sujets ont connu une aggravation globale des symptômes d'autisme (Woodman et al., 2016a, 2016b). Une autre étude longitudinale, menée chez 85 sujets diagnostiqués dans l'enfance (dont 53 avec déficience intellectuelle) réévalués au début de l'âge adulte, a montré que 8 sujets ne présentaient plus une intensité symptomatique suffisante pour réunir les critères d'autisme (Lord et al., 2015). La question s'est ainsi posée d'une "rémission" possible pour les troubles du spectre de l'autisme. L'étude des suivis de cohorte suédoise a permis d'avancer une proportion de 20% de sujets avec TSA qui seraient ainsi concernés par une

évolution très favorable à l'âge adulte (VPO, *Very Positive Outcome*) (Gillberg et al., 2016; Helles et al., 2016). Ces évolutions se rencontrent plus volontiers chez les sujets ne présentant pas de déficience intellectuelle. Il semble toutefois que des difficultés subtiles persistent dans la compréhension des interactions sociales, la pragmatique du langage, l'attention ou la maturité émotionnelle (Orinstein et al., 2015; Suh et al., 2016).

En termes fonctionnels, les données sont plus robustes. Plusieurs revues systématiques ont déjà été publiées et concluent à la persistance d'un manque d'autonomie, d'une rareté des contacts sociaux et à un faible taux d'accès à l'emploi, y compris chez les sujets présentant un niveau intellectuel dans la norme (Magiati et al., 2014; Roux et al., 2013). Une méta-analyse met toutefois en évidence un devenir fonctionnel bon à très bon chez 20% des sujets avec TSA en considérant l'autonomie, l'accès à l'emploi et les relations amicales (Steinhausen et al., 2016). La variabilité des résultats des études citées est ici aussi importante, et a invité à considérer que les standards évalués pour juger d'un fonctionnement satisfaisant ne sont pas nécessairement adaptés à une population de personnes avec autisme. L'utilisation d'échelles subjectives de qualité de vie permet de dresser un tableau peut être plus optimiste du niveau de satisfaction dans le quotidien et des relations de ces sujets devenus adultes, avec dans certaines études des scores qui tendent à se rapprocher de ceux de la population générale (Helles et al., 2015; Hong et al., 2016), tout en restant globalement inférieurs, selon une récente méta-analyse (van Heijst and Geurts, 2015).

Comorbidités psychiatriques

S'interroger sur le devenir des sujets avec TSA à l'âge adulte implique également de s'intéresser aux comorbidités psychiatriques qui émergent classiquement à l'adolescence ou chez le jeune adulte. Ici encore, les données sont variables. Considérant 58 sujets, âgés en moyenne de 44 ans, suivis de l'enfance à l'âge adulte, des difficultés psychiatriques ont été rapportées (par eux même ou par l'entourage) chez plus de la moitié d'entre eux (difficultés modérées 28%, sévères 23%, très sévères 5%). Il pouvait s'agir de symptômes de TOC, de dépression, de trouble bipolaire, de trouble anxieux, ou "autres" (manie, schizophrénie, paranoïa) (Moss et al., 2015). Dans cette étude, les difficultés décrites n'étaient corrélées ni à l'intensité des symptômes d'autisme, ni à l'efficacité intellectuelle. Plus de la moitié des personnes avec TSA est concernée par une comorbidité psychiatrique selon deux études retrospectives sur de plus larges échantillons, aux Etats Unis et en Grande Bretagne (respectivement 1507 et 474 sujets) (Croen et al., 2015; Russell et al., 2016). Dans la cohorte

suédoise (syndromes d'Asperger), 94 % des sujets ont réuni à un moment de leur vie les critères nécessaires pour porter un diagnostic de trouble psychiatrique ou neurodéveloppemental comorbide (Lever and Geurts, 2016). Les troubles les plus fréquemment rapportés dans ces études sont la dépression, les troubles anxieux (dont les troubles obsessionnels compulsifs et la phobie sociale), et le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (Croen et al., 2015; Russell et al., 2016). Plus d'une dizaine d'études se sont attachées à évaluer la prévalence des troubles du spectre de la schizophrénie dans la population des sujets avec TSA. Les chiffres rapportées vont de 0 à 34,8 %. En considérant seulement les études de plus de 100 participants, l'incidence de la schizophrénie dans les troubles du spectre de l'autisme peut être estimée à 12,8 % (Chisholm et al., 2015). La question de la comorbidité autisme-schizophrénie sera spécifiquement abordée dans le chapitre 4.2.

3.4. BAP : Broader Autism Phenotype

Le BAP, *Broader Autism Phenotype*, que l'on pourrait traduire par « phénotype autistique élargi », est un concept qui dérive des observations de Kanner et d'Asperger, qui rapportaient chez des parents des traits comportementaux similaires à ceux observés chez leurs descendants autistes. Wing a enrichi cette réflexion en avançant l'hypothèse d'une dimension autistique qui s'étendrait du normal au pathologique. Le terme BAP recouvre ainsi un ensemble d'altérations des aptitudes sociales et des capacités de communication infraliminaires, et de traits de personnalité inhabituels fréquemment rencontrés chez les apparentés de sujets avec autisme. Ce tableau correspondrait à des manifestations atténuées des traits cliniques caractéristiques du diagnostic d'autisme (Constantino et al., 2003; Rutter and Sroufe, 2000).

Les résultats de douze années de recherches sur ce phénotype autistique sont synthétisés dans une revue de Sucksmith (Sucksmith et al., 2011). Certaines des études présentées se sont intéressées aux comportements et aspects cognitifs particuliers rencontrés dans la jeune fratrie des enfants avec autisme, d'autres se sont focalisées sur des apparentés plus âgés de ces enfants. Davantage qu'une catégorie, le phénotype autistique pourrait constituer un ensemble de traits quantitatifs et continus se fondant avec la population générale. Les traits candidats les plus pertinents (c'est à dire pour lesquels plus de 40% des études ont montré une différence significative entre les sujets apparentés et un groupe contrôle) constituant le BAP concernent

sur le plan clinique le langage et la communication, les interactions sociales, les comportements et intérêts restreints et répétitifs, le développement moteur, mais aussi les comorbidités psychiatriques. Des traits de personnalités tels que rigidité, évitement, schizoïdie / réserve, hypersensibilité, névrotisme et anxiété sont rapportés chez les apparentés adultes. Sur le plan cognitif, des altérations ou particularités touchant la cognition sociale, les fonctions exécutives, l'attention visuelle et les capacités cognitives générales sont décrites (Sucksmith et al., 2011).

4. L'hypothèse du continuum autisme-schizophrénie

4.1. Le modèle neuro-développemental de la schizophrénie

4.1.1. La genèse du modèle actuel

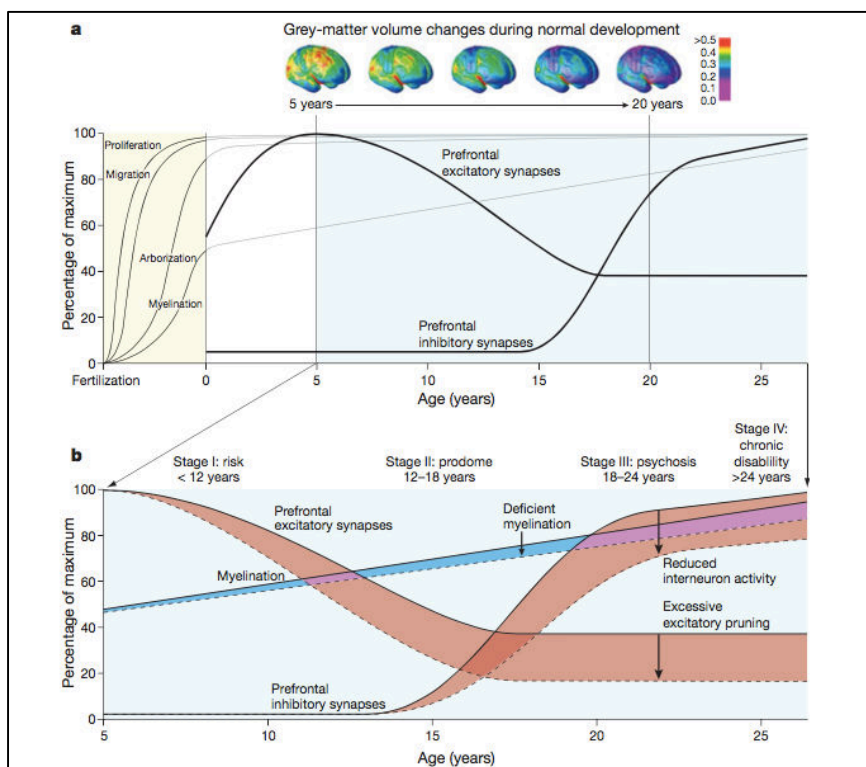
L'hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie a été formulée initialement par Weinberger, et par Murray et Lewis dans les années 1980 (Murray and Lewis, 1987; Weinberger, 1987). Ces auteurs postulaient alors qu'une atteinte cérébrale « statique », dans les premiers temps du développement (ante- ou périnatal) se révélait de manière différée concomitamment aux processus de maturation neurologique à l'œuvre durant l'adolescence. Cette hypothèse s'appuyait sur la découverte en imagerie d'anomalies cérébrales structurales présentes dès la phase prémorbide, complétée par les résultats d'observations de cerveau post-mortem montrant des anomalies cyto-architecturales compatibles avec une atteinte neuro-développementale précoce (et une absence d'argument pour un processus neurodégénératif). En parallèle, l'association entre des événements pré- et périnataux pouvant potentiellement altérer le neurodéveloppement et la survenue ultérieure d'un trouble schizophrénique a été démontrée (Cannon et al., 2002b). La mise en évidence d'anomalies cognitives et motrices présentes avant même le premier épisode psychotique a apporté de nouveaux arguments en sa faveur (Rapoport et al., 2012). Des travaux expérimentaux, sur des modèles de primates et de rongeurs, ont permis de montrer que des atteintes précoces du neuro-développement pouvaient se traduire à l'âge adulte par des troubles cognitifs ou comportementaux (Gourevitch et al., 2004; Rapoport et al., 2012). Ce modèle s'est secondairement complexifié, avec la découverte d'atteintes neuronales plus tardives, à l'adolescence, concernant particulièrement le cortex préfrontal (Keshavan et al., 1994). Au cours de cette période interviennent en effet des processus de maturation cérébrale physiologique cruciaux, de façon non-linéaire et non-synchrone. Keshavan a alors proposé un modèle intégratif et cumulatif, reposant sur l'effet combiné d'atteintes du neuro-développement survenant lors de deux périodes critiques (périnatale et à l'adolescence), et expliquant l'existence de signes et

symptômes cliniques précoces stables et l'émergence différée du tableau schizophrénique (Keshavan and Hogarty, 1999).

Ces aberrations des processus neuro-développementaux résulteraient de facteurs environnementaux et génétiques, ainsi que de leur interaction, au cours de ces périodes de vulnérabilité particulièrement critiques (Rapoport et al., 2005). Cette interaction a été modélisée par Bayer, sous la forme de l'hypothèse d'une double atteinte (« *two-hit hypothesis* ») (Bayer et al., 1999). Elle s'inspire du modèle de la tumorigénèse de Knudson. L'atteinte acquise ou de novo d'un gène sensibilise à l'effet délétère de facteurs environnementaux, constituant une deuxième atteinte qui résulte en l'émergence de la maladie. Dans ce modèle, les gènes candidats pour la schizophrénie sont impliqués dans les processus du développement cérébral, et leur fonction est modulée par des facteurs environnementaux (Bayer et al., 1999).

Le modèle actuel postule désormais que des atteintes tardives de la neuroplasticité telles qu'un défaut de myélination et une exagération du processus physiologique d'élagage synaptique (Penttilä et al., 2008) (Pentilla, 2008) entrent en interaction avec des anomalies ayant touché très précocement la prolifération, la différenciation, la migration, la synaptogénèse et l'organisation neuronale (Fatemi and Folsom, 2009; Insel, 2010).

Figure 1 : Modèle neurodéveloppemental de la schizophrénie (Insel et al., 2010)



Des processus dégénératifs sont par ailleurs décrits après le début de la maladie schizophrénique. De nouvelles modifications anatomiques sont révélées par l'imagerie cérébrale : diminution des volumes corticaux touchant préférentiellement les régions frontales et temporales, et élargissement des ventricules (Falkai et al., 2004; Mathalon et al., 2001). Une des hypothèses expliquant ce phénomène est la plus grande sensibilité à l'apoptose chez les sujets avec schizophrénie (Glantz et al., 2006). L'apparition ou la majoration d'altérations cognitives observées au début de la maladie schizophrénique qui témoigneraient de ces perturbations de la plasticité cérébrale tendent ensuite à se stabiliser (McGlashan, 2006).

4.1.2. Interactions gènes x environnement

Les études familiales, de jumeaux et d'adoption ont mis en lumière la participation de facteurs génétiques dans la survenue du trouble schizophrénique. L'héritabilité est élevée, de l'ordre de 80%. Son mode de transmission, non-Mendélien et complexe, reste cependant non élucidé. Le modèle le plus probable combine l'effet majeur de quelques anomalies génétiques rares à celui, certes plus faible mais survenant en bien plus grand nombre, d'autres anomalies, dites variants fréquents.

Gènes

Des gènes « de susceptibilité » impliqués dans différentes étapes et processus du neurodéveloppement ont pu être identifiés par une stratégie gène candidat: COMT (catechol-O-methyltransferase), DTNBP1 (dystrobrevin-binding protein 1), NRG1 (neureglin 1), RGS4 (regulator of G-protein signaling 4), DISC1 (disrupted in schizophrenia) et G72 (Harrison and Weinberger, 2005). L'utilisation plus récente de puces à ADN a supplanté les techniques gènes-candidats et d'association classiques. Des polymorphismes fréquents touchant un même nucléotide (SNP, *single nucleotid polymorphism*) peuvent être recherchés dans de très vastes cohortes. Ces études pan-génomiques, appelées GWAS (Genome wide association study) ont mis en lumière une centaine de loci associés au risque de développer une schizophrénie, sans toutefois retrouver les gènes candidats précédents. Le risque lié à un seul locus est toutefois mineur (Singh et al., 2014) et il a été proposé de calculer un score de risque polygénique, cumulant le risque lié à l'ensemble des loci associés à la maladie (International Schizophrenia Consortium et al., 2009). Les CNV (*copy number variants*), font l'objet d'un intérêt

grandissant. Ces délétions ou duplications de séquences d'ADN sont détectés par hybridation génomique comparative (CGH). Ces CNV, présents chez 15% des patients présentant une schizophrénie versus 5% des contrôles, concernent aussi de façon préférentielle des réseaux de gènes impliqués dans le neuro-développement (Krebs, 2009; Walsh et al., 2008). En outre, l'incidence des CNV est plus élevée dans les cas de schizophrénie à début précoce (Addington and Rapoport, 2009). Des associations robustes ont été montrées avec des délétions dans les régions chromosomiques 1q21.1, 15q13.3 et 22q11.21 et des duplications dans la région 16q11.2 (Levinson et al., 2011). Enfin, si la plupart des CNV peuvent être transmis, l'étude de trio a montré que la majorité surviennent *de novo*. La technique de séquençage d'exome a également permis de mettre en évidence des mutations survenant *de novo* (Guipponi et al., 2014).

Les taux de concordance pour ce trouble chez les jumeaux monozygotes (de 40 à 50%) ont rapidement fait suspecter l'intervention de facteurs environnementaux (Gottesman and Shields, 1982; Mill et al., 2008; van Os et al., 2008). Même les dernières découvertes qui ont découlées du perfectionnement des techniques génétiques ne permettent toutefois d'expliquer que très partiellement la survenue d'une schizophrénie, suggérant d'une part la possibilité de mutation « privée » présentes chez un petit nombre de personnes, mais surtout l'intervention de processus épigénétiques traduisant l'influence de facteurs environnementaux (Dempster et al., 2013; Kebir et al., 2017).

Environnement

Certains des facteurs environnementaux identifiés interviennent très précocement. Les études épidémiologiques ont montré une augmentation de la fréquence des complications obstétricales et périnatales dans les antécédents des patients avec schizophrénie. Il peut s'agir de complications survenant *in utero* (hémorragie, pré-éclampsie, diabète, incompatibilité rhésus), d'anomalies de développement et de croissance du fœtus (petit poids de naissance, malformations congénitales, réduction du périmètre crânien) ou encore de complications périnatales (hypoxie et asphyxie néonatale, hypotonie utérine, césarienne en urgence) (Geddes and Lawrie, 1995). Seuls le petit poids de naissance et les malformations apparaissent significativement associées à la maladie. L'hypoxie cérébrale est le principal mécanisme susceptible de jouer un rôle important (Cannon et al., 2002b). L'influence des infections virales maternelles (en particulier à *influenzae* et à rétrovirus) pendant la grossesse a aussi été largement discutée. Plusieurs hypothèses s'attachant à expliquer les mécanismes en jeu ont

été avancées : modifications épigénétique (notamment hyperméthylation des promoteurs de certains gènes) ; effet de la réponse immunitaire maternelle ; dérégulation des niveaux de cytokines influant directement le développement cérébral (Fatemi and Folsom, 2009; Feigenson et al., 2014).

D'autres facteurs d'environnement interviennent plus tardivement. Le cannabis est l'un des plus étudiés. Le risque de développer une schizophrénie est deux fois plus important chez les consommateurs (Henquet et al., 2008), avec un risque encore plus élevé chez les sujets ayant commencé à consommer avant 15 ans (Arseneault et al., 2002). Certains gènes comme celui de la COMT, Akt1 ou celui codant pour le récepteur au cannabis et CNR1 pourraient moduler le risque psychotique en cas d'exposition au cannabis (Caspi et al., 2005; Krebs et al., 2014; Liemburg et al., 2016). Des dérégulations de l'axe du stress sont aussi associées à la survenue des troubles schizophréniques. Une élévation des taux de cortisol en lien avec le stress, chronique ou causé par des événements traumatiques (violences physiques et sexuelles), constitue ainsi un autre facteur de risque environnemental, probablement en lien avec une élévation des taux de cortisol basal ou une diminution de la réactivité (Chaumette et al., 2016; Duhig et al., 2015). La migration ou la vie en milieu urbain sont aussi associées au risque de développer une schizophrénie (Cantor-Graae and Selten, 2005; van Os et al., 2008).

4.1.3. Données de neuro-imagerie

Les populations étudiées et les techniques d'imagerie utilisées sont hétérogènes. Sur le plan anatomique, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a fourni des données robustes sur l'élargissement des 3èmes ventricules, des ventricules latéraux, et la réduction globale des volumes de matière grise et blanche (Wright et al., 2000). Plusieurs méta-analyses convergent pour démontrer une réduction des volumes du lobe frontal, des structures temporo-lobiques, du corps calleux, et une augmentation de celui des ganglions de la base (Ellison-Wright et al., 2008; Vita et al., 2006). Les études de la substance blanche, et les techniques de diffusion et de tractographie, tendent à montrer une désorganisation des fibres dans les régions frontales et temporo-pariétales (Davis et al., 2003). Les études longitudinales, ou de comparaison de patients présentant un trouble chronique avec ceux présentant un premier épisode psychotique montrent par ailleurs que ces anomalies structurelles sont pour la plupart mises en évidence dès le début du trouble, à un niveau initialement moindre (Perlini et al., 2012).

Les travaux transversaux d'imagerie chez les sujets UHR ont également retrouvé quelques anomalies communes à celles observées chez les sujets avec psychose : réduction du volume du cortex insulaire et de l'épaisseur du cortex cingulaire antérieur et du corps calleux (Fornito et al., 2009; Takahashi et al., 2009; Walterfang et al., 2008). Ce sont en fait les études longitudinales qui apparaissent plus pertinentes pour discriminer les sujets UHR qui vont développer ultérieurement une schizophrénie de ceux qui n'en développeront pas. Pantelis a ainsi montré que la transition psychotique dans un échantillon de 10 sujets était significativement associée à une réduction de volume du gyrus cingulaire (bilatérale), parahippocampal et du cortex orbitofrontal gauche (Pantelis et al., 2003). Enfin, les études longitudinales sur la schizophrénie à début précoce (EOS, early-onset schizophrenia), ont apporté des arguments supplémentaires pour étayer l'hypothèse d'anomalies précoces du développement neuronal. L'équipe de Thompson a suivi en IRM sur 5 ans 12 patients issus de la cohorte EOS du National Institut of Mental Health et 12 sujets sains appariés : chez les patients, le déficit de matière grise touche précocement les régions pariétales, avant de progresser antérieurement vers les lobes temporaux, le cortex sensori-moteur et les cortex préfrontal dorso-latéral et frontal. Dans cette cohorte, une augmentation progressive des volumes ventriculaires et une décroissance du volume hippocampique sont aussi décrites (Thompson et al., 2001). Pour Rapoport, ces changements, peu spécifiques, s'apparent à une exagération du développement cortical normal (Rapoport et al., 2005).

4.2. Le continuum autisme-schizophrénie

Les travaux sur l'hypothèse neuro-développementale de la schizophrénie ont invité à réinterroger les rapports entre autisme et schizophrénie (Rapoport et al., 2009). Cliniquement, la distinction entre certaines entités appartenant à ces spectres de troubles peut être difficile à faire tant le recoupement entre certains symptômes est important (Cochran et al., 2013). C'est par exemple le cas entre un trouble schizotypique (appartenant au spectre de la schizophrénie) et les formes légères de trouble autistique ou le syndrome d'Asperger ; ces derniers se différenciant du premier essentiellement par « un déficit encore plus grave de la relation sociale et affective et par la stéréotypie des comportements et des intérêts » (APA, DSM-IV-TR). C'est aussi ce qu'illustre l'histoire du concept de Multiple Complex Developmental Disorder qui emprunte aux deux champs phénotypiques. Ces interrogations cliniques sont à mettre en perspective avec les données épidémiologiques qui ont mis en lumière les taux

élevés de cooccurrence des deux troubles, ou de certains traits caractéristiques (Chisholm et al., 2015). Des arguments issus de travaux génétiques sont venus étayer l'hypothèse d'un continuum développemental entre autisme et schizophrénie. Enfin, des arguments complémentaires proviennent des travaux de neuro-imagerie et des études cognitives, en particulier de celles explorant la cognition sociale. L'ensemble de ces travaux, tout en pointant les spécificités de chaque trouble, conforte l'idée de processus physiopathologiques communs à l'autisme et à la schizophrénie.

4.2.1. Un exemple de controverse : le Multiple Complex Developmental disorder

Les discussions qui ont accompagné l'histoire du concept de *Multiple Complex Developmental Disorder* illustrent bien la problématique des tableaux cliniques empruntant à la sémiologie de l'autisme et de la schizophrénie. Dès les années 50, des psychiatres suivant des enfants ont décrit des tableaux associant précocement une dysrégulation émotionnelle, un haut niveau d'anxiété, une perturbation des interactions sociales et des périodes marquées par des troubles de la pensée. Cette combinaison de symptômes a reçu différentes dénominations : schizophrénie de l'enfance, syndrome « borderline » de l'enfance, ou encore troubles schizotypiques de l'enfance (Petti and Vela, 1990). En 1986, Cohen, Paul et Volkmar, ont proposé l'appellation « *multiplex developmental disorder* » (MDD) pour ces patients dont les déviations développementales sont habituellement repérables avant l'âge de 4 ans et qui restent globalement stables par la suite. Cette équipe a proposé des critères diagnostiques spécifiques pour le définir. Considérant que les difficultés de ces enfants dans le champ des interactions sociales s'apparentaient à celles rencontrées dans l'autisme, ils ont fait du MDD un sous-groupe de la catégorie des TED (selon les critères DSM-III de l'époque) (Cohen et al., 1986).

Ces critères sont sensiblement modifiés par l'équipe de Towbin, pour ce qu'il dénomme alors le « *multiple complex developmental disorder* » (MCDD) (Annexe 4) (Towbin et al., 1993). Ce diagnostic se distingue ainsi de celui de « *childhood borderline syndrome* », en confortant l'idée qu'il appartient au groupe des TED. Ce groupe est également distinct des TED-ns du DSM-III-R, proche de l'autisme typique sans en réunir tous les critères. Le MCCD est repérable avant l'âge de 5 ans et est conceptualisé comme un répertoire d'altérations, (particulièrement sous la forme d'une instabilité) de la régulation émotionnelle, de

l'interaction sociale et de la pensée. Ces particularités sont au-delà de ce qui est attendu pour un enfant du même niveau développemental et leur fluctuation contrastent avec la stabilité des dysfonctions observées dans l'autisme (Ad-Dab'bagh and Greenfield, 2001). La clinique du MCDD se décline en 3 grandes catégories : (i) dysrégulation affective et anxiété (anxiété excessive en intensité ou fréquence, phobies, instabilité émotionnelle, désorganisation comportementale et épisodes de régression) ; (ii) altération des comportements sociaux (désintérêt ou superficialité des interactions sociales, incapacité à initier ou maintenir des relations, ambivalence des modes d'attachement, empathie faible, et difficultés d'attribution d'état mentaux) ; (iii) altérations cognitives (pensée irrationnelle, magique, idées bizarres, néologismes, confusion entre réalité et imaginaire, perplexité, idées délirantes). Les travaux de l'équipe de Van Der Gaag confortent ceux de Towbin dans la validation externe et interne des critères (Van der Gaag et al., 1995), pourtant les versions successives du DSM-IV et 5 n'ont pas retenu cette entité diagnostique. Les sujets présentant cette association de symptômes reçoivent donc le plus souvent le diagnostic de TED-ns. La controverse ne s'est toutefois pas éteinte : l'équipe de de Bruin s'est attachée à démontrer que le MCDD est un trouble indépendant : 56% des sujets réunissant les critères pour le diagnostic de MCDD ne rassembleraient pas les critères nécessaires pour porter le diagnostic de TED-ns (de Bruin et al., 2007).

Dès l'émergence du concept de MCDD, la question de l'évolution vers un trouble psychotique s'est posée. Sur une cohorte de 55 sujets ayant reçu le diagnostic de MCDD et suivis jusqu'à l'âge adulte, 64% ont développé un trouble du spectre schizophrénique (Van Engeland, 1994). Les sujets MCDD ont également été comparés à ceux dits « état mental à risque » (de transition vers la psychose). Les deux groupes ne différaient pas au regard des troubles de la pensée et perceptifs, et du fonctionnement moteur, ni en ce qui concernait la désorganisation prodromale ni pour les symptômes généraux. En revanche, les adolescents MCDD présentaient davantage de traits autistiques, tandis que ceux dits « état mental à risque » rapportaient des niveaux plus élevés de symptômes négatifs et positifs. Les sujets MCDD s'avèrent donc à haut risque vis-à-vis de l'émergence d'un trouble psychotique à l'âge adulte (Sprong et al., 2008). Sprong conclut que ses travaux supportent l'hypothèse de différentes voies développementales précoces d'entrée dans la psychose.

4.2.2. Arguments cliniques et épidémiologiques

A l'âge adulte, le recouvrement de certains signes et symptômes, ou tout du moins leur ressemblance, peut rendre délicat le diagnostic différentiel entre les troubles du spectre de l'autisme et ceux du spectre de la schizophrénie (voir figure 2). Classiquement, la présence d'hallucinations ou d'idées délirantes, caractéristiques des troubles psychotiques, facilite cette distinction. Toutefois, Cochran et al. soulignent que les bizarreries du langage, la rigidité de pensée, la soliloquie, les processus de pensées idiosyncratiques rencontrés dans l'autisme ressemblent aux symptômes positifs propres à la schizophrénie ou aux troubles associés tels que la schizotypie (Cochran et al., 2013). Les outils diagnostiques peuvent dans ces circonstances montrer leurs limites, notamment en population adulte. L'ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule) est par exemple un instrument standardisé développé pour le diagnostic des TSA, qui permet d'évaluer l'interaction sociale, la communication, et l'imagination au moyen d'une interaction semi-structurée avec un professionnel. Le module 4 a spécifiquement été développé pour une population adulte (Hus and Lord, 2014). Ses propriétés psychométriques ont été évaluées chez 38 sujets avec TSA de haut niveau en comparaison à 18 sujets présentant une schizophrénie avec prédominance de symptômes négatifs, et 21 sujets contrôles. Si cet outil s'avère efficace pour discriminer sujets avec TSA et contrôles, les scores ADOS chez les sujets avec TSA et ceux avec SCZ sont en revanche proches. Seuls 4 items s'avèrent discriminants : les sujets avec TSA utilisent un langage plus stéréotypé, moins de communication sociale réciproque, et présentent des réponses sociales et un échange global qualitativement plus pauvres (Bastiaansen et al., 2011).

Figure 2 : Symptômes caractéristiques de l'autisme pouvant être confondus avec des symptômes psychotiques (d'après Cochran et al. 2013)

Autisme		Psychose
Diminution de la communication non verbale	↔	Retrait social
Manque de réciprocité sociale et émotionnelle	↔	Emoussement affectif
Usage stéréotypé du langage	↔	Discours désorganisé
Manque de variété et de spontanéité du jeu	↔	Comportement désorganisé
Préoccupations anormales / intérêts restreints	↔	Idées délirantes
Maniérisme moteur stéréotypé	↔	Comportements désorganisés / catatonie
Altération globale de la communication sociale	↔	Symptômes négatifs

La majorité des études ayant évalué la prévalence des troubles psychotiques chez des patients présentant un TSA, et inversement, suggère que la cooccurrence des deux troubles survient à des taux plus élevés que ceux attendus en population générale. Les différences méthodologiques, concernant les populations étudiées (âge, diagnostic considéré) et la méthode diagnostique (outils diagnostiques, étude de suivi ou diagnostic rétrospectif) ont conduit à des chiffres variables. Leur comparaison est donc délicate.

Fréquence des troubles psychotiques dans l'autisme

Au cours des quinze dernières années, un peu plus d'une douzaine d'études se sont attachées à déterminer la fréquence de troubles psychotiques (schizophrénie et troubles du spectre) chez des sujets avec TSA diagnostiqués dans l'enfance et suivis ou recontactés (cf tableau 2). A l'exception d'une étude réalisée chez des sujets âgés de 3 à 17 ans (Joshi et al., 2010), l'ensemble de ces travaux concerne des sujets adultes. Les populations étudiées ne sont pas homogènes, les fréquences rapportées de troubles psychotiques semblent toutefois moins élevées chez les sujets avec autisme infantile (0-7%) que chez ceux avec syndrome d'Asperger (3,7-15%). L'étude de Hofvander et al. est assez représentative. Les troubles psychotiques ont été recherchés en utilisant un entretien structuré (SCID-I) dans une cohorte de 122 sujets avec TSA, divisée en 3 groupes : autisme sans DI, syndrome d'Asperger, et TED-ns. Aucun trouble psychotique n'a été retrouvé dans le premier groupe, tandis que respectivement 15 et 10% des sujets avec syndrome d'Asperger ou avec TED-ns, présentaient un tel trouble. Parmi ces 15 patients, 4 ont reçu le diagnostic de trouble schizophrénique, 3 celui de trouble psychotique bref, et 1 celui de trouble délirant (Hofvander et al., 2009). Le chiffre élevé de diagnostic de schizophrénie rapporté par Mouridsen et al. (28,1%) peut étonner et tient probablement à la méthodologie suivie. Ce résultat se fonde sur l'étude des diagnostics (cliniques) de sortie figurant dans les registres d'admission Danois de 89 sujets ayant précédemment reçu un diagnostic d'autisme atypique (selon la CIM-10) (S. E. Mouridsen et al., 2008). Un autre résultat peut surprendre : Joshi et al. avancent une fréquence étonnamment élevée de trouble psychotique dans une population pédiatrique avec TSA (3 à 17 ans) : 20% des 217 sujets évalués au moyen d'un entretien structuré adapté à cette tranche d'âge (K-SADDS-E). Dans la population contrôle de sujets adressés à ce centre pour des difficultés comportementales ou émotionnelle mais n'ayant pas reçu le diagnostic de TSA cette fréquence est de 12% (Joshi et al., 2010).

Ces chiffres peuvent être mis en regard des fréquences de schizophrénies rapportées par Supekar et al. dans 3 tranches d'âge, reflétant l'augmentation de la prévalence de ce trouble avec l'âge : 1,40% avant 18 ans, 2,75% entre 18 et 35 ans, et 18,18 % après 35 ans. Ces données sont issues de base recensant les codages CIM-9 d'une cohorte de 1,8 millions de sujets (dont 4790 TSA) pris en charge au CHU Stanford depuis 1995 (Supekar et al., 2017).

Tableau 2 : Fréquence des troubles du spectre de la SCZ chez les sujets avec TSA (d'après Chisholm et al., 2015)

	Population	Evaluation	% co-occurrence
Eaves et Ho, 2008	48 jeunes adultes, autisme infantile	Entretien téléphonique	0
Lugnegård, 2011	54 jeunes adultes, S. d'Asperger	SCID-I	3.7 (Psychose-ns)
Mouridsen, 2008	118 adultes, autisme infantile	Registres d'admission	6.8 (TSS) dont 3,4 (SCZ)
Billstedt, 2005	78 adultes, autisme 42 adultes, autisme atypique	Examen psychiatrique	7 (Psychose) 9 (Psychose)
Hofvander, 2009	5 adultes, TSA sans DI 67 adultes, S. d'Asperger 50 adultes, TED-ns	SCID-I	0 (TP) 15 (TP) 10 (TP)
Stahlberg, 2004	13 adultes, autisme 49 adultes, S. d'Asperger 67 adultes, autisme atypique	SCID-I	0 2 (SCZ) + 10 (autre TP) 4 (SCZ) + 1 (autre TP)
Joshi, 2010	217 jeunes (3-17 ans), TSA	K-SADS-E	20 (Psychose)
Bakken, 2010	62 adultes, TSA avec DI	SGAP / PAC	25,1 (Psychose)
Mouridsen, 2008	89 adultes, autisme atypique	Registres d'admission	34,8 (TSS) dont 28,1 (SCZ)
Hutton, 2008	135 adultes, autisme QI > 30	SAPPA	0 (SCZ)
Tsakanikos, 2006	147 adultes, TED avec DI	Examen psychiatrique	16,4 (TSS)
Supekar, 2017	4790 sujets, TSA - Sous-groupe 0-18 ans - sous-groupe 18-35 ans - sous-groupe > 35 ans	-	1,98 (SCZ) - 1,40 - 2,75 - 18,18
Gillberg, 2016	50 adultes (sexe masculin), S. d'Asperger	MINI	4 (TP) dont 2 (SCZ)

SCID-I : Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I, K-SADS-E : Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children, PAC : Psychopathology in Autism Checklist, SAPPA : Schedule for Assessment of Psychiatric Problems associated with Autism, MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview
DI : déficience intellectuelle, TSS : Trouble du Spectre de la SCZ, TP : trouble psychotique

Deux autres études se distinguent : elles concernent des sujets avec TSA et déficience intellectuelle (DI), leur objectif étant de comparer la fréquence des comorbidités psychiatriques dans ce groupe en comparaison avec des sujets présentant une déficience intellectuelle isolée (Bakken, 2010; Tsakanikos et al., 2006). Dans l'étude de Tsakanikos et al. la fréquence de trouble du spectre de la schizophrénie est comparable dans les deux groupes (16,4% dans le groupe TSA), tandis que dans celle de Bakken et al., la fréquence de « psychose » est plus élevée chez les sujets avec TSA (25,1 %, versus 9,1% dans le groupe avec DI seule). La méthode de repérage des comorbidités est toutefois différente, la première équipe se fondant sur un examen par un psychiatre spécialisé, tandis que la seconde utilise un outil de dépistage spécifique aux populations avec TSA (PAC, *Psychopathology in Autism Checklist*).

Fréquence de l'autisme dans la schizophrénie

Les travaux ayant cherché à déterminer la fréquence de TSA chez des sujets présentant un trouble du spectre de la SCZ, moins nombreux que les précédents, sont également hétérogènes en termes de méthodologie et donc de résultats (tableau 3). Il convient notamment de distinguer ceux ayant inclus des sujets avec schizophrénie précoce de ceux ayant inclus des sujets dont les troubles ont commencé à l'âge adulte. Des taux élevés de cooccurrence sont rapportés dans les deux études concernant spécifiquement des populations pédiatriques. Dans une cohorte de suivi de 75 enfants avec schizophrénie précoce, 25% des sujets présentaient un TED. La majorité de ces patients a reçu un diagnostic de TED-ns, seulement 4% présentant un autisme ou un syndrome d'Asperger. Ces résultats ont été répliqués sur une plus vaste cohorte de 101 sujets (28% de cooccurrence) (Rapoport et al., 2009). L'étude de Waris et al. a la particularité de concerner des sujets hospitalisés : sur 18 jeunes patients, 44% présentent SA au terme d'une évaluation utilisant un outil standardisé (DISCO-11) (Waris et al., 2013). Une distinction est faite dans cette étude entre ce taux de cooccurrence au moment de l'examen, et la fréquence de TSA (11,1%) présents avant le trouble schizophrénique. Des taux plus faibles sont rapportés dans les 3 études de plus de 100 participants incluant également ou spécifiquement (Mandell et al., 2012) des adultes : 3,4 à 9,9 % avec un TSA (Fraser et al., 2012; Mandell et al., 2012), ou 3,6 % avec un syndrome d'Asperger (Davidson et al., 2014). Parmi les 292 participants âgés de 15 à 25 ans reçus dans un centre de détection précoce des troubles psychotiques, 10 sujets (3,4%) avaient déjà reçu un diagnostic de TSA. Des traits autistiques ont été repérés chez 9,6% des sujets. Les auteurs

estiment que dans ce groupe, plusieurs diagnostics de TSA aurait pu être confirmé si une évaluation standardisée avait été réalisée, portant le taux de co-occurrence à 7,8% (Fraser et al., 2012). L'étude de Mandell et al. est la seule dans laquelle l'ADI, outil de référence pour le diagnostic des TSA, a été utilisée. Sur 123 adultes avec schizophrénie évalués au décours d'une hospitalisation, près de 10% réunissaient les critères pour un diagnostic de TSA. Aucun d'entre eux n'avaient précédemment reçu ce diagnostic. En revanche, la proportion de sujets avec schizophrénie précoce (début avant 12 ans) était plus élevée que dans ce groupe en comparaison avec les sujets ne présentant pas de TSA (35,7% vs. 9,4%) (Mandell et al., 2012).

Tableau 3: Fréquence des TSA chez les sujets avec trouble du spectre de la schizophrénie (d'après Chisholm et al., 2015; Kincaid et al., 2017)

	Population	Evaluation	% co-occurrence
Sporn, 2004	75 enfants 6-18 ans, SCZ	ASQ + psychiatre	25 (TED) dont 4 (autisme ou SA)
Davidson, 2014	197 jeunes adolescents et adultes 14-35 ans, 1 ^{er} épisode psychotique	ASDASQ + psychiatre	3,6 (SA)
Waris, 2013	18 adolescents 13-17 ans, SCZ	DISCO 11	44 (SA) dont 11,1 (SA avant SCZ)
Mandell, 2012	123 adultes, SCZ	ADI-R et SRS	9,7 (TSA)
Unenge Hallerback, 2012	23 adultes, SCZ	DISCO 11	52 (TSA)
Fraser, 2012	292 adolescents et jeunes adultes 15 – 25 ans, Trouble Psychotique	ASDASQ + psychiatre	3,4-7,8 (TSA)

SA : syndrome d'Asperger, ASQ : autism screening questionnaire, ASDASQ : Autism Spectrum Disorder in Adults Screening Questionnaire, DISCO 11 : Diagnostic Interview for Social and Communication disorders, 11^{ème} version, SRS : Social Responsiveness Scale

En parallèle à la question strictement diagnostique, la majorité de ces travaux comprend également une évaluation des traits autistiques actuels au moyen de questionnaires de dépistage (Autism Quotient, Social Responsiveness Scale). Les taux rapportés sont eux aussi élevés et hétérogènes : de 9,6 à 61% (pour revue, voir (Kincaid et al., 2017).

Traits autistiques et traits psychotiques

L'auto-questionnaire AQ (Baron-Cohen et al., 2001b) est considéré comme permettant une mesure quantitative des traits autistiques. Des scores significativement plus élevés ont été

retrouvés chez 51 sujets avec syndrome d'Asperger en comparaison avec 36 sujets avec SCZ : respectivement $26,7 \pm 8,9$ vs. $22,7 \pm 6,2$ en moyenne ($p = 0,041$). Le score élevé dans le groupe SCZ en comparaison avec le groupe de sujets contrôles sain ($13,4 \pm 6,4$; $p = 0,0001$) témoigne de l'importance des traits autistiques dans cette population (Lugnegård et al., 2015). Ce résultat a été répliqué par une autre équipe, avec un score moyen de $21,8 \pm 7,4$ dans le groupe de 46 patients avec SCZ, en comparaison cette fois avec 51 sujets avec autisme de haut-niveau (HFA). Dans ce groupe, le score moyen est plus élevé que dans le groupe TSA de la précédente étude ($32,6 \pm 6,8$ vs $26,7$). Les auteurs déterminent en conclusion un score cut-off de 29 qui permet de classer plus de 80% des sujets (SCZ vs HFA) (Naito et al., 2010).

Les liens entre traits autistiques et traits appartenant au spectre de la SCZ ont aussi été explorés. Le Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ), développé pour le diagnostic des troubles schizotypiques, permet de repérer la présence de symptômes psychotiques infraliminaires (Raine, 1991). Une analyse factorielle a identifié trois facteurs superposables aux trois dimensions diagnostiques de la schizophrénie. En population générale, sur une cohorte de 607 étudiants âgés d'une vingtaine d'années, les scores à l'AQ et au SPQ étaient fortement corrélés ($r = 0,47$, $p < 0,001$) (Hurst et al., 2007). Au sein d'une vaste cohorte de suivi (Avon Longitudinal Study of Parents and Children, ALSPAC), les mères de 8232 enfants âgés de 7 à 8 ans ont rempli un questionnaire d'évaluation des traits autistiques (Development and Well-being Assessment, DAWBA). A l'âge de 12 ans, 6439 ont pu être évalués au moyen d'un entretien semi-structuré de mesure d'expériences psychotiques (hallucinations, idées délirantes, trouble du cours de la pensée ; PLIKS). Parmi eux, 744 (11,55%) ont présenté des symptômes psychotiques dans les 6 mois précédant l'évaluation. Une association entre le nombre de traits autistiques à 3 ans et à 7 ans, et le risque de présenter une expérience psychotique ultérieure a ainsi été mise en évidence, avec des Odds Ratio respectifs de 1,33 et 1,66. Les enfants ayant présenté des anomalies du développement du langage et des rituels à 7 ans apparaissaient comme les plus susceptibles de développer des symptômes psychotiques (respectivement, OR = 2,11 ; OR = 3,05) (Bevan Jones et al., 2012).

La présence de traits schizotypiques a également été recherchée chez des sujets ayant un TSA constitué. En comparaison à un groupe contrôle, les sujets avec syndrome d'Asperger avaient des scores au SPQ plus élevés, que ce soit pour les sous scores de symptômes négatifs, mais aussi pour ceux de désorganisation et de symptômes positifs (Barneveld et al., 2011). Des résultats comparables ont été trouvés avec un auto-questionnaire destiné à la mesure quantitative des idées paranoïdes (Paranoia Scale) (Blackshaw et al., 2001).

En considérant les travaux des quinze dernières années, la fréquence des troubles du spectre de la schizophrénie chez les sujets présentant un TSA serait donc de l'ordre de 0 à 34,8 %, tandis que celle de l'autisme chez les sujets avec trouble psychotique, serait de l'ordre de 3,6 à 60%. Si ces chiffres restent discutables compte tenu de l'hétérogénéité des méthodologies utilisées, ils apparaissent toutefois supérieurs aux prévalences rapportées en population générale, et ce particulièrement chez les sujets présentant une SCZ à début précoce. La coexistence de traits appartenant aux deux spectres de troubles est également largement décrite, signant l'existence d'une zone de recouvrement clinique entre autisme et schizophrénie.

4.2.3. Arguments génétiques

L'héritabilité est de l'ordre de 50 à 80% dans l'autisme et dans la schizophrénie, témoignant de l'importance des facteurs génétiques dans ces deux troubles (Cardno and Gottesman, 2000; Sandin et al., 2014). En outre, une agrégation familiale des deux troubles est décrite. Plusieurs études rapportent une augmentation du risque de présenter un TSA lorsqu'un parent est atteint de schizophrénie, avec des Odds Ratio compris dans une fourchette de 2,9 à 3,4 environ (Larsson et al., 2005; Sullivan et al., 2012). Dans une cohorte suédoise, une majoration du risque similaire de présenter un TSA est décrite dans la fratrie de sujets avec schizophrénie, avec un OR = 2.6 (Sullivan et al., 2012). Au delà des diagnostics établis, les traits autistiques sont plus marqués dans la fratrie des individus atteints de schizophrénie à début précoce (Sporn et al., 2004). Enfin, les troubles mentaux, au premier rang desquels la schizophrénie, sont plus fréquents chez les parents d'enfants porteurs d'un TSA (Daniels et al., 2008).

Ces données épidémiologiques sont en accord avec les données de génétique moléculaire qui retrouvent une convergence entre les facteurs de risque génétiques associés à la schizophrénie et ceux associés à l'autisme. Les travaux s'intéressant aux variants rares à effet majeur apportent des résultats déterminants pour un continuum physiopathologique entre autisme et schizophrénie. Les microremaniements chromosomiques ou polymorphismes de nombre de copie (CNV) contribuent à l'augmentation de risque de troubles schizophréniques et autistiques. Plusieurs CNV communs aux deux troubles ont été identifiés, telles que des duplications ou délétions touchant les loci 1q21.1, 16p11.2, 16p13.1, 22q11.21 et 22q13.3

(Crespi and Crofts, 2012). Il existe toutefois une controverse quant aux conclusions pouvant être tirées des résultats de ces études. Dans certains cas, l'effet de la délétion ou de la duplication favorise respectivement la SCZ ou l'ASD. La microdélétion 22q11.2 a fait l'objet d'un intérêt particulier, compte-tenu des taux élevés de troubles des deux spectres chez les individus porteurs de l'anomalie. Dans une étude ayant porté sur 1402 individus, la fréquence de troubles schizophréniques s'inscrivait dans une fourchette de 1,97% à 41,73% selon la tranche d'âge considérée. La fréquence de troubles autistiques était aussi élevée, de l'ordre de 12,77% à 26,54% selon les groupes (Schneider et al., 2014).

Jusqu'à récemment, les études de type GWAS n'avaient permis de démontrer qu'une faible corrélation entre autisme et schizophrénie. Le *Psychiatric Genomic Consortium* s'est récemment associé à l'*Autism Spectrum Disorder Working Group* pour analyser les données de plus de 16 000 sujets avec TSA, combinées aux résultats d'autres cohortes de sujets avec schizophrénie de taille similaire. Un recouvrement entre les régions associées à l'autisme et celles précédemment découvertes comme associées à la schizophrénie est rapporté dans cette méta-analyse, avec cette fois-ci une corrélation forte entre les deux troubles ($R_g = 0.23$; $P = 9 \times 10^{-6}$). Une douzaine de nouveaux loci associés à la schizophrénie a été identifiée, parmi lesquels certains avaient précédemment été identifiés dans les TSA (FOXP1 en 3p13, ATP2B2 en 3p25.3, et un « *neurodevelopmental hub* » sur le chromosome 8p11.23) (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017).

Les travaux de séquençage d'exome ont aussi permis d'identifier des facteurs de risque génétiques communs aux deux spectres touchant essentiellement les fonctions synaptiques, par exemple à travers des mutations ponctuelles (un seul nucléotide modifié) des gènes NRXN1 et NRXN2 (Gauthier et al., 2011), SHANK3 (Gauthier et al., 2010), ou de ceux codant pour des sous-unités des récepteurs NMDA (Tarabeux et al., 2011). Enfin, l'étude de transcriptome par séquençage de l'ARN à partir du tissu cortical d'une soixantaine de cerveaux post-mortem de sujets avec TSA ou SCZ, a également conclu à une forte corrélation entre les deux troubles ($R = 0,298$, $p < 0.001$). Les gènes partageant une expression modifiée se sont révélés être impliqués dans la neurotransmission et la régulation synaptique (Ellis et al., 2016).

4.2.4. Données d'imagerie cérébrale

Les études en imagerie cérébrale, utilisant en particulier l'IRM, se sont particulièrement enrichies ces dernières décades dans le champ de l'autisme et de la schizophrénie et confirment des déviations dans les trajectoires neurodéveloppementales dans les deux troubles (Rapoport et al., 2009).

Imagerie anatomique

Une méta-analyse des données anatomiques a été publiée en 2010 : la méthode ALE (Anatomical Likelihood Estimation) a permis de réaliser une comparaison des résultats de 25 études en imagerie concernant des sujets avec autisme (15 publications) ou avec schizophrénie (10 publications). La méta-analyse de ces 660 images a mis en évidence une diminution des volumes de matière grise des réseaux striato-limbico-thalamique commune aux deux troubles, en comparaison avec 801 sujets sains. Dans les régions frontales et pariétales, ce déficit de matière grise touche le cortex cingulaire postérieur droit, et dans les régions temporales l'insula, le gyrus parahippocampique et le putamen droit, ainsi que le thalamus gauche (Cheung et al., 2010). L'une de ces études a en outre montré que des sujets porteurs d'un double diagnostic d'autisme et de psychose ($n = 14$) présentaient une réduction significative du volume de matière grise des régions frontales et occipitales par rapport aux sujets avec autisme sans psychose ($n = 16$) (Toal et al., 2009).

Depuis, trois nouvelles études en imagerie anatomique ont proposé une comparaison directe en incluant sujets avec autisme et sujets avec schizophrénie. Une analyse voxel-à-voxel (VBM) des IRM de 34 sujets avec TSA, 21 avec schizophrénie et 26 sujets avec un développement typique a été utilisée pour analyser les volumes cérébraux locaux. Si aucune différence globale n'a été trouvée entre les 3 groupes, une diminution du volume de matière grise de l'insula gauche a été montrée dans le groupe TSA en comparaison avec le groupe SCZ (Radeloff et al., 2014). Une autre comparaison en VBM (23 sujets avec TSA, 24 avec schizophrénie, 32 contrôles) a retrouvé une augmentation des volumes de régions frontales et cingulaires antérieures dans le groupe TSA en comparaison au groupe schizophrénie, sans montrer de différence des volumes de matière grise entre ces deux groupes. Cependant, en comparaison au groupe contrôle, les volumes de matière grise apparaissaient augmentés dans le groupe TSA (régions frontales bilatérales et cingulaire antérieures) et diminués dans le groupe SCZ (régions préfrontales et temporales gauches). L'analyse des données de tractographie a montré une altération partagée de la substance blanche, touchant le faisceau

fronto-occipital antérieur gauche (Katz et al., 2016). Enfin, un pattern de diminution des volumes de substance grise et d'augmentation de substance blanche a été décrit dans un groupe de 49 sujets avec schizophrénie, en comparaison à 20 sujets avec autisme, chacun des groupes tendant à diverger des sujets contrôles (n=39) dans des directions opposées (Mitelman et al., 2016).

Au terme d'une revue de la littérature concernant spécifiquement les données d'imagerie de sujets avec schizophrénie à début précoce et sujets avec TSA, Baribeau et al. concluent à une réduction commune des volumes de matière grise de régions frontales et cingulaires antérieures, et des volumes de matières blanche au niveau du corps calleux et du cingulum. Une atteinte du faisceau longitudinal supérieur est également notée dans les deux troubles, mais les patterns de connectivité fonctionnelle seraient en revanche opposés, avec une diminution de la connectivité globale et une augmentation de la connectivité locale dans l'autisme, et inversement dans la schizophrénie à début précoce (Baribeau and Anagnostou, 2013).

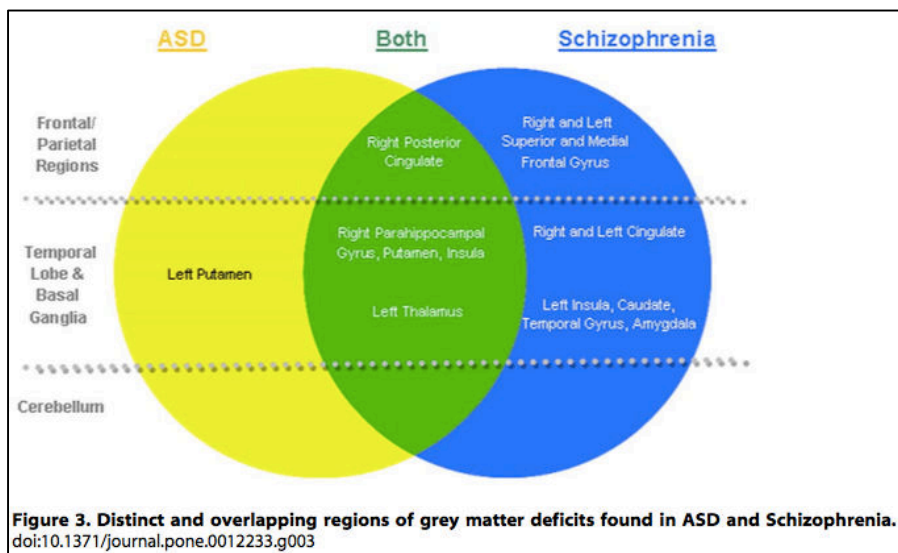
Imagerie fonctionnelle

La comparaison en imagerie fonctionnelle de sujets avec autisme ou schizophrénie repose principalement sur des épreuves variées de cognition sociale. Sugranyes et al. ont proposé en 2011 une méta-analyse (reposant sur la méthode ALE) de 5 études de ce type comparant sujets avec autisme (n = 146) et contrôles, et 13 comparant sujets avec schizophrénie (n = 336) et contrôles (Sugranyes et al., 2011). Une hypoactivation préfrontale médiale commune aux deux troubles est rapportée, apparaissant plus prononcée chez les sujets avec TSA, tandis qu'une dysfonction préfrontale ventrolatérale était davantage associée à la schizophrénie. Cette méta-analyse met en outre en évidence une hypoactivation du sillon temporal supérieur lors de la passation d'épreuves de Théorie de l'Esprit, dans l'autisme et la schizophrénie, mais avec une activation augmentée chez les sujets avec TSA, par rapport aux contrôles, pour les tâches sollicitant un processus affectif. Des différences sont également rapportées, en particulier concernant l'engagement somato-sensoriel, augmenté dans la schizophrénie et diminué dans l'autisme (Sugranyes et al., 2011).

Deux études récentes en IRM fonctionnelle ont comparé directement sujets avec TSA ou schizophrénie en utilisant des tâches de cognition sociale. La première a comparé 23 sujets avec TSA, 18 avec schizophrénie et 23 contrôles lors d'une tâche d'attribution d'intention. Les deux groupes cliniques montrent une diminution de l'activité cérébrale par rapport aux sujets contrôles pour le contraste « attribution d'intention » vs. « analyse d'une information

physique ». Les régions cérébrales impliquées étaient toutefois différentes : sillon temporal supérieur et cortex préfrontal ventro-médian pour les patients souffrant de schizophrénie, et sillon temporal supérieur droit chez les sujets avec autisme. Par ailleurs, les patterns de connectivité fonctionnelle étaient opposés entre les régions temporales supérieures droites et préfrontales ventro-médianes (Ciaramidaro et al., 2015). La deuxième étude insistait davantage sur les différences entre les deux troubles, sur une tâche de changement de perspective. Elle a ainsi montré une activation moindre de la jonction temporo-pariétale et de la région préfrontale médiale chez les sujets avec TSA (n = 33) en comparaison avec ceux avec schizophrénie (n = 36). La connectivité orbitofrontale était par ailleurs plus élevée dans l'autisme que dans la schizophrénie (Eack et al., 2017).

Figure 3 : Anomalies de la substance grise dans l'autisme et la schizophrénie (d'après Cheung et al., 2010)



5. La cognition sociale dans la schizophrénie et dans l'autisme

L'hypothèse du continuum autisme-schizophrénie repose sur des arguments épidémiologiques et génétiques, et est corroboré par des données en imagerie cérébrale. Il existe une proximité, voire des zones de recouvrement sur le plan clinique. Les dimensions de retrait social, et de difficultés de communication et d'interactions sont particulièrement prégnantes dans ces deux spectres de troubles, et à l'origine d'un retentissement fonctionnel important (Couture et al., 2006). Au niveau cognitif, l'étude de la cognition sociale dans l'autisme et plus récemment dans la schizophrénie a donc pris un essor considérable au cours des deux dernières décades. Ainsi, plus de 200 publications dans chacun de ces deux troubles sont référencées sur Pubmed pour l'année 2016, ([social cognition + schizophrenia] = 233, [social cognition + autism] = 208) sur un total de plus de 2000 publications dans ce domaine la même année ([social cognition] = 2301). De ces études proviennent également des arguments en faveur du continuum autisme-schizophrénie, et plaidant pour des processus neuro-physiopathologiques partagés. Certains travaux pointent aussi des différences, suggérant des signatures spécifiques à chacun de ces troubles. Peu d'études ont toutefois comparé directement sujets avec autisme et sujets avec schizophrénie dans des épreuves de cognition sociale.

5.1. La cognition sociale : définitions et concepts

La cognition sociale recouvre l'ensemble des processus cognitifs qui sont impliqués dans les interactions sociales. Pour Green et al., elle se réfère donc aux fonctions psychologiques sous-tendant la perception, l'encodage, le stockage, la récupération et la régulation de l'information concernant autrui et soi-même (Green et al., 2015). Bien qu'il n'existe pas de définition consensuelle, la plupart des auteurs s'accordent pour concevoir la cognition sociale comme un ensemble multimodal. En 2008, cinq domaines d'intérêt pour l'étude de la cognition sociale ont été retenus à l'issue d'un séminaire du National Institut of Mental Health : la Théorie de l'esprit (Theory of Mind, ToM), la perception sociale, les connaissances sociales, le style attributionnel et le traitement des émotions (Green et al., 2008) (Green, 2008). Fiske et Taylor

(Fiske and Taylor, 2013) identifient jusqu'à quatorze domaines, tandis que Happé et Frith (Happé and Frith, 2014) ébauchent un modèle comprenant dix composantes indépendantes. Dans une très récente revue de la littérature, Happé, Cook et Bird retiennent et définissent huit composantes (tableau 4) et discutent les relations pouvant exister entre les principales fonctions (Happé et al., 2017).

Tableau 4 : Composantes supposées de la cognition sociale (d'après Happé et al., 2017)

Composante	Définition
Affiliation et motivation sociale	Facteurs influençant la propension à approcher autrui et donc la quantité d'interactions sociales d'un individu
Reconnaissance des personnes	Processus permettant de percevoir les congénères comme des individus
Perception des mouvements biologiques, reconnaissance des action, imitation	Processus sous-tendant la capacité à déterminer quelles actions sont réalisées par une personne et la reproduction de cette action par soi-même
Reconnaissance des émotions	Capacité à déterminer les états affectifs d'autrui
Empathie	Quand la reconnaissance de l'état affectif d'autrui conduit à adopter le même état
Attention sociale	Degré d'attention porté aux stimuli sociaux du à un choix conscient (attention endogène) ou au résultat d'une attraction automatique de l'attention (attention exogène)
Apprentissage social	Apprentissage d'après autrui
Théorie de l'Esprit (Theory of Mind, ToM)	Capacité à se représenter ses états mentaux et ceux d'autrui (par ex., croyances, intentions)

Un modèle plus simple, à quatre composantes est finalement retenu par Green, sur la base des altérations rapportées dans la schizophrénie (Green et al., 2015).

(i) Perception des signaux sociaux

Des signaux sociaux proviennent en permanence du visage, de la voix et des mouvements corporels (tels que la démarche, la posture et les gestes). La perception des visages a été particulièrement étudiée, qu'il s'agisse des informations non-sociales qu'ils portent (identité, genre, âge) ou des informations sociales qu'ils véhiculent. Les paradigmes expérimentaux dans ce domaine reposent sur l'utilisation de photos ou de vidéos présentant des expressions émotionnelles faciales prototypiques, comme les visages d'Ekman (Ekman and Friesen, 1971). Plus récemment, des épreuves ont été développées en utilisant des techniques de

morphing, permettant de présenter différents degrés d'intensité d'une expression faciale (TREF, Gaudelus et al., 2015). A travers la prosodie (propriétés acoustiques du discours : rythme, intonation), la voix véhicule également des informations sociales, telles que l'état émotionnel. Les effets d'emphase et de contraste permettent en outre de transmettre une information essentielle au-delà du simple sens des mots.

(ii) Mentalisation, ou Théorie de l'Esprit (Theory of Mind, ToM)

La ToM correspond à la capacité à attribuer des états mentaux à autrui (concernant leurs intentions, leurs croyances et leurs émotions). Ce processus intégratif d'inférence de représentations mentales implique de pouvoir changer de perspective et envisager le point de vue d'autrui en prenant en compte les signaux sociaux et le contexte social. La ToM permet ainsi d'interpréter, de prédire et d'anticiper les comportements en situation d'interaction. L'expression Théorie de l'Esprit apparaît sous la plume de Premack et Woodruff dans l'article *Does the chimpanzee have a theory of mind*, paru en 1978 (Premack and Woodruff, 1978). Dans cette étude, les auteurs montraient la capacité de primates à comprendre une intention à travers un comportement humain. Ce concept a ensuite été largement étudié en psychologie du développement, puis dans différentes pathologies neurologiques et psychiatriques. Ce concept s'est ainsi affiné et complexifié. On distingue ainsi la ToM affective et la ToM cognitive, selon que les représentations attribuées concernent des états mentaux affectifs (émotions, sentiments) ou des états mentaux épistémiques (croyances, intentions) (Kalbe et al., 2010). L'exploration des capacités de ToM affective repose principalement sur l'utilisation de vidéos ou de photographies présentant des émotions complexes, ou encore de parties de visages : par exemple les yeux dans le test *Reading the Mind in the Eyes* (REM, Baron-Cohen et al., 2001a). La ToM cognitive est souvent évaluée à l'aide d'histoires (vignettes BD ou vidéos) mettant en scène des paradigmes de fausse croyance, le plus connu étant l'histoire de Sally et Ann (Baron-Cohen et al., 1985). Le sujet doit inférer l'état mental d'un personnage ayant une croyance erronée car non conforme à la réalité. On peut ainsi distinguer différents ordres de ToM, selon qu'il faut déterminer l'état mental d'un personnage (ToM de 1^{er} ordre), ou la représentation qu'un a personnage de l'état mental d'un autre personnage (ToM de 2^{ème} ordre). La ToM repose par ailleurs sur deux processus fonctionnels : le décodage des signaux sociaux, qui est dépendant de leur perception, et le raisonnement qui permet d'interpréter le signal décodé en fonction des éléments contextuels et des connaissances sociales (pour revue, (Duval et al., 2012)

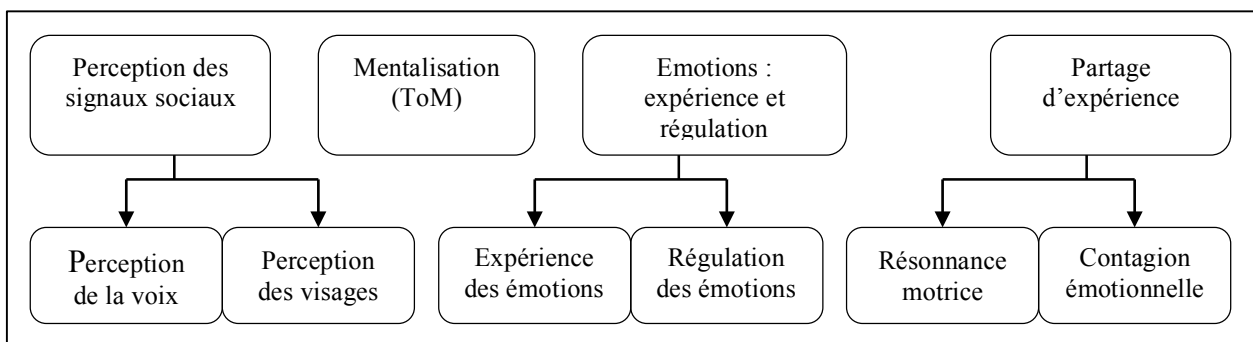
(iii) Partage d'expérience

L'observation du comportement d'autrui déclenche une activité neurale dans certaines régions cérébrales, qui s'activent quand on réalise soi-même ce comportement. Ce codage neuronal commun défini selon Green le partage d'expérience, il survient rapidement et sans efforts, et permet de faciliter la compréhension des états mentaux d'autrui. Deux processus y concourent et peuvent être distingués : la résonance motrice et la contagion émotionnelle. La résonance motrice découle de la mise en évidence du système des neurones miroirs. Elle résulte d'une correspondance fonctionnelle entre l'état du système moteur de celui qui produit un mouvement et celui qui l'observe. De même, les mêmes régions cérébrales s'activent chez une personne exprimant un état émotionnel et chez celle qui l'observe : il s'agit du partage émotionnel. Ces deux processus sont explorés à travers des paradigmes en IMR fonctionnelle et en électro-encéphalographie (Green et al., 2015).

(iv) Expérience émotionnelle et régulation des émotions

L'expérience émotionnelle renvoie à la réponse affective immédiate induite par un stimulus plaisant ou déplaisant. Elle se traduit par une expérience subjective qui peut être évaluée au moyen d'auto-questionnaires, des mimiques faciales ou de la gestuelle, et par une réponse neurophysiologique qui peut être mesurée. L'interaction entre la génération des émotions et leur régulation est un processus dynamique définissant le contrôle des émotions. A chaque étape de la génération d'une émotion, un individu peut ainsi mettre en œuvre des stratégies de régulation, influant sur le vécu émotionnel, le moment où l'émotion est vécue et la façon dont elle est exprimée (Green et al., 2015).

Figure 4 : Processus de cognition sociale (d'après Green et al., 2015)



Ce modèle n'inclut pas deux autres dimensions précédemment discutées par le même auteur (et d'autres) : les connaissances sociales et le style attributionnel (Green et al., 2008). Les connaissances sociales renvoient à la conscience des rôles, des règles et des buts qui caractérisent les situations sociales et qui guident les interactions sociales. Elles peuvent être évaluées à l'aide de tests explorant la capacité d'un sujet à déterminer ce qui est socialement attendu dans une situation sociale (par exemple avec des bandes dessinées). Le style attributionnel correspond à la façon dont le sujet explique les causes d'évènements négatifs ou positifs qui se sont produits. Les distorsions survenant dans l'attribution des causes d'un évènement peuvent être de trois types : un biais d'attribution interne (excès d'attribution à soi-même), d'attribution personnelle externe (excès d'attribution à autrui) ou d'attribution situationnelle externe (excès d'attribution aux circonstances ou au hasard).

Au total, la plupart des études récentes s'appuient encore sur les 5 domaines de recherche pour la cognition sociale définis par le NIMH en 2008 : Mentalisation / ToM, perception sociale, connaissances sociales, style attributionnel, traitement des émotions.

La multiplicité des modèles structurels de la cognition sociale pose évidemment la question de l'interdépendance de certains processus sociocognitifs décrits comme élémentaires (Happé et al., 2017). Par ailleurs, la cognition sociale n'est probablement pas un processus totalement indépendant d'autres fonctions cognitives non-sociales. Les liens entre cognition sociale et fonctions exécutives sont étayés par plusieurs études, s'appuyant en particulier sur des paradigmes de ToM (Bull et al., 2008). Pour certains auteurs, les fonctions exécutives et les capacités d'attribution d'états mentaux se développent de façon conjointe (Pellicano, 2007). Quelques exemples de patients cérébrolésés présentant un syndrome dysexécutif important mais une ToM préservée viennent contrecarrer cette hypothèse, mais il s'agit là de lésions acquises (Bird et al., 2004). Pour d'autres auteurs, les capacités de ToM sont davantage liées à la mémoire épisodique (Corcoran and Frith, 2003). Les travaux de neuro-imagerie montre que le traitement des stimuli sociaux et non-sociaux implique des systèmes neuronaux en grande partie indépendants. Le cortex préfrontal médial, le gyrus fusiforme, le sillon temporal supérieur et la jonction temporo-pariétale sont préférentiellement activés lors de tâches de cognition sociale (Van Overwalle, 2009). Le design même de ces études, contrôlant les processus cognitifs non-sociaux ne permet toutefois pas de mettre en évidence un éventuel recouvrement de régions traitant des informations sociales et non-sociales (Spunt and Adolphs, 2015).

5.2. La cognition sociale dans la schizophrénie

L'existence d'altérations de la cognition sociale dans la schizophrénie est aujourd'hui largement documentée. Ces déficits ont un retentissement important sur le fonctionnement social et de manière plus générale sur le devenir des sujets atteints, en particulier ceux concernant les capacités de mentalisation (ToM) (Couture et al., 2006). Devant l'abondance des données, plusieurs méta-analyses ont pu être réalisées, confirmant des déficits avec des tailles d'effet importantes (Bora and Pantelis, 2016; Bora et al., 2009; Savla et al., 2013; Sprong et al., 2007). La littérature s'est en outre enrichie de résultats suggérant que la cognition sociale pourrait être envisagée comme un endophénotype. Des altérations de la ToM et de la perception des signaux sociaux sont en effet rapportées dès la phase prodromique, et persistent au cours de l'évolution de la maladie, aussi bien lors des phases d'exacerbation symptomatiques qu'en rémission, et dans les formes chroniques (Bora et al., 2009; Green et al., 2012). Les apparentés non atteints de sujets avec schizophrénie présentent également des altérations de la cognition sociale, à des niveaux intermédiaires entre ce qui est décrit en population clinique et ce qui est décrit en population générale (Bora and Pantelis, 2013; Lavoie et al., 2013).

5.2.1. Perception des signaux sociaux

La perception des signaux sociaux, et en particulier la reconnaissance des émotions véhiculées par les mimiques faciales est sans conteste l'un des domaines qui a été le plus exploré dans la schizophrénie.

Emotions faciales

Près d'une centaine d'études et deux méta-analyses ont été publiées sur ce sujet (Irani et al., 2012; Kohler et al., 2010). Les épreuves utilisées sont de deux types : les tâches d'identification reposent sur la reconnaissance des émotions de base (colère, joie, tristesse), et les tâches de différenciation évaluent la capacité à distinguer différents niveaux d'intensité d'expression émotionnelle. La méta-analyse de Kohler compile les données de 3822 sujets avec schizophrénie ou trouble schizo-affectif (86 études). En comparaison avec les sujets

contrôles, les sujets avec trouble schizophrénique présentent un déficit de reconnaissance des émotions faciales ($\delta = -0.91$, 95% CI = $-0.97 < \delta < -0.84$). Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux types d'épreuves (identification vs. différenciation). Il n'a pas non plus été montré d'effet du diagnostic (schizophrénie vs. trouble schizo-affectif). Les facteurs qui apparaissaient associés à un déficit plus important étaient le fait d'être hospitalisé (rapporté à la sévérité du trouble) et un âge plus avancé. Le faible nombre de patients non traités ne permettait pas de conclure de manière formelle sur l'effet du traitement antipsychotique. Les patients recevant des molécules neuroleptiques de première génération présentaient en revanche des altérations plus importantes que ceux recevant un antipsychotique atypique ($Q_B[33] = 9.00$, $p < 0,01$). Il est toutefois important de souligner que l'hétérogénéité des résultats est en lien avec celle des tests utilisés et celle des populations incluses (Kohler et al., 2010). Certaines études retrouvent des perturbations concernant l'ensemble des émotions (Kucharska-Pietura et al., 2005; Silver et al., 2009), tandis que d'autres mettaient en évidence des atteintes plus spécifiques concernant par exemple la peur et le dégoût (Barkl et al., 2014b; Kohler et al., 2008). Ce résultat doit en outre être pondéré par l'altération plus globale du traitement des informations concernant les visages dans la schizophrénie (Darke et al., 2013; Kerr and Neale, 1993). La reconnaissance des émotions faciales peut entre autre être biaisée par la tendance qu'ont les sujets avec schizophrénie à ne pas concentrer leur regard sur les zones du visages portant l'expression émotionnelle (yeux, bouche) comme ont pu le montrer les études utilisant les techniques d'*eye-tracking* (Guimard-Brunault et al., 2013; Loughland et al., 2002; Sasson et al., 2007a). A travers une méta-analyse posant la question de la relation entre la perception des émotions et le devenir fonctionnel (25 études, représentant 1306 patients avec schizophrénie ou trouble schizo-affectif), il a été montré que les tâches de différenciation n'étaient pas associées au devenir fonctionnel (mais les auteurs soulignent un manque de puissance), contrairement aux tâches d'identification ($\delta = 0.36$, 95% CI $0.14 < \delta < 0.57$, $p = 0.001$) (Irani et al., 2012).

Les altérations de la reconnaissance des émotions faciales sont rapportées dès le début de la maladie (Edwards et al., 2001), et perdurent tout au long de son évolution (Addington and Addington, 1998). Une aggravation est décrite lors des épisodes aigus (Edwards et al., 2002; Penn and Combs, 2000). Elles ont également été retrouvées chez des apparentés sains de sujets avec schizophrénie (Erol et al., 2010; Kee et al., 2004), et chez des sujets avec traits schizo-typiques (Mikhailova et al., 1996). Le déficit de reconnaissance des émotions faciales pourrait donc être considéré comme un marqueur trait (Barkl et al., 2014a).

Quatre méta-analyses sur les données d'IRM fonctionnelle (Anticevic et al., 2012; Delvecchio et al., 2013; Li et al., 2010; Taylor et al., 2012) et une sur des données de potentiels-évoqués (McCleery et al., 2015) ont permis de démontrer l'association d'une activité neurale aberrante à la perception d'émotions faciales chez les sujets avec schizophrénie en comparaison à des contrôles sains. De façon synthétique, les individus avec schizophrénie présenteraient une moindre activation du gyrus occipital inférieur droit, du gyrus fusiforme, du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal médial et du thalamus, et une plus importante activation de l'insula, du cuneus, du lobe pariétal et du gyrus temporal supérieur. Selon Green, l'hyperactivation de régions non connues pour être associées au traitement des visages traduit un mécanisme de compensation du dysfonctionnement de régions habituellement impliquées dans le traitement des émotions faciales (Green et al., 2015).

Emotions prosodiques

En ce qui concerne la reconnaissance des émotions vocales, véhiculées par la prosodie, la littérature est plus restreinte. Il existe en effet peu d'épreuves développées spécifiquement pour explorer cette dimension de la cognition sociale. Les tests, peu standardisés, ont conduit à des résultats différents et peu comparables. Une méta-analyse a toutefois pu être menée en 2007, sur les données de 17 études. Ce travail confirme un déficit de reconnaissance de la prosodie émotionnelle chez les sujets avec schizophrénie, avec une large taille d'effet, en comparaison à des sujets contrôles ($\delta = -1,24$, 95% CI $-1,55 < \delta < -0,93$) (Hoekert et al., 2007). La difficulté à discriminer les variations de hauteur de la voix a été mise en avant pour rendre compte du déficit de reconnaissance des émotions auditives (Kantrowitz et al., 2013; Leitman et al., 2011).

La littérature explorant les déficits présentés au décours de lésions cérébrales suggère une spécialisation relative de l'hémisphère droit pour la perception de la prosodie émotionnelle (Witteman et al., 2011). Une méta-analyse récente a toutefois montré l'implication d'un réseau temporo-frontal bilatéral pour ce type de perception, la spécialisation hémisphérique tendant en fait à concerner le traitement précoce des stimuli auditifs, probablement non spécifique de la prosodie (Witteman et al., 2012) (Witteman, 2012). Dans la schizophrénie, l'utilisation d'une méthode combinant l'IRM fonctionnelle et les potentiels évoqués a permis de mettre en lumière une réduction de la connectivité entre les cortex auditif et temporal médial (insula antérieure) (Kantrowitz et al., 2015).

5.2.2. Mentalisation

La littérature concernant les capacités de mentalisation, ou Théorie de l'esprit (ToM), dans le champ des troubles schizophréniques est vaste. La synthèse de ces données est complexe compte tenu de la diversité des tests utilisés, et donc des processus évalués (inférence d'état mentaux ou cognitifs, ToM de 1^{er} ou de 2^{ème} ordre, fausse croyance ou ironie, traitement d'un matériel verbal ou non, épreuves simples ou mixtes). Dans ce contexte, deux vastes revues ont été publiées en 2005 (Brüne, 2005; Harrington et al., 2005) concluant chacune à l'altération de la ToM dans la schizophrénie. Deux ans plus tard est parue la première méta-analyse, compilant les données de 29 études, soit plus de 1500 sujets avec schizophrénie. La taille d'effet moyenne pondérée était de -1,255 (IC 95% -1,441 < d < -1,069), comparable pour les études utilisant une épreuve verbale et celles utilisant une épreuve non verbale. Par ailleurs, le QI n'avait pas d'incidence sur ce résultat (Sprong et al., 2007). Afin de limiter l'effet de l'hétérogénéité des épreuves utilisées, une méta-analyse réalisée en 2009 a analysé les données séparément selon le type de tâche de ToM : tâche de fausse-croyance sous forme d'histoire à comprendre (N=11) ou de bandes dessinées à compléter (N=11), *Hinting task* (tâche verbale, N=7) ou *Reading the Mind in the Eye test (RME)* (N=8). Les tailles d'effets sont toutes importantes, de l'ordre de 0,9 à 1,08. La distribution des tailles d'effet est hétérogène, sauf pour les tâches d'inférences à partir d'images de regards (Bora et al., 2009). Contrairement à la méta-analyse précédente, Bora retrouve un effet significatif du QI sur les déficits en ToM, seulement chez les patients en rémission. Dans une autre étude, Bora avançait l'hypothèse que les altérations de la ToM observables chez ces sujets non symptomatiques peuvent s'expliquer par des déficits en mémoire de travail (Bora et al., 2008). La plus récente méta-analyse parue confirme les résultats des précédentes avec une taille d'effet $g = 0,96$ (Savla et al., 2013).

Hypothèse de Frith et modèle de Londres

Jusqu'aux années 1990, les travaux sur la ToM sont menés essentiellement dans le champ de l'autisme ou chez l'enfant. En 1992, Christopher Frith avance que certains symptômes rencontrés dans la schizophrénie, tels que le retrait et les difficultés d'interaction sociale, sont comparables à certains aspects typiques de l'autisme et qu'en ce sens ils pourraient s'expliquer par un déficit en ToM (Frith, 1992). Depuis un quart de siècle, la question du lien entre les symptômes de schizophrénie et les capacités de mentalisation nourrit le débat

scientifique. Frith a postulé que le déficit observé dans la schizophrénie est différent de celui qui caractérise l'autisme : présent dès la naissance dans l'autisme, il implique que la ToM n'a jamais été opérationnelle. Dans la schizophrénie, une rupture s'opère avec l'émergence de la maladie, et vient perturber les capacités de ToM précédemment acquises : le sujet peut toujours attribuer des états mentaux, mais de manière erronée (Frith, 1992). Frith avance en outre que le type de déficit en ToM, considéré comme un processus de méta-représentation, peut expliquer trois regroupement syndromiques : les troubles de l'action volontaire, du *self-monitoring* et du *monitoring* des intentions d'autrui. (i) L'incapacité à percevoir ses propres intentions, ou à reconnaître ses comportements comme résultants de sa propre volonté serait à l'origine des troubles de l'action volontaire que sont l'apathie, le repli et les comportements bizarres, et conditionnerait aussi la désorganisation. (ii) L'altération du *self-monitoring* et le défaut de conscience de la génération des pensées par soi-même conduit à l'émergence d'idées délirantes d'influence, d'hallucinations auditives à la 2^{ème} personne (symptômes positifs qualifiés de passifs). (iii) Le défaut de *monitoring* des intentions d'autrui pourrait expliquer l'absence de conscience des intentions et pensées d'autrui, qui fonde les idées délirantes persécutives, les idées de référence, les hallucinations à la 3^{ème} personne et la désorganisation du comportement (symptômes positifs qualifiés de paranoïdes). De ce postulat découle l'hypothèse selon laquelle les sujets manifestant des symptômes négatifs ou de désorganisation présenteraient un déficit de ToM proche de celui observé dans l'autisme, à savoir une incapacité à se représenter les états mentaux (hypo-mentalisation) ; tandis que les sujets avec symptômes positifs prédominants tendraient à attribuer des états mentaux de manière erronée et excessive compte tenu de leur difficultés à appréhender correctement les intentions d'autrui (hyper-mentalisation) (Frith, 2004; Langdon et al., 2006). Enfin, l'âge d'apparition de la maladie conditionnerait l'importance de l'altération de la ToM, et donc la présentation symptomatique : formes précoces plus sévère et marquée par les symptômes négatifs ; par opposition aux formes plus tardives où les sujets ont derrière eux « une longue histoire d'utilisation efficiente de la ToM, leur permettant d'avoir des aptitudes résiduelles y compris dans les phases chroniques de leur maladie » (Pickup and Frith, 2001).

Modèle de Versailles

Dans la décennie suivante, Hardy-Baylé a construit un modèle différent, reposant sur l'idée d'une altération de la lecture des intentions plutôt que des croyances pour expliquer le déficit de ToM dans la schizophrénie. La dimension de désorganisation de la pensée, du langage et

de la communication est au cœur de ce modèle. Les sujets les plus désorganisés seraient ceux qui présenteraient l'altération de la ToM la plus importante, non seulement car ils ne sont pas capables de monitorer leurs propres actions, mais également car ils ne peuvent se représenter de façon adéquate les états mentaux d'autrui et intégrer les informations contextuelles (Hardy-Baylé et al., 2003).

Les travaux de Corcoran (Corcoran et al., 2008, 1997, 1995) ont apporté des arguments en faveur de l'hypothèse de Frith. Des associations entre symptômes négatifs ou désorganisation et déficit en ToM ont été fréquemment rapportées. Les liens avec les symptômes positifs restent en revanche débattus, avec des résultats étayant cette hypothèse (Corcoran et al., 1995; Craig et al., 2004; Marjoram et al., 2005) et d'autres en sa défaveur (Drury et al., 1998; Sarfati et al., 1997). La méta-analyse de Sprong a tenté d'apporter des éléments de réponse en distinguant les données étudiées selon que les sujets inclus présentaient ou non une désorganisation (principalement les sous-groupes des études de Corcoran et al. et de Sarfati et al.), une symptomatologie paranoïde ou étaient en rémission. Une différence significative a ainsi été mise en évidence entre les sujets désorganisés et ceux des autres groupes qui présentaient une altération moindre des capacités de ToM (Sprong et al., 2007). Une méthodologie différente a été adoptée dans la méta-analyse de Ventura : la force des liens entre les déficits en ToM et les dimensions symptomatiques négatives, de désorganisation et distorsion de la réalité a été directement explorée. Les données de 154 études (soit 7175 patients) pour lesquelles une évaluation psychopathologique était disponible (PANSS, SAPS ou BPRS) ont été combinées. L'altération globale de la ToM apparaissait davantage corrélée à la désorganisation ($r = -0,32$) et dans une moindre mesure aux symptômes négatifs ($r = -0,35$) qu'aux symptômes positifs ($r = -0,08$) (Ventura et al., 2013). L'utilisation d'une tâche mixte permettant de discriminer les réponses témoignant d'une hypo- ou d'une hyper-mentalisation (MASC) a récemment permis de montrer un lien entre symptômes négatifs et hypo-mentalisation, et entre symptômes positifs et hyper-mentalisation, dans un échantillon de 80 sujets avec schizophrénie (Montag et al., 2011).

Marqueur trait ou état ?

Une autre question découlant de l'hypothèse de Frith a animé le débat scientifique : le défaut de mentalisation observé dans la schizophrénie est-il un marqueur trait ou un état ? Selon Frith, ces altérations se constituent lorsque la maladie émerge, et s'amendent lors des phases

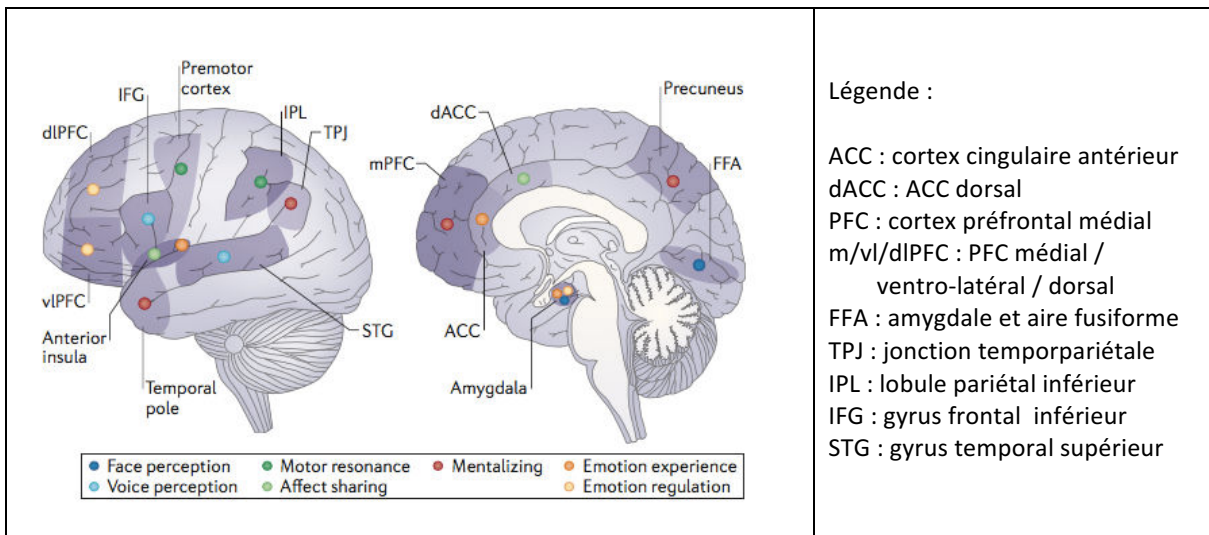
de rémission. Quelques études, en particulier celles précédemment citées établissant un lien entre les déficits en ToM et la symptomatologie schizophrénique sont venues corroborer cette hypothèse. Dans ces travaux, les patients en rémission ne présentaient pas de déficit, en comparaison à des sujets contrôles (Corcoran et al., 1995; Pickup and Frith, 2001). Les résultats des études ayant spécifiquement adressé la question de la persistance des déficits en dehors des phases symptomatiques soutiennent en revanche l'hypothèse d'un marqueur trait (Drury et al., 1998; Herold et al., 2002; Janssen et al., 2003). La méta-analyse de Sprong a confirmé la persistance d'un déficit significatif dans le groupe de patients en rémission, comparés aux sujets contrôles, avec une taille d'effet ($d = -0,692$) comparable à celle des groupes symptomatiques (Sprong et al., 2007). La méta-analyse de Bora confirme aussi ce résultat, avec cependant un degré d'altération de la ToM moindre chez les sujets en rémission (Bora et al., 2009). Janssen a en outre montré que des sujets avec trouble schizophrénique ou schizo-affectif non symptomatiques présentaient des déficits en ToM plus importants que leur apparentés, qui eux-mêmes en présentaient plus que les sujets contrôles (Janssen et al., 2003). Ce résultat concernant les apparentés sains au 1^{er} degré a été répliqué dans d'autres études (Anselmetti et al., 2009; de Achával et al., 2010) et confirmé par une méta-analyse (Bora and Pantelis, 2013). Des altérations de la ToM ont également été retrouvées chez des sujets avec schizotypie (Barragan et al., 2011; Langdon and Coltheart, 1999) et chez des sujets à haut risque de transition psychotique (Chung et al., 2008). Enfin, une méta-analyse réunissant les données de 7 études comparant sujets à risque de transition psychotique ($n=332$) et sujets sains a démontré l'existence de déficit en ToM dans cette population ($d=0,45$), déficits d'une intensité moindre que chez les sujets présentant un premier épisode psychotique (Bora and Pantelis, 2013). L'ensemble de ces travaux invite donc à considérer l'altération des capacités de mentalisation comme un endophénotype, qui pourrait être un indicateur de vulnérabilité à la schizophrénie (Horan et al., 2012).

Bases neurales

La complexité du processus de mentalisation, et la diversité des paradigmes utilisés pour l'évaluer rendent difficile la compréhension de ses bases neurales. Les études en IRMf chez les sujets sains ont montré de façon robuste l'implication du cortex préfrontal médial, de la jonction temporo-pariétale et du précuneus. Le rôle spécifique de chacune de ces régions n'est pas établi (Green et al., 2015). Certaines régions sont en outre plus spécifiquement activées lors de la passation de certaines tâches : sillon temporal supérieur pour les Triangles Animés

et gyrus frontal inférieur pour le RME (Carrington and Bailey, 2009; Schurz et al., 2014). De manière générale, une diminution de l'activation de ces régions a été montrée chez les sujets avec schizophrénie présentant des altération de la ToM (Dodell-Feder et al., 2014; Lee et al., 2011; Russell et al., 2000).

Figure 5 : Bases neurales des processus de cognition sociale, d'après Green et al., 2015



5.2.3. Autres domaines

Les autres domaines de la cognition sociale ont fait l'objet de moins de travaux scientifiques. En ce qui concerne la perception sociale, il a par exemple été montré que les sujets avec schizophrénie perçoivent moins bien les signaux abstraits comme les émotions et les buts, que les signaux concrets comme les comportements et le discours (Corrigan and Nelson, 1998). Ces sujets éprouveraient également des difficultés à prendre en compte les informations contextuelles dans l'analyse des situations sociales (Green et al., 2007). Ces difficultés seraient indépendantes du statut symptomatique (Penn et al., 2002) et présentes dès le premier épisode psychotique avec une intensité toutefois moindre que dans les formes chroniques (Addington et al., 2006). Au total, les résultats de 13 études ont pu être compilés dans la méta-analyse de Salva, qui retrouvait une taille d'effet large ($g = 1,04$, $IC = 0,79 - 1,29$). Les études sur les connaissances sociales sont plus anecdotiques, 7 d'entre elles ont toutefois pu être incluses dans cette même méta-analyse. La taille d'effet s'avérait plus modeste ($g = 0,54$; $IC = 0,37 - 0,72$) (Savla et al., 2013). Enfin, le style attributionnel a surtout été étudié à

travers les biais associés aux idées délirantes de persécution. Dans ce modèle, les idées de persécution reposent sur un excès d'attribution à autrui des événements négatifs. Selon les outils utilisés, deux biais principaux ont été identifiés dans ce contexte chez les sujets avec schizophrénie : le biais de « self-serving », ou d'externalisation, traduisant la tendance à l'attribution interne des événements positifs et externe des événements négatifs (Janssen et al., 2006; Kaney and Bentall, 1989). Le biais de personnalisation correspond à la tendance à blâmer autrui plutôt que les circonstances (Diez-Alegria et al., 2006; Kinderman and Bentall, 1996). Une étude plus récente vient contrecarrer ces résultats en montrant à l'aide d'un nouveau questionnaire que les sujets avec schizophrénie tendent plutôt à se blâmer eux-mêmes pour la survenue d'évènements négatifs (Mehl et al., 2014). La méta-analyse de Salva illustre la fragilité de ces résultats en retrouvant des tailles d'effets négligeables pour ces études (de l'ordre de -0,02 à -0,17) (Salva et al., 2013).

5.3. La cognition sociale dans l'autisme

Les difficultés de communication verbale et non verbale, associées aux difficultés d'interaction sociale, sont une des caractéristiques centrale des troubles du spectre de l'autisme. Jusqu'au début des années 1980, aucun modèle satisfaisant ne permettait de comprendre ces difficultés, en particulier chez les sujets sans déficience intellectuelle. C'est dans un article de S. Baron-Cohen, A. Leslie et U. Firth publié en 1985 que va être formulée et démontrée en premier l'hypothèse d'un défaut de Théorie de l'Esprit dans l'autisme (Baron-Cohen et al., 1985). L'année suivante, les travaux de Hobson vont suggérer que ces sujets présentent des difficultés de reconnaissance des émotions (Hobson, 1986). Dès lors, les troubles du spectre de l'autisme sont devenus un des principaux modèles d'étude de la cognition sociale.

5.3.1. Perception des signaux sociaux

Les premiers travaux ont montré une altération du traitement des signaux sociaux dans l'autisme (Braverman et al., 1989; Hobson, 1986). Quelques années plus tard, deux études ont contrecarré cette hypothèse, chez des enfants avec autisme comparés à des sujets appariés sur l'âge verbal (Ozonoff et al., 1990). Les études ultérieures ont alors recherché des déficits de

reconnaisances de certaines des émotions de base plutôt qu'un déficit global. Des difficultés de reconnaissance de la surprise (Baron-cohen et al., 1993), de la peur (Ashwin et al., 2006; Humphreys et al., 2007), ou des émotions négatives (Wallace et al., 2008) ont été ainsi mises en évidence. Ces résultats n'ont pas tous été répliqués. Alors même que les résultats des groupes avec TSA peuvent suggérer une altération de la reconnaissance des émotions, les performances des sujets sont hétérogènes. Selon les tâches et les populations, 5 à 70 % des sujets avec TSA présenteraient des difficultés (Golan et al., 2006; Lerner et al., 2013; Rutherford et al., 2012). Une méta-analyse a récemment compilé les données de 48 études (plus de 930 participants) et a montré une altération de la reconnaissance des émotions dans l'autisme, avec une taille d'effet large ($g = -0,80$). Il n'a pas été retrouvé d'impact de l'âge, du QI et des tâches utilisées. L'analyse supplémentaire de données de 16 études a permis de montrer que cette altération concerne toutes les émotions basiques sauf la joie (Uljarevic and Hamilton, 2013).

Le développement des techniques d'eye-tracking a apporté un nouvel éclairage sur ces résultats. Il a été montré que les sujets avec autisme, enfants comme adultes, ont une préférence pour les informations non sociales (détails physiques de l'environnement) au détriment des zones portant l'information sociale (yeux et bouche) quand des scènes sociales leurs sont présentées (Jones et al., 2008; Klin et al., 2002; Speer et al., 2007). Le contact oculaire, et l'attention conjointe sont aussi altérés (Ristic et al., 2005). Plusieurs études ont montré chez des enfants avec TSA une moindre préférence pour les mouvements biologiques (par exemple représentés par des points en mouvements) que chez des sujets contrôles (pour revue, Boraston and Blakemore, 2007). L'altération de la reconnaissance des émotions faciales dans l'autisme pourrait être en partie liée à une exploration visuelle atypique des visages (Pelphrey et al., 2002).

Les études explorant la reconnaissance des émotions prosodiques élémentaires rapportent des compétences dans l'autisme comparables à celles des sujets sains (Baker et al., 2010; Paul et al., 2005). Des déficits ont en revanche été rapportés avec les épreuves plus complexes (Golan et al., 2007; Rutherford et al., 2002). Quelques études ont montré que la reconnaissance des émotions prosodiques négatives est plus altérée que celle des émotions positives (Vannetzel et al., 2011).

Une méthodologie originale a été employée dans une étude portant sur l'un des plus larges échantillons publiés : 99 adolescents avec TSA de QI varié, comparés à 57 contrôles appariés. La reconnaissance globale des émotions a été modélisée en utilisant une tâche de

reconnaissance des émotions faciales, et deux tâches de reconnaissance des émotions vocales (verbale et non-verbale). Les résultats ne plaident pas en faveur d'une altération fondamentale de la reconnaissance des émotions chez les sujets avec TSA, malgré des difficultés circonscrites pour la reconnaissance de la surprise. Ces performances étaient toutefois largement corrélées au QI (Jones et al., 2011). Une autre équipe a étudié dans un même groupe d'enfant avec TSA la reconnaissance des émotions faciales et vocales de façon uni- et mutli-modale, ainsi que des comorbidités neuro-développementales. En comparaison avec des sujets contrôles, les scores de reconnaissance des émotions avec les stimuli visuels et des émotions neutres étaient moindres, tandis que davantage de saccades oculaires étaient observées durant les épreuves visuelle chez les sujets avec TSA (Xavier et al., 2015).

5.3.2. Mentalisation

C'est à partir d'un titre en forme de provocation que la littérature sur les capacités de mentalisation dans l'autisme a émergé en 1985 : *Does the autistic child have a « theory of mind » ?*. Provocation car le titre de cet article de Baron Cohen, Leslie et Frith (Baron Cohen 19865) renvoie aux travaux de Premack et Woodruff démontrant l'existence de capacité d'attribution d'intentions chez les primates non-humains. Baron-Cohen et al. ont montré un déficit d'attribution d'état mentaux chez 20 enfants avec autisme sans déficience intellectuelle en utilisant une épreuve de ToM de 1^{er} ordre (fausse croyance) devenue célèbre : le test de Sally et Ann. Tandis que des enfants au développement typique réussissent des épreuves de fausse croyance de 1^{er} ordre à partir de 3-4 ans, et des épreuves de fausse croyance de 2^{ème} ordre à partir de 6-7 ans, il a été montré de façon répétée que des enfants avec autisme, et des adultes, pouvaient présenter des difficultés à attribuer correctement des états mentaux épistémiques à autrui (Baron-Cohen et al., 1985; Happé, 1994; Yirmiya et al., 1998). Il existe cependant des données contradictoires, montrant que des sujets avec TSA de haut niveau pouvaient réussir des épreuve de 2^{ème} ordre (Bowler, 1992; Happé, 1994; Scheeren et al., 2013). Baron-Cohen a alors fait l'hypothèse que certains sujets pouvaient acquérir une forme de ToM à un âge plus tardif. Depuis, beaucoup d'autres épreuves ont été développées pour explorer les différentes modalités de mentalisation dans l'autisme, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. La question de l'interdépendance des capacités de mentalisation et du quotient intellectuel a régulièrement été soulevée. La plupart de ces travaux portent donc sur des sujets avec autisme de haut niveau ou syndrome d'Asperger, afin de contrôler l'effet

propre d'une éventuelle déficience intellectuelle. Le *Strange Story Task* a été développé par Happé (Happé, 1994). Son utilisation a permis de montrer un défaut de compréhension de l'ironie, des blagues, des sarcasmes et des malentendus chez des sujets enfants et adultes avec autisme, y compris sans déficience intellectuelle, bien que les performances puissent être corrélées au QI (Kaland et al., 2007; Spek et al., 2010). Des altérations de la ToM ont aussi été montrées chez ces mêmes sujets en employant des épreuves limitant l'effet de l'usage d'un matériel verbal. C'est le cas du *Reading the Mind in the Eye test*, qui consiste à attribuer des états mentaux en visionnant des photos ne montrant que la région des yeux (Baron-Cohen et al., 2001a) et des Triangles Animés où des intentions peuvent être inférées à des figures géométriques en mouvements (Bal et al., 2013; Castelli et al., 2002).

Les études en IRM fonctionnelle ont mis en évidence des activations aberrantes dans les principales régions connues pour être impliquées dans les processus de mentalisation : cortex préfrontal médial, cortex cingulaire postérieur, amygdale et surtout jonction temporo-pariétale bilatérale (Assaf et al., 2013; Dufour et al., 2013; Lombardo et al., 2011; White et al., 2014). Le sillon temporal supérieur est apparu de façon robuste comme une région clef de la cognition sociale, aussi bien pour la perception des signaux sociaux (visuels et auditifs) que pour les processus plus complexe dont relève la ToM (Saitovitch et al., 2012). Le rôle respectif de ces structures reste toutefois sujet à débat. L'exploration du degré de synchronisation des activations et l'imagerie en tenseur de diffusion ont montré une altération de la connectivité de ces régions (Kana et al., 2014; Lombardo et al., 2011).

5.3.3. Autres domaines

Les autres domaines de la cognition sociale ont été moins étudiés dans l'autisme. La capacité des enfants avec autisme à former des jugements moraux a été démontrée, par exemple sur le niveau de culpabilité selon les motivations d'une transgression (Grant et al., 2005) ou sur la distinction entre une transgression morale ou conventionnelle (Smetana et al., 2012). Il a toutefois été montré qu'il est plus difficile pour ces sujets d'accéder à des niveaux de jugement complexes, impliquant une application flexible des règles (Takeda et al., 2007), ou d'intégration de l'ensemble des informations conduisant à un blâme ou un pardon (quel que soit l'âge) (Rogé and Mullet, 2011). Il a par ailleurs été rapporté de façon constante une tendance des sujets avec autisme à favoriser un traitement de l'information explicite et basé sur des règles, plutôt qu'implicite et intuitif, pour porter un jugement (Brewer et al., 2015;

Kuzmanovic et al., 2014). Les performances des sujets avec TSA se sont également avérées atypiques sur les tâches de jugement social, sur des photographies (évaluation des traits de personnalité, de la confiance qui peut être accordée à une personnes) (Kennedy and Adolphs, 2012; Philip et al., 2010). Ces épreuves sont toutefois en partie soumises au traitement visuel atypique des visages décrit dans l'autisme. En ce qui concerne le biais attributionnel, il n'a pas été démontré de différence entre sujets contrôles et sujets avec autisme, ces deux groupes tendant à présenter un biais d'externalisation comparable (Craig et al., 2004; Didehbani et al., 2012).

5.4. Comparaison autisme / schizophrénie

Si les déficits de la cognition sociale sont bien documentés dans la schizophrénie et dans l'autisme, des interrogations persistent quant à la nature des altérations partagées ou non entre ces deux spectres de troubles. Cette question des points de ressemblance et de divergence est en effet associée à celle d'éventuels processus communs supportés par un même mécanisme neuropathologique (Sasson et al., 2011). Afin d'apporter des éléments de réponse, la comparaison directe des performances sur des épreuves de cognition sociale de sujets avec schizophrénie et de sujets avec autisme (appariés sur l'âge et le niveau intellectuel) est nécessaire.

Depuis le début des années 2000, seize études de ce type ont été publiées (tableau 5). La majorité d'entre elles (13) concernent des sujets adultes, en général d'une trentaine d'années au maximum. Une étude a été réalisée en population pédiatrique (Pilowsky et al., 2000) et deux autres chez des adolescents (Bölte and Poustka, 2003; Waris et al., 2016). Dans une des études, des sujets adolescents et adultes ont été inclus (Ciaramidaro et al., 2015). Des sujets avec trouble schizo-affectif ont été évalués dans 2 études au côté de sujets avec schizophrénie et sujets avec TSA (Eack et al., 2013; Tobe et al., 2016). Deux études proposent également une distinction en deux sous-groupes selon le profil symptomatique : prédominance de symptômes positifs ou non (Pinkham et al., 2008), ou de symptômes négatifs ou non (Ozguven et al., 2010). Des sujets avec syndrome d'Asperger ont été spécifiquement inclus dans 4 études (Craig et al., 2004; Lugnegård et al., 2013; Murphy, 2006; Ozguven et al., 2010). L'absence de déficience intellectuelle est un critère d'inclusion de tous ces travaux, une évaluation du quotient intellectuel étant disponible pour tous sauf deux (Lugnegård et al., 2013; Tobe et al., 2016).

Un groupe contrôle est systématiquement constitué : il s'agit toujours de sujets au développement typique sans trouble psychiatrique, à l'exception d'une étude ayant la particularité d'avoir été réalisée en milieu pénitentiaire dont le groupe contrôle est composé de sujets avec trouble de la personnalité (Murphy, 2006). Une autre étude fait exception : au groupe contrôle a été substitué un groupe de sujets porteurs du double diagnostic de TSA et de schizophrénie (Waris et al., 2016). La taille des groupes est habituellement d'une vingtaine ou d'une trentaine de sujets. Enfin, deux études comportent une évaluation en IRM cérébrale fonctionnelle (Ciaramidaro et al., 2015; Pinkham et al., 2008) et deux autres ont couplé l'évaluation de la reconnaissance d'émotions faciales à une technique d'*eye-tracking* (Sasson, 2007 ; Sasson, 2016).

Les tâches de cognition sociale utilisées sont variées, la seule épreuve récurrente étant le *Reading the Mind in the Eyes test* (RME, Baron-Cohen et al., 2001a) administré dans 5 études. Plusieurs tests sont utilisés dans certaines études pour explorer différents processus de cognition sociale. Dans le tableau 5, ces études ont été classées selon le domaine évalué : perception et traitement des émotions de base à travers la reconnaissance d'émotions faciales (majoritairement) et prosodiques (une étude) ; ToM de 1^{er} ou 2^{ème} ordre / mentalisation (et donc traitement des émotions complexes, en particulier avec le RME test) ; connaissance et compétence sociales et intelligence émotionnelle ; style d'attribution.

Légende du tableau 5 (pages suivantes)

Les * renvoient aux études dans lesquelles une différence significative entre sujets avec autisme et sujets avec schizophrénie a été mise en évidence.

SCZ : schizophrénie ; TD : trouble délirant chronique ; SCZ/Aff : schizophrénie ou trouble schizo-affectif ; COS : schizophrénie a début dans l'enfance ; SCZ-P : SCZ/Aff avec symptômes paranoïdes prédominants ; SCZ-NP : SCZ/Aff sans symptômes paranoïdes ; TSA : trouble du spectre de l'autisme ; HFA : autiste à haut niveau de fonctionnement ; SA : syndrome d'Asperger ; C : contrôles sains ; TPerso : trouble de la personnalité (limite ou antisociale)

NEPSYII : Developmental Neuropsychological Assessment (Kemp Korkman, 2010) ; SSPA : Social Skills Performance Assessment (Patterson, 2001), FEFA : Frankfurter Test und Training des Erkennens von fazialem Affekt (Bölte, 2002) ; REM : Reading the Mind in the Eye test (Baron-Cohen, 2000) ; ASSI : Attributional Style Structured Interview (Craig, 2004) ; MSCEIT : Mayer Salovey Caruso Emotional Intelligence Test (Mayer, 2003)

Tableau 5 : Principaux résultats des études ayant comparé directement sujets avec schizophrénie et sujets avec autisme sur des épreuves de cognition sociale

Référence	Groupes	n	Age	QIT	Epreuve	Résultats
Perception et traitement des émotions de base						
Couture, 2010	SCZ HFA C	44 36 41	27,5 20,9 22,9	98,8 101,3 109,4	<i>Point-Light Motion Displays</i> (mouvements humains) <i>Movie Still task</i>	SCZ, HFA < C Tristesse : SCZ, HFA < C Colère : HFA < C Peur : SCZ = HFA = C
Bolte, 2003 *	SCZ TSA C	21 35 22	17/20 15/12 29,7	100/107 104/95 112,9	Reconnaissance des émotions faciales (visages d'Ekman)	TSA < SCZ, C
Eack, 2013	SCZ/Aff TSA C	47 43 24	34,9 24,9 26,2	99 113 106,7	<i>Penn emotion recognition test</i>	ASD < C
Warris, 2016	SCZ TSA TSA+SCZ	10 15 8	16,2 16,1 16,3	92 96,9 94,3	Reconnaissance d'émotions de base sur photos (NEPSYII)	SCZ = TSA = TSA+SCZ
Sachse, 2014 *	SCZ HFA C	19 22 20	25,5 20,9 20,1	100,1 100,1 105,4	<i>FEFA-faces</i> <i>FEFA-eyes</i>	HFA < SCZ, C Pas de différence si ajustement sur reconnaissance de l'identité faciale idem
Sasson, 2007	SCZ TSA C	10 10 10	28,1 23 22,4	98,5 107,8 108,1	13 images extraites du Social scene task	SCZ = TSA = C Idem avec et sans visage
Sasson, 2016	SCZ TSA C	44 21 39	35,3 23,4 35,9	94,1 101,5 100,6	Reconnaissance d'émotions faciales, présentée dans ou sans un contexte (<i>Emotion in context task</i>)	Visage isolé : ASD = SCZ = C Visage en contexte : ASD, SCZ < C
Tobe, 2015 *	SCZ/Aff HFA C	92 19 73	37,8 39,4 36,0	Pas de DI	Rec. émotions faciales Rec. émotions prosodiques	SCZ/Aff, HFA < C SCZ/Aff < HFA, C
ToM / mentalisation (dont traitement des émotions complexes)						
Couture, 2010	SCZ HFA C	44 36 41	27,5 20,9 22,9	98,8 101,3 109,4	<i>RME</i>	SCZ = HFA = C
Sachse, 2014 *	SCZ HFA C	19 22 20	25,5 20,9 20,1	100,1 100,1 105,4	<i>RME</i>	HFA < SCZ, C
Lugnegard, 2013	SCZ SA C	36 53 50	28,8 27,3 28,8	Pas de DI	<i>RME</i> Triangles animés	SCZ < C SCZ = ASD = C sauf en condition ToM, pour intentionnalité et caractère approprié : SCZ < SA < C

Référence	Groupes	n	Age	QIT	Epreuve	Résultats
ToM / mentalisation (dont traitement des émotions complexes) : suite						
Murphy, 2006	SCZ	13	29,7	82,2	<i>RME</i>	SCZ, SA < TPerso
	SA	13	35	102	Fausse croyances 1 ^{er} o.	SCZ, SA < TPerso
	TPerso	13	32,1	94,1	Fausse croyances 2 ^{ème} o.	SCZ, SA < TPerso
Craig, 2004	SCZ-TD	16	31,7	105,1	Hints task	SCZ-TD, SA < C
	SA	17	24,1	104,7	<i>RME</i>	SCZ-TD, SA < C
	C	16	29,4	110,2		
Pilowsky, 2000 *	COS	12	12,1	90,1	<i>Fact value belief task</i> 1 ^{er} o.	HFA < C
	HFA	12	13	81,1	<i>Deception task</i> 1 ^{er} o.	HFA < SCZ
	C	12	8,5	118,6	Fausse croyance 2 ^{ème} o.	HFA, SCZ < C
Ozguven, 2010 *	SCZ	20	27	87,9	Fausse croyances 1 ^{er} o.	SA < SCZ* < C
	SA	14	24,4	88,1	Fausse croyances 2 ^{ème} o.	SA, SCZ* < C
	C	20	26,5	90,5		SCZ* sans symptômes négatifs = C
Warris, 2016 *	SCZ	10	16,2	92	ToM verbale, 1 ^{er} et 2 ^{ème} o.	SCZ < TSA
	TSA	15	16,1	96,9	ToM visuelle, émotion	SCZ = TSA = TSA+SCZ
	TSA+SCZ	8	16,3	94,3	(NEPSY II)	
Ciaramidaro, 2015 *	SCZ	18	14-32	101,4	Lecture d'intention sur vignettes pour prévoir la chute (paradigme IRMf)	TSA < SCZ, C
	TSA	23	14-33	105,9		(SCZ : temps de réponse plus long)
	C	23	15-27	106,8		
Connaissances et compétences sociales, intelligence émotionnelle						
Morrison, 2017 *	SCZ	54	28,7	103,3	Compétences sociales évaluées au cours d'un jeu de rôle (SSPA)	SCZ, TSA < C
	TSA	54	25,7	106		TSA < SCZ pour items « poser des questions » et « mouvements répétitifs »
	C	56	26,9	105,3		
Couture, 2010	SCZ	44	27,5	98,8	Jugement social sur des photos de visages	SCZ = TSA = C (dignes de confiance)
	HFA	36	20,9	101,3	<i>(Abbreviated Trustworthiness task)</i>	SCZ, HFA ≠ C (évaluation plus positive des patients pour indigne)
	C	41	22,9	109,4		
Pinkham, 2008	SCZ-P	12	26,4	103,8	Jugement social sur des photos de visages	SCZ-P ≠ SCZ-NP, C (SCZ-P : plus de visages jugés indignes de confiance)
	SCZ-NP	12	28	100,5	<i>(Trustworthiness / Approachability task)</i>	HFA non diff. des autres groupes
	HFA	12	24,1	110,0		
	C	12	27,1	112,6		
Eack, 2013	SCZ/Aff	47	34,9	99	Résolution de problèmes émotionnels, intelligence émotionnelle (MSCEIT)	TSA, SCZ/Aff < C
	TSA	43	24,9	113		Item discriminant : compréhension des émotions (pas de diff. Pour perception, facilitation, gestion)
	C	24	26,2	106,7		
Style attributionnel						
Craig, 2004 *	SCZ-TD	16	31,7	105,1	Attribution sur des situations lues	SCZ-TD ≠ SA, C
	SA	17	24,1	104,7	(ASSI)	(SCZ-TD : attributions plus stables, et plus globales, plus d'attribution externes/personnes et moins d'attribution externes/ circonstances)
	C	16	29,4	110,2		

Traitement des émotions de base

En ce qui concerne la perception et le traitement des émotions de base, la majorité des travaux rapportent des altérations d'intensité comparable chez les sujets avec schizophrénie ou avec autisme. Le *Point-Light Emotion Displays* se présente sous forme de courts films mettant en scène des gestes et postures émotionnels (par ex., danser joyeusement). Des acteurs portant des lumières fixées au niveau de la tête et des articulations sont filmés dans le noir, seuls des points lumineux en mouvement sont donc visualisés. Quatre émotions de base et une situation neutre peuvent être identifiées. Dans l'étude ayant utilisé cette épreuve, les sujets avec schizophrénie ou autisme reconnaissaient plus difficilement les émotions que les sujets contrôles (respectivement $p = 0,001$ et $0,021$), sans se distinguer entre eux (Couture et al., 2010). Parmi les huit études évaluant la reconnaissance des émotions de bases sur des visages (photographies ou des extraits vidéos), seules deux ont mis en évidence une différence entre autisme et schizophrénie, avec dans les deux cas des performances moindres dans le groupe TSA (Bölte and Poustka, 2003; Sachse et al., 2014). Les résultats n'étaient ajustés sur le QI que dans l'étude de Bölte et al. Dans les autres études, sauf une (Eack et al., 2013), les performances des groupes cliniques n'étaient pas différentes pour le traitement des émotions de celles du groupe contrôle. L'équipe de Bölte a proposé la passation du classique test des visages d'Ekman. Les sujets avec TSA ont fait plus d'erreurs que ceux avec SCZ, et ces derniers ne se distinguaient pas du groupe contrôle. Les participants étaient plus jeunes que dans les autres études, chaque groupe se situant en outre dans une tranche d'âge différente (TSA : enfants / pré-adolescents, SCZ : adolescents, contrôles : adultes). La plus-value de ce travail était de comparer les groupes de patients, mais aussi leurs apparentés, et de faire une différence entre les familles où un ou plusieurs sujets étaient atteints. Les sujets appartenant à des familles multiplex (agrégation de cas d'autisme) tendaient à présenter de plus mauvaises performances que les sujets issus de familles simplex (Bölte and Poustka, 2003). Sachse et al. ont montré l'existence de difficultés de reconnaissance des émotions faciales chez les sujets avec TSA, mais pas chez ceux avec schizophrénie, en comparaison à un groupe contrôle. L'ajustement des résultats sur une mesure des capacités de reconnaissance de l'identité faciale faisait toutefois disparaître cette différence (Sachse et al., 2014). A l'inverse, le fait d'intégrer des photos de visages dans un environnement social congruent ou non avait pour effet de faire apparaître les moins bonnes performances des deux groupes cliniques (SCZ et TSA) en comparaison au groupe contrôle, alors que cette différence n'existait pas lorsque les visages étaient présentés de façon isolée (Sasson et al., 2016).

Une seule étude a évalué les capacités de reconnaissance des émotions auditives. Les sujets avec trouble schizophrénique ou schizo-affectif présentaient plus de difficultés que les sujets avec TSA ou contrôles à reconnaître les émotions de base véhiculées par la prosodie (lecture de phrases à contenu neutre), alors que les capacités à reconnaître les émotions faciales étaient altérées dans les deux groupes cliniques. Les sujets avec TSA avaient un plus haut niveau d'éducation et un index de vitesse de traitement plus élevé que les sujets avec schizophrénie limitant donc la comparabilité des deux groupes (les données de QI ne sont pas fournies dans cette publication) (Tobe et al., 2016).

En résumé, les capacités de reconnaissance des émotions de base des sujets avec schizophrénie ou autisme n'apparaissent pas toujours altérées par rapport à celles des sujets contrôles sains. Les sujets avec autisme tendent toutefois à présenter de moins bonnes performances que les sujets avec schizophrénie quand des différences sont mises en évidence. L'équipe de Sasson a couplé l'*eye-tracking* à la reconnaissance des émotions faciales dans deux études. Dans la première, 13 images extraites du *Social scene task* (Adolphs and Tranel, 2003) (expression émotionnelle de base dans un contexte social) ont été présentées avec le visage masqué, puis démasqué. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre les trois groupes (TSA, SCZ, contrôles) pour la pertinence de leur jugement, quelque soit l'émotion à reconnaître et la condition visage masqué/démasqué. Les performances étaient meilleures lorsque le visage était visible. L'*eye-tracking* a révélé que dans les trois groupes le temps de fixation sur la région du visage était comparable en condition masquée, mais que lorsque le visage est visible ce temps de fixation était supérieur chez les sujets contrôles. Les sujets avec schizophrénie (et contrôles) orientaient leur regard vers le visage plus rapidement lorsque celui-ci était démasqué, tandis que le délai avant la première fixation sur le visage était le même chez les sujets avec autisme dans les deux conditions (Sasson et al., 2007b). La deuxième étude utilisant l'*Emotion in context task* a répliqué ces résultats. La présentation de visage en situation incongruente a de plus révélé que les sujets avec autisme n'augmentent pas leur temps de fixation sur les visages par rapport à la condition congruente, contrairement aux sujets avec schizophrénie et contrôles (Sasson et al., 2016). Cette méthode apparaît donc plus sensible pour détecter des différences subtiles dans les processus de traitement des émotions.

Mentalisation / Théorie de l'Esprit et traitement des émotions complexes

Les résultats concernant le traitement des émotions complexes et évaluant les capacités de mentalisation à travers la passation du RME sont également contrastés (5 études), bien que des altérations soient plus fréquemment rapportées chez les sujets avec schizophrénie (une

étude), avec autisme (une étude) ou dans ces deux groupes (2 études), en comparaison avec les sujets contrôles. Tout en montrant une absence de différence entre les 3 groupes, Couture et al. insistent sur la corrélation forte entre le QI et les performances des sujets à cette épreuve ($r = 0,65$; $p < 0,001$), soulignant ainsi la difficulté d'interprétation de ces résultats (Couture et al., 2010). Dans une étude qui évaluait également les compétences de reconnaissance des identités faciales, de moins bonnes performances au *RME test* uniquement chez les sujets avec TSA ont été montrées, de même que pour la reconnaissance d'émotions de base sur des visages (FEFA-faces) ou à partir du regard (FEFA-eyes). Seule la différence au RME persistait après ajustement des résultats sur les compétences visuo-perceptives (Sachse et al., 2014).

L'utilisation de tâches verbales, le plus souvent à travers des paradigmes de fausse-croyance, a mis en évidence une altération constante des capacités de ToM de 1^{er} ou de 2^{ème} ordre chez les sujets avec autisme, tandis que les sujets avec schizophrénie semblaient échouer moins régulièrement sur les tâches de 1^{er} ordre que sur celles de 2^{ème} ordre (Ciaramidaro et al., 2015; Murphy, 2006; Ozguven et al., 2010; Pilowsky et al., 2000). Une seule étude a trouvé une atteinte plus importante de la capacité de ToM verbale (attribution d'état mentaux à partir d'une histoire lue, 1^{er} et 2^{ème} ordre) chez des sujets avec schizophrénie en comparaison avec des sujets avec autisme. En revanche, aucune différence n'était retrouvée sur les tâches de ToM visuelles ou de reconnaissance d'émotions. Ces résultats étaient associés à une altération neurocognitive plus marquée (attention, mémoire à court terme, traitement de l'information) chez les sujets avec schizophrénie (Waris et al., 2016). Le jeune âge des participants (16 ans), pourrait être un facteur explicatif, les formes précoces de schizophrénie étant habituellement plus sévères.

Les résultats de 37 études évaluant les capacités de mentalisation chez des adultes avec schizophrénie ou avec autisme, en comparaison avec des contrôles sains ont été compilés dans une méta-analyse publiée en 2014 (Chung et al., 2014). Une distinction a été faite entre les travaux employant des tâches dites cognitives (*Strange Stories* ou *Faux pas*) (SCZ : 11 études ; TSA : 10 études) et ceux ayant proposé la passation du *RME test* (SCZ : 16 études ; TSA : 11 études). Les tailles d'effet se sont révélées larges et de même niveau, sans différence significative entre les groupes SCZ et TSA, que ce soit pour l'altération des capacités de mentalisation évaluées avec du matériel verbal (respectivement $g = 0,99$ pour le groupe SCZ et $1,05$ pour le groupe TSA) ou visuel (respectivement $g = 0,73$ et $0,81$). Selon cette analyse, les sujets avec schizophrénie tendaient en outre à présenter des difficultés plus marquées avec les tâches verbales qu'avec les tâches visuelles (Chung et al., 2014).

L'épreuve des Triangles animés explore plus spécifiquement les capacités d'attribution d'intention (description partie 2, chapitre 1.2.2). Les mouvements de formes géométriques présentées aux participants sont régis par trois modalités : aléatoire, dirigée vers un but ou psychologique (ToM). Le niveau d'intentionnalité mis dans la description de ces mouvements, ainsi que son degré de cohérence avec le script de l'animation sont alors évalués. La comparaison directe de 36 sujets avec schizophrénie, 53 avec syndrome d'Asperger (SA) et 50 contrôles sains sur cette épreuve a révélé des compétences comparables dans les modalités « aléatoire » et « dirigée vers un but ». En revanche, les sujets avec schizophrénie inféraient une moindre intentionnalité que les sujets avec SA dans les séquences mettant en scène des mouvements avec causalité psychologique. Dans cette modalité, le score d'intentionnalité était plus bas dans le groupe SA que dans le groupe contrôle. Un gradient inverse était donc retrouvé pour le score évaluant le caractère approprié. Dans cette même étude, les sujets avec schizophrénie présentaient de moins bonnes performances que les contrôles au *RME test* (Lugnegård et al., 2013). Le score au subtest Vocabulaire de la WAIS était comparable dans les 3 groupes, mais les données concernant le QI ou le niveau d'étude ne sont pas fournies. Des différences concernant le QI pourraient contribuer à expliquer ce résultat contraire à celui d'une méta-analyse portant sur 9 études dans lesquelles les Triangles animés ont été administrés à des sujets avec schizophrénie ou avec autisme. Malgré l'hétérogénéité des résultats de ces 9 études, cette méta-analyse a montré une altération comparable de la capacité à inférer des états mentaux sur les séquences ToM dans les deux groupes cliniques, avec toutefois des réponses moins appropriées chez les sujets avec TSA que chez les sujets avec schizophrénie. Ces derniers tendent par ailleurs à produire des réponses avec davantage d'intentionnalité pour les séquences figurant des mouvements aléatoires (Bliksted et al., 2016).

Connaissances et compétences sociales, intelligence émotionnelle

Le *Social Skills Performance Assessment* (SSPA) est une épreuve originale développée pour explorer les compétences sociales (Patterson et al., 2001). Elle a été administrée dans une étude comparant directement sujets avec autisme ou schizophrénie. La clarté du discours, le respect du tour de parole, le contact oculaire, les mimiques et gestes émotionnels, les affects, l'implication dans l'échange, le contenu verbal, les questions posées, et l'anxiété sociale sont évalués au cours d'une interaction de 3 minutes avec un expérimentateur, sous forme d'un jeu de rôle figurant une rencontre entre voisins. Le score global dans la schizophrénie (n=54) et dans l'autisme (n=54) s'est avéré moins élevé que dans le groupe contrôle, sans différence

entre les deux groupes cliniques. Toutefois, les sujets avec TSA posaient moins de questions et manifestaient plus de mouvements répétitifs que ceux avec schizophrénie. Une corrélation entre le QI et le score global de compétence sociale a été trouvée chez les sujets avec SCZ. Cette corrélation n'a pas été retrouvée dans le groupe TSA (Morrison et al., 2017).

Dans les paradigmes de jugement sociaux, des photos de visages sont présentées aux participants qui doivent alors coter le degré de confiance qu'ils accorderaient ou non. Deux études ont utilisé ce type de tâche, avec des résultats assez proches. La première n'a pas montré de différence entre les 3 groupes (TSA, SCZ, contrôle). Cependant, les sujets avec schizophrénie avec symptômes positifs prédominants jugeaient davantage de visages indignes de confiance que ceux ne présentant pas de symptômes positifs (Pinkham et al., 2008). Dans la seconde étude, les sujets avec schizophrénie, avec autisme, et contrôles sains jugeaient de la même façon les visages indignes de confiance. Les visages indignes de confiance étaient jugés plus positivement par les sujets des deux groupes cliniques sans différence entre eux (Couture et al., 2010).

Enfin, il n'a pas été retrouvé de différence entre sujets avec autisme ou avec schizophrénie en terme d'intelligence émotionnelle, évaluée à travers l'exploration de la perception, de la compréhension, de la facilitation et de la gestion des émotions, dans une épreuve de résolution de problème émotionnel. Ces sujets présentaient de moins bonnes performances que les sujets contrôles, cette différence reposant sur une plus grande difficulté de compréhension des émotions dans les deux groupes cliniques (Eack et al., 2013).

Style d'attribution

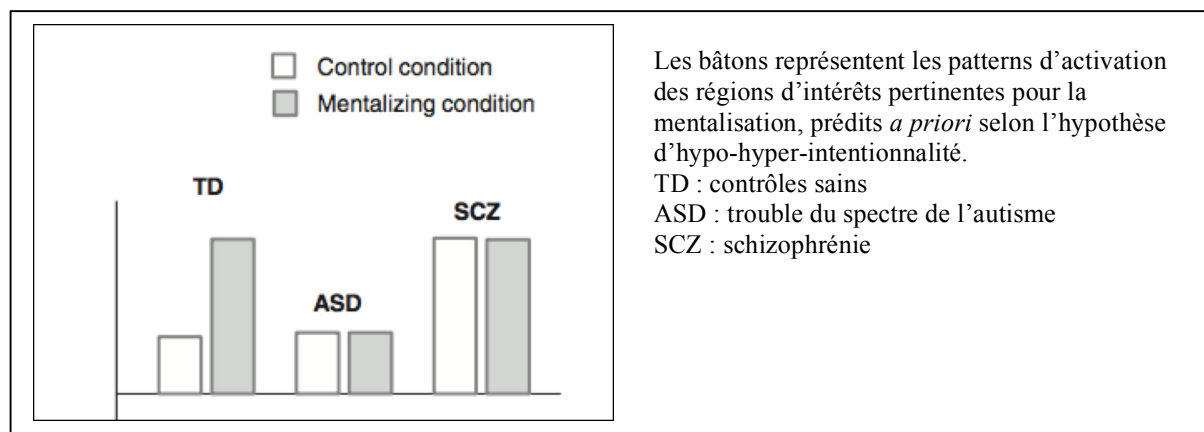
Une seule étude s'est penchée sur le style d'attribution émotionnel, en interrogeant les liens avec les idées persécutives. Une épreuve a été spécifiquement développée pour cette évaluation : 20 vignettes étaient lues aux participants, évoquant des situations négatives ou positives, impliquant ou non une personne. Ils devaient ensuite répondre à la question suivante : « Pourquoi cela s'est-il produit ? ». Les sujets avec schizophrénie, en comparaison avec les groupes TSA et contrôle, ont formulé des attributions plus stables, tendant à être moins globales, et plus volontiers externalisées pour les événements négatifs et plus souvent personnalisées lorsqu'une personne intervenait. En parallèle, la passation d'une échelle de mesure de la dimension persécutive (*Paranoia Scale*, Fenigstein and Venable, 1992) a été proposée. Sans surprise les sujets avec schizophrénie présentaient le score le plus élevé, celui des sujets avec syndrome d'Asperger étant également supérieur à celui des contrôles. Les auteurs ont conclu que l'absence d'atypicité du style d'attribution des sujets avec syndrome

d'Asperger impliquait que les mécanismes sous tendant les idées persécutives repérées chez les sujets SA étaient différents de ceux à l'œuvre dans les idées délirantes de nature psychotiques présents chez les patients SCZ (Craig et al., 2004).

Imagerie fonctionnelle

Deux études comparant directement sujets avec schizophrénie ou autisme ont couplé la passation de tâches de cognition sociale à la réalisation d'une imagerie cérébrale. Une activation de l'amygdale, de l'aire fusiforme, du sillon temporal supérieur et du cortex préfrontal ventro-latéral (CPFVL) a été montrée lors de la passation d'épreuve de jugement de confiance, chez des sujets avec schizophrénie, avec autisme et chez des sujets contrôles. Les groupe TSA et schizophrénie avec symptômes positifs prédominants se distinguaient du groupe contrôle par une réduction de l'activation de l'amygdale droite, de l'aire fusiforme, et du CPFVL gauche. Par ailleurs, ils se distinguaient du groupe schizophrénie sans symptômes positifs par une activation réduite CPFVL gauche (Pinkham et al., 2008). Un autre paradigme a été développé pour tester l'hypothèse d'hypo et hyper-intentionnalité, selon laquelle les deux troubles se positionnent à l'opposé sur une dimension d'attribution d'intention : défaut d'attribution d'intention dans l'autisme, et excès dans la schizophrénie. Vingt bandes-dessinées dont il manque la fin sont présentées, les participants doivent ensuite choisir la vignette (parmi trois) correspondant à la chute de l'histoire. Deux conditions sont testées : « intention privée » (intP), représentant une action régie par les propres intentions du personnage, et « intention communicative » (intC), représentant une intention de communiquer avec un autre personnage. Des mouvements physiques, sans causalité intentionnelle constituaient la condition contrôle (Ciaramidaro et al., 2015)

Figure 6 : Illustration schématique de la signature neurale de l'hypothèse d'hypo-hyper-intentionnalité (d'après Ciaramidaro et al. , 2015)



Un effet du groupe a été montré, les sujets avec TSA faisant plus d'erreur ; en revanche il n'y avait pas d'effet de la condition (intP ou intC). Comparé au groupe contrôle, le contraste condition intentionnelle vs physique était associé à une réduction de l'activation du sillon temporal supérieur postérieur (STSp) gauche et du cortex préfrontal ventro-médian (CPFVM) dans le groupe SCZ, du STSp droit dans le groupe TSA. Dans le groupe SCZ, le traitement de l'information physique était associé à une augmentation relative de l'activation des régions d'intérêt (et corrélé au sous-score PANSS positive), tandis que dans le groupe TSA le traitement de l'information intentionnelle était associé à une diminution relative de l'activation. Ainsi, des patterns d'activation opposés du STSp et du CPFVM se dessinent, avec une augmentation dans la schizophrénie et une diminution dans l'autisme (Ciaramidaro et al., 2015).

Conclusion

La littérature ayant comparé directement sujets avec schizophrénie et avec autisme sur des épreuves de cognition sociale révèle autant de points communs que de différences, suggérant l'altération partagée de certains processus de traitement de l'information sociale associée à des atteintes plus spécifiques selon le trouble. Les résultats de ces travaux sont toutefois contrastés, y compris en utilisant les mêmes tâches, mettant donc en exergue l'influence d'autres facteurs comme le profil symptomatique, le niveau de fonctionnement ou l'âge des participants. Les études d'imagerie fonctionnelle plaident en faveur de dysfonctions de structures et réseaux clés du cerveau social dans les deux troubles, mais selon des patterns d'atteinte parfois opposés constituant des signatures neurales propres à l'autisme ou à la schizophrénie.

Deuxième partie : travail expérimental

1. Plan expérimental

1.1. Hypothèses et objectifs

L'étude des formes précoces de schizophrénie, fréquemment associées aux troubles du spectre de l'autisme (TSA), a suggéré un possible continuum développemental entre ces troubles. Des arguments cliniques et épidémiologiques, et issus des études en génétique moléculaire ou en imagerie cérébrale, sont progressivement venus étayer cette hypothèse. Dans ce cadre, l'étude de la cognition sociale a fait l'objet d'un intérêt particulier, des altérations étant rapportées dans les deux troubles. Les quelques travaux, publiés au début de notre travail, ayant comparé directement sujets avec schizophrénie et sujets avec autisme à l'âge adulte sur des épreuves de cognition sociale donnaient des résultats toutefois contrastés, révélant autant de points communs que de différences. Les relations entre altération de la cognition sociale et charge neuro-développementale ont par ailleurs été peu explorées.

Notre **hypothèse** est que les altérations de la cognition sociale s'inscrivent dans un continuum développemental allant de l'autisme à la schizophrénie : plus la vulnérabilité neuro-développementale est élevée, plus les altérations de la cognition sociale sont importantes. Ainsi, les sujets avec schizophrénie dont les prodromes sont apparus précocement présenteraient un profil cognitif et clinique intermédiaire entre celui de sujets avec autisme et celui de sujets avec schizophrénie à début plus tardif.

Dans ce cadre théorique, l'étude de la cognition sociale et de la trajectoire développementale pourrait alors revêtir un double intérêt clinique et en recherche :

- permettre de mieux distinguer ces deux troubles à l'âge adulte et ainsi proposer des prises en charges thérapeutiques innovantes et plus spécifiques, telles que des stratégies de remédiation de la cognition sociale
- avancer dans la compréhension des processus physiopathologiques en jeu dans la schizophrénie, en définissant un sous-groupe de patient plus homogène, finement phénotypé, permettant ultérieurement l'étude des corrélats en génétique moléculaire et en imagerie cérébrale

Dans les **trois études** de ce travail, nous proposons donc (i) de comparer les compétence en cognition sociale de jeunes adultes avec schizophrénie ou avec TSA et de contrôles sains ; (ii) et d'explorer les relations entre les profils d'altération de la cognition sociale et certains aspects des profils cliniques en lien avec le neurodéveloppement.

Ces travaux s'inscrivent dans le cadre du protocole AUSZ : *continuum autisme – schizophrénie, recherche de marqueurs phénotypiques cliniques, cognitifs, biologiques et en imagerie*. L'objectif principal de ce protocole est d'identifier parmi des variables cliniques, cognitives, biologiques ou en imagerie des marqueurs permettant de différencier contrôles, sujets avec TSA et sujets avec schizophrénie avec ou sans prodromes précoces.

L'investigateur coordonnateur principal de cette étude multicentrique est le Pr Marie-Odile Krebs et le co-investigateur est le Dr Isabelle Amado (Service Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Paris – Centre Psychiatrie et Neurosciences, INSERM UMR894). Le promoteur est le Centre Hospitalier Sainte-Anne. Ce projet bénéficie d'un financement de la Fondation de France (Engt n°15142) et du programme ERA-Net NEURON (ANR-2010-NEUR-002-01).

Le recrutement a débuté en avril 2012. Les sujets avec schizophrénie ou avec TSA ont été recrutés parmi les patients hospitalisés, suivis en ambulatoire ou ayant récemment consulté dans le Service Hospitalo-Universitaire Secteur 75G14 du Centre Hospitalier Sainte Anne. Les sujets témoins sains ont été recrutés parmi le personnel non-médical du CHSA, dans leur entourage amical et surtout par annonce sur le site internet du RISC (Relais d'Information sur les Sciences de la Cognition, CNRS 3332). L'ensemble des évaluations cliniques et cognitives s'est déroulé au Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique du SHU (CHSA, Paris).

L'objectif de notre **quatrième étude** en préparation (présentée en annexe) est de valider chez de jeunes adultes avec schizophrénie et avec TSA un questionnaire de dépistage des troubles du développement, permettant un repérage rétrospectif des signes et symptômes d'autisme, calqué sur l'ADI et utilisable en recherche et en pratique clinique. En effet, l'auto-questionnaire Quotient d'Autisme (AQ), largement utilisé dans la littérature et utilisé dans nos études mesure les traits autistiques actuels, sans prendre en compte les signes autistiques durant la trajectoire précoce.

Les principaux outils d'évaluation utilisés dans ce travail sont présentés ci-après :

- deux épreuves de cognition sociale : le MASC et les Triangles Animés ;
- les signes neurologiques mineurs, marqueurs de vulnérabilité neuro-développementale.

1.2. Epreuves de cognition sociale : le MASC et les Triangles Animés

Pour ce travail de thèse, deux épreuves complémentaires de cognition sociale, validées dans l'autisme et dans la schizophrénie, ont été choisies. La première, le MASC, est une épreuve se rapprochant de conditions écologiques et explorant différentes facettes des capacités de mentalisation et de traitement des signaux sociaux. La seconde, les Triangles Animés, explore plus spécifiquement les capacités d'attribution d'intention à partir d'un matériel non verbal limitant l'intervention de fonctions cognitives complexes.

1.2.1. Le MASC : Movie for the Assessment of Social Cognition

L'équipe d'Isabel Dziobek a introduit en 2006 le MASC test (Movie for the Assessment of Social Cognition) utilisant des scènes spécifiquement conçues dans le but d'étudier la cognition sociale dans l'autisme et la psychose (Dziobek et al., 2006; Montag et al., 2011).

Le MASC (Movie for the Assessment of Social Cognition) est un film de 15 minutes mettant en scène quatre jeunes adultes qui se retrouvent pour une soirée. Lors de sa passation, il est demandé au participant d'attribuer des états mentaux aux personnages.


Deux garçons et deux filles se retrouvent pour cuisiner, dîner et participer à un jeu de société. Les principaux thèmes abordés sont les relations amicales et amoureuses. Chaque personnage présente des traits de personnalité stables et développe une relation particulière avec les autres au cours de la soirée. La réalisation du script s'est attachée à mettre en scène les concepts classiques de fausses croyances de premier et de second ordre, de faux pas, de métaphore et d'ironie au travers du discours mais aussi des mimiques, de la gestuelle, de la prosodie. Les

stimuli distracteurs ont été évités (musique, autres personnages). Le film est divisé en 42 sections. A l'issue de chaque scène, le participant est interrogé sur les états mentaux des personnages : « Que ressent X ? », « Que pense Y ? », « Quelle est l'intention de Z ? ». Ces états mentaux peuvent être épistémiques, affectifs ou volitionnels ; à valence positive, négative ou neutre Les scènes sont plus ou moins complexes. Certaines ont un contenu verbal, qui peut être compris littéralement ou non, et d'autres ont un contenu seulement non verbal.

Le test se présente sous la forme d'un diaporama. Un évaluateur assure la passation et note les réponses du participant. Les premières diapositives présentent l'épreuve, introduisent les 4 personnages, et informent le participant qu'il va lui être demandé de réfléchir à ce que pensent ou ressentent ces personnages. Chaque scène est ensuite visionnée, et immédiatement après une ou deux questions sont posées (45 questions au total). Le participant doit choisir sa réponse parmi les 4 proposées : une réponse est correcte (ToM), une réponse illustre un défaut de mentalisation (défaut de ToM), une autre illustre l'absence d'attribution d'état mental (pas de ToM), et enfin une autre illustre un excès de mentalisation (excès de ToM). Six questions supplémentaires réparties dans l'épreuve portent sur des aspects contextuels et permettent de s'assurer de la qualité de l'attention du participant et de sa compréhension du script. La passation de cette épreuve dure environ 40 minutes.

La variable principale dégagée par le MASC test est le nombre de réponses correctes, qui témoigne des performances globales du sujet en terme d'attribution d'émotions, d'intentions et de pensées. Le score maximal possible est de 45. Les profils d'erreurs peuvent être évalués à travers le nombre d'erreurs de type excès de mentalisation, défaut de mentalisation, ou absence de ToM. Chacune des 45 questions se rapportant à la détermination d'un état mental affectif, volitionnel ou épistémique, la capacité d'inférence du sujet dans chacune de ces modalités peuvent donc être déterminée. Plus globalement, 19 questions concernent l'attribution d'un état mental « affectif » et 23 un état mental « cognitif », permettant donc de définir selon le nombre de bonnes réponses dans chaque catégorie un score de ToM affective et un score de ToM cognitive. Enfin, un score de perception et un score de raisonnement peuvent être calculés, en fonction des réponses correctes aux questions portant sur des scènes contenant un matériel non-verbal ou un matériel verbal.

Figure 7 : Un exemple de question du MASC test (Dziobek et al., 2006)



Contexte : Michaël (en chemise) parle à Anna ; Ben (en pull) semble s'ennuyer. Anna demande alors à Mickaël : « Mais dis moi, es tu déjà allé en Suède » (sujet précédemment abordé entre elle et Ben avant l'arrivée de Mickaël) et se tourne vers Ben.

19. Pourquoi Anna raconte cela ?

a. Pour intégrer Ben à la conversation	> réponse correcte
b. Pour vérifier si Michaël a été en Suède	> réponse « absence de ToM »
c. Pour reparler de la Suède	> réponse « défaut de ToM »
d. Pour pouvoir comparer les deux garçons	> réponse « excès de ToM »

La version originale du MASC est en allemand. L'équipe qui a créé cet outil a également réalisé d'emblée une version en anglais (Dziobek et al., 2006). La version française a été développée avec l'accord d'Isabel Dziobek par l'équipe du CHU Sainte Justine (Montréal), sous la direction de Patricia Garel (Gabrielle Chartier, Linda Booij, Catherine Herba) en partenariat avec l'équipe du Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique du SHU de l'Hôpital Sainte Anne (Paris), sous la direction d'Isabelle Amado et de Marie-Odile Krebs (Charlotte Danset-Alexandre, Zelda Prost, Gilles Martinez). Une première traduction a été faite par l'équipe québécoise, revue par l'équipe française qui a confronté cette version à une traduction à partir de l'épreuve en allemand (Dorothea Ullwer) et qui a réalisé la *back translation*. Le doublage de la vidéo originale a été réalisé par des acteurs québécois sans accent.

Dans l'étude princeps (Dziobek et al., 2006), le MASC discrimine très bien les sujets souffrant d'un syndrome d'Asperger des sujets contrôles de QI comparable (19 patients vs 20 contrôles) et est plus discriminant que les tâches de référence : *Strange Story Task* (Happé, 1994), *Reading the Mind in the Eyes* (Baron-Cohen et al., 2001a), *Basic Emotion Recognition* (Ekman and Friesen, 1971). La consistance interne du MASC test est satisfaisante avec un coefficient alpha de Cronbach de 0,84.

Le MASC test a également été administré chez des sujets souffrant de schizophrénie paranoïde (Montag et al., 2011; 80 patients et 80 contrôles sains). Les sujets avec schizophrénie s'avèrent moins performants que les contrôles, appariés sur l'âge, le genre et l'intelligence verbale, et leur profil de réponse montre que les patients présentent une altération des deux composantes, cognitive et affective de la cognition sociale. Enfin, les scores de symptômes négatifs sont associés à des réponses de type « hypo-mentalisation », tandis que les symptômes positifs sont associés aux réponses de type « hyper-mentalisation ». Une version espagnole du MASC est disponible (Lahera et al., 2014), confirmant les différences entre syndrome d'asperger et contrôles appariés sur l'âge, le sexe et le niveau d'éducation ainsi qu'une bonne fiabilité.

1.2.2. Les Triangles Animés

Les Triangles Animés permettent une évaluation des aspects implicites de la ToM (processus d'attribution causale), en faisant peu appel à la mémoire verbale. Cette épreuve a été mise au point par Abell, Happé et Frith (Abell et al., 2000), en s'inspirant des séquences de Heider et Simmel (1944). Elle a plus récemment été adaptée par Pouillès et al. (Pouilles et al., 2007). Elle consiste en l'attribution d'actions et d'intentions à des formes géométriques en mouvement selon différentes modalités (physique, biologique, psychologique). Ce test a été appliqué aussi bien en population générale que dans l'autisme et la schizophrénie à travers une dizaine d'études.

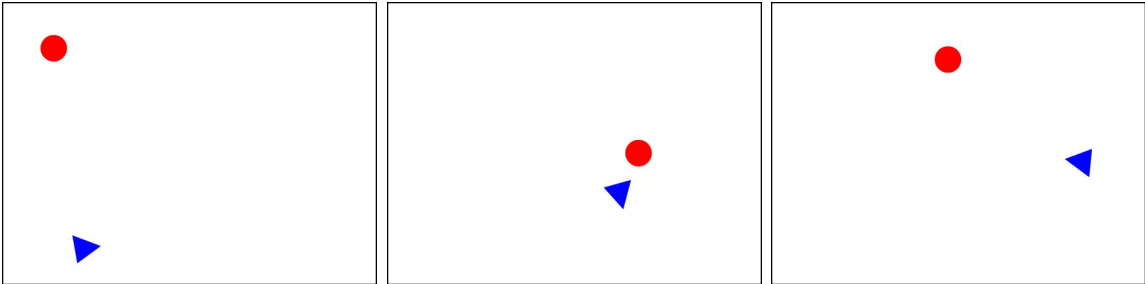
Douze séquences animées silencieuses d'environ dix secondes sont présentées au sujet sur un ordinateur. Chacune met en scène deux figures géométriques simples (triangles, ronds, carrés) se déplaçant dans un environnement réduit au minimum (mur, porte, enclos). Elles ont été conçues de façon à minimiser l'intervention de fonctions cognitives complexes, éliminer les critères inhérents à l'objet du jugement d'attribution et limiter l'effet d'analyse du contexte.

Trois types de modalités causales peuvent intervenir :

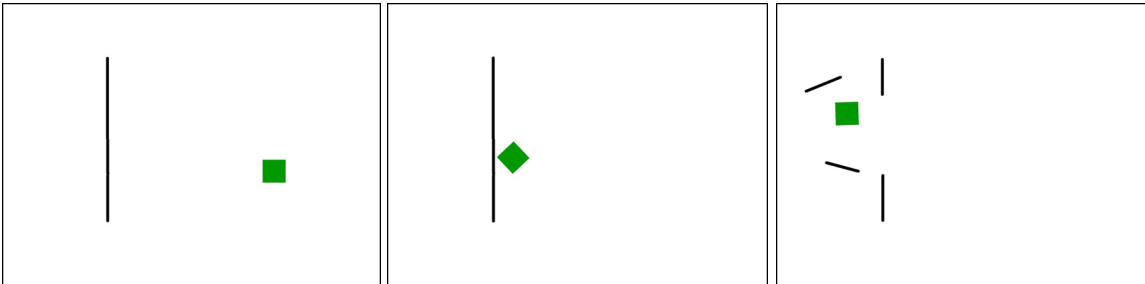
- (1) physique / aléatoire : mouvements d'objet n'impliquant ni but, ni état mental
- (2) biologique / action dirigée vers un but : mouvements d'êtres vivants impliquant un but mais pas d'état mental
- (3) psychologique / ToM : mouvements d'êtres vivants impliquant un but et un état mental

Figure 8 : Exemples de scènes tirées de l'épreuve des Triangles Animés

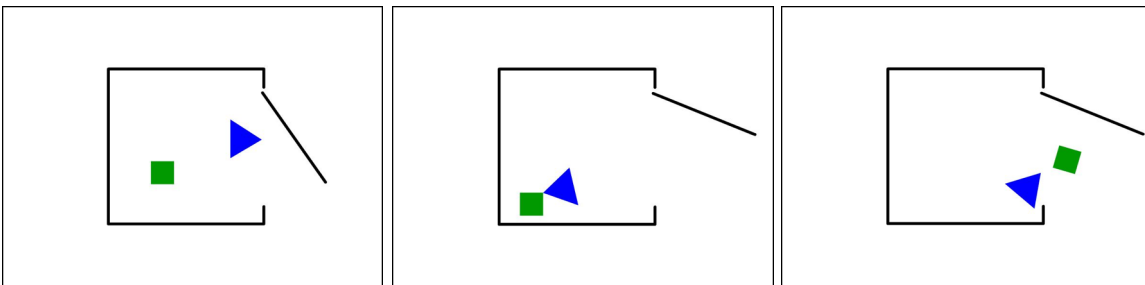
Exemple 1 : modalité aléatoire (séquence 2)
Interaction newtonienne : deux figures, un rond et un triangle, rebondissent contre les parois et s'entrechoquent ; leur vitesse décroît jusqu'à ce qu'elles s'immobilisent



Exemple 2 : modalité action dirigée vers un but (séquence 5)
Action simple : un carré prend de l'élan à plusieurs reprises et casse un mur



Exemple 3 : modalité ToM (séquence 10)
Contrainte : un triangle veut faire sortir un carré d'une pièce, mais celui-ci ne veut pas ; le triangle essaie d'entraîner le carré à deux reprises, et fini par le pousser à l'extérieur



Chaque modalité est illustrée par 4 séquences. Les séquences sont diffusées dans un ordre aléatoire mais identique pour tous les sujets. Avant l'épreuve, les participants sont informés qu'ils vont visionner des séquences pouvant représenter des objets ou des êtres vivants et qu'ils devront ensuite les décrire. Les réponses verbales sont enregistrées pour être ensuite cotées, idéalement en double cotation et en aveugle.

Pour chaque séquence, quatre notes sont attribuées :

(1) note « intentionnalité », selon le degré d'intentionnalité attribué pour expliquer les mouvements des figures (d'une action non délibérée jusqu'à une action délibérée dans le but d'influer sur l'état mental de l'autre)

(2) note « caractère approprié », selon le degré de compréhension de l'événement (d'une absence de réponse, jusqu'à une réponse claire renvoyant au bon type d'interaction)

(3) note « certitude », selon le degré de certitude, basé sur l'intonation (hésitations, silences)

(4) note « longueur », selon la longueur de la réponse (de 0 à plus de 4 propositions)

Un score total est alors calculé pour chaque modalité, en additionnant les notes des quatre séquences correspondantes (Annexe 5).

L'épreuve des triangles animés a été employée dans une dizaine d'études comparant sujets avec schizophrénie et contrôles sains, et dans autant d'études comparant sujets avec autisme et contrôles sains (pour revue, Bliksted et al., 2016). A notre connaissance, une seule étude a comparé directement sujets avec autisme et sujets avec schizophrénie à l'aide de cette épreuve (Lugnegård et al., 2013) (cf chapitre 5.4).

1.3. Marqueur neuro-développemental : les Signes Neurologiques Mineurs

Les signes neurologiques dits « mineurs » (SMN) sont des anomalies de coordination ou d'intégration sensori-motrices subtiles. Leur prévalence est élevée, aussi bien chez les sujets avec schizophrénie (Bombin et al., 2005; Buchanan and Heinrichs, 1989) que chez leurs apparentés (Ismail et al., 1998). Les SNM sont aussi plus élevés chez les apparentés appartenant à des familles où la charge génétique est élevée que chez ceux issus de familles où les cas de schizophrénie sont sporadiques (Griffiths et al., 1998). Ils sont associés au poids génétique au sein des familles (Gourion et al., 2004, 2003). De même, ils sont plus marqués dans les formes précoces de trouble schizophrénique (Biswas et al., 2007). Leur présence a été démontrée dès les phases prémorbides de la maladie (Walker et al., 1999) et chez les sujets naïfs de traitement neuroleptique (Krebs and Mouchet, 2007; Krebs, 2010; Krebs et al., 2000). Pour certains auteurs, il seraient globalement stables au cours du temps (Chan and Gottesman, 2008) (Chan et Gottesan, 2008), malgré des exacerbation lors des phases aiguës de la maladie (Bachmann et al., 2014). Pour d'autres, les SNM tendent à diminuer après le premier épisode,

cet effet étant plus prononcé chez les sujets dont l'évolution est favorable (Bachmann et al., 2005). Par ailleurs, la prévalence et l'importance des SNM est particulièrement élevée dans les troubles neuro-développementaux débutant précocement, tel que les TSA (Hallett et al., 1993; Jansiewicz et al., 2006). L'ensemble de ces arguments concourent à envisager les SNM comme un marqueur trait de nature endophénotypique, lié à la vulnérabilité génétique et reflétant la « charge » neuro-développementale (Biswas et al., 2007; Bombin et al., 2005; Peralta et al., 2011).

Plusieurs examens standardisés et échelles de cotation ont été développés pour mesurer les SMN. La plus utilisée est la *Neurological Evaluation Scale* (NES, Buchanan and Heinrichs, 1989). Sa validité a toutefois été discutée (Mohr et al., 1996; Sanders and Keshavan, 1998). Le *Cambridge neurological inventory* (Chen et al., 1995) a l'inconvénient d'une passation longue et peu accessible aux non-neurologues. Krebs et coll. ont donc proposé en 2000 un examen standardisé incluant une l'échelle de cotation des SNM, utilisable en population psychiatrique (Krebs et al., 2000). Cette échelle comprend 23 items explorant la démarche et l'équilibre, la précision de la coordination par des tâches pratiques, la stéréognosie et la graphesthésie, la latéralisation. Pour chaque item, une cotation de 0 à 3 est proposée, selon une définition explicite et les ancrages correspondants. Une évaluation des signes extra-pyramidaux, de l'akathisie et des dyskinésies est aussi incluse dans cet examen, respectivement par des items de l'échelle de Simpson-Angus (Simpson and Angus, 1970), de l'échelle d'akathisie de Barnes (Barnes, 1989) et de l'AIMS (Abnormal Involuntary Movement Scale, Guy, 1976).

La validation de cette échelle a été réalisée chez 95 sujets avec schizophrénie (SCZ), 18 avec troubles de l'humeur récurrent et 48 contrôles. Les scores étaient significativement plus élevés dans le groupe SCZ ($14,6 \pm 8$) que dans le groupe « trouble de l'humeur » ($12,0 \pm 7$) et contrôle ($5,0 \pm 2$). La consistance interne (alpha de Cronbach = 0,85) et la fidélité inter-juge étaient bonnes. L'analyse factorielle a révélé cinq dimensions : coordination motrice, intégration motrice, intégration sensorielle, mouvements involontaires et qualité de la latéralisation (Krebs et al., 2000). Un score total et un score pour chacune de ces dimensions peuvent être calculés. En outre, un score seuil d'atteinte neurologique a été déterminé (au-delà de 10) : 95% des sujets du groupe contrôle sain présentaient un score inférieur à ce seuil (Krebs et al., 2000). Une approche bayésienne a permis de confirmer ce seuil (Ouali et al., 2006).

2. Etude 1

Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence form the Movie for the Assessment of Social Cognition

G. Martinez, C. Alexandre, C. Mam-Lam-Fook, N. Bendjemaa, R. Gaillard, P. Garel, I. Dziobek, I. Amado, M-O. Krebs

Schizophrenia Research, 2017 Jul ; 185 :161-166

2.1. Article 1

Les quelques études ayant comparé directement sujets avec schizophrénie ou avec TSA sur des épreuves de cognition sociale ont mis en évidence autant de points communs que de différences. Par ailleurs, depuis l'hypothèse de Frith, les liens entre symptomatologie psychotique et profil d'altération de la cognition sociale restent débattus. Pour rappel, selon le modèle de Londres, les sujets avec schizophrénie dont la maladie a débuté précocement présenteraient préférentiellement des symptômes négatifs et tendraient à hypo-mentaliser, tandis que ceux dont la maladie a débuté plus classiquement à l'âge adulte présenteraient plutôt un profil paranoïde et tendraient à hyper-mentaliser.

Le MASC (Movie for the Assessment of Social Cognition), épreuve d'évaluation mixte et écologique de la cognition sociale, présente le double avantage d'avoir été validé chez des sujets avec schizophrénie ou avec TSA et de permettre de caractériser le profil d'altération de la cognitions sociale en distinguant les erreurs de type hyper- ou hypo-mentalisation.

Dans cet article, nos objectifs sont donc : (i) de comparer au moyen du MASC les performances en cognition sociale de jeunes adultes avec schizophrénie ou avec TSA et contrôles sains, appariés sur l'âge, le genre et le niveau d'étude ; (ii) de valider la version française du MASC et de montrer son pouvoir discriminant ; et (iii) d'explorer les corrélations entre les profils d'altération de la cognition sociale et les traits autistiques, la symptomatologie psychotique (positive, négative, désorganisation) et – en lien avec l'hypothèse de Frith – l'âge de début de la maladie schizophrénique (âge d'apparition des prodromes et âge du premier épisode).

Soixante-quinze sujets ont participé à cette étude : 36 sujets avec schizophrénie (âge moyen : $23,4 \pm 3,5$ ans), 19 avec syndrome d'Asperger ou HFA ($22,7 \pm 4.1$ ans) et 20 témoins sains ($23,4 \pm 3,6$ ans).

Le MASC a été administré à tous les participants. L'efficacité intellectuelle a été mesurée à l'aide de la WAIS III (Echelle de Weschler). La symptomatologie générale a été évaluée avec la BPRS (*Brief Psychiatric Rating Scale*), la désorganisation avec l'échelle TLC (*Thought, Language and Communication scale*) et les traits autistiques avec l'auto-questionnaire AQ (*Autism Quotient*). La symptomatologie des sujets avec schizophrénie a été caractérisée au moyen de la PANSS (*Positive and Negative Symptoms Scale*) ; les âges de début des troubles (prodromes et premier épisode psychotique) ont été déterminés en utilisant la SOS (*Symptom Onset of Schizophrenia*) et la DIGS (*Diagnostic Interview for Genetic Studies*).



Contents lists available at ScienceDirect

Schizophrenia Research

journal homepage: www.elsevier.com/locate/schres

Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC)



Gilles Martinez^{a,b,c,d}, Charlotte Alexandre^{a,b,c,d}, Célia Mam-Lam-Fook^{a,b,c,d}, Narjes Bendjemaa^{a,b,c,d}, Raphaël Gaillard^{a,b,c,d}, Patricia Garel^e, Isabel Dziobek^f, Isabelle Amado^{a,b,c,d}, Marie-Odile Krebs^{a,b,c,d,*}

^a INSERM, Laboratoire Physiopathologie des maladies Psychiatriques, Centre de psychiatrie et neurosciences, U894 Paris, France

^b Université Paris-Descartes, Sorbonne Paris-Cité, Faculté de Médecine Paris-Descartes, Paris, France

^c Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France

^d Institut de psychiatrie (GDR 3557), France

^e Université de Montréal, CHU Ste-Justine, Montréal, Canada

^f Berlin School of Mind and Brain and Institute of Psychology, Humboldt-Universität zu Berlin, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 16 October 2016

Received in revised form 5 January 2017

Accepted 6 January 2017

Available online 11 January 2017

Keywords:

Psychosis

Pervasive developmental disorder

Autism spectrum disorder

Asperger

Psychopathology

Young adult

ABSTRACT

Schizophrenic (SCZ) and autism (ASD) spectrum disorders share several features including social cognition impairments. In SCZ, the link between symptomatic dimensions and social cognition deficits remains unclear. The Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC) test, available in several languages including English, investigates mental state attribution capabilities in complex interpersonal situations. After its translation into French, we used MASC to directly compare social cognition in 36 young participants with SCZ to 19 with ASD and 20 healthy controls (HC) matched for gender, age (18–25 y.o.) and level of education. The MASC discriminated each group from the others, patients with SCZ exhibiting difficulties compared to ASD (MASC total score 28.1 (4) and 24.2 (6.6), respectively; $p < .001$). In the whole sample, MASC scores were inversely correlated with autistic traits, evaluated by autism quotient, and with disorganization symptoms. Finally, in SCZ, over-mentalizing difficulties were correlated with age at disease onset. Our results demonstrate the validity of the French version of the MASC and bring direct evidence supporting the hypothesis of a phenotypic continuum between autism and schizophrenia.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

It is now recognized that schizophrenia (SCZ) and autism spectrum disorder (ASD) are both neurodevelopmental disorders that share social, behavioural, clinical, imaging and genetic features. Alteration in social cognition, a core feature in ASD (Baron-Cohen et al., 1985), has more recently been recognized in SCZ (Brüne, 2005; Harrington et al., 2005).

The concept of social cognition covers “the mental operations that underline social interactions, including perceiving, interpreting, and generating responses to the intentions, dispositions, and behaviours of others” (Green et al., 2008). The concepts have evolved, assuming now social cognition as a multidimensional construct (Pinkham, 2014), encompassing ‘Theory of Mind’ (ToM, ability for individuals to attribute mental states to others), social perception and knowledge, attribution bias (i.e., positive or negative inference of events) as well as emotional processing. These dimensions are altered both in ASD and SCZ, but only a few studies compared these two disorders in adulthood,

leading to a rather inconsistent picture, with in some reports similar alterations (Eack et al., 2013; Couture et al., 2010; Craig et al., 2004), lower performances in SCZ (Lugnegård et al., 2013) or in ASD (Ozguven et al., 2010; Bölte and Poustka, 2003). A meta-analysis concluded that adult patients with SCZ or with ASD both show deficits in mentalizing compared to controls (Chung et al., 2014), suggesting common neural alterations such as reduced frontolimbic and superior temporal sulcus activation (Sugranyes et al., 2011).

The most widely used social cognition tests are basic emotion recognition (Ekman and Friesen, 1971; Baron-Cohen et al., 2001a) while more integrative tests have been proposed (e.g. Golan et al., 2006 & 2007). In 2006, Dziobek and collaborators introduced the ‘Movie for the Assessment of Social Cognition’ (MASC) test that assesses subtle mindreading abilities (Dziobek et al., 2006). After the original versions in German and English (Dziobek et al., 2006), this task is available in several languages (Fretland et al., 2015; Lahera et al., 2014). The MASC test consistently showed altered ToM in subjects with Asperger syndrome (Dziobek et al., 2006) and SCZ (Montag et al., 2011), as compared to healthy controls.

Frith originally introduced the concept of hyper- and hypomentalization in SCZ and suggested that subjects with early-

* Corresponding author at: Service Hospitalo-Universitaire, Centre Hospitalier Sainte-Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France.

E-mail address: marie-odile.krebs@inserm.fr (M.-O. Krebs).

onset SCZ, with prominent negative symptoms, have not acquired a functional concept of epistemic and volitional mental states (hypomentalization). By contrast, paranoid patients tend to hypermentalize and to attribute excessive and incorrect intentions (Frith, 2004). Interestingly, the MASC test allows to distinguish 'overmentalizing' (i.e. overly complex mental-state reasoning) and 'undermentalizing' (i.e. overly simplistic mental state inferences) errors. In SCZ, 'overmentalizing' errors have been reported associated with positive symptoms (Montag et al., 2011; Fretland et al., 2015) and 'undermentalizing' answers with negative symptoms (Montag et al., 2011) or with disorganization symptoms (Fretland et al., 2015).

Our study intended (i) to compare young persons with SCZ, to those with ASD and controls matched for age, sex and level of education on social cognition abilities using the MASC test, (ii) to validate the French version of MASC and to verify its discriminative value and (iii) to examine correlations between social cognition profile and autistic and schizophrenic psychopathology and, in line with Frith's model, age at onset in patients with SCZ.

2. Material and methods

2.1. Participants

Seventy-five individuals were recruited in the Service Hospitalo-Universitaire in Sainte-Anne Hospital (Paris, France), including (i) 36 SCZ DSM-IV-TR (2000), (ii) 19 ASD diagnosed using the Autism Diagnostic Interview – Revised (Lord et al., 1994), (iii) 20 controls (HC), matched for age, gender and level of education and recruited by advertisement. The Diagnosis Interview for Genetic Studies 3.0 (DIGS) (Nurnberger et al., 1994) was used to ascertain the diagnosis of SCZ and to exclude any comorbidity in ASD or Axis 1 disorder in HC. This study was part of the 'AUSZ' (From Autism to Schizophrenia) project, promoted by Centre Hospitalier Sainte-Anne, and was conducted from April 2012 to September 2015. The ethics committee CPP approved all study procedures, and all participants gave their written informed consent.

The subjects (18–30 years old) were all French native speakers. The main exclusion criteria were: IQ < 70 (assessed using the WAIS III (Wechsler, 2000 3rd edition), neurological or any severe medical condition, recent substance abuse or history of substance dependence >5 years, schizo-affective disorder, current mood disorder, suicidal risk, use of benzodiazepines, antipsychotic dosage >400 mg chlorpromazine equivalent, antidepressant medication initiated during the last three weeks and, for ASD, additional diagnosis of SCZ. Additional exclusion criteria for HC were history of Axis 1 disorder, family history of psychosis or developmental disorders (up to the second-degree) and any psychotropic medication.

All participants were evaluated with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-24) (Ventura et al., 1993), with the Thought Language and Communication Scale (TLC) (Andreasen, 1986) for disorganization symptoms and completed the self-administered questionnaire Autism Quotient (AQ) (Baron-Cohen et al., 2001b). Patients with SCZ were evaluated with the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS) (Kay et al., 1987).

2.2. Evaluation of social cognition: MASC

2.2.1. Translation of the MASC test

The original MASC script was translated in partnership with the team of Dr. Patricia Garel (CHU Sainte Justine, Montreal, Quebec), and was then back-translated to ensure consistency with the original text. Finally, four French-speaking actors dubbed the video.

2.2.2. Description of the Task

The MASC is a 15-min film depicting four characters, who discuss and play a board game. During the video, the subject is asked about

the mental states of the characters (epistemic, emotional, volitional, 45 questions) and to selected the answer at the very moment the film is stopped among four options: (i) correct answer (ToM), (ii) 'undermentalizing' answer (iii) lack of mental state attribution answer (no ToM), (iiii) 'over-mentalizing' answer. Four scores are calculated: (i) a sum of correct answers (MASCtom, maximum 45) and three scores for errors: 'over-mentalizing' (MASCexc), 'under-mentalizing' (MASCless) or 'lack of Theory of Mind' (MASCno). Six additional control questions assess the subject's abilities in non-social inference ('control score'). Administration takes 30 to 45 min.

2.3. Statistical analysis

Statistical analyses were performed with IBM SPSS 20.0 software. All variables were tested for normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. We investigated between-group differences for socio-demographic data, cognitive assessments and data for the MASC using ANOVA and Tukey test for post-hoc analysis, and univariate variance analysis to include education level as covariate. Sensitivity and specificity of the MASC were evaluated using the receiver operating characteristic curve (ROC). The internal consistency was assessed by calculating the Cronbach's alpha. Pearson correlations were used to assess the association between variables. Considering the exploratory nature of the latter analysis, Bonferroni corrections for multiple comparisons have not been applied.

3. Results

3.1. Sociodemographic and clinical characteristics

Descriptive characteristics are presented in Table 1. SCZ, ASD and HC were similar in terms of sociodemographic characteristics, with no significant differences for age (ANOVA; $p = 0.77$) and gender ratio ($p = 0.87$). On average, all participants reached higher education; level of education was slightly higher in HC compared to ASD ($p = 0.002$) and SCZ ($p = 0.008$), with no significant differences between ASD and SCZ. WAIS III scores were similar in the three groups: Verbal IQ, VIQ ($p = 0.21$), performance IQ, PIQ ($p = 0.10$), full scale IQ, FSIQ ($p = 0.08$).

Mean age at onset of prodromes in SCZ was 14.9 ± 4.7 , and age at first psychotic episode was 18.5 ± 3.9 years.

Psychopathological characteristics are presented in Table 2. AQ was significantly different between groups. Controls had lower TLC scores than both patient groups. There were no differences between PANSS disorganization and TLC scores between ASD and SCZ. The results are similar after analysis with education level included as covariate.

3.2. Psychometric properties of the MASC

An area under curve (AUC) of 0.50 indicates a random performance; an AUC of 0.1 indicates a perfect predictive ability. The area under the ROC curves for MASCtom score were 0.936 (HC vs. ASD) and 0.849 (HC vs. SCZ) reflecting respectively an excellent and a good discriminative value between these groups. The value is lower between SCZ and ASD with AUC of 0.676 (Hosmer and Lemeshow, 2000). Cronbach's alpha was 0.869 for the total scale, with a range in internal consistency, as measured by alpha if item is deleted, from 0.862 to 0.873.

3.3. MASC scores

Performances in the MASC are given in Table 3. There were no differences between groups for the control questions. Correct answers for the attribution of mental status (MASCtom) were different between the three groups with fewer correct answers in ASD (24.2 ± 6.6) compared with SCZ (28.1 ± 4 ; $p = 0.01$) and in ASD and SCZ compared with HC (33.1 ± 2.9 ; $p < 10^{-4}$, $p = 0.001$, respectively). Compared to HC, there were also significantly more MASCexc errors in ASD ($p < 0.001$)

Table 1
Sociodemographic characteristics, current medication and WAIS III results.

	ASD N = 19	SCZ N = 36	HC N = 20	Overall ^a (± chi ²)	ASD vs SCZ ^b	ASD vs HC ^b	SCZ vs HC ^b
Age	22.7 (4.1)	23.4 (3.5)	23.4 (3.6)	<i>p</i> = 0.77			
Gender	15 m/4f	30 m/6f	17 m/3f	<i>p</i> = 0.87 ²			
Education	12.0 (2.5)	12.6 (2.5)	14.6 (1.9) [*]	<i>p</i> = 0.002	NS	<i>p</i> = 0.002	<i>p</i> = 0.008
Medication ^c	–	282.2 (173.8)	–				
VIQ	109.4 (17.3)	103.5 (14)	110.1 (12.9)	<i>p</i> = 0.21			
PIQ	104.9 (22.8)	97.4 (13.3)	106.3 (11.1)	<i>p</i> = 0.10			
FSIQ	108.6 (16.9)	101.2 (13.5)	108.9 (11)	<i>p</i> = 0.08			

Mean score (SD) of the sociodemographic characteristics and various scores of WAIS III are indicated.

VIQ: verbal intellectual quotient, PIQ: performance IQ, FSIQ: full scale IQ.

^a Overall analysis: ANOVA.

^b Post-hoc analysis: Tukey test, NS: non-significant.

^c Current medication in CPZ equivalent, mg (all patients receive atypical antipsychotic).

and SCZ (*p* = 0.019) and more MASCless and MASCno errors in ASD only (*p* = 0.024 and 0.023, respectively). The results were similar when education level was included as covariate (ANOVA *p* values < 10–4, 0.003, 0.032, 0.044, 0.506 for MASCtom, MASCexc, MASCless, MASCno, respectively).

3.4. Correlations

In the whole sample, AQ was negatively correlated with MASCtom score (correct answers, *r* = –0.268, *p* = 0.03) and positively correlated with MASCno score (*r* = 0.278, *p* = 0.024). TLC disorganization score was also negatively correlated with MASCtom (*r* = –0.420, *p* < 0.001), and positively correlated with error scores: MASCexc (*r* = 0.363, *p* < 0.001), and MASCless (*r* = 0.259, *p* = 0.026).

In the SCZ group, separately, there was a negative correlation between MASCtom score and PANSS disorganization score (*r* = –0.343, *p* = 0.041) and not with other PANSS scores or with TLC. There was also a negative correlation between the overmentalizing score (MASCexc) and age at onset of prodromal symptoms of schizophrenic illness (*r* = –0.431, *p* = 0.014) or age of first psychotic episode (*r* = –0.554, *p* = 0.001).

In the ASD group, no significant correlations were found between MASC scores and TLC or PANSS disorganization scores.

4. Discussion

This study validates the French version of the MASC test and explores social cognition in subjects with schizophrenia compared to autism spectrum disorder and controls. The MASC test accurately discriminated HC, SCZ or ASD, the latter being less successful at this test. Furthermore, in the whole group, autistics traits and

disorganization correlated with social cognition difficulties. Finally, in SCZ, overmentalizing difficulties in MASC correlated with age at onset of the disorder.

4.1. Validation of French version of the MASC

MASC scores were comparable to those of the two German, the Spanish and the Norwegian studies (see Table 4). Although the first German study used the open answer format of the test, MASC scores are comparable for the ASD group and controls. Yet, for SCZ, the numbers of correct answers (MASCtom) were slightly lower in the original study than in the Norwegian one (Fretland et al., 2015) and in the current sample, possibly due to differences in the type of SCZ (paranoid form only) and older age (Montag et al., 2011). The area under the curve (AUC) of the ROC curves attested a good discriminative property of the MASC to predict a diagnostic group compared to controls. In addition, Cronbach's alpha (0.869) revealed good internal consistency.

4.2. Comparison of MASC's score in ASD and SCZ

The present study is the first that directly compares ASD and SCZ with the MASC. We found that MASC discriminated ASD and SCZ, MASC sum score being lower in ASD (see Table 3). Almost a half of the previous social cognition studies that directly compared adult subjects with ASD and SCZ found similar impairments in the two groups. The remaining studies, showed lower abilities in ASD compared to SCZ ones, regardless of the applied ToM test (Ozguven et al., 2010; Sachse et al., 2014) except one study that reported that subjects with Asperger syndrome performed better in an Animation Task than subjects with SCZ (Lugnegård et al., 2013).

Table 2
Psychopathological characteristics.

	ASD	SCZ	HC	Overall ^a	ASD vs SCZ ^b	ASD vs HC ^b	SCZ vs HC ^b
BPRS	45.2 (10.2)	44.6 (10.9)	24.7 (1.1)	F = 34.8; <i>p</i> < 10 ^{–4}	NS	<i>p</i> < 10 ^{–4}	<i>p</i> < 10 ^{–4}
PANSS pos.		14.4 (4.3)					
PANSS neg.		18.4 (6.2)					
PANSS disorg.	7.44 (3.8)	7.9 (2.7)		* <i>p</i> = 0.59			
PANSS gen.		32.9 (7.9)					
TLC	7.00 (5.2)	8.1 (5.3)	0.50 (0.7)	F = 18.9; <i>p</i> < 10 ^{–4}	NS	<i>p</i> < 10 ^{–4}	<i>p</i> < 10 ^{–4}
AQ	30.2 (8.3)	20.9 (7.5)	14.1 (10.1)	F = 15.4; <i>p</i> < 0.001	<i>p</i> = 0.002	<i>p</i> < 10 ^{–4}	<i>p</i> = 0.02

Mean (SD) of the scores of psychopathological scales and self-reported questionnaires are indicated.

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale / pos: positive subscale / neg: negative subscale / disorg: disorganization factor, / gen: general symptoms subscale, SANS: Scale for the Assessment of Negative Symptoms, TLC: Thought and Language Scale, AQ: Autism quotient.

^a Overall analysis: ANOVA.

^b Post-hoc analysis: Tukey test, NS: non-significant.

* t-test.

Table 3
Performances of ASD, SCZ and HC groups on the MASC-FR: scores for true and false responses.

	ASD	SCZ	HC	Overall ^a	ASD vs SCZ ^b	ASD vs HC ^b	SCZ vs HC ^b
MASCtom	24.2 (6.6)	28.1 (4)	33.1 (2.9)	F = 18.7; p < 0.001	p = 0.01	p < 10 ⁻⁴	p = 0.001
MASCexc	8.2 (3.6)	6.6 (2.7)	4.4 (2.2)	F = 9.3; p < 0.001	NS	p < 10 ⁻⁴	p = 0.019
MASCless	9.3 (4.4)	7.7 (3.7)	6.2 (2.2)	F = 3.6; p = 0.03	NS	p = 0.024	NS
MASCno	3.2 (2.7)	2.7 (2.3)	1.3 (1.3)	F = 3.9; p = 0.02	NS	p = 0.023	NS
MASCcont	4.0 (1.1)	4.3 (1.2)	4.5 (1.0)	F = 1.1; p = 0.33			

Mean (SD) of the various scores of MASC test are indicated.

MASCtom: number of correct answers, MASCexc: N of exceeding ToM errors / less: N of less ToM errors / MASCno: N of no ToM errors / MASCcont N of correct answers for control questions.

^a Overall analysis: ANOVA.

^b Post-hoc analysis: Tukey test, NS: non-significant.

The profiles of errors were comparable in the three groups (ASD, SCZ, HC): 'under-mentalizing' errors predominated over 'over-mentalizing errors', and 'lack of ToM errors' were less frequent, in accordance with all previous reports (Fretland et al., 2015; Montag et al., 2011), but one where exceeding ToM errors predominated in ASD and HC group (Lahera et al., 2014).

4.3. MASC and Autistic traits

Concordant with the literature (Lugnegård et al., 2015; Naito et al., 2010; Wouters and Spek, 2011), we found higher scores of AQ in ASD compared to SCZ, and in both ASD and SCZ compared to controls. The AQ is a screening tool for ASD that is widely used for investigating autistic traits in clinical and general populations. It has been suggested to tap the 'broader autism phenotype,' possibly related to genetic liability to ASD (Wheelwright et al., 2010). We found an inverse correlation between self-reported autistic traits using AQ and social cognition abilities (MASCtom score), supporting a possible continuum of this dimension in ASD and SCZ.

4.4. MASC and positive and negative dimensions in schizophrenia

In patients with SCZ, we found no significant correlations between MASC scores and symptomatology assessed with the PANSS. This is in contrast with previous reports. In patients with prominent paranoid symptoms, correlations were reported between the positive symptoms and 'exceeding ToM' errors, and between negative symptoms and lack of ToM ($r = 0.38$ and 0.33 respectively, $p < 0.05$) (Montag et al., 2011), whereas in young patients with SCZ and schizoaffective disorder, (Fretland et al., 2015) reported a weak correlation between the positive symptoms and MASC overmentalizing errors ($r = 0.28$, $p = 0.04$), but no correlation with negative symptoms. The association of ToM deficits

with negative symptoms could be accounted for by illness chronicity (Pousa et al., 2008). Here, the participants were young and stabilized, with narrow distribution of PANSS scores, features which could explain the differences between our observations and previous studies.

4.5. MASC and disorganization

In patients with SCZ, we found an inverse correlation between MASC total score and PANSS disorganization factor, but not with the TLC scale, the latter more specifically coding for language distortion. The relationship between ToM deficits and disorganization (using BPRS or PANSS) is overall well-recognized in SCZ (Sprong et al., 2007; Ventura et al., 2013). Interestingly, we also found an association with disorganization in the whole sample: the higher the TLC score, the worse the performance in the MASC test. Disorganization scores using TLC or PANSS were comparable between ASD and SCZ groups, although these scores could cover qualitative differences (e.g. more poverty of speech but less illogical speech in ASD, Dykens et al., 1991).

4.6. MASC and age at onset of schizophrenia

We found an inverse correlation between age at onset of SCZ and the number of exceeding ToM errors. Previous studies already suggested that age at onset is a predictor for social cognition impairments, but without specifying the type of alteration. Using the Hinting Task, ToM abilities were compromised in early-onset but not in late-onset patients with SCZ (Smeets-Janssen et al., 2013). Using the MATRICS Consensus Cognitive Battery in a large group of patients with SCZ, later age at onset was associated with better social cognition, suggesting that the onset of psychosis might disrupt the development of social competence when occurring during adolescence (Linke et al., 2015). In the present study, although global ToM scores were not influenced by age at

Table 4
Comparison of performances in MASC test in previous studies.

		Dziobek et al., 2006 ^a	Montag et al., 2011	Lahera et al., 2014 (Spain)	Fretland et al., 2015 (Norway)	Present study (France)
ASD	Age	41.6 (10.4)		21.0 (6.6)		22.7 (4.1)
	MASCtom	24.4 (5.9)		25.5 (7.3)		24.2 (6.6)
	MASCexc			8.8 (3.5)		8.2 (3.6)
	MASCless			7.5 (4.4)		9.3 (4.4)
	MASCno			4.1 (3.5)		3.2 (2.7)
SCZ	age		39.1 (10.7)		28.8	23.4 (3.5)
	MASCtom		25.0 (7.9)		29.1 (7.3)	28.1 (4)
	MASCexc		6.1 (3.7)		5.1 (3.3)	6.6 (2.7)
	MASCless		9.1 (5.1)		6.8 (3.9)	7.7 (3.7)
	MASCno		4.9 (3.5)		4.0 (2.6)	2.7 (2.3)
HC	age	39.9 (12.6)	38.4 (12.3)	22.7 (4.7)		23.4 (3.6)
	MASCtom	34.8 (2.7)	34.1 (3.7)	33.6 (4.3)		33.1 (2.9)
	MASCexc		4.6 (2.2)	6.3 (3.1)		4.4 (2.2)
	MASCless		4.5 (2.5)	3.4 (1.8)		6.2 (2.2)
	MASCno		1.8 (1.4)	1.7 (1.5)		1.3 (1.3)

Mean (SD) of the various scores of MASC test and age are indicated.

^a This study uses the open answer format of the MASC test.

onset, early onset of psychosis and prodromal symptoms were associated with overmentalization. This result seems to contradict Frith's hypothesis and invite to further explore epistemic, volitional and emotional mental states attribution depending on age of onset of illness.

This study has some limitations. The sample size is not large and insufficient statistical power could account for some of the negative results. The influence of medication has only been minimized since all patients with SCZ received low doses of atypical antipsychotics (see Table 1). Finally, our sample is only representative of young subjects with schizophrenia (i.e. young in age and in their disease, the majority having been through one single psychotic episode).

Altogether, the MASC is easy to use and brings a valuable contribution both in terms of clinical information and as a research tool. The comparable control scores in the three groups demonstrate its good acceptability, despite its length. The movie material does not only make the MASC more appealing to test-takers, but also comes with higher ecological validity, approximating the reality of everyday social interactions.

5. Conclusion

Social cognition has a major impact on social dysfunction in SCZ, and evaluating specifically social cognition is of crucial importance in order to propose targeted cognitive and social remediation therapy. This study provides a direct comparison between ASD and SCZ and a new version of the MASC test. This new French version confirms that this naturalistic test accurately discriminated controls, persons with SCZ and persons with ASD, even in a direct comparison of well-matched participants. We further provide support for the hypothesis of a continuum between autistic and schizophrenic traits, showing correlations of social cognition performance with autistic symptoms as well as with disorganization. Moreover, we found that early onset of SCZ was associated with overmentalizing responses. Further studies are needed to explore more in depth social cognition profiles in subjects with early-onset schizophrenia.

Funding sources

This research was funded by a grant from the Fondation de France (Engt n°15142), the Fondation Deniker and ERA-NET NEURON (ANR-2010-NEUR-002-01), and was promoted by Sainte-Anne Hospital.

Conflict of interest

The authors declare no competing financial interests.

Acknowledgments

We would like to thank E. Duchesnay for statistical analysis, C. Gailard for data management, Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique team (SHU) and Centre Jeune Adulte et Adolescent team (Dr. J. Bourgin and O. Gay) for subject recruitment and evaluation, and A. Oppetit for her help in editing the manuscript.

We thank the 'Délégation à la Recherche Clinique et l'Innovation' (DRCI) and the Clinical Research Center (CRC) of Sainte-Anne Hospital, and the URC/CIC Paris Descartes of Necker - Cochin Hospital for their help in conducting the study.

References

- Andreasen, N.C., 1986. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr. Bull.* 12, 473–482.
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U., 1985. Does the autistic child have a "theory of mind"? *Cognition* 21, 37–46.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I., 2001a. The "reading the mind in the eyes" test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* 42, 241–251.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E., 2001b. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J. Autism Dev. Disord.* 31, 5–17.
- Bölte, S., Poustka, F., 2003. The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 33, 907–915.
- Brüne, M., 2005. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr. Bull.* 31:21–42. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbi002>.
- Chung, Y.S., Barch, D., Strube, M., 2014. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr. Bull.* 40: 602–616. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbt048>.
- Couture, S.M., Penn, D.L., Losh, M., Adolphs, R., Hurlley, R., Piven, J., 2010. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol. Med.* 40:569–579. <http://dx.doi.org/10.1017/S003329170999078X>.
- Craig, J.S., Hatton, C., Craig, F.B., Bentall, R.P., 2004. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophr. Res.* 69:29–33. [http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964\(03\)00154-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0920-9964(03)00154-3).
- Dsm-iv-tr, 2000. *DSM Library*. American Psychiatric Association.
- Dykens, E., Volkmar, F., Click, M., 1991. Though disorder in high-functioning autistic adults. *J. Autism Dev. Disord.* 21, 291–301.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J.K., Wolf, O.T., Convit, A., 2006. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J. Autism Dev. Disord.* 36:623–636. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-006-0107-0>.
- Eack, S.M., Bahorik, A.L., McKnight, S.A.F., Hogarty, S.S., Greenwald, D.P., Newhill, C.E., Phillips, M.L., Keshavan, M.S., Minschew, N.J., 2013. Commonalities in social and non-social cognitive impairments in adults with autism spectrum disorder and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 148:24–28. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.05.013>.
- Ekman, P., Friesen, W.V., 1971. Constants across cultures in the face and emotion. *J. Pers. Soc. Psychol.* 17, 124–129.
- Fretland, R.A., Andersson, S., Sundet, K., Andreassen, O.A., Melle, I., Vaskinn, A., 2015. Theory of mind in schizophrenia: error types and associations with symptoms. *Schizophr. Res.* 162:42–46. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2015.01.024>.
- Frith, C.D., 2004. Schizophrenia and theory of mind. *Psychol. Med.* 34, 385–389.
- Golan, O., Baron-Cohen, S., Hill, J.J., Golan, Y., 2006. The "reading the mind in films" task: complex emotion recognition in adults with and without autism spectrum conditions. *Soc. Neurosci.* 1:111–123. <http://dx.doi.org/10.1080/17470910600980986>.
- Golan, O., Baron-Cohen, S., Hill, J.J., Rutherford, M.D., 2007. The "reading the mind in the voice" test-revised: a study of complex emotion recognition in adults with and without autism spectrum conditions. *J. Autism Dev. Disord.* 37:1096–1106. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-006-0252-5>.
- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinsen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr. Bull.* 34:1211–1220. <http://dx.doi.org/10.1093/schbul/sbm145>.
- Harrington, L., Siegert, R.J., McClure, J., 2005. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cogn. Neuropsychiatry* 10:249–286. <http://dx.doi.org/10.1080/13546800440000056>.
- Hosmer, D.W., Lemeshow, S., 2000. *Applied Logistic Regression*. second ed. Wiley-Interscience Publication, New York.
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozalea, G., Marinas, L., Gisbert, L., Pamiàs, M., Parellada, M., 2014. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *J. Autism Dev. Disord.* 44:1886–1896. <http://dx.doi.org/10.1007/s10803-014-2061-6>.
- Linke, M., Jankowski, K.S., Ciołkiewicz, A., Jędrasik-Styla, M., Parnowska, D., Gruszka, A., Denisiuk, M., Jarema, M., Wichniak, A., 2015. Age or age at onset? Which of them really matters for neuro and social cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 225: 197–201. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.024>.
- 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, 659–685.
- Lugnegård, T., Unenge Hallerbäck, M., Hjärthag, F., Gillberg, C., 2013. Social cognition impairments in Asperger syndrome and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143:277–284. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2012.12.001>.
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M.U., Gillberg, C., 2015. Asperger syndrome and schizophrenia: overlap of self-reported autistic traits using the autism-spectrum quotient (AQ). *Nord. J. Psychiatry* 69:268–274. <http://dx.doi.org/10.3109/08039488.2014.972452>.
- Montag, C., Dziobek, I., Richter, I.S., Neuhaus, K., Lehmann, A., Sylla, R., Heekeren, H.R., Heinz, A., Gallinat, J., 2011. Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Res.* 186:203–209. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.09.006>.
- Naito, K., Matsui, Y., Maeda, K., Tanaka, K., 2010. Evaluation of the validity of the Autism Spectrum Quotient (AQ) in differentiating high-functioning autistic spectrum disorder from schizophrenia. *Kobe J. Med. Sci.* 56, E116–E124.
- Nurnberger, J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T., 1994. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH genetics initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 849–859 (discussion 863–864).
- Ozguven, H.D., Oner, O., Baskak, B., Oktem, F., Olmez, S., Munir, K., 2010. Theory of mind in schizophrenia and Asperger's syndrome: relationship with negative symptoms. *Bull. Clin. Psychopharmacol.* 20, 5–13.
- Pinkham, A.E., 2014. Social cognition in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 75 (Suppl. 2): 14–19. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13065su1.04>.

- Pousa, E., Duñó, R., Brébion, G., David, A.S., Ruiz, A.I., Obiols, J.E., 2008. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res.* 158: 1–10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2006.05.018>.
- Sachse, M., Schlitt, S., Hainz, D., Ciaramidaro, A., Walter, H., Poustka, F., Bölte, S., Freitag, C.M., 2014. Facial emotion recognition in paranoid schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr. Res.* 159:509–514. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2014.08.030>.
- Smeets-Janssen, M.M.J., Meesters, P.D., Comijs, H.C., Eikelenboom, P., Smit, J.H., de Haan, L., Beekman, A.T.F., Stek, M.L., 2013. Theory of mind differences in older patients with early-onset and late-onset paranoid schizophrenia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 28:1141–1146. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.3933>.
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van Engeland, H., 2007. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191:5–13. <http://dx.doi.org/10.1192/bjp.bp.107.035899>.
- Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E., Frangou, S., 2011. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS One* 6, e25322. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0025322>.
- Ventura, J., Lukoff, D., Nuechterlein, K.H., Liberman, R., Shaner, A., 1993. Appendix 1: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) expanded version (4.0) scales, anchor points and administration manual. *Int. J. Methods Psychiatr.* 227–244.
- Ventura, J., Wood, R.C., Jimenez, A.M., Helleman, G.S., 2013. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr. Res.* 151:78–84. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2013.10.015>.
- Weschler, D., 2000. *Echelle d'intelligence de Weschler pour adultes. 3ème édit.* (ECPA), Paris.
- Wheelwright, S., Auyeung, B., Allison, C., Baron-Cohen, S., 2010. Defining the broader, medium and narrow autism phenotype among parents using the Autism Spectrum Quotient (AQ). *Mol. Autism* 1:10. <http://dx.doi.org/10.1186/2040-2392-1-10>.
- Wouters, S.G.M., Spek, A.A., 2011. The use of the Autism-Spectrum Quotient in differentiating high-functioning adults with autism, adults with schizophrenia and a neurotypical adult control group. *Res. Autism Spectr. Disord.* 5:1169–1175. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rasd.2011.01.002>.

2.2. Principaux résultats

Validation de la version française du MASC

Le score total moyen au MASC, reflet des compétences globales en cognition sociale était de $33,1 \pm 2,9$ dans le groupe contrôle, de $28,1 \pm 4$ dans le groupe SCZ, et de $24,2 \pm 6,6$ dans le groupe TSA ($p < 0,05$ entre chaque groupe). Les scores totaux et les profils d'erreurs étaient sensiblement comparables à ceux rapportés dans les précédentes études allemande, espagnole et norvégienne. L'étude des courbes ROC a montré son pouvoir discriminant entre les groupes cliniques et le groupe contrôle. Le coefficient alpha de Cronbach de $0,869$ a révélé la bonne consistance interne de cette tâche. La version française du MASC est ainsi validée.

Profils de cognition sociale

Ces résultats témoignaient d'une altération significativement plus importante de la cognition sociale chez les sujets avec TSA en comparaison avec ceux avec schizophrénie. Les profils d'erreurs sont comparables entre les trois groupes : les erreurs de type hyper-mentalisation prédominent, tandis que les erreurs de type hypo-mentalisation ou témoignant d'une absence de ToM sont moins fréquentes.

Corrélation avec les profils symptomatiques

Les scores à l'AQ étaient plus élevés dans le groupe TSA que dans le groupe SCZ. Le score total du MASC était négativement corrélé au score à l'AQ ($r = -0,268, p = 0,03$).

Contrairement à l'hypothèse de Frith et à aux résultats d'autres études (corrélations excès de ToM / symptômes positifs ou défaut de ToM / symptômes négatifs), nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les différents scores du MASC et les symptômes négatifs ou positifs chez les sujets avec schizophrénie. En revanche, nous avons montré une corrélation inverse entre les compétences en cognition sociale et l'importance de la désorganisation (reflétée par le facteur de désorganisation de la PANSS : $r = -0,343, p = 0,041$), mais pas avec le score TLC). En considérant l'ensemble de notre population, nous avons retrouvé une corrélation inverse entre les scores MASC et TLC ($r = -0,420, p < 0,001$).

Corrélations avec les âges de début de la maladie schizophrénique

Nous n'avons pas retrouvé de lien entre l'altération globale de la cognition sociale et la précocité d'installation du trouble ; en revanche plus la maladie débutait précocement, plus les sujets avec schizophrénie produisaient des erreurs en excès de ToM comme en témoignent les corrélations négatives fortes entre le nombre d'erreurs de type hyper-mentalisation et l'âge d'apparition des prodromes ($r = -0,431, p = 0,014$) et l'âge du premier épisode psychotique ($r = -0,554, p = 0,001$).

En conclusion

Cette première étude a permis de valider la version française d'une épreuve originale, mixte et écologique d'évaluation de la cognition sociale, le MASC ; et de montrer sa capacité à discriminer sujets avec schizophrénie ou autisme, à travers une comparaison directe entre des participants appariés. L'altération globale de la cognition sociale apparaissait ici plus importante chez les sujets avec TSA que chez ceux avec schizophrénie. Ces résultats apportent des arguments supplémentaires en faveur d'un phénotypique continuum autisme-schizophrénie, en montrant que le niveau d'atteinte des capacités de mentalisation était corrélé sur l'ensemble de notre population à l'importance des traits autistiques et à celle de la désorganisation. Nous avons en outre montré chez les sujets avec schizophrénie, que la précocité d'installation de la maladie était associée à une l'hyper-mentalisation.

3. Etude 2

“A circle and a triangle dancing together”: alteration of social cognition schizophrenia.

G. Martinez, E. Mosconi, C. Daban-Huard, M. Parallada, L. Fananas, R. Gaillard, M. Fatjo-Vilas, M-O. Krebs, I. Amado

Soumis revue Schizophrenia Research

3.1. Article 2

Dans cette deuxième étude, nous souhaitons répéter les mêmes analyses que dans le premier article en utilisant cette fois-ci une épreuve de cognition sociale non verbale (limitant ainsi l'intervention de fonctions cognitives complexes), explorant plus spécifiquement les capacités d'attribution d'intention et ayant déjà été administrée à des sujets avec schizophrénie ou avec autisme.

Nos objectifs sont donc (i) de comparer au moyen des Triangles Animés les performances en mentalisation de jeunes adultes avec schizophrénie ou avec TSA, et contrôles sains, appariés sur l'âge, le genre et le niveau d'étude, et (ii) d'explorer chez les sujets avec schizophrénie les corrélations entre les profils d'altération de la mentalisation et la symptomatologie psychotique (positive, négative, désorganisation), et les âges de début de la maladie.

A notre connaissance, une seule étude a précédemment utilisé cette tâche pour comparer directement ces groupes, sans toutefois explorer les liens avec les dimensions cliniques.

Cent-deux sujets ont participé à cette étude : 51 sujets avec schizophrénie (âge moyen : $23,3 \pm 3,6$ ans), 28 avec syndrome d'Asperger ou HFA ($22,6 \pm 3,5$ ans) et 23 témoins sains ($23,3 \pm 3,1$ ans).

Soixante-quinze de ces sujets sont communs à la première étude. Les évaluations cliniques et cognitives sont les mêmes que celles précédemment décrites.

“A CIRCLE AND A TRIANGLE DANCING TOGETHER”: ALTERATION OF SOCIAL COGNITION IN SCHIZOPHRENIA.

MARTINEZ Gilles ^{a,b,c}, MOSCONI Elise ^{a,b,c}, DABAN-HUARD Claire ^{a,b,c}, PARELLADA Mara^d, FANANAS Lourdes ^{e,f}, GAILLARD Raphaël ^{a,b,c,d}, FATJO VILAS Mar ^{e,f}, KREBS Marie-Odile ^{a,b,c,d*}, AMADO Isabelle ^{a,b,c,d},

- a. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France
- b. INSERM, Laboratoire Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre Psychiatrie et Neurosciences, U894, Paris, France; Institut de Psychiatrie, (GDR 3557), Paris, France
- c. GHT Paris Psychiatrie et Neurosciences, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France
- d. Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense ,IiSGM, CIBERSAM. Ibiza 43,28009 Madrid,Spain
- e. Departament de Biologia Animal, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona, Spain. Institut de Biomedicina de la Universitat de Barcelona (IBUB), Spain.
- f. Instituto de Salud Carlos III, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Madrid, Spain.
- g. FIDMAG Germanes Hospitalàries Research Foundation, Barcelona, Spain.

* Corresponding author at: Service Hospitalo-Universitaire, Centre-Hospitalier Sainte-Anne, 1 rue Cabanis, 75014 Paris, France

marie-odile.krebs@inserm.fr

ABSTRACT

Social cognition difficulties are present in both persons with schizophrenia (SCZ) and those with autism spectrum disorders (ASD). However, similarities and differences in this field remain unclear. The aim of this study was to explore attribution of intentionality in patients with SCZ in comparison to those with ASD, and to explore relationships between attribution alterations and clinical profile. Animated shapes are a non-verbal Theory of Mind (ToM) task involving the interpretation of geometric figure interactions in three conditions: random, goal-directed and ToM. We compared 51 young adults with SCZ, 32 with ASD and 23 healthy controls (HC) matched for age and gender. In random, goal-directed and ToM conditions, subjects with SCZ attributed less intentionality and their answers were less appropriate than those of HC, while in subjects with ASD, the same anomalies were found in the ToM condition only. In SCZ, thought and language disorganization and earlier age at onset were related with intentionality score in the random condition. Animated Shapes revealed a mixed ToM impairment in SCZ, combining undermentalizing (for movements involving a mental state) similar to that found in ASD, and overmentalizing (for random movements), related to disorganization and precocity of the first psychotic episode. These results partly support the hypothesis of a continuum between autism and schizophrenia.

KEYWORDS

Animated shapes, Young adult, Asperger, Autism Spectrum Disorder, Psychosis, theory of mind

1. INTRODUCTION

Schizophrenia (SCZ) and autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental disorders. Our understanding of the links between them has evolved over time. Since the 1970s, these two conditions have been considered as distinct despite the proximity of some clinical features. More recently and following the literature supporting the neurodevelopmental hypothesis of SCZ, the nature of these links was re-examined. Common vulnerability factors, particularly genetic (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017; Crespi and Crofts, 2012; Sullivan et al., 2012), epidemiological (Chisholm et al., 2015; Rapoport et al., 2009), cognitive (Eack et al., 2013) as well as neuroimaging studies (Baribeau and Anagnostou, 2013; Cheung et al., 2010) support the hypothesis of an autism-schizophrenia continuum. Subjects with either SCZ or ASD share difficulties in social interaction with incidence on their quality of life (Barneveld et al., 2014; Maat et al., 2012). These difficulties are driven by impairments in social cognition (Couture et al., 2010, 2006), a concept that refers to the ability to construct representations of the relationships between oneself and others and to use those representations flexibly to guide social behavior (Adolphs, 2001). Social cognition encompasses Theory of Mind (ability to infer thoughts, beliefs, desires, emotions to oneself and others, ToM), emotional processing, attributional style, perception and social knowledge (Green et al., 2008). Social cognition has been widely explored in SCZ and ASD using various tests; however, few studies directly compared these subjects in adulthood and results are contrasted, possibly due to differences in global functioning.

Some studies found common alterations in ToM (Chung et al., 2014; Couture et al., 2010; Craig et al., 2004; Murphy, 2006), and in emotion recognition tests (Eack et al., 2013; Sasson et al., 2007, 2016). Others found more severe difficulties in ASD (Bölte and Poustka, 2003; Ciaramidaro et al., 2015; Ozguven et al., 2010; Pilowsky et al., 2000; Sachse et al., 2014) or in SCZ (Lugnegård et al., 2013; Tobe et al., 2016). According to C. Frith, alterations in ToM should differ between ASD and SCZ, since the diseases impact ToM at different ages: very early in ASD, and later in SCZ (Frith and Corcoran, 1996). Moreover, in SCZ, the links between clinical profiles and performance in ToM remains controversial. C. Frith (Frith, 1992) suggested that some symptoms of SCZ could emerge from aberrations in the attribution of mental states. Paranoid patients tend to "hypermentalize", that is, to attribute intentions excessively and erroneously, whereas subjects with prominent negative symptoms or disorganization "hypomentalize" (Frith, 2004).

Animated Shapes (Abell et al., 2000; Pouilles et al., 2007) allow an exploration of the ToM. The task consists in the attribution of actions and mental states to geometric shapes moving according to different conditions of actions: random, goal-directed and involving a mental state, with evaluation of four dimensions: degree of intentionality, appropriateness, degree of certainty and length of the answer. Groups of subjects with ASD (Bal et al., 2013; Bliksted et al., 2016; Castelli et al., 2002; Marsh and Hamilton, 2011; Salter et al., 2008) or with SCZ (Bourgou et al., 2016; Das et al., 2012; Horan et al., 2009; Koelkebeck et al., 2013a; Pedersen et al., 2012; Russell et al., 2006) were tested, objectivizing an impairment in the attribution of mental states. However, to our knowledge, only one study directly compared ASD and SCZ, without exploring correlations with clinical measures (Lugnegård et al., 2013).

This study intends firstly to characterize Theory of Mind impairments and their relationships with clinical profiles in young adults with SCZ compared to HC; and secondly, to compare them to matched young adults with ASD.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. PARTICIPANTS

106 subjects aged 18 to 30 were recruited in this cross-sectional comparative study between 2012 and 2016, including (i) 51 subjects meeting the DSM-IV-TR criteria for SCZ (American Psychiatric Association et al., 2000) and without history of ASD, (ii) 32 subjects with ASD (High Functioning Autism and Asperger's syndrome) and (iii) 23 healthy control subjects (HC) matched for age, sex and education level (number of years since first year of primary school). 75 participants had already been included in our previous study (recruitment until September 2015) (Martinez et al., 2017). Patients were recruited in the hospital-university department of the Sainte-Anne hospital and healthy control subjects by advertising. Diagnostic Interview for Genetics Studies (DIGS 3.0, French version Krebs, 2003) (Nurnberger et al., 1994) was used to confirm SCZ diagnosis and to exclude comorbidity in ASD and axis 1 disorder in HC. ASD diagnosis was confirmed using the Autism Diagnostic Interview – Revised (Lord et al., 1994).

Exclusion criteria for all participants were intellectual disability (IQ <70, assessed with WAIS-III (Wechsler, 1997); substance misuse or dependence (except nicotine) or use for

more than 5 years, bipolar disorder, current or recent severe depression, suicidal risk, central neurological disease, treatment with benzodiazepines, antipsychotic dosage > 400 mg Chlorpromazine equivalents, antidepressants started less than 3 weeks before the beginning of the study. For HC, additional exclusion criteria were personal psychiatric history, family history of SCZ or ASD in first- and second-degree relatives.

This study was approved by the ethics committee CPP IDF3 (clinical trial number EudraCT 2011-A00812-39). All participants received written and verbal information about the project and written consent was obtained before inclusion.

2.2. PSYCHOPATHOLOGICAL EVALUATION

All participants were assessed for general psychopathology with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

Patients with SCZ were evaluated with the Positive and Negative Symptom Scale (PANSS) (Kay et al., 1987) and with the Scale for Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen, 1989). Disorganization was assessed with the Thought Language and Communication Scale (TLC) (Andreasen, 1986). Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) (Perkins et al., 2000) was used to date onset of prodromal symptoms, and to determine age of first-episode psychosis, and DIGS was used for global psychiatric disease's history, including age at first contact with psychiatrist and first psychotropic drug.

2.3. EVALUATION OF SOCIAL COGNITION: THE ANIMATED SHAPES

Twelve silent animations, lasting 10 seconds each, are presented on a computer screen. Each animation shows two simple geometric figures (triangles, circles, squares) moving in a minimal environment (wall, door, enclosure). This task has been designed to minimize the intervention of complex cognitive functions (Abell et al., 2000).

Three types of modalities govern interactions between shapes: (i) random (R): object movements involving neither goal nor mental state, (ii) goal-directed action (G): movements of living beings involving a goal, but no mental state, (iii) Theory of the mind (ToM): movements of living beings involving a goal and a mental state. Four animated sequences are developed for each modality.

First, the subjects were informed that they were going to see sequences of moving shapes, representing objects or living beings, and be asked to describe and interpret them. Each animated sequence was presented twice on a computer screen. The presentation order was random but identical for all subjects.

Participants' verbal answers were recorded to be rated later by two psychiatrists (GM + EM), including one blind to the clinical status of the participant (EM). For each sequence, four scores were attributed: (i) intentionality, according to the degree of intentional mental states described (0 = non deliberate action; 1 = deliberate action, alone; 2 = deliberate action with somebody; 3 = deliberate action in response to other's action; 4 = deliberate action in response to other's mental state; 5 = deliberate action to influence other's mental state) ; (ii) appropriateness, according to the degree of correctness of answers (0 = no answer; 1 = inappropriate answer, wrong type of interaction; 2 = partially correct answer, good type of interaction but confused description; 3 = appropriate and clear answer); (iii) certainty, meaning the degree of certainty based on intonation ; (iv) score for length of answers. A total score per dimension was calculated for each type of animations, by adding the scores of the four corresponding sequences.

2.4. STATISTICAL ANALYSES

Statistical analyses were performed with IBM SPSS 20.0 software. Normal distribution of variables was tested by Kolmogorov-Smirnov test. Group differences on the Animated Shapes scores for clinical and cognitive variables were analyzed using 1-factor ANOVA, and Tukey test for post-hoc analysis. Associations between variables were evaluated with Pearson correlation coefficients. Considering the exploratory nature of the second objective, Bonferroni corrections for multiple comparisons were applied only for post-hoc analysis between SCZ and HC.

3. RESULTS

3.1. DEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

Demographic and clinical characteristics are presented in Table 1.

No significant differences existed between the groups for age, gender and intellectual quotient (verbal IQ VIQ; performance IQ, PIQ and full scale IQ, FSIQ). Education level was

higher in HC compared to ASD and SCZ, without differences between these two groups. BPRS score was similar in ASD and SCZ.

3.2. SOCIAL COGNITION

The Animated Shapes results are presented in Table 2.

In the "random" condition, the appropriateness score was significantly lower in SCZ compared to HC ($p = 0.005$), with a trend for more intentionality in SCZ than HC ($p = 0.085$).

In the "goal-directed" condition, appropriateness and intentionality scores were lower in SCZ compared to HC (respectively $p = .016$ and $p = .024$).

In the "ToM" condition, appropriateness and intentionality scores were lower in both patient's groups as compared to HC (SCZ: $p = 0,001$, $p = 0.002$; ASD: $p = 0.018$ and $p = 0.026$).

In the three conditions, there were no significant differences between ASD and SCZ for appropriateness scores and intentionality. Scores for certainty and length of answers were similar in the three groups (data not shown).

3.3. CORRELATIONS

In SCZ, in the random condition, the score in TLC was negatively correlated with appropriateness score ($r = -0.410$, $p = 0.008$) and positively correlated with intentionality score ($r = 0.404$, $p = 0.009$). Age of the first episode psychosis was also positively correlated with appropriateness score ($r = 0.344$; $p = 0.034$) and tends to be negatively correlated with intentionality score ($R = -0.288$, $p = 0.08$). There was no significant correlation between performance on Animated Shapes and SANS or PANSS scores.

4. DISCUSSION

This study compared ToM abilities of young adults with SCZ to those of subjects with ASD and healthy controls, using the Animated Shapes task. Our results confirmed that SCZ are significantly impaired in the attribution of intentions to others, and did not differ from subjects with ASD. In SCZ, appropriateness and intentionality in the 'random condition' were related to disorganization and age of onset of the disease, indicating that among SCZ,

‘overmentalizing’ is related to earlier and more disorganized forms of the disease. Altogether, Animated Shapes revealed a mixed ToM impairment in SCZ combining undermentalizing (for intentional actions states) and overmentalizing (for random movements).

4.1. UNDERMENTALIZING IN SCZ

In "ToM" sequences, subjects with SCZ attributed less mental states and therefore produced less appropriate answers compared to HC. This ‘undermentalization’ is concordant with other studies (Bliksted et al., 2014).

Undermentalizing was also found for ‘goal-directed’ sequences. Data from literature are inconsistent with some studies (Lugnegård et al., 2013; Pedersen et al., 2012) showing no difference between HC and SCZ, while other studies reported either a reduction in intentionality in SCZ (Bourgou et al., 2016; Horan et al., 2009; Koelkebeck et al., 2010), or an increase in intentionality (Russell et al., 2006).

The general cognitive impairment reported in SCZ might question the existence of a specific deficit in ToM. Indeed, Animated Shapes involves verbal memory and abstract reasoning. Their alterations could bias ToM assessment. However, general cognitive impairment has a moderate impact on social cognition (Bliksted et al., 2014; Fanning et al., 2012). Only 10 to 20% of the variance of social cognition, with the exception of emotion recognition (34%), depends on neurocognition (Fanning et al., 2012). Here, the selection of a task without involvement of verbal comprehension skills, the lack of difference between groups in the length of answers, and lastly the comparable IQ (especially verbal IQ) might suggest that the sole neurocognitive alteration in SCZ cannot account for the observed impairment in ToM.

4.2. COMPARISON OF TOM ABILITIES IN SCZ AND ASD

In the same way, in the "ToM" condition, ASD attributed less intentionality with less appropriate answers compared to HC. This follows results in previous studies, which found lower intentionality scores in children and adults with ASD compared to HC (Castelli et al., 2002; Lugnegård et al., 2013; Marsh and Hamilton, 2011; Salter et al., 2008; White et al., 2011).

Only one previous study directly compared subjects with SCZ or ASD and HC (respectively $n = 36, 53$ and 50) using the Animated Shapes (Lugnegård et al., 2013): lower intentionality and appropriateness scores were found both in SCZ and ASD compared to HC, in the "ToM" condition. These deficits were more severe in SCZ compared to ASD (Lugnegård et al.,

2013). Our study did not replicate this second result. However, several factors limit the comparability of the samples: lack of assessment of the psychopathology of participants, lack of information on IQ and level of education, inclusion of subjects with schizoaffective disorder, older SCZ groups, restriction to subjects with Asperger syndrome. In addition, a meta-analysis from 10 studies assessing ToM abilities in SCZ (N = 206) or ASD (N = 98) using Animated Shapes did not show more severe impairments in SCZ (Bliksted et al., 2016). In "ToM" condition, the intentionality scores were similar in ASD and SCZ, whereas ASD gave less appropriate answers than SCZ.

The results of studies comparing ASD to SCZ using other ToM tasks (Strange Stories, False Beliefs, Hinting task, Reading the Mind in the Eyes test, *etc.*) are contrasted, with either no significant differences (Chung et al., 2014; Couture et al., 2010; Craig et al., 2004; Murphy, 2006) or more severe deficits in ASD (Ciaramidaro et al., 2015; Ozguven et al., 2010; Pilowsky et al., 2000; Sachse et al., 2014).

4.3. OVERMENTALIZING IN SCZ

In random sequences, answers are significantly less appropriate in SCZ compared to HC, these subjects tending to introduce a higher degree of intentionality in their interpretations. This trend to overmentalize in random modality was already found (meta-analysis (Bliksted et al., 2016)), or identified only within subgroups of subjects with paranoid SCZ or with predominant negative symptoms or thought disorganization (Russell et al., 2006).

Although not statistically significant, the nature of ToM impairment was different in ASD and SCZ. Both had difficulties in the perception of mental states. However, SCZ tended to attribute goals to actions or mental states when they did not exist, in concordance with Frith and Corcoran' postulate (1996), suggesting that age of onset, which differs in ASD and SCZ, causes distinct deficits in ToM. Subjects with SCZ would develop ToM abilities in childhood. At the onset of the disease, awareness that others have intentions and beliefs would be preserved, but mentalization abilities would be used inadequately (Frith and Corcoran, 1996). Here, the mistakes in mental state attribution result in a trend of hyper- and undermentalizing. In ASD, the development of TOM would putatively be disrupted earlier in childhood, leading to a lack of awareness of others' desires and intentions that would result in a predominant undermentalizing.

4.4. CORRELATIONS BETWEEN ToM IMPAIRMENT AND CLINICAL PROFILES IN SCZ

We did not replicate the associations between ToM impairments and positive or negative symptoms in SCZ (Frith, 2004), contrasting with other studies (Bliksted et al., 2016; Horan et al., 2009; Koelkebeck et al., 2010).

In SCZ, in the random condition, thought disorganization (TLC score) was positively correlated with intentionality and negatively correlated with appropriateness of the response: the more disorganized the thought and language, the more intentionality and inappropriate answers. To our knowledge, no previous studies using Animated Shapes explored the links between disorganization and ToM. We previously found a similar association between disorganisation and ToM using another social cognition task: the MASC test (Dziobek et al., 2006; Martinez et al., 2017). Association between disorganisation and ToM was already reported with comics tasks in SCZ (Sarfati and Hardy-Baylé, 1999; Sarfati et al., 1999, 1997) and in two meta-analyses (Sprong et al., 2007; Ventura et al., 2013). Disorganization was evaluated using either the TLC scale, which explores specifically thought and language output (Andreasen, 1986), or with PANSS disorganization factor extracted from the scale (Kay et al., 1987). These studies concluded that ToM impairments were more severe in disorganized subjects.

Severity of disorganization could be related to the developmental weight in the individuals since it was negatively correlated with age at onset (of prodrome and first episode). We found a positive correlation between age of first episode psychosis and ToM performance in the "random" condition, reinforcing the idea that age of onset influences social cognition. Thus, the earlier the symptoms, the more disorganization and the more intentionality and inappropriate answers in the random condition. These correlations suggest a tendency to overmentalize in subjects with early onset of disease.

In SCZ, few studies explored the relationships existing between age of onset and impairments in social cognition. Late age at onset was associated with better performance in an emotion recognition test in 151 subjects with SCZ (Linke et al., 2015). In addition, the performance was particularly impaired when the onset occurred before 20 years of age, suggesting that development of social skills during adolescence is crucial for future social functioning. Another study compared older subjects with either 'early' (before 40 years) or late-onset paranoid SCZ (between 40 and 60 years) and healthy subjects, using the Hinting Task (Smeets-Janssen et al., 2013). While the severity of symptoms was comparable in both

groups, ToM abilities were better in the late-onset than in the early-onset groups. Disorganisation was not explored. The authors suggested that differences in ToM abilities were related to the duration of the disease (Smeets-Janssen et al., 2013). However, the literature is controversial, reporting either gradual decline in social cognition during the disease (Brüne, 2005; Drury et al., 1998; Sarfati et al., 2000), or stability of deficit (Bora and Pantelis, 2013; Green et al., 2012; Mazza et al., 2012). A meta-analysis based on six studies using Animated Shapes (206 participants) reported higher intentionality score in the "ToM" condition in subjects with a first episode psychosis (duration of the disease between 0.35 and 0.36 years) compared to chronic SCZ (duration of the disease between 5.6 and 17.4 years) (Bliksted et al., 2016).

4.5. LIMITATIONS

The first limitation of this study is the small size of the ASD group, accounting for possible lack of statistical power. Despite our satisfactory interrater coefficient (alpha coefficient of Cronbach from 0.725 to 0.909), the scoring method of the Animated shapes remains subjective. Some studies, like our, provided two raters to diminish subjectivity (Abell et al., 2000; Castelli et al., 2002; Horan et al., 2009), while others provided only one (Das et al., 2012; Koelkebeck et al., 2013b; Pedersen et al., 2012). Moreover, medications received by participants were not considered in the analysis, whereas antipsychotics could influence performances in ToM (Savina and Beninger, 2007). However, all SCZ received atypical antipsychotics, with very low dosages (<400 mg Eq chlorpromazine). In addition, the subjects were young and most of them had experienced only one episode.

4.6. CONCLUSION

Animated shapes showed mental state attribution impairments in young adults with recent SCZ and ASD, as compared with healthy subjects. Although persons with SCZ could not be statistically discriminated from those with ASD based on their ToM abilities, the nature of mentalizing impairments seems partially different, suggesting the existence of distinct pathophysiological mechanisms in both disorders. A trend to overmentalize was found in SCZ, related to thought and language disorganization, and precocity of the first psychotic episode. On the other hand, undermentalizing was a common feature to both disorders. This result could at least support the hypothesis of a continuum between autism and schizophrenia.

FUNDING SOURCE

This research was funded by a grant from the Fondation de France (Engt n°15142), the Fondation Deniker and ERA-Net NEURON (ANR-2010-002-01), and was promoted by Sainte-Anne Hospital.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing financial interest.

ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank C. Gaillard and Y. Le Nevé ('Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique', SHU) for data management, and Dr F. Lejuste, Dr L. Pedron, C. Mam-Lam-Fook and C. Alexandre ('Centre Jeune Adulte et Adolescent', SHU) for subject recruitment.

We thank 'Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation' (DRCI) and 'Clinical Research Center' (CRC) of Sainte-Anne Hospital, and 'URC/CIC Paris Descartes' of Necker-Cochin Hospital for their help in conducting the study.

REFERENCES

- Abell, F., Happé, F., Frith, U., 2000. Do triangles play tricks? Attribution of mental states to animated shapes in normal and abnormal development. *Cogn. Dev.* 15, 1–16. doi:10.1016/S0885-2014(00)00014-9
- Adolphs, R., 2001. The neurobiology of social cognition. *Curr. Opin. Neurobiol.* 11, 231–239.
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV, 2000. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Andreasen, N.C., 1989. The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS): conceptual and theoretical foundations. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 49–58.
- Andreasen, N.C., 1986. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr. Bull.* 12, 473–482.
- Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol. Autism* 8, 21. doi:10.1186/s13229-017-0137-9
- Bal, E., Yerys, B.E., Sokoloff, J.L., Celano, M.J., Kenworthy, L., Giedd, J.N., Wallace, G.L., 2013. Do social attribution skills improve with age in children with high functioning autism spectrum disorders? *Res. Autism Spectr. Disord.* 7, 9–16. doi:10.1016/j.rasd.2012.07.004
- Baribeau, D.A., Anagnostou, E., 2013. A comparison of neuroimaging findings in childhood onset schizophrenia and autism spectrum disorder: a review of the literature. *Front. Psychiatry* 4, 175. doi:10.3389/fpsy.2013.00175
- Barneveld, P.S., Swaab, H., Fagel, S., van Engeland, H., de Sonneville, L.M.J., 2014. Quality of life: a case-controlled long-term follow-up study, comparing young high-functioning adults with autism spectrum disorders with adults with other psychiatric disorders diagnosed in childhood. *Compr. Psychiatry* 55, 302–310. doi:10.1016/j.comppsy.2013.08.001
- Bliksted, V., Fagerlund, B., Weed, E., Frith, C., Videbech, P., 2014. Social cognition and neurocognitive deficits in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 153, 9–17. doi:10.1016/j.schres.2014.01.010
- Bliksted, V., Ubukata, S., Koelkebeck, K., 2016. Discriminating autism spectrum disorders from schizophrenia by investigation of mental state attribution on an on-line mentalizing task: A review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 171, 16–26. doi:10.1016/j.schres.2016.01.037
- Bölte, S., Poustka, F., 2003. The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 33, 907–915.
- Bora, E., Pantelis, C., 2013. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 144, 31–36. doi:10.1016/j.schres.2012.12.013

- Bourgou, S., Halayem, S., Amado, I., Triki, R., Bourdel, M.C., Franck, N., Krebs, M.O., Tabbane, K., Bouden, A., 2016. Theory of mind in adolescents with early-onset schizophrenia: correlations with clinical assessment and executive functions. *Acta Neuropsychiatr.* 28, 232–238. doi:10.1017/neu.2016.3
- Brüne, M., 2005. “Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr. Bull.* 31, 21–42. doi:10.1093/schbul/sbi002
- 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 J. Neurol.* 125, 1839–1849.
- Cheung, C., Yu, K., Fung, G., Leung, M., Wong, C., Li, Q., Sham, P., Chua, S., McAlonan, G., 2010. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PloS One* 5, e12233. doi:10.1371/journal.pone.0012233
- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., Wood, S.J., 2015. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 173–183. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.04.012
- Chung, Y.S., Barch, D., Strube, M., 2014. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr. Bull.* 40, 602–616. doi:10.1093/schbul/sbt048
- Ciaramidaro, A., Bölte, S., Schlitt, S., Hainz, D., Poustka, F., Weber, B., Bara, B.G., Freitag, C., Walter, H., 2015. Schizophrenia and autism as contrasting minds: neural evidence for the hypo-hyper-intentionality hypothesis. *Schizophr. Bull.* 41, 171–179. doi:10.1093/schbul/sbu124
- Couture, S.M., Penn, D.L., Losh, M., Adolphs, R., Hurley, R., Piven, J., 2010. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol. Med.* 40, 569–579. doi:10.1017/S003329170999078X
- Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L., 2006. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 32 Suppl 1, S44–63. doi:10.1093/schbul/sbl029
- Craig, J.S., Hatton, C., Craig, F.B., Bentall, R.P., 2004. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger’s syndrome and healthy controls. *Schizophr. Res.* 69, 29–33. doi:10.1016/S0920-9964(03)00154-3
- Crespi, B.J., Crofts, H.J., 2012. Association testing of copy number variants in schizophrenia and autism spectrum disorders. *J. Neurodev. Disord.* 4, 15. doi:10.1186/1866-1955-4-15
- Das, P., Calhoun, V., Malhi, G.S., 2012. Mentalizing in male schizophrenia patients is compromised by virtue of dysfunctional connectivity between task-positive and task-negative networks. *Schizophr. Res.* 140, 51–58. doi:10.1016/j.schres.2012.06.023
- Drury, V.M., Robinson, E.J., Birchwood, M., 1998. “Theory of mind” skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol. Med.* 28, 1101–1112.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J.K., Wolf, O.T., Convit, A., 2006. Introducing MASC: a movie for the assessment of

- social cognition. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 623–636. doi:10.1007/s10803-006-0107-0
- Eack, S.M., Bahorik, A.L., McKnight, S.A.F., Hogarty, S.S., Greenwald, D.P., Newhill, C.E., Phillips, M.L., Keshavan, M.S., Minschew, N.J., 2013. Commonalities in social and non-social cognitive impairments in adults with autism spectrum disorder and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 148, 24–28. doi:10.1016/j.schres.2013.05.013
- Fanning, J.R., Bell, M.D., Fiszdon, J.M., 2012. Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 135, 68–71. doi:10.1016/j.schres.2011.12.009
- Frith, C.D., 2004. Schizophrenia and theory of mind. *Psychol. Med.* 34, 385–389.
- Frith, C.D., 1992. *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Psychology Press.
- Frith, C.D., Corcoran, R., 1996. Exploring “theory of mind” in people with schizophrenia. *Psychol. Med.* 26, 521–530.
- Green, M.F., Bearden, C.E., Cannon, T.D., Fiske, A.P., Helleman, G.S., Horan, W.P., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Yee, C.M., Nuechterlein, K.H., 2012. Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr. Bull.* 38, 854–864. doi:10.1093/schbul/sbq171
- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr. Bull.* 34, 1211–1220. doi:10.1093/schbul/sbm145
- Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., Wynn, J.K., Lee, J., Castelli, F., Green, M.F., 2009. Disturbances in the spontaneous attribution of social meaning in schizophrenia. *Psychol. Med.* 39, 635–643. doi:10.1017/S0033291708003838
- Kay, S.R., Fiszbein, A., Opler, L.A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13, 261–276.
- Koelkebeck, K., Hirao, K., Miyata, J., Kawada, R., Saze, T., Dannlowski, U., Ubukata, S., Ohrmann, P., Bauer, J., Pedersen, A., Fukuyama, H., Sawamoto, N., Takahashi, H., Murai, T., 2013a. Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. *Soc. Neurosci.* 8, 631–639. doi:10.1080/17470919.2013.837094
- Koelkebeck, K., Hirao, K., Miyata, J., Kawada, R., Saze, T., Dannlowski, U., Ubukata, S., Ohrmann, P., Bauer, J., Pedersen, A., Fukuyama, H., Sawamoto, N., Takahashi, H., Murai, T., 2013b. Impact of gray matter reductions on theory of mind abilities in patients with schizophrenia. *Soc. Neurosci.* 8, 631–639. doi:10.1080/17470919.2013.837094
- Koelkebeck, K., Pedersen, A., Suslow, T., Kueppers, K.A., Arolt, V., Ohrmann, P., 2010. Theory of Mind in first-episode schizophrenia patients: Correlations with cognition and personality traits. *Schizophr. Res.* 119, 115–123. doi:10.1016/j.schres.2009.12.015
- Linke, M., Jankowski, K.S., Ciołkiewicz, A., Jędrasik-Styla, M., Parnowska, D., Gruszka, A., Denisiuk, M., Jarema, M., Wichniak, A., 2015. Age or age at onset? Which of them

- really matters for neuro and social cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 225, 197–201. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.024
- 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, 659–685.
- Lugnegård, T., Unenge Hallerbäck, M., Hjärthag, F., Gillberg, C., 2013. Social cognition impairments in Asperger syndrome and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 277–284. doi:10.1016/j.schres.2012.12.001
- Maat, A., Fett, A.-K., Derks, E., GROUP Investigators, 2012. Social cognition and quality of life in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137, 212–218. doi:10.1016/j.schres.2012.02.017
- Marsh, L.E., Hamilton, A.F. de C., 2011. Dissociation of mirroring and mentalising systems in autism. *NeuroImage* 56, 1511–1519. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.003
- Martinez, G., Alexandre, C., Mam-Lam-Fook, C., Bendjemaa, N., Gaillard, R., Garel, P., Dziobek, I., Amado, I., Krebs, M.-O., 2017. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr. Res.* 185, 161–166. doi:10.1016/j.schres.2017.01.012
- Mazza, M., Pollice, R., Pacitti, F., Pino, M.C., Mariano, M., Tripaldi, S., Casacchia, M., Roncone, R., 2012. New evidence in theory of mind deficits in subjects with chronic schizophrenia and first episode: correlation with symptoms, neurocognition and social function. *Riv. Psichiatr.* 47, 327–336. doi:10.1708/1139.12561
- Murphy, D., 2006. Theory of mind in Asperger's syndrome, schizophrenia and personality disordered forensic patients. *Cognit. Neuropsychiatry* 11, 99–111. doi:10.1080/13546800444000182
- Nurnberger, J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T., 1994. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 849–859; discussion 863–864.
- Ozguven, H.D., Oner, O., Baskak, B., Oktem, F., Olmez, S., Munir, K., 2010. Theory of Mind in Schizophrenia and Asperger's Syndrome: Relationship with Negative Symptoms. *Klin. Psikofarmakol. Bul. Bull. Clin. Psychopharmacol.* 20, 5–13.
- Pedersen, A., Koelkebeck, K., Brandt, M., Wee, M., Kueppers, K.A., Kugel, H., Kohl, W., Bauer, J., Ohrmann, P., 2012. Theory of mind in patients with schizophrenia: Is mentalizing delayed? *Schizophr. Res.* 137, 224–229. doi:10.1016/j.schres.2012.02.022
- Perkins, D.O., Leserman, J., Jarskog, L.F., Graham, K., Kazmer, J., Lieberman, J.A., 2000. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr. Res.* 44, 1–10.
- Pilowsky, T., Yirmiya, N., Arbelle, S., Mozes, T., 2000. Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism, and normally developing children. *Schizophr. Res.* 42, 145–155.
- Pouilles, L., Tiberghien, G., Georgieff, N., Franck, N., 2007. Perception de la causalité et théorie de l'esprit dans la schizophrénie. *Rev. Française Psychiatr. Psychol. Médicale* 11, 41–49.

- Rapoport, J., Chavez, A., Greenstein, D., Addington, A., Gogtay, N., 2009. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 48, 10–18. doi:10.1097/CHI.0b013e31818b1c63
- Russell, T.A., Reynaud, E., Herba, C., Morris, R., Corcoran, R., 2006. Do you see what I see? Interpretations of intentional movement in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81, 101–111. doi:10.1016/j.schres.2005.10.002
- Sachse, M., Schlitt, S., Hainz, D., Ciaramidaro, A., Walter, H., Poustka, F., Bölte, S., Freitag, C.M., 2014. Facial emotion recognition in paranoid schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr. Res.* 159, 509–514. doi:10.1016/j.schres.2014.08.030
- Salter, G., Seigal, A., Claxton, M., Lawrence, K., Skuse, D., 2008. Can autistic children read the mind of an animated triangle? *Autism* 12, 349–371. doi:10.1177/1362361308091654
- Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.-C., 1999. How do people with schizophrenia explain the behaviour of others? A study of theory of mind and its relationship to thought and speech disorganization in schizophrenia. *Psychol. Med.* 29, 613–620. doi:null
- Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.-C., Brunet, E., Widlöcher, D., 1999. Investigating theory of mind in schizophrenia: influence of verbalization in disorganized and non-disorganized patients. *Schizophr. Res.* 37, 183–190. doi:10.1016/S0920-9964(98)00154-6
- Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.C., Besche, C., Widlöcher, D., 1997. Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophr. Res.* 25, 199–209.
- Sarfati, Y., Passerieux, C., Hardy-Baylé, M., 2000. Can verbalization remedy the theory of mind deficit in schizophrenia? *Psychopathology* 33, 246–251. doi:29153
- Sasson, N., Tsuchiya, N., Hurley, R., Couture, S.M., Penn, D.L., Adolphs, R., Piven, J., 2007. Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. *Neuropsychologia* 45, 2580–2588. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.009
- Sasson, N.J., Pinkham, A.E., Weittenhiller, L.P., Faso, D.J., Simpson, C., 2016. Context Effects on Facial Affect Recognition in Schizophrenia and Autism: Behavioral and Eye-Tracking Evidence. *Schizophr. Bull.* 42, 675–683. doi:10.1093/schbul/sbv176
- Savina, I., Beninger, R.J., 2007. Schizophrenic patients treated with clozapine or olanzapine perform better on theory of mind tasks than those treated with risperidone or typical antipsychotic medications. *Schizophr. Res.* 94, 128–138. doi:10.1016/j.schres.2007.04.010
- Smeets-Janssen, M.M.J., Meesters, P.D., Comijs, H.C., Eikelenboom, P., Smit, J.H., de Haan, L., Beekman, A.T.F., Stek, M.L., 2013. Theory of Mind differences in older patients with early-onset and late-onset paranoid schizophrenia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 28, 1141–1146. doi:10.1002/gps.3933
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van Engeland, H., 2007. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 5–13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899

- Sullivan, P.F., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., Fruchter, E., Hultman, C.M., Lundberg, M., Långström, N., Weiser, M., Svensson, A.C., Lichtenstein, P., 2012. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 1099–1103. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.730
- Tobe, R.H., Corcoran, C.M., Breland, M., MacKay-Brandt, A., Klim, C., Colcombe, S.J., Leventhal, B.L., Javitt, D.C., 2016. Differential profiles in auditory social cognition deficits between adults with autism and schizophrenia spectrum disorders: A preliminary analysis. *J. Psychiatr. Res.* 79, 21–27. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.04.005
- Ventura, J., Wood, R.C., Jimenez, A.M., Helleman, G.S., 2013. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr. Res.* 151, 78–84. doi:10.1016/j.schres.2013.10.015
- White, S.J., Coniston, D., Rogers, R., Frith, U., 2011. Developing the Frith-Happé animations: a quick and objective test of Theory of Mind for adults with autism. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 4, 149–154. doi:10.1002/aur.174

TABLES

Table 1: Demographic and clinical characteristics of the groups

	ASD N = 32	SCZ N = 51	HC N = 23	ANOVA (° chi2)
Age	22.62 (3.5)	23.35 (3.6)	23.26 (3.1)	$p = 0.633$
Gender	25H / 7F	42H / 9F	19H / 4F	$p = 0.27^{\circ}$
Education level	12.28 (2.3)	12.45 (2.5)	13.96 (1.6)	$p = 0.014^*$
VIQ	103.9 (14.2)	100.8 (13.3)	107.4 (12.5)	$p = 0.230$
PIQ	96.8 (18.9)	94.4 (13.2)	102.4 (9.9)	$p = 0.179$
FSIQ	100.6 (14.6)	98.1 (13.1)	105.4 (10.4)	$p = 0.162$
Age of Prodromes	-	14.89 (4.98)	-	
Age of FEP	-	19.09 (3.3)	-	
BPRS	45,03 (10)	45.84 (12.2)	-	NS
PANSS pos	-	14.22 (4.6)	-	
PANSS neg	-	19.1 (6.8)	-	
PANSS tot	-	67,02 (18.7)	-	
SANS	-	45.4 (20.8)	-	
TLC	-	8.52 (6.1)	-	

Mean score (Standard Deviation) of sociodemographic characteristics, psychopathological scales and WAIS III are presented.

IQ: Intellectual quotient, VIQ: verbal IQ, PIQ: performance IQ, FSIQ: full scale IQ, FEP: first episode psychosis, PANSS positive (pos) and negative (neg) subscales scores and PANSS total (tot) score, TLC: Thought and language scale

* $p < 0.05$

Table 2: Animated Shapes performances in ASD, SCZ and HC

	ASD N = 28	SCZ N = 51	HC N = 23	Overall ^a	SCZ vs ASD ^b	SCZ vs HC ^b
Random Appropriateness	10.4 (1.45)	9.74 (1.89)	11.07 (0.88)	$p = 0.01^*$	NS	0.007**
Random Intentionnality	1.08 (1.19)	1.38 (1.67)	0.58 (0.75)	$p = 0.103$	NS	NS 0.085
Goal-directed Appropriateness	9.68 (1.60)	9.33 (1.87)	10.52 (1.01)	$p = 0,032^*$	NS	0.024**
Goal-directed Intentionnality	6.34 (1.62)	5.90 (2.00)	7.25 (1.26)	$p = 0.022^*$	NS	0,016**
ToM Appropriateness	7.1 (2.3)	6.77 (2.25)	8.90 (1,4)	$p = 0.002^*$	NS	0.001**
ToM Intentionnality	12.62 (3.08)	12.10 (3.25)	14.95 (1.79)	$p = 0.002^*$	NS	0.002**

Mean (SD) scores for animated shapes are presented

^a One factor ANOVA, ^b Post hoc Tukey test, * $p < 0,05$, ** $p < 0,025$ (Bonferroni correction) NS : not significant

3.2. Principaux résultats

Profils de cognition sociale

Les sujets avec schizophrénie et avec TSA ont attribué moins d'états mentaux (hypomentalisation) dans les séquences ToM, produisant ainsi des réponses moins appropriées que les témoins. Ce résultat est comparable à ce qui est rapporté dans la littérature avec cette épreuve. L'hypomentalisation retrouvée dans les séquences biologiques est moins constamment décrite. A l'inverse, ces sujets tendaient à introduire un plus haut degré d'intentionnalité dans leurs description des séquences représentant des mouvements aléatoires (en comparaison aux groupe contrôle et TSA). Aucune différence significative n'a été retrouvée entre les groupes SCZ et TSA.

Corrélations avec les profils symptomatiques

De même que dans la précédente étude, nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les scores aux Triangles Animés et les symptômes négatifs ou positifs des sujets avec schizophrénie. En revanche, dans la modalité aléatoire, le score à l'échelle TLC était corrélé au score d'intentionnalité ($r = 0,404$; $p = 0,009$), ainsi plus les sujets présentaient une pensée et un langage désorganisés, plus ils attribuaient des intentions à des figures dont les mouvements sont régis par des lois physiques (hyper-mentalisation).

Corrélations avec les âges de début de la maladie schizophrénique

Toujours dans la modalité aléatoire, le caractère approprié des réponses était corrélé à l'âge du premier épisode psychotique ($r = 0,344$; $p = 0,034$). En outre, le niveau de désorganisation évalué par la TLC était négativement corrélé à l'âge d'apparition des prodromes ($r = -0,372$; $p = 0,014$) et à celui du premier épisode psychotique ($r = -0,415$; $p = 0,004$). Ces résultats pourraient suggérer que plus la maladie schizophrénique débute précocement, plus la désorganisation de la pensée et du langage sont marqués, et plus ces sujets tendent à hyper-mentaliser.

En conclusion,

Cette deuxième étude a permis de mettre en évidence des altérations des capacités de mentalisation chez les sujets avec autisme et avec schizophrénie, en comparaison avec des sujets sains appariés. Bien qu'il n'ait pas été montré de différence statistiquement significative entre les groupe SCZ et TSA, la nature des erreurs de mentalisation semblait en partie différente, suggérant la co-existence de mécanismes physiopathologiques partagés et distincts. Si l'hypo-mentalisation apparaîtrait commune aux deux troubles dans les séquences impliquant la ToM, les sujets avec schizophrénie tendaient en outre à hyper-mentaliser dans les séquences ne requérant pas d'attribution d'intention. Cet excès de mentalisation semblait par ailleurs corrélé à l'importance de la désorganisation de la pensée et du langage, et à la précocité de survenue du trouble.

4. Etude 3

Social cognition impairment correlates with neurodevelopmental burden along the autism- schizophrenia continuum

G. Martinez, C. Mam-Lam-Fook, C. Danset-Alexandre, L. Boada, L. Pina, N. Bendjemaa, M.
Parellada, R. Gaillard, I. Amado, M-O. Krebs

Soumis revue Schizophrenia Bulletin

4.1. Article 3

Dans cette troisième étude, nous souhaitons explorer l'hypothèse d'un lien entre les altérations de la cognition sociale, le poids de la vulnérabilité neuro-développementale et les traits autistiques, à travers le continuum autisme-schizophrénie.

A notre connaissance, seule une étude a évalué simultanément les signes neurologiques mineurs (SNM), marqueur de vulnérabilité neuro-développementale, et la cognition sociale chez des sujets avec schizophrénie. Une corrélation entre les difficultés de réalisation de séquences motrices complexes et un déficit en Théorie de l'Esprit a été montrée (Roméo, 2014). Par ailleurs, les scores de SNM ont été rapportés comme plus élevés dans la schizophrénie et dans l'autisme en comparaison avec des sujets sains (Peralta, 2010, Jansiewicz, 2006, Halayem, 2010). Aucune comparaison directe entre les deux troubles n'a été proposée. Le Quotient d'Autisme (AQ) permet d'évaluer de façon quantitative les traits autistiques actuels. Les scores des sujets avec schizophrénie étaient inférieurs à ceux des sujets avec autisme et supérieurs à ceux des contrôles sains dans les travaux ayant comparé ces populations. Aucune étude n'a exploré les liens entre traits autistiques auto-évalués et cognition sociale.

Nos objectifs sont donc (i) de comparer les profils de cognition sociale avec le MASC, la vulnérabilité neuro-développementale avec les Signes Neurologiques Mineurs (SNM) et les traits autistiques avec le Quotient d'Autisme (AQ), de jeunes adultes avec schizophrénie ou avec TSA, et contrôles sains, appariés sur l'âge, le genre et le niveau d'étude et (ii) d'explorer les relations entre ces trois dimensions.

Cent-dix-neuf sujets ont participé à cette étude : 59 sujets avec schizophrénie (âge moyen : $22,9 \pm 3,3$ ans), 30 avec syndrome d'Asperger ou HFA ($22,3 \pm 3,3$ ans) et 30 témoins sains ($22,8 \pm 3,1$ ans).

Soixante-quinze de ces sujets sont communs à la première étude. Les évaluations cliniques sont les mêmes que celles précédemment décrites.

**SOCIAL COGNITION IMPAIRMENT CORRELATES WITH
NEURODEVELOPMENTAL BURDEN ALONG THE AUTISM-SCHIZOPHRENIA
CONTINUUM**

**Gilles Martinez^{a,b,c,d}, Célia Mam-Lam-Fook^{a,b,c,d}, Charlotte Danset-Alexandre^{a,b,c,d},
Leticia Boada^e, Laura Pina^e, Narjès Bendjema^{a,b,c,d}, Mara Parellada^e, Raphaël
Gaillard^{a,b,c,d}, Isabelle Amado^{a,b,c,d}, Marie-Odile Krebs^{a,b,c,d,*}.**

- a. INSERM, Laboratoire Physiopathologie des Maladies Psychiatriques, Centre Psychiatrie et Neurosciences, U894, Paris, France
- b. Université Paris Descartes, Sorbonne Paris-Cité, Faculté de Médecine Paris Descartes, Paris, France
- c. GHT Paris Psychiatrie et Neurosciences, Centre Hospitalier Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Paris, France
- d. Institut de Psychiatrie, (GDR 3557), Paris, France
- e. Child and Adolescent Psychiatry Department, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain, IiSGM, CIBERSAM, Spain.

* Corresponding author at: Service Hospitalo-Universitaire, Centre-Hospitalier Sainte-Anne,
1 rue Cabanis, 75014 Paris, France

marie-odile.krebs@inserm.fr

ABSTRACT

Schizophrenia (SCZ) and autism spectrum disorder (ASD) both share neurodevelopmental biological, clinical and cognitive features. In SCZ, social cognition deficits have been associated with early age of onset, yet the link between social cognition and neurodevelopmental burden has been little investigated. We assumed that social cognition impairments in SCZ are associated with markers of neurodevelopmental burden along an ASD-SCZ continuum. We investigated social cognition using the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC), neurodevelopmental load using Neurologic Soft Signs (NSS), and autistic traits using Autism Quotient (AQ) in 119 young matched participants with ASD or SCZ, and healthy controls (HC). Social cognition abilities were the highest in HC (mean MASC score = 33.1 ± 2.9), and ASD (24.4 ± 6.1) exhibited a lower score compared to SCZ (27.8 ± 5.1). Conversely, ASD exhibited higher scores of NSS and Autism Quotient compared to SCZ, and these scores were the lowest in HC. In SCZ, MASC score was positively correlated with age of onset of prodromal symptoms, and negatively correlated with NSS, disorganization and level of psychotic symptoms. Furthermore, in a stepwise regression analysis, NSS and disorganization symptoms, but not AQ or age of onset, predicted social cognition impairment in SCZ, pooled ASD and SCZ, or in the whole sample. These results support the hypothesis of a continuum between ASD and SCZ, with a gradient of correlation between social cognition deficit and neurodevelopmental burden.

KEY WORDS

Psychosis, autism spectrum disorder, theory of mind, neurological soft signs, psychopathology, young adult

1. INTRODUCTION

Schizophrenia (SCZ) and autism spectrum disorders (ASD) are neurodevelopmental diseases. Despite clinical differences, an expanded literature invites to revisit the relationships between SCZ and ASD, notably their frequent co-occurrence in early onset-SCZ⁴⁶. SCZ and ASD share phenotypic, neuroanatomical^{13,29,54} and genetic^{17,39} features, and also common risk factors²⁵. In this context, social cognition has recently gained interest. Social cognition covers “the mental operations that underline social interactions, including perceiving, interpreting, and generating responses to the intentions, dispositions, and behaviours of others”²². Four dimensions are generally described to define this multidimensional construct: ‘Theory of Mind (ToM, ability for an individual to attribute mental states to other individuals), social perception and social knowledge, attribution bias and emotional processing (perception, recognition and regulation of emotions)⁴⁵. Alteration of social cognition is a core feature in ASD³¹, and is commonly reported in SCZ^{11,26}. A meta-analysis concluded that adult subjects with SCZ or with ASD both show deficits in mentalizing compared to healthy controls¹⁴. Yet, only few studies directly compared social cognition abilities in SCZ and ASD, with inconsistent results concerning their respective level of alteration. In a previous study, we showed that the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC)¹⁶ accurately discriminates young adults with SCZ from those with ASD, who displayed the most difficulties³⁷. We further provided support for the hypothesis of a continuum between autistic and schizophrenic traits, showing that MASC impairment was correlated with disorganization and, to a lesser extent, with autistic symptoms (assessed with Autism Quotient⁶). However, the link between social cognition and neurodevelopmental burden has been poorly investigated.

Neurologic soft signs (NSS) are a vulnerability marker in SCZ¹². NSS refers to subtle neurological abnormalities in motor coordination and integration, as well as in sensory integration, reflecting diffuse brain structural changes⁹. Higher levels of NSS were found in SCZ compared to controls at all phases of illness⁴³, including in untreated individuals³², and were also found in relatives^{15,21}. Furthermore, early-onset patients have more NSS than adult-onset patients⁸. In ASD, few studies defined the level of “subtle” or “soft” neurological signs compared to controls^{24,28}. In SCZ, Romeo⁴⁷, assessing NSS and social cognition, reported a correlation between impaired sequencing of complex motor acts and ToM deficit.

The Autism Quotient (AQ) is a screening tool for ASD, widely used for investigating autistic traits in the general population. AQ might be a marker for the ‘broader autism phenotype’,

which is considered related to genetic liability to ASD⁵⁷. Previous reports^{35,41,58} showed scores of AQ significantly higher in ASD compared to SCZ, and in both patient groups compared to healthy controls, but none explored relationships between social cognition abilities and self-reported autistic traits.

Lastly, we also found that early onset of SCZ was associated with overmentalizing³⁷. Other authors already reported that age at onset is a predictor for social cognition impairment^{33,51}, suggesting that the onset of psychosis might disrupt the development of social competence when occurring during adolescence.

The aim of the present study is to explore the relationship between social cognition alteration using the MASC and markers of neurodevelopmental burden, under the assumption of a neurodevelopmental continuum from ASD to SCZ.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. PARTICIPANTS

119 participants were recruited within the ‘AUSZ’ (From Autism to Schizophrenia) project, from April 2012 to February 2017 in the Hospitalo-Universitary Department in Sainte-Anne Hospital (Paris, France). 75 participants had already been included in our previous study (recruitment until September 2015)³⁷. Three groups were formed: (i) 59 subjects with SCZ (ii) 30 subjects with ASD (High-functioning autism or Asperger Syndrome (AS)), and (iii) 30 healthy controls (HC), matched for age, gender and level of education and recruited by advertisement. ASD subjects were diagnosed using the Autism Diagnostic Interview – Revised³⁴. The Diagnosis Interview for Genetic Studies 3.0 (DIGS)⁴² was used to ascertain the diagnosis of SCZ (DSM-IV-TR criteria) and to exclude any comorbidity in ASD or Axis I disorder in HC. The Symptom Onset in Schizophrenia inventory (SOS) was used to date the onset of prodromal symptoms⁴⁴. This study was promoted by Sainte-Anne Hospital. The ethic committee CPP approved all study procedures (number EudraCT 2011-A00812-39). All participants gave their written informed consent.

The participants (18 - 30 years old) were all French native speakers, and educated in the French language. The main exclusion criteria were: IQ < 70 (assessed using the WAIS III (Wechsler, 1997, 3rd edition), neurological or any severe medical condition, recent substance abuse or history of dependence > 5 years (except for smoking), schizo-affective disorder,

current mood disorder, suicidal risk, use of benzodiazepines, antipsychotic dosage > 400 mg chlorpromazine equivalent, antidepressant medication initiated during the last three weeks and, for ASD, additional diagnosis of SCZ. Additional exclusion criteria for HC were history of Axis I disorder, family history of psychosis or developmental disorders (up to the second-degree) and any psychotropic medication.

All participants were evaluated for general psychopathology with the Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS-24)⁵⁵ and for disorganization dimension with the Thought and Language and Communication scale (TLC)¹; they also all completed the self-administered questionnaire Autism Quotient (AQ)⁶. Subjects with SCZ were evaluated with the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS)³⁰.

2.2. EVALUATION OF SOCIAL COGNITION: THE MASC TEST

All participants were assessed with the French version of the Movie for The Assessment of Social Cognition (MASC), previously validated in ASD, SCZ and HC^{16,37,40}. The MASC is a 15-minute film depicting four characters who meet for a party. The first slides describe the test and introduce the characters. Subjects are asked to imagine what the characters are thinking or feeling at the very moment the film is stopped. Then, the movie is presented and stopped at various points and questions are asked. Through these 45 questions, the subject is asked about the mental states of the characters (epistemic, emotional, volitional). One answer is to be picked among four options: (i) the correct one (ToM, MASCtom), (ii) 'under-mentalizing,' (MASCless) (iii) lack of mental state attribution (no ToM, MASCno), (iiii) 'over-mentalizing,' (MASCexc). Six additional control questions assess the subject's non-social inference abilities. There is no time limitation. Administration of the test takes 30 to 45 minutes.

The MASC provides a sum score for all mental state decoding questions (MASCtom, maximum 45) and three scores for errors: MASCexc, MASCless or MASCno.

2.3. NEUROLOGICAL EXAMINATION: NSS

NSS examination³² comprised 23 items investigating gait and balance, coordination precision on various praxis tasks, speed and dysrhythmia in rapid alternative movements, stereognosia

and graphesthesia, lateral preference and right/left discrimination. For every item, rating ranges from 0 to 3, with an explicit definition and descriptive anchors. Internal consistency (0.85 Cronbach's $\alpha = 0.85$) and inter-rater reliability (score of 0.82) are good³². A principal component analysis led to the distinction of five factors: motor coordination, motor integrative function, sensory integration, involuntary movements or posture, quality of lateralization³². Extra-pyramidal side effects, akathisia and dyskinesia were assessed respectively with Simpson Angus scale⁵⁰, Barnes Akathisia Rating Scale (BARS)⁵ and Abnormal Involuntary Movement Scale (AIMS)²³.

2.4. STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analyses were performed with IBM SPSS 20.0 software. All variables were tested for normal distribution with the Kolmogorov-Smirnov test. We investigated between-group differences for socio-demographic data, cognitive assessments and data for the MASC, the NSS and the AQ using ANOVA and Tukey test for post-hoc analysis. Pearson correlations, then stepwise linear regressions, were used to assess the relationships between variables. Considering the exploratory nature of the latter analysis, Bonferroni corrections for multiple comparisons have not been applied.

3. RESULTS

3.1. SOCIODEMOGRAPHIC AND CLINICAL CHARACTERISTICS

There were no differences between ASD, SCZ and HC for age ($p = .70$), gender ($p = .90$) and WAIS III scores: verbal IQ, VIG ($p = .27$), performance IQ, PIQ, ($p = .24$) and full scale IQ, FSIQ, ($p = .23$) (Table 1). Education level was slightly higher in HC compared to ASD and SCZ, yet similar between the two groups of patients.

In patients with SCZ, the mean age at onset of prodromal symptoms and age at first psychotic episode were 14.5 ± 4.7 years and 19.1 ± 3.2 years, respectively.

Psychopathological characteristics were similar between ASD and SCZ for BPRS or TLC (Table 2), with higher scores than in HC.

3.2. MASC, AUTISTIC TRAITS AND NSS SCORES

The MASC performances, NSS and AQ results are shown in Table 3.

For the MASC, the number of correct answers for the attribution of mental status was the highest in HC (33.1 ± 2.9), and the lowest in ASD (24.4 ± 6.1); SCZ exhibited intermediate scores (27.8 ± 5.1). In ASD and SCZ, the number of MASCless errors was the highest, and in HC it was MASCexc errors. Number of ‘No ToM errors’ was the lowest in the three groups. The number of each type of errors did not differ between ASD and SCZ.

Significant differences were found between the three groups for NSS total score, with the highest scores in ASD (17.3 ± 6.0), the lowest in HC (5.1 ± 3.6), and intermediate scores in SCZ (10.9 ± 7.0) as well as for the motor coordination factor (8.4 ± 3.8 in ASD, 5.8 ± 4.1 in SCZ, 3.3 ± 2.6 in HC, $p < .05$, data not shown). Motor integration and lateralization factor were higher in ASD compared to SCZ and HC (respectively 3.6 ± 1.9 vs. 1.6 ± 1.8 and 1.5 ± 1.4 vs. 0.6 ± 0.9 , $p < .005$). Sensory-motor integration and involuntary movements were similar in SCZ and ASD. There were no significant differences between ASD and SCZ for scores of the Simpson Angus (respectively 4.8 ± 2.9 and 3.4 ± 3.7), the BARS (1.9 ± 4.4 and 1.9 ± 4.7) and the AIMS (4.1 ± 5.9 and 1.9 ± 5.7).

Likewise, AQ was significantly different between each group, with the highest score in ASD (30.3 ± 8.3), the lowest in HC (12.9 ± 7.9), and an intermediate score in SCZ (21.2 ± 6.9).

3.3. PREDICTION OF MASC SCORES: REGRESSION ANALYSES

In patients with SCZ, MASC score was negatively correlated with NSS total score ($r = -.504$, $p < 10^{-4}$), TLC ($r = -.370$, $p = .007$), PANSS total score ($r = -.313$, $p = .024$) and PANSS’ disorganization factor ($r = -.377$, $p = .008$), and positively correlated with age of onset of prodromal symptoms ($r = .284$, $p = .048$). Likewise, MASCexc was correlated with NSS ($r = .305$, $p = .042$), TLC ($r = .362$, $p = .008$), PANSS total score ($r = .350$, $p = .011$), onset of prodroms ($r = -.387$, $p = .006$), and also with age of FEP ($r = -.322$, $p = .021$). ‘MASCno’ score was correlated with NSS ($r = .358$, $p = .016$).

A step-wise linear regression analysis was conducted with MASC total score as a dependent variable and the other clinical and psychopathological data that correlated with it as independent variables. We included only significant predictors ($p < .05$) in the final model. We found that only NSS and TLC significantly predicted MASC score (35.3 % of the variance).

Similar results were found when considering the two groups of patients (SCZ+ASD): MASC scores were negatively correlated with NSS total score ($r = -.563, p < 10^{-4}$) and TLC ($r = -.287, p = .010$), as well as with BPRS ($r = -.243, p = .031$) and NSS, and TLC predicted lower MASC score (36.7 % of the variance) in the regression. When considering the three groups (ASD+SCZ+HC), MASC score was also negatively correlated with NSS ($r = -.641, p < 10^{-4}$), TLC ($r = -.487, p < 10^{-4}$) and BPRS ($r = -.475, p < 10^{-4}$), AQ ($r = -.340, p = .002$), and positively correlated with FSIQ ($r = .284, p = .005$). Regression analysis again showed that NSS and TLC predicted lower MASC score (48.9 % of the variance).

Regarding NSS sub-scores, motor coordination and motor integration were correlated with MASC scores in patients with SCZ (respectively $-.489, p = .001$ and $-.387, p = .009$), as well as when considering the patients (SCZ+ASD ; $r = -.501, p < .001$; $r = -.444, p < 10^{-4}$) or the whole sample (SCZ+ASD+HC ; $r = -.550$, and $-.526, p < 10^{-4}$)

4. DISCUSSION

The present study confirms that subjects with ASD exhibit lower social cognition abilities, evaluated with the MASC, than those with SCZ. The neurodevelopmental burden, reflected by NSS score, followed a gradient from ASD (the highest), SCZ and HC (the lowest). As a main result we demonstrated that among clinical and psychopathological variables correlating with MASC score, NSS and disorganization evaluated with TLC predicted social cognition deficit either in SCZ, or in the whole sample of patients (SCZ and ASD). These results support our hypothesis that social cognition alteration in SCZ follows the neurodevelopmental burden.

4.1. SOCIAL COGNITION ABILITIES AND AGE AT ONSET

The performances in the MASC task (mean correct answers) were comparable to our previous study with smaller groups³⁷.

In SCZ, we found positive correlation with age at onset of prodromal symptoms, but not age at first episode psychosis, mainly due to correlations with MASC-exc. A link between ToM and age of onset has been reported in a small sample of patients with paranoid SCZ assessed with the Hinting task. Patients with earlier-onset performed better than those with late-onset, who performed as healthy controls⁵¹. However, the group defined as “early-onset” had a

higher age at onset (27.9 ± 5.0) compared to our sample. The respective effect of age and age at onset has also been examined in 151 patients with SCZ with the MATRICS Consensus Cognitive Battery: patients with later age of onset displayed better social cognition, suggesting that the onset of disease might disrupt the development of social cognition abilities when occurring during adolescence³³. Nevertheless, and despite our hypothesis, in the linear regression analysis taking into account other variables, ages at onset of disease did not significantly participate to predict MASC score.

4.2. AUTISTIC TRAITS AND SOCIAL COGNITION

As expected from previous reports^{35,41,58}, autistic traits self-assessed with AQ followed a gradient from the highest in ASD to the lowest in HC, with SCZ showing intermediate scores. Autistic-like behaviour has been reported as more frequent in childhood-onset form of SCZ. Sporn⁵² assumed that in SCZ premorbid autistic feature could be a nonspecific response to a variety of early neuro-developmental insults. Contrary to our conjecture, no correlation was found between AQ and social cognition deficit, either in SCZ or in the two groups together (ASD and SCZ). AQ was negatively correlated with MASC score in the whole sample, but this link was not confirmed by regression analysis. AQ only assesses current autistic traits, but does not reflect premorbid stage. In a large cohort of adult with ASD, AQ scores were not significantly correlated with ADI-R⁷. This may help explain these negative results.

4.3. NEUROLOGICAL SOFT SIGNS AND SOCIAL COGNITION

Neurological signs are more prevalent in neurodevelopmental disorders. Subjects with ASD are known to have an increased rate of various neurological abnormalities. Although most studies focus on specific motor signs, some assess soft signs. Using a scale adapted from NSS, children with ASD (IQ > 81, n= 21, aged 6 to 12 years) had higher scores than HC (24.9 ± 10.2 vs. 16.1 ± 5.3 ; $p = .001$)²⁴. Concordant results were found using the PANESS, in 40 young boys with high-functioning ASD compared to 55 HC²⁸. Previously, only one study directly compared NSS (assessed with Heidelberg scale) in adults with AS or SCZ, and reported higher score in the AS group (16.2 ± 6.7 vs. 14.9 ± 7.5)²⁷. In paediatric population, no difference was found for NES scores between an early-onset psychosis group and an AS group³⁸. In the present study, NSS scores were higher in ASD than in SCZ and higher in SCZ than in HC. The severity of NSS in the group of patients with SCZ was slightly lower

that in the original validation study (14.6 ± 8.5). In the latter, patients were older (mean age: 31.5 ± 9.6) and many of them were treated with conventional neuroleptics. In another sample of 41 young patients with first episode schizophrenia (mean age: 25.8 ± 6.0), closer to our population, NSS scores were in a similar range (10.6 ± 6.3)¹⁹.

Among the clinical and psychopathological variables studied, NSS were the most linked with social cognition deficit. In the group with SCZ alone, in the whole patient group (SCZ and ASD), and in the whole sample (including HC), NSS were strongly inversely correlated with MASC score ($r > -.500$): the more neurological dysfunctions, the worse MASC performance. The regression analysis confirmed that in these three groups, high NSS scores predicted low social cognition performance. Moreover, we found that motor coordination and motor integration were both correlated with MASC performance, in SCZ alone, in the clinical group and in the whole sample.

Many studies highlighted the relationship between NSS and neurocognitive functions, especially with executive attention and memory^{2,12,18}. To our knowledge, only one study explored relationship between NSS and social cognition in ninety patients with chronic SCZ (mean age 38.54) using two false-belief understanding tasks for social cognition (first- and second-order ToM tasks) and Neurological Evaluation Scale (NES)⁴⁷. Only impaired sequencing of complex motor acts subscale of the NES was correlated with ToM deficit. The authors concluded that NSS and ToM deficits in SCZ might reflect overlapping neural substrates.

The present study extends and strengthens this previous study, firstly because we used a more complex social cognition task, secondly because we explored relationships with the global NSS score and its sub-scales and thirdly because we demonstrate the correlation of NSS and social cognition across a spectrum deploying from healthy subjects to ASD.

4.4. DISORGANIZATION AND RELATIONSHIPS WITH SOCIAL COGNITION

Disorganization using the TLC was similar in the two groups of patients (ASD and SCZ), but higher compared to HC. TLC score was correlated with social cognition deficit in SCZ, the clinical group, and the whole sample. Moreover, in regression analyses TLC disorganization score appeared as the second variable after NSS score, which significantly predicted MASC score. In our previous report, we found an association between MASC performance and PANSS disorganization factor, but not with TLC in a smaller group of patients³⁷. Here, we extend and confirm our results, reporting an association with PANSS disorganization factor as

well as with TLC in SCZ. Relationship between social cognition deficit and disorganization is now well-recognized in SCZ^{53,56}.

In SCZ, NSS and TLC predicted 35.3 % of the variance of MASC score, and in the whole group 48.9 %. A few studies explored relationships between these two factors, with positive results in some studies^{3,48}, but negative ones in other studies^{36,49}.

4.5. NEUROLOGICAL SOFT SIGNS REFLECT THE DEVELOPMENTAL CONTINUUM BETWEEN ASD AND SCZ

NSS can be considered as a trait marker of early developmental insult⁴³. Using the Condensed Neuropsychiatric Examination in childhood- (n=15), adolescent- (n=20) and adult-onset SCZ (n=20), earlier age at onset of SCZ was associated with more neurological dysfunction⁸. More specifically, among 44 patients with first-episode psychosis, those with high NSS scores exhibited significant overall reductions of cortical sulcation related to very early deviations in their neurodevelopment²⁰. In that sense, the increasing gradient observed here in NSS from SCZ to ASD supports the assumption of a corresponding continuum of the neurodevelopmental burden. Likewise, two diffusion tensor-imaging studies found a correlation between disorganization and white matter integrity alteration^{4,10}, suggesting a relationship between this symptomatic dimension and brain circuits damage through pathological brain development. Hence, NSS and disorganization dimension would be two different markers associated with neurodevelopmental burden.

4.6. STRENGTHS, LIMITATIONS AND CONCLUSION

This study has several strengths: young age of participants, limiting the non specific effect of chronicity; the good match between SCZ and ASD for age, gender and intellectual abilities; the use of validated scales and tasks, including the specific tool for prodromal symptoms (SOS), although this assessment is always difficult.

Limitations concern the sample size and the possible influence of medication on NSS. However, (i) low doses of treatment were used (297.4 ± 169 mg CPZ equivalent), with only atypical antipsychotics, and a short overall duration of treatment since the patients were young; (ii) Influence of medication on NSS is controversial: some studies report a negative impact, whereas others report improvement after medication initiation; (iii) our NSS scale includes extra pyramidal signs; there was no significant difference between groups for

parkinsonism, akathisia or dyskinesia. We did not study the influence of gender, as gender distribution was matched between groups. The determination of the onset of prodromal symptoms is difficult, even using a specific tool (SOS). It could account for negative results, with absence of age of onset of prodromal symptoms in the regression model. Lastly, our SCZ group could not be totally representative because they were selected to match the ASD with specific inclusion criteria.

Following our previous study, we confirm and extend the observation of a continuum of social cognition impairment, from ASD to SCZ and to healthy controls. We further show that the same continuum exists for disorganization and neurological soft signs, reflecting the neurodevelopmental burden. More specifically, the stepwise regression shows that social cognition deficit is predicted by NSS and, to a lesser extent, dimension of disorganization across the ASD and SCZ continuum and in healthy controls. Among NSS, Motor coordination and integration, and in social cognition, over-mentalizing trends, seem of particular importance in this link. Future studies should explore further other neurodevelopmental markers across diagnostic groups and include a retrospective tool to assess the autistic-like dimension present during infancy and childhood.

FUNDING

This research was funded by a grant from the Fondation de France (Engt n°15142), the Fondation Deniker and ERA-Net NEURON (ANR-2010-002-01), and was promoted by Sainte-Anne Hospital.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no competing financial interest

ACKNOWLEDGMENTS

We gratefully acknowledge Dr I. Dziobek (Berlin School of Mind and Brain and Institute of Psychology, Germany) for the authorization to use MASC test, and Patricia Garel's team (Linda Booij, Gabrielle Chartier, Catherine Herba, CHU Sainte-Justine, Canada) for their major contribution in MASC translation.

We would like to thank C. Gaillard and Y. Le Nevé ('Centre d'Evaluation et de Recherche Clinique', SHU) for data management, and Dr F. Lejuste, Dr L. Pedron, C. Mam-Lam-Fook and C. Alexandre ('Centre Jeune Adulte et Adolescent', SHU) for subject recruitment.

We thank 'Delegation à la Recherche Clinique et à l'Innovation' (DRCI) and 'Clinical Research Center' (CRC) of Sainte-Anne Hospital, and 'URC/CIC Paris Descartes' of Necker-Cochin Hospital for their help in conducting the study.

REFERENCES

1. Andreasen NC. Scale for the assessment of thought, language, and communication (TLC). *Schizophr Bull.* 1986;12(3):473-482.
2. Arango C, Bartko JJ, Gold JM, Buchanan RW. Prediction of neuropsychological performance by neurological signs in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1999;156(9):1349-1357. doi:10.1176/ajp.156.9.1349.
3. Arango C, Kirkpatrick B, Buchanan RW. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2000;157(4):560-565. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.560.
4. Asami T, Saito Y, Whitford TJ, et al. Abnormalities of middle longitudinal fascicle and disorganization in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013;143(2-3):253-259. doi:10.1016/j.schres.2012.11.030.
5. Barnes TR. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1989;154:672-676.
6. Baron-Cohen S, Wheelwright S, Skinner R, Martin J, Clubley E. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J Autism Dev Disord.* 2001;31(1):5-17.
7. Bishop SL, Seltzer MM. Self-reported autism symptoms in adults with autism spectrum disorders. *J Autism Dev Disord.* 2012;42(11):2354-2363. doi:10.1007/s10803-012-1483-2.
8. Biswas P, Malhotra S, Malhotra A, Gupta N. Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;115(4):295-303. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x.
9. Bombin I, Arango C, Buchanan RW. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr Bull.* 2005;31(4):962-977. doi:10.1093/schbul/sbi028.
10. Bopp MHA, Zöllner R, Jansen A, Dietsche B, Krug A, Kircher TTJ. White matter integrity and symptom dimensions of schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Schizophr Res.* 2017;184:59-68. doi:10.1016/j.schres.2016.11.045.
11. Brüne M. "Theory of mind" in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr Bull.* 2005;31(1):21-42. doi:10.1093/schbul/sbi002.
12. Chan RCK, Gottesman II. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci Biobehav Rev.* 2008;32(5):957-971. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.01.005.

13. Cheung C, Yu K, Fung G, et al. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PloS One*. 2010;5(8):e12233. doi:10.1371/journal.pone.0012233.
14. Chung YS, Barch D, Strube M. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr Bull*. 2014;40(3):602-616. doi:10.1093/schbul/sbt048.
15. Compton MT, Bercu Z, Bollini A, Walker EF. Factor structure of the Neurological Evaluation Scale in a predominantly African American sample of patients with schizophrenia, unaffected relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr Res*. 2006;84(2-3):365-377. doi:10.1016/j.schres.2006.03.022.
16. Dziobek I, Fleck S, Kalbe E, et al. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(5):623-636. doi:10.1007/s10803-006-0107-0.
17. Ellis SE, Panitch R, West AB, Arking DE. Transcriptome analysis of cortical tissue reveals shared sets of downregulated genes in autism and schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e817. doi:10.1038/tp.2016.87.
18. Flashman LA, Flaum M, Gupta S, Andreasen NC. Soft signs and neuropsychological performance in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1996;153(4):526-532. doi:10.1176/ajp.153.4.526.
19. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, et al. Cognitive control deficit in patients with first-episode schizophrenia is associated with complex deviations of early brain development. *J Psychiatry Neurosci JPN*. 2017;42(2):87-94.
20. Gay O, Plaze M, Oppenheim C, et al. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr Bull*. 2013;39(4):820-829. doi:10.1093/schbul/sbs083.
21. Gourion D, Goldberger C, Bourdel M-C, et al. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr Res*. 2003;63(1-2):181-187.
22. Green MF, Penn DL, Bentall R, et al. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr Bull*. 2008;34(6):1211-1220. doi:10.1093/schbul/sbm145.
23. Guy W. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Rev. 1976. Rockville, Md: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs; 1976.

24. Halayem S, Bouden A, Halayem MB, Tabbane K, Amado I, Krebs MO. [Neurological soft signs in pervasive developmental disorders]. *L'Encephale*. 2010;36(4):307-313. doi:10.1016/j.encep.2009.12.012.
25. Hamlyn J, Duhig M, McGrath J, Scott J. Modifiable risk factors for schizophrenia and autism--shared risk factors impacting on brain development. *Neurobiol Dis*. 2013;53:3-9. doi:10.1016/j.nbd.2012.10.023.
26. Harrington L, Siegert RJ, McClure J. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit Neuropsychiatry*. 2005;10(4):249-286. doi:10.1080/13546800444000056.
27. Hirjak D, Wolf RC, Koch SC, et al. Neurological Abnormalities in Recent-Onset Schizophrenia and Asperger-Syndrome. *Front Psychiatry*. 2014;5. doi:10.3389/fpsyt.2014.00091.
28. Jansiewicz EM, Goldberg MC, Newschaffer CJ, Denckla MB, Landa R, Mostofsky SH. Motor signs distinguish children with high functioning autism and Asperger's syndrome from controls. *J Autism Dev Disord*. 2006;36(5):613-621. doi:10.1007/s10803-006-0109-y.
29. Katz J, d'Albis M-A, Boisgontier J, et al. Similar white matter but opposite grey matter changes in schizophrenia and high-functioning autism. *Acta Psychiatr Scand*. 2016;134(1):31-39. doi:10.1111/acps.12579.
30. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261-276.
31. Kleinman J, Marciano PL, Ault RL. Advanced theory of mind in high-functioning adults with autism. *J Autism Dev Disord*. 2001;31(1):29-36.
32. Krebs MO, Gut-Fayand A, Bourdel M, Dischamp J, Olié J. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2000;45(3):245-260.
33. Linke M, Jankowski KS, Ciołkiewicz A, et al. Age or age at onset? Which of them really matters for neuro and social cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res*. 2015;225(1-2):197-201. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.024.
34. Lord C, Rutter M, Le Couteur A. Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*. 1994;24(5):659-685.
35. Lugnegård T, Hallerbäck MU, Gillberg C. Asperger syndrome and schizophrenia: Overlap of self-reported autistic traits using the Autism-spectrum Quotient (AQ). *Nord J Psychiatry*. 2015;69(4):268-274. doi:10.3109/08039488.2014.972452.
36. Malla AK, Norman RM, Aguilar O, Cortese L. Relationship between neurological

- “soft signs” and syndromes of schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1997;96(4):274-280.
37. Martinez G, Alexandre C, Mam-Lam-Fook C, et al. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr Res.* 2017;185:161-166. doi:10.1016/j.schres.2017.01.012.
38. Mayoral M, Merchan-Naranjo J, Rapado-Castro M, et al. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. *Early Interv Psychiatry.* 2010;4:283-290.
39. McCarthy SE, Gillis J, Kramer M, et al. De novo mutations in schizophrenia implicate chromatin remodeling and support a genetic overlap with autism and intellectual disability. *Mol Psychiatry.* 2014;19(6):652-658. doi:10.1038/mp.2014.29.
40. Montag C, Dziobek I, Richter IS, et al. Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Res.* 2011;186(2-3):203-209. doi:10.1016/j.psychres.2010.09.006.
41. Naito K, Matsui Y, Maeda K, Tanaka K. Evaluation of the validity of the Autism Spectrum Quotient (AQ) in differentiating high-functioning autistic spectrum disorder from schizophrenia. *Kobe J Med Sci.* 2010;56(3):E116-124.
42. Nurnberger JI, Blehar MC, Kaufmann CA, et al. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch Gen Psychiatry.* 1994;51(11):849-859; discussion 863-864.
43. Peralta V, de Jalón EG, Campos MS, Basterra V, Sanchez-Torres A, Cuesta MJ. Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naive patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychol Med.* 2011;41(6):1279-1289. doi:10.1017/S0033291710001856.
44. Perkins DO, Leserman J, Jarskog LF, Graham K, Kazmer J, Lieberman JA. Characterizing and dating the onset of symptoms in psychotic illness: the Symptom Onset in Schizophrenia (SOS) inventory. *Schizophr Res.* 2000;44(1):1-10.
45. Pinkham AE. Social cognition in schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2014;75 Suppl 2:14-19. doi:10.4088/JCP.13065su1.04.
46. Rapoport J, Chavez A, Greenstein D, Addington A, Gogtay N. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2009;48(1):10-18. doi:10.1097/CHI.0b013e31818b1c63.
47. Romeo S, Chiandetti A, Siracusano A, Troisi A. An exploratory study of the relationship between neurological soft signs and theory of mind deficits in schizophrenia.

- Psychiatry Res.* 2014;218(1-2):7-11. doi:10.1016/j.psychres.2014.04.014.
48. Schröder J, Niethammer R, Geider FJ, et al. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1991;6(1):25-30.
49. Shibre T, Kebede D, Alem A, et al. Neurological soft signs (NSS) in 200 treatment-naïve cases with schizophrenia: a community-based study in a rural setting. *Nord J Psychiatry.* 2002;56(6):425-431. doi:10.1080/08039480260389343.
50. Simpson GM, Angus JW. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 1970;212:11-19.
51. Smeets-Janssen MMJ, Meesters PD, Comijs HC, et al. Theory of Mind differences in older patients with early-onset and late-onset paranoid schizophrenia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28(11):1141-1146. doi:10.1002/gps.3933.
52. Sporn AL, Addington AM, Gogtay N, et al. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol Psychiatry.* 2004;55(10):989-994. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.019.
53. Sprong M, Becker HE, Schothorst PF, et al. Pathways to psychosis: a comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the “At Risk Mental State.” *Schizophr Res.* 2008;99(1-3):38-47. doi:10.1016/j.schres.2007.10.031.
54. Sugranyes G, Kyriakopoulos M, Corrigan R, Taylor E, Frangou S. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PLoS One.* 2011;6(10):e25322. doi:10.1371/journal.pone.0025322.
55. Ventura J, Lukoff D, Nuechterlein KH, Liberman R, Shaner A. Appendix 1: Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Expanded version (4.0) scales, anchor points and administration manual. *International Journal of Methods in Psychiatric.* 1993:227-244.
56. Ventura J, Wood RC, Jimenez AM, Helleman GS. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr Res.* 2013;151(1-3):78-84. doi:10.1016/j.schres.2013.10.015.
57. Wheelwright S, Auyeung B, Allison C, Baron-Cohen S. Defining the broader, medium and narrow autism phenotype among parents using the Autism Spectrum Quotient (AQ). *Mol Autism.* 2010;1(1):10. doi:10.1186/2040-2392-1-10.
58. Wouters SGM, Spek AA. The Use of the Autism-Spectrum Quotient in Differentiating High-Functioning Adults with Autism, Adults with Schizophrenia and a Neurotypical Adult Control Group. *Res Autism Spectr Disord.* 2011;5(3):1169-1175. doi:10.1016/j.rasd.2011.01.002.

TABLES

Table 1 Sociodemographic characteristics, age of onset, current medication and WAIS III results

	ASD N = 30	SCZ N = 59	HC N = 30	Overall §	ASD vs HC°	SCZ vs HC°	ASD vs SCZ°
age	22.3 (3.3)	22.9 (3.3)	22.8 (3.1)	$p = .70$			
gender	24m/6f	46m/11f	24m/6f	Chi2 $p = .90$			
education	12.2 (2.5)	11.9 (3.3)	14.3 (2.1)*	$p < 10^{-4}$	$p = .003$	$p < 10^{-4}$	NS
PS	-	14.5 (4.7)	-				
FEP	-	19.1 (3.2)	-				
medication •	-	297.4 (169)	-				
VIQ	100.2 (16.5)	96.3 (20.1)	104.2 (24.2)	$p = .27$			
PIQ	96.0 (21.1)	91.1 (19.3)	99.5 (24.5)	$p = .24$			
FSIQ	98.1 (17.4)	94.1 (20.2)	102.5 (24.2)	$p = .23$			

mean score (SD) of the sociodemographic characteristics and various scores of WAIS III are indicated

§ overall analysis: ANOVA ° post-hoc analysis: Tukey test, NS: non significant

• current medication in CPZ equivalent, mg (all patients receive atypical antipsychotic)

PS: age of onset of prodromal symptoms, FEP: age of First Episode Psychosis

VIQ: verbal intellectual quotient, PIQ: performance IQ, FSIQ: full scale IQ

Table 2 Psychopathological characteristics

	ASD	SCZ	HC	Overall §	ASD vs HC°	SCZ vs HC°	ASD vs SCZ°
BPRS	46.3 (10.2)	47.2 (13.5)	25.8 (2.9)	$F = 41.6 ; p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	NS
TLC	8.2 (5.9)	8.6 (5.9)	0.87 (1.43)	$F = 24.3 ; p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	NS
PANSS	-	68.9 (18.6)	-				
PANSS desorg	-	8.8 (3.5)	-				

mean (SD) of the scores of psychopathological scales, self-reported questionnaires and ages of onset are indicated

§ overall analysis: ANOVA ° post-hoc analysis: Tukey test, NS: non significant

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, TLC: Thought, Language and Communication scale, PANSS: Positive and Negative

Syndrome Scale, PANSS disorg: disorganization factor,

Table 3 Performances of ASD, SCZ and HC groups on the MASC, NSS and AQ score

	ASD	SCZ	HC	Overall §	ASD vs HC°	SCZ vs HC°	ASD vs SCZ°
MASC	24.4 (6.1)	27.8 (5.1)	33.1 (2.9)	$F = 23.2 ; p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p = .012$
MASCexc	7.7 (2.3)	6.7 (3.3)	4.6 (2.3)	$F = 9.3 ; p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p = .004$	NS
MASCless	9.6 (4.1)	7.9 (3.8)	5.8 (2.1)	$F = 8.2 ; p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p = .036$	NS
MASCno	3.3 (2.7)	2.7 (1.8)	1.5 (1.3)	$F = 6.4 ; p = .002$	$p = .002$	$p = .028$	NS
NSS	17.3 (6.0)	10.9 (7.0)	5.1 (3.6)	$F = 26.9 ; p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$
AQ	30.3 (8.3)	21.2 (6.9)	12.9 (7.9)	$F = 30.3 ; p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$	$p < 10^{-4}$

mean (SD) scores of MASC test (total score and type of errors) and NSS (total score and sub-scores) are indicated

§ overall analysis: ANOVA ° post-hoc analysis: Tukey test, NS: non significant

MASC: number of correct answers, MASCexc: N of exceeding ToM errors, MASCless: N of less ToM, MASCno: N of no ToM errors

AQ: Autism quotient

Table 4 Correlation between MASC total score (social cognition) and clinical, cognitive and psychopathological scores in SCZ, all patients (ASD + SCZ), and whole group

		BPRS	PANSS	PANSSdisorg	AQ	TLC	NSS	Education	FSIQ	PS	FEP
MASC	r	-.264	-.313 *	-.377 *	.166	-.370 *	-.504 *	-.035	.198	.284 *	.154
SCZ	Sig.	NS	.024	.008	NS	.007	.000	NS	NS	.048	NS
MASC	r	-.243 *			-.197	-.287 *	-.563 *	.040	.244		
ASD + SCZ	Sig.	.031			NS	.010	.000	NS	NS		
MASC	r	-.475 *			-.340 *	-.487 *	-.641 *	.244 *	.284 *		
Whole group	Sig.	.000			.002	.000	.000	.011	.005		

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale, TLC: Thought, Language and Communication scale, PANSS: Positive and Negative Syndrome Scale, AQ: Autism quotient, NSS: Neurologic Soft Signs scale
PS: age of onset of prodromal symptoms, FEP: age of First Episode Psychosis

Table 5 Stepwise regression analyses: predicting MASC total score with dependent clinical and psychopathological variables (from significant correlations) in SCZ, all patients (ASD + SCZ), and whole group

	Steps	Prediction	beta	R ²	p value
SCZ	1	NSS	-.518	.268	.001
	2	NSS	-.441	.353	.004
		TLC	-.302		.032
ASD+ SCZ	1	NSS	-.563	.317	.000
	2	NSS	-.537	.367	.000
		TLC	-.226		.024
Whole group	1	NSS	-.641	.411	.000
	2	NSS	-.536	.489	.000
		TLC	-.300		.001

4.2. Principaux résultats

Cognition sociale, profil clinique, âge de début de la maladie, traits autistiques et signes neurologiques mineurs

Les scores au MASC dans chacun des groupes étaient comparables à ceux retrouvés dans la première étude, c'est à dire les plus bas dans le groupe TSA, les plus élevés dans le groupe contrôle et intermédiaires dans le groupe SCZ.

Chez les sujets avec schizophrénie, l'altération de la cognition sociale (et en particulier le nombre d'erreur de type hyper-mentalisation) était corrélée à l'âge d'apparition des prodromes (respectivement, $r = 0,284, p = 0,048$ et $r = -0,387, p = 0,006$). Des corrélations similaires ont été retrouvées avec la désorganisation évaluée par la TLC (respectivement, $r = -0,370, p = 0,007$ et $r = 0,362, p = 0,008$).

Les scores moyens à l'AQ étaient significativement les plus élevés dans le groupe TSA ($30,3 \pm 8,3$), les plus bas dans le groupe contrôle ($12,9 \pm 7,9$) et intermédiaires dans le groupe SCZ ($21,2 \pm 6,9$). Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre l'AQ et les scores du MASC, que ce soit dans le groupe SCZ, ou dans l'ensemble du groupe clinique (TSA+SCZ).

Les scores moyens de SNM suivaient le même gradient : plus élevés dans le groupe TSA (17,3) que dans le groupe SCZ (10,9), et plus élevés dans le groupe SZC que dans le groupe contrôle (5,1). Chez les sujets avec schizophrénie, et dans l'ensemble du groupe clinique, le score au MASC était négativement corrélé à celui de SNM (respectivement $r = -0,504, p < 10^{-4}$ et $r = -0,563, p < 10^{-4}$).

Prédiction des performances en cognition sociale

Dans le groupe SCZ, une analyse de régression linéaire pas-à-pas a montré que les scores de SNM et à l'échelle TLC permettaient de prédire significativement le score au MASC (en expliquant 35,3 % de la sa variance). Des résultats similaires ont été retrouvés en appliquant cette analyse à l'ensemble du groupe clinique (36,7 % de la variance) et à l'ensemble de notre population (48,9 % de la variance).

En conclusion,

Cette troisième étude a permis de mettre en évidence chez les sujets avec autisme en comparaison avec les sujets avec schizophrénie : une altération plus importante de la cognition sociale, des scores de signes neurologiques mineurs plus élevés, une désorganisation de la pensée et du langage et des traits autistiques plus marqués. Le continuum d'altération de la cognition sociale, allant de l'autisme à la schizophrénie, et de la schizophrénie aux sujets sains que nous avons décrit semble donc se doubler d'un continuum comparable pour la désorganisation et les signes neurologiques mineurs, reflétant la charge neuro-développementale. L'analyse de régression linéaire a en outre montré que le déficit global en cognition sociale pouvait être prédit par l'importance des signes neurologiques mineurs, et dans une moindre mesure de la désorganisation, aussi bien chez les sujets avec schizophrénie, qu'en considérant l'ensemble du groupe clinique ou de notre population. En revanche, nous n'avons pas retrouvé de participation du score au Quotient d'Autisme. Chez les sujets avec schizophrénie, les performances globales en cognition sociale étaient par ailleurs corrélées positivement à l'âge d'apparition des prodromes, la précocité d'installation du trouble apparaissant liée à la tendance à hyper-mentaliser précédemment montrée.

Discussion

Ce travail de thèse s'inscrit dans le cadre de l'hypothèse d'un continuum autisme-schizophrénie. Cette théorie est venue bousculer les représentations que nous pouvions avoir de ces deux troubles qui ont historiquement été considérés comme liés puis comme distincts. A travers notre revue de la littérature, nous avons pu entrevoir la richesse des travaux épidémiologiques, en génétique, et en imagerie qui viennent désormais étayer cette hypothèse. Cliniquement, les difficultés d'interaction sociale et le retrait sont présents aussi bien dans l'autisme que dans la schizophrénie, le terme même d'autisme ayant été initialement employé pour nommer cette dimension symptomatique de la schizophrénie. Des altérations de la cognition sociale sous-tendent probablement ces difficultés ; elles sont de fait largement rapportées dans les deux troubles. La cognition sociale est cependant un construit multimodal, englobant les capacités de mentalisation (ou Théorie de l'Esprit), la perception et le traitement d'émotions de base ou plus complexes, les connaissances et compétences sociales... Au moment où nous avons initié cette thèse, les travaux comparant des personnes avec schizophrénie et avec autisme sur des épreuves de cognition sociale révélaient autant de points communs que de différences, suggérant l'altération partagée de certains processus de traitement de l'information sociale associée à des atteintes plus spécifiques selon le trouble. Les résultats de ces travaux sont en outre contrastés, y compris en utilisant les mêmes tâches, mettant en exergue l'influence d'autres facteurs tels que le profil symptomatique et l'âge des participants. Frith a en effet suggéré qu'à la différence de l'autisme, dans la schizophrénie, une rupture s'opère avec l'émergence de la maladie et vient corrompre les capacités de mentalisation précédemment acquises. L'âge de la maladie conditionnerait ainsi à la fois le profil altération de la ToM et la présentation symptomatique (Frith, 1992; Pickup and Frith, 2001). De ce postulat découle notre hypothèse selon laquelle les altérations de la cognition sociale s'inscrivent sur un continuum développemental autisme-schizophrénie : plus la vulnérabilité neuro-développementale est élevée, plus les altérations de la cognition sociale sont importantes. Le corollaire de cette hypothèse est que les sujets avec schizophrénie chez qui la maladie a émergé précocement présenteraient un profil cognitif et clinique intermédiaire entre celui de sujets avec autisme et celui de sujets avec schizophrénie à début plus tardif.

Dans nos trois études, nous avons adopté une stratégie équivalente, en comparant au moyen d'épreuves de cognition sociale de jeunes adultes avec schizophrénie ou avec un autisme sans déficience intellectuelle, et sujets contrôles sains, appariés sur l'âge et le genre. Si l'appariement sur le niveau d'étude entre les groupes cliniques et le groupe contrôle était imparfait, il était cependant compensé par l'absence de différence significative entre les groupes pour les scores du Quotient Intellectuel (total, verbal et performance). Pour tester notre hypothèse, nous avons ensuite exploré les liens entre les altérations de la cognition sociale ainsi objectivées, et différentes dimensions cliniques et marqueurs phénotypiques développementaux (symptômes psychotiques positifs et négatifs, désorganisation, âges de début de la maladie schizophrénique, signes neurologiques mineurs).

Deux épreuves différentes de cognition sociale déjà validées dans l'autisme et dans la schizophrénie, ont été choisies afin de pallier respectivement aux défauts de l'une et l'autre.

Le MASC test (Dziobek et al., 2006), utilisé dans deux de nos études, est une épreuve mixte qui a pour premier intérêt son caractère écologique : il s'agit en effet d'un film mettant en scène une interaction entre quatre jeunes au cours d'une soirée, dont le script a été établi *a priori* pour permettre ensuite l'évaluation sélective de différents aspects de la cognition sociale (attribution d'état mentaux épistémiques, volitionnels ou affectifs, perception des émotions faciales ou prosodiques, etc.). Le MASC permet en outre de dégager d'une part un score global témoignant des capacités de mentalisation (nombre de bonnes réponses), et d'autre part un score par type d'erreurs (hyper-, hypomentalisation ou absence de ToM). A travers la première étude, nous avons validé la version française du MASC, développée en partenariat avec l'équipe du CHU Ste Justine de Montréal.

Dans notre deuxième étude, nous avons utilisé une tâche non verbale afin de limiter l'intervention de fonctions cognitives complexes. L'épreuve des Triangles Animés explore plus spécifiquement les capacités d'attribution d'intention. Il s'agit de décrire et éventuellement interpréter les déplacements de figures géométriques, dont les mouvements sont soit aléatoires, dirigés vers un but ou sous tendus par un état mental (Abell et al., 2000; Pouilles et al., 2007).

Un déficit global en cognition sociale plus important dans l'autisme que dans la schizophrénie

Le MASC a permis de révéler une altération globale de la cognition sociale plus importante dans l'autisme que dans la schizophrénie dans les deux études où nous l'avons employé (à noter que les 2/3 de la population de la seconde étude sont communs à la première). Le score de bonnes réponses était significativement plus bas dans le groupe TSA que dans le groupe SCZ, et plus bas dans le groupe SCZ que dans le groupe contrôle. Ces scores sont comparables à ceux rapportés dans la littérature pour chacun des groupes : entre 24 et 26 pour les groupes TSA, entre 25 et 29 pour les groupes SCZ, et entre 33 et 35 pour les groupes contrôles (Dziobek et al., 2006; Fretland et al., 2015; Lahera et al., 2014; Montag et al., 2011). La première originalité de nos travaux a été de comparer directement sujets avec autisme ou avec schizophrénie, et de mettre en évidence un « gradient » d'altération des capacités de mentalisation. Il est délicat de mettre ces résultats en perspective avec ceux de la littérature, tant les épreuves de cognition sociale employées et les domaines explorés sont différents. Les résultats des études sont en effet très contrastés (cf tableau 5). Quand une différence est mise en évidence entre les deux groupes cliniques, elle est cependant le plus souvent dans le sens de moindres performances dans les groupes TSA en comparaison avec les groupes SCZ, que ce soit en termes de perception et traitement des émotions de base (Bölte and Poustka, 2003; Sachse et al., 2014) ou de mentalisation et traitement des émotions complexes (Ciaramidaro et al., 2015; Ozguven et al., 2010; Pilowsky et al., 2000; Sachse et al., 2014).

Seules trois études, parmi les plus récentes, ont trouvé un résultat contraire. Tobe et al. ont montré de moindres performances du groupe SCZ en comparaison au groupe TSA pour la reconnaissance d'émotions prosodiques (mais pas pour la reconnaissance faciale). Cette différence restait significative après ajustement sur le niveau d'étude et l'indice de vitesse de traitement (tous deux supérieurs dans le groupe TSA) (Tobe et al., 2016). Lugnegard et al. rapportent des scores altérés de façon équivalente au Reading the Mind in the Eyes test dans les groupes SCZ et TSA. En revanche, à l'épreuve des Triangles Animés, les scores d'intentionnalité et de caractère appropriés en modalité ToM étaient plus bas dans le groupe SCZ en comparaison au groupe TSA. Les auteurs expliquent ce résultat par l'effet de la symptomatologie psychotique (en particulier négative) ou de différences de Quotient Intellectuel (Lugnegård et al., 2013). Il convient de souligner que les groupes SCZ

comprenaient des patients avec trouble schizo-affectif. Malheureusement, le QI total et les données d'évaluation psychopathologique ne sont présentés dans aucune de ces deux études. Compte tenu d'un potentiel effet des compétences en cognition froide (Fanning et al., 2012), ou de la sévérité des symptômes thymiques (Bora and Pantelis, 2016) et psychotiques (Bora and Pantelis, 2013) sur les capacités de mentalisation, il convient d'interpréter leurs résultats avec prudence. Dans l'étude de Warris et al. les performances du groupe SCZ sont comparables à celles du groupe TSA pour la reconnaissance d'émotion et l'épreuve de ToM visuelle, mais moindre pour la tâche de ToM verbale (histoires, ToM de 1^{er} et 2^{ème} ordre). Cette étude a pour particularité le jeune âge des participants (adolescents), impliquant donc des formes précoces de schizophrénie potentiellement plus sévères, et selon notre hypothèse, caractérisées par une altération plus importante des capacités de mentalisation. Il ne peut toutefois s'agir que d'une supputation, aucune évaluation de la sévérité des symptômes n'étant présentée dans cette publication (Warris et al., 2016).

Les tâches utilisées dans l'ensemble de ces études ayant comparé sujets avec schizophrénie et sujets avec autisme sont majoritairement unimodales, ce qui constitue probablement une autre limite pour l'évaluation globale de la cognition sociale, et pour rendre compte de l'impact des déficits observés sur les interactions quotidiennes en vie réelle. A cet égard, le MASC a l'avantage d'être une épreuve relativement écologique explorant simultanément plusieurs domaines de la cognition sociale.

Une hypomentalisation commune à l'autisme et à la schizophrénie

Le MASC, grâce à son format de réponse par QCM, permet de dégager un score « hypomentalisation », correspondant au nombre d'erreurs témoignant d'un déficit d'attribution d'états mentaux, et un score correspondant au nombre d'erreurs relevant d'une absence totale de ToM. Dans nos deux études ces scores sont strictement comparables : environ 9-10 erreurs de type hypomentalisation dans les groupe TSA, et 7-8 dans les groupes SCZ ; et environ 3-4 erreurs de type hypomentalisation dans les groupes TSA et 2-3 dans les groupes SCZ. Considérées ensemble, ces deux types d'erreurs qui vont dans le sens du défaut d'attribution d'état mentaux représentent approximativement 60 % des erreurs produites par les participants, qu'ils présentent un trouble autistique ou un trouble schizophrénique. Ce résultat est similaire à ce qui est rapporté dans les autres études ayant utilisé le MASC (Dziobek et al., 2006; Fretland et al., 2015; Lahera et al., 2014; Montag et al., 2011). Le groupe TSA produit significativement plus d'erreurs de type hypomentalisation et absence de ToM, en

comparaison au groupe contrôle dans nos deux études. Ce résultat n'est retrouvé pour le groupe SCZ qu'avec l'échantillon plus important de la deuxième étude. Aucune différence entre les deux groupes cliniques n'a été montrée. La dimension d'hypomentalisation apparaît donc commune aux deux troubles.

Cette conclusion est confortée par les résultats que nous avons obtenus en utilisant l'épreuve des Triangles Animés. Le degré d'intentionnalité est spécifiquement coté à partir des descriptions que les participants font des séquences. L'analyse des réponses pour la modalité ToM a mis en évidence un défaut d'attribution d'intention, et donc une hypomentalisation, aussi bien dans le groupe SCZ que dans le groupe TSA, en comparaison au groupe contrôle. Les réponses attendues seraient de décrire une action délibérée, en réponse à l'état mental d'autrui ou dans le but d'influer sur son état mental. Une analyse qualitative des enregistrements montre que les mouvements des figures étaient le plus souvent perçus par les sujets avec schizophrénie ou autisme comme une action certes délibérée, mais seulement en réponse à l'action de l'autre, correspondant à un état mental perçu seulement volitionnel. Il n'a pas été mis en évidence de différence entre les deux groupes cliniques dans cette modalité. L'épreuve des Triangles Animés a été administrée à des patients avec schizophrénie ou avec autisme, en comparaison à des contrôles dans une dizaine d'études. Un défaut d'attribution d'intention dans les séquences ToM est systématiquement retrouvé chez des sujets avec TSA comparés aux contrôles, sauf dans 2 études (Salter et al., 2008; Zwickel et al., 2011). La méta-analyse de Bliksted et al. (Bliksted et al., 2016), colligeant les données de plus de 250 participants de chaque groupe aboutit à la même conclusion.

Il serait évidemment intéressant d'analyser à l'avenir le degré de corrélation qui peut exister entre l'hypomentalisation mesurée par le MASC et celle mesurée par les Triangles Animés.

Peu d'autres épreuves permettent de mettre en évidence spécifiquement l'hypomentalisation, c'est à dire de la distinguer de l'hypermentalisation au sein d'un déficit global de cognition sociale. C'est l'objectif du paradigme de traque développé par Roux et al. (Roux et al., 2015). Il s'agit de détecter parmi des points se déplaçant aléatoirement la présence (ou non) d'un point poursuivant un autre. Couplé à l'eye tracking, cette épreuve a permis de mettre en évidence une réduction de la détection des mouvements intentionnels (hypomentalisation) dans un groupe de 27 sujets avec schizophrénie, en comparaison à un groupe contrôle. L'analyse des mouvements oculaires montrait d'une part des difficultés à produire une réponse oculaire approprié et d'autre part à sélectionner la bonne réponse sur la base des informations perceptives collectées (Roux et al., 2015). A notre connaissance, aucune publication ne rapporte l'administration de cette épreuve à des sujets avec TSA.

Une hypermentalisation plus spécifique à la schizophrénie ?

A l'épreuve des Triangles Animés, les sujets avec schizophrénie formulaient des descriptions moins appropriées que les témoins dans la modalité aléatoire. Ils tendaient en effet à attribuer une intentionnalité lorsque que les figures représentent seulement des objets dont les mouvements sont régis par des lois physiques. Il ne semble pas abusif de parler d'hypermentalisation, à comprendre ici non pas dans le sens d'une attribution d'intention excessive (comme dans le MASC) mais plutôt infondée : autrement dit, percevoir un objet physique comme une entité animée. Les scores d'intentionnalité et de caractère appropriés des sujets avec TSA étaient comparables à ceux des témoins dans cette modalité. Seules deux autres études ont retrouvé des réponses moins appropriées, dans un sous-groupe de sujets avec schizophrénie présentant des scores élevés à la SANS et à la SAPS (Bliksted et al., 2017) ou dans les sous-groupes de sujets « paranoïdes » et avec symptômes négatifs et de désorganisation prédominants (Russell et al., 2006). Dans cette deuxième étude, une analyse qualitative a révélé que les sujets présentant des idées délirantes utilisaient des termes témoignant de la perception d'interaction entre des personnes, plutôt que des mouvements aléatoire d'objets, mais aussi d'états mentaux.

Le MASC test permet de dégager un score dit « d'hypermentalisation ». Les sujets avec schizophrénie présentaient significativement plus de réponses de ce type que les témoins dans nos études, répliquant les résultats de l'étude princeps de Montag et al. (Montag et al., 2011). Il est surprenant de constater que les scores d'hypermentalisation étaient comparables dans les groupes SCZ et TSA. La proportion d'erreurs en excès de ToM (approximativement 40 %) est du même ordre pour les groupes SCZ et TSA dans les études ayant employé le MASC (Dziobek et al., 2006; Fretland et al., 2015; Lahera et al., 2014; Montag et al., 2011). La proportion non négligeable de réponses dites « hypermentalisation » dans l'autisme interroge sur ce qu'elles mesurent réellement. Il est peu satisfaisant de penser que le format QCM peut favoriser un choix au hasard de réponse erronée, les erreurs de type hypo et hypermentalisation ne pouvant alors rendre compte d'autre chose que d'une mésinterprétation des états mentaux et devant donc ne pas être distinguées. Abu-Akel et Bailey ont formulé l'hypothèse de l'hyper-ToM qui postule que les capacités de mentalisation s'inscrivent sur un continuum allant d'une absence de représentation des états mentaux jusqu'à un excès d'attribution ou une génération excessive d'hypothèses sur les états mentaux d'autrui (Abu-Akel and Bailey, 2000). Le profil mixte des sujets avec autisme (de haut niveau) pourrait ainsi être le reflet d'une difficulté à retenir la bonne hypothèse parmi une multiplicité d'hypothèses

produites. Selon Lahera et al., cette répartition des erreurs en défaut et en excès de ToM est bien la signature d'un profil d'attribution d'état mentaux atypiques chez les sujets avec syndrome d'Asperger (Lahera et al., 2014). Ici, il est important de noter une particularité qui a été relevée lors de la passation du MASC avec les sujets avec TSA. Nombre d'entre eux tendaient en effet à prendre beaucoup de temps pour répondre. Des mécanismes de compensation, sous-tendus par des processus cognitifs non-sociaux, plus lents et coûteux, sont probablement à l'œuvre dans cette situation. Une revue de la littérature très récente rassemble les arguments en faveur de cette hypothèse de compensation, mise en évidence chez des sujets avec TSA à l'évolution très favorable (Livingston and Happé, 2017). Elle se traduit au niveau cérébral par le recrutement de réseaux qui ne sont habituellement pas impliqués lors des tâches proposées (Johnson et al., 2015). White et al. ont de plus montré dans un paradigme en IRMf que des adolescents avec TSA réussissant en apparence une épreuve de ToM présentaient le même pattern atypique d'activation des réseaux de la ToM que ceux qui présentaient de moins bonnes performances (White et al., 2014).

Au total, l'hypermentalisation elle-même apparaît finalement comme un processus hétérogène, mêlant attribution infondée, excès d'attribution voire génération exagérée d'hypothèses. La question se pose en outre chez les sujets avec TSA de profils particuliers liés à des mécanismes de compensation. Il nous semble donc essentiel de confronter dans un même protocole les résultats au MASC, aux Triangles Animés et à d'autres épreuves susceptibles de mettre en évidence l'hypermentalisation. Une analyse factorielle, associée à une analyse qualitative du discours et des processus perçus par les participants, pourrait ensuite aider à en identifier les différentes composantes. Dans cette perspective, notons que le paradigme de traque n'a pas mis en évidence de biais témoignant d'une hypermentalisation (excès de détection) dans la schizophrénie. Les auteurs avancent un effet du traitement antipsychotique pour expliquer ce résultat négatif et contraire à leur hypothèse (corrélation positive entre la sensibilité de détection de la « traque » et la posologie d'antipsychotique) (Roux et al., 2015). Concernant le MASC, la limitation du temps de réponse à chaque item pourrait permettre de limiter l'intervention de processus cognitifs non-sociaux de compensation, et de rapprocher davantage l'épreuve d'une situation écologique.

Au vu de nos résultats, notre conclusion est à ce stade que les sujets avec schizophrénie et les sujets avec autisme partagent un profil d'altération de la cognition sociale où l'hypomentalisation prédomine, et que les sujets avec schizophrénie se distinguent par une forme particulière d'hypermentalisation (attribution infondée d'états mentaux).

Dans la perspective d'études futures, et dans la continuité de nos travaux, un objectif important reste de chercher à décrire le plus finement possible les profils de traitement de l'information sociale dans l'autisme et la schizophrénie. Nous disposons pour le MASC de données permettant de décomposer plus avant les capacités de cognition sociale. Les performances en termes d'attribution d'état mentaux affectifs, volitionnel ou épistémiques peuvent en effet être mesurées, de même que les capacités plus globales d'attribution d'état mentaux affectifs (émotions) ou cognitifs (pensées, intentions). Frith et Frith (Frith, 2008) ont par ailleurs insisté sur la distinction, dans l'étude de la cognition sociale, entre les aspects implicites (les plus automatiques) et explicites (de plus haut niveau) de traitement de l'information, faisant entre autre l'hypothèse d'une dissociation entre ces deux processus dans la schizophrénie : traitement explicite altéré et traitement implicite préservé (Frith, 2004). En ce sens, le script du MASC a été élaboré pour que certaines séquences mettent en scène un matériel essentiellement non verbal (mimique, prosodie) et d'autres un matériel verbal. Les performances des sujets peuvent donc être déclinées en termes de capacité de perception (plus implicite) ou d'analyse du discours et du contexte (plus explicite). Par ailleurs, le couplage de certaines séquences à une technique *d'eye tracking* pourrait être assez simplement envisagé et permettrait de mieux interpréter les résultats obtenus. La question de la détection des signaux sociaux (visuels) se situe en effet en amont même de leur traitement perceptif puis par des processus cognitifs de plus haut niveau. Des patterns d'exploration visuelle atypiques ont été mis en évidence dans l'autisme et de façon plus inconstante dans la schizophrénie. Sasson et al. ont comparé directement sujets avec autisme, avec schizophrénie et contrôles, au moyen d'une évaluation couplant une tâche de reconnaissance d'émotions faciales et l'*eye-tracking* (cf chapitre 5.4, p.). Cette méthodologie a permis de mettre en évidence des différences de traitement implicite de l'information sociale entre les deux groupes cliniques, alors que les performances sur la tâche de perception étaient équivalentes (Sasson, 2007 ; Sasson, 2016). Ce phénotypage le plus exhaustif possible des processus de cognition sociale permettra probablement d'élucider les altérations partagées et celles plus spécifiques à chacun des deux troubles.

Cognition sociale et dimensions cliniques de la schizophrénie : le modèle de Frith infirmé ?

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre les différentes atteintes de la cognition sociale précédemment décrites, et les symptômes positifs et négatifs de schizophrénie évalués par une

échelle spécifique. Seule une corrélation inverse a été montrée dans notre troisième étude entre le score total à la PANSS, et le score au MASC : plus les patients avec schizophrénie étaient symptomatiques, plus les capacités de mentalisation étaient altérées, l'atteinte allant plutôt dans le sens d'un excès de ToM. Nous n'avons donc pas mis en évidence de liens entre les symptômes positifs et l'hypermentalisation, ou entre les symptômes négatifs et l'hypomentalisation ; que ce soit avec le MASC ou avec les Triangles Animés. Ce résultat semble contraire à l'hypothèse de Frith (Frith, 2004, 1992).

Les études utilisant des outils ne permettant pas de discriminer hyper et hypo-mentalisation, et ne pouvant donc mettre en évidence qu'une altération globale des capacités de mentalisation, ont apporté des arguments relativement robustes en faveur d'un lien avec la symptomatologie négative (pour revue (Brüne, 2005)). En revanche, la littérature ayant tenté de démontrer un lien avec la symptomatologie positive est plus contrastée, les travaux de l'équipe de Corcoran (Corcoran et al., 2008, 1997, 1995) allant dans ce sens, tandis que ceux de l'équipe de Sarfati ne retrouvaient pas ce lien (Sarfati et al., 1997). Le paradigme en imagerie fonctionnelle développé par Ciaramidaro (décrit au chapitre 5.4) apporte un éclairage intéressant en montrant une augmentation relative de l'activation des réseaux de traitement de la ToM en condition non sociale (hyper-intentionnalité) corrélée à l'intensité des symptômes positifs (Ciaramidaro et al., 2015).

Pour approfondir l'hypothèse de Frith, les épreuves comme le MASC et les Triangles Animés apparaissent cependant plus pertinentes. Montag et al. et Fretland et al. ont retrouvé avec le MASC des corrélations entre l'importance des symptômes positifs et la tendance à hypermentaliser. Étonnamment, le lien entre symptômes négatifs et hypomentalisation était moins franc dans ces deux études. Pour expliquer ce résultat, Montag et al. (Montag et al., 2011) mettent en avant le fait que leur population est exclusivement composée de sujets avec schizophrénie paranoïde, tandis que Fretland et al. (Fretland et al., 2015) insistent sur le jeune âge des participants, et donc sur une durée d'évolution de la maladie courte. Selon Pousa, l'association entre symptômes négatifs et déficit en ToM est en effet imputable à la chronicité du trouble et à une altération cognitive globale (Pousa et al., 2008). Le même argument peut être avancé dans nos travaux, les participants étant jeunes et ayant été majoritairement évalués au décours d'un premier épisode schizophrénique. Ils étaient peu symptomatiques, formant en outre un groupe assez homogène, comme en témoignent les scores aux sous-échelles positives et négatives de la PANSS et leur distribution étroite.

L'interprétation des résultats concernant les Triangles Animés se heurte aux mêmes limites. La littérature concernant cette épreuve est cependant plus contrastée. La question de

l'association avec les symptômes psychotiques est abordée dans trois études. Deux d'entre elles présentent des arguments indirects en faveur d'un lien entre hypermentalisation et symptômes positifs (cf *supra*, (Bliksted et al., 2017; Russell et al., 2006). La troisième rapporte une corrélation plus surprenante entre symptômes négatifs évalués avec la SANS et davantage d'intentionnalité dans la description des séquences aléatoires. Il n'y avait toutefois pas de différence significative entre les groupes SCZ et contrôles pour cette modalité (Horan et al., 2009).

L'association entre altération de la cognition sociale et l'importance de la désorganisation apparaît robuste dans nos résultats. Nous retrouvons une corrélation inverse entre le score total du MASC et le facteur désorganisation de la PANSS (désorganisation conceptuelle, difficultés d'abstraction, désorientation et manque d'attention). Le déficit global de mentalisation est également corrélé au niveau de désorganisation de la pensée et du langage évalué par la TLC, qui dans un modèle de régression participe en outre à prédire le score total du MASC (35 % de la variance pour le modèle TLC + NSS vs 27 % pour NSS seul). Ces résultats sont cohérents avec les données de la littérature (méta-analyse de (Sprong et al., 2007; Ventura et al., 2013). Cette part du déficit associée à la désorganisation semble particulièrement sous-tendue par des processus d'hypermentalisation, comme en témoignent les corrélations que nous retrouvons entre le score TLC et le sous-score hypermentalisation du MASC ou l'excès d'intentionnalité dans les séquences aléatoires des Triangles Animés.

Dans la schizophrénie, ces résultats se superposent aux corrélations que nous avons mises en évidence entre la précocité d'installation du trouble (âge d'apparition des prodromes et âge lors du premier épisode psychotique) et le score d'hypermentalisation au MASC ; et entre la précocité de survenue du premier épisode et le score d'intentionnalité dans les séquences aléatoires des Triangles Animés. Dans notre troisième étude, le score total au MASC est lui aussi corrélé à l'âge d'apparition des prodromes. La littérature est relativement pauvre sur ce sujet ; si l'impact d'un âge de début précoce de la maladie sur la cognition générale est décrit (Kao and Liu, 2010), seules deux études ont abordé spécifiquement cette question pour la cognition sociale. Smeets et al. ont montré que les capacités de mentalisation sont mieux préservées chez les sujets dont la maladie débute le plus tardivement (Smeets-Janssen et al., 2013); et Linke et al. ont conclu que c'est davantage l'âge de début que l'âge au moment de l'évaluation qui est associée à l'importance du déficit en cognition sociale (Linke et al., 2015). Ces données laissent penser, dans la continuité de l'hypothèse de Frith, que l'émergence du processus morbide impacte le développement des capacités de mentalisation

et donc que sa précocité est pourvoyeuse d'une altération plus importante des processus de cognition sociale (Pickup and Frith, 2001).

Au total, nos résultats suggèrent que plus la maladie schizophrénique s'installe précocement, plus la dimension de désorganisation de la pensée et du langage est importante, plus la cognition sociale est altérée et marquée par les processus d'hypermentalisation. Cette assertion dément au moins partiellement le postulat de Frith. Si la précocité du processus pathologique est en effet associée à de moins bonnes capacités de mentalisation, cette altération paraît davantage être sous tendue par un couple désorganisation de la pensée / hypermentalisation que symptômes négatifs / hypomentalisation. Le modèle de Versailles, qui se veut moins « lésionnel », met quant à lui l'accent sur la désorganisation. Les processus de traitement de l'information sociale ne seraient dès lors pas altérés, mais mal exploités du fait de la désorganisation (Hardy-Baylé et al., 2003). Malgré certaines limitations méthodologiques liées à la diversité des définitions et des outils d'évaluation de la désorganisation, Roche et al. concluent au terme d'une revue de la littérature que les formes précoces de schizophrénie sont associées à une prévalence plus importante de troubles de la pensée formelle que les formes tardives (pour revue, (Roche et al., 2015). Ces données interrogent sur un éventuel caractère « neuro-développemental » de la désorganisation, dimension symptomatique qui pourrait prendre sa place dans le modèle de Frith aux côtés des symptômes négatifs chez les sujets dont la maladie débute le plus précocement. Ce tableau ne serait pas sans rappeler certaines descriptions classiques de l'hébéphrénie. Pour renforcer cette hypothèse, la mise en perspective avec d'autres marqueurs de vulnérabilité et d'atteinte précoce neuro-développementale, phénotypique ou en imagerie, s'avère essentielle. Nous discuterons cette question dans le chapitre suivant.

Les signes neurologiques mineurs : apport à l'hypothèse du continuum développemental autisme-schizophrénie

Dans notre troisième étude, nous avons spécifiquement exploré les liens entre les altérations de la cognition sociale, le profil clinique et le poids de la vulnérabilité neuro-développementale au moyen des signes neurologiques mineurs (SNM). Le premier résultat original provient de la comparaison des scores de SNM dans chaque groupe : les plus élevés dans le groupe TSA, les plus bas dans le groupe contrôle et intermédiaires dans le groupe SCZ. Ces scores sont cohérents avec ce qui est rapporté dans la littérature, de manière

indépendante pour chacun des groupes cliniques (Gay et al., 2017; Halayem et al., 2010; Jansiewicz et al., 2006; Krebs et al., 2000). A notre connaissance, une comparaison similaire chez des adultes a été réalisée dans une seule étude au moyen de l'échelle de Heidelberg (Schröder et al., 1991), qui a retrouvé un score à la sous échelle de coordination motrice plus élevé dans un groupe de sujets avec syndrome d'Asperger en comparaison avec un groupe SCZ (Hirjak et al., 2014). Cette différence n'a pas été retrouvée en population pédiatrique en utilisant l'échelle NES (Mayoral et al., 2010). Nous avons mis en évidence un « gradient » de SNM en termes de score total mais aussi pour les facteurs de coordination motrice, d'intégration et de latéralisation, parallèle à celui observé pour les altérations de la cognition sociale. Les scores de SNM et au MASC étaient inversement et fortement corrélés entre eux de façon trans-nosographique : aussi bien dans le groupe SCZ, dans le groupe clinique considéré dans son ensemble (TSA + SCZ), que dans l'ensemble de notre population. Dans un modèle de régression, le score NSS était en outre le meilleur prédicteur du score au MASC (de 27 à 41% de la variance selon les groupes).

Jusqu'alors, peu de travaux dans la schizophrénie, et aucun dans l'autisme, ont investigué concomitamment cognition sociale et marqueurs de développement atypique. Un élément partiel de discussion provient de l'étude de Petruzzelli et al. qui rapporte des SNM positifs pour 46,1 % d'un groupe de 36 sujets avec schizophrénie précoce (comparé à 36 sujets contrôles avec migraine : 19 %). Après avoir retracé la trajectoire précoce, cette équipe concluait que l'atteinte neuro-développementale précoce dans la schizophrénie est davantage caractérisée par l'altération des habiletés sociales que par les plus classiques retards au franchissement des étapes développementales (marche, parole) (Petruzzelli et al., 2015). A notre connaissance, seule la publication de Romeo et al. a spécifiquement abordé la question des liens entre cognition sociale (avec une épreuve de fausse croyance) et SNM (avec l'échelle NES) dans la schizophrénie. Seule l'atteinte des séquences motrices complexes était corrélée au déficit de mentalisation (Romeo et al., 2014). De façon proche, dans nos travaux, les facteurs de coordination motrice et d'intégration motrice étaient également les plus fortement corrélés au défaut de mentalisation. S'appuyant sur les données d'imagerie dans la schizophrénie, les auteurs concluent que la combinaison du déficit en ToM et de la présence de SNM pourraient refléter le recouvrement de substrats neuronaux. Certaines régions impliquées dans les processus de cognition sociale et au fonctionnement réputé altéré dans la schizophrénie (cortex pré-frontal médial en particulier, Green et al., 2008) interviennent en effet dans la réalisation des séquences motrices (Chan and Gottesman, 2008). Gay et al. ont en outre démontré dans un cohorte de sujets présentant un premier épisode psychotique, que les

sujets ayant les scores SNM les plus élevés présentaient une réduction significative de la sulcation corticale. Des analyses régionales ont révélé une corrélation entre le sous score de coordination motrice et l'atteinte du cortex préfrontal dorso-latéral (Gay et al., 2013). Les atteintes de la sulcation intervenant très précocement au cours du développement cérébral (Le Provost et al., 2003; Mangin et al., 2010), nous pouvons faire l'hypothèse que l'altération de la cognition sociale et la présence de SNM sont les reflets de déviations neuro-développementales précoces en parties partagées.

Nous avons précédemment discuté l'association entre désorganisation de la pensée et du langage et altérations de la cognition sociale dans la schizophrénie. Notre troisième étude révèle que la désorganisation évaluée avec la TLC est objectivable à un niveau équivalent dans les groupes SCZ et TSA. La désorganisation, et en particulier les troubles de la pensée formelle, sont bien décrits dans la schizophrénie (Andreasen, 2000). Cette notion est en revanche moins commune en ce qui concerne l'autisme. L'une des premières publications sur le sujet date de 1991. Les auteurs concluaient que les sujets HFA (jeunes adultes, évalués avec la TLC) présentaient davantage de pauvreté du contenu du discours mais moins de pensée illogique que les sujets avec schizophrénie (Dykens et al., 1991). Les travaux suivants ont porté essentiellement sur des populations pédiatriques. Plus récemment, Ziermans et al. ont mis en évidence des niveaux élevés de trouble de la pensée formelle rencontrés chez les sujets avec TSA, en comparaison avec des sujets contrôles sans trouble de développement, et ont montré que ces signes étaient corrélés à de mauvaises performances en mémoire de travail verbale (Ziermans et al., 2017). Certains auteurs se sont également demandés si la présence d'une désorganisation chez des sujets avec autisme n'était pas en lien avec un trouble psychotique associé ou sous-jacent. Dans un groupe d'enfants et adolescents avec TSA, la pensée illogique observée était associée à des difficultés cognitives (altération du contrôle exécutif), et le relâchement des associations à la sévérité des symptômes autistiques. Quand un trouble de la pensée formelle était présent, il n'était pas co-morbide de symptômes schizophréniques (Solomon et al., 2008). Le suivi longitudinal sur 7 ans de 91 sujets avec TSA (âgé initialement de 5 à 12 ans), a permis de montrer que la présence d'une pensée illogique lors de la première évaluation prédisait la sévérité du trouble autistique (évalué par l'ADOS) au terme du suivi, mais pas celle des symptômes psychotiques (évalués par un questionnaire de symptômes prodromaux de schizophrénie) (Eussen et al., 2015).

Dans nos travaux, en considérant la dimension de désorganisation évaluée par la TLC comme trans-nosographique, celle-ci apparaît corrélée à l'altération globale de la cognition sociale dans l'ensemble du groupe clinique (SCZ + TSA). Un modèle de régression comprenant les scores NSS et TLC permet de prédire le score total du MASC en expliquant 37 % de sa variance. Les liens entre désorganisation et marqueurs de vulnérabilité développementale ont peu été étudiés. La littérature se rapportant à cette question concerne essentiellement la schizophrénie. Malgré quelques résultats négatifs (Malla et al., 1997), des corrélations entre SNM (en particulier les signes moteurs, donc frontaux) et désorganisation ont régulièrement été montrées (Arango et al., 2000; Compton et al., 2007; Mechri et al., 2009). Dans la plupart de ces études, la désorganisation était évaluée avec les facteurs correspondants de la BPRS ou de la PANSS ; à l'instar de l'étude de Mechri et al.. Dans leur étude, intégrant 2 populations différentes de patients souffrant de schizophrénie, une corrélation entre le score NSS et les sous-scores négatifs et de désorganisation de la PANSS a été mise en évidence (Mechri et al., 2009). A notre connaissance, les troubles de la pensée formelle n'ont pas été étudiés dans cette perspective. Les troubles de la pensée formelle constituent un symptôme fréquemment rencontré dans la schizophrénie, et persistent au long cours (Harvey et al., 1984; Marengo et al., 1986). Plusieurs études de neuro-imagerie anatomique et fonctionnelle témoignent d'une association entre la désorganisation de la pensée et du langage et l'atteinte des régions impliquées dans le langage et les fonctions exécutives à travers une réduction du volume du cortex temporal supérieur (Kircher et al., 2001; Sans-Sansa et al., 2013; Wensing et al., 2017). Il n'existe toutefois pas de consensus, les travaux d'imagerie morphologique ayant rapporté des anomalies dans différentes régions (Palaniyappan et al., 2015). Liddle et son équipe ont proposé de distinguer deux formes de trouble de la pensée formelle : positive (relâchement des associations et bizarrerie des mots et phrases) et négative (pauvreté du discours et perte du but) (Kircher et al., 2001; McGuire et al., 1998). L'utilisation d'une technique d'IRM à très haut champ a permis de montrer qu'une proportion significative de la forme négative était expliquée par des anomalies volumétriques (augmentation et diminution) de la substance grise distribuées dans différentes régions (cortex fronto-temporal, striatum, cortex cingulaire, insula) (Palaniyappan et al., 2015). La question de l'association avec des marqueurs d'aberrations du développement cérébral précoce n'est cependant pas directement abordée dans ces études. L'équipe de Liddle s'est également intéressée au « poids génétique » associé aux dimensions symptomatiques de la schizophrénie : l'héritabilité élevée de la désorganisation était la principale conclusion d'une revue de la littérature et d'une méta-analyse portant sur 18 études de jumeaux atteints (Rietkerk et al., 2008). L'ensemble de ces

résultats invite donc à considérer la désorganisation comme une dimension phénotypique d'intérêt, à poursuivre son exploration dans la schizophrénie et à l'étendre à l'autisme, aussi bien dans les champs cliniques, cognitifs, qu'en imagerie et en génétique.

Nos travaux apportent des arguments en faveur de l'hypothèse du continuum autisme-schizophrénie. Plusieurs modèles alternatifs pour expliquer la co-occurrence des troubles schizophréniques et des TSA ont été développés (pour revue, Chisholm et al., 2015). Au regard de la littérature scientifique, quatre d'entre eux paraissent plus pertinents. Le premier postule que les deux troubles sont diamétralement opposés, chacun étant l'expression opposée de facteurs de risques communs. Le second, tenant d'un modèle opposé revient à considérer les deux troubles comme strictement distincts malgré le partage de facteurs de risques génétiques et environnementaux. Le troisième représente un modèle composite, intégrant les deux précédents, qui s'applique aux troubles cliniquement très hétérogènes et sous tendus par de multiples voies étiopathogéniques. Les dimensions phénotypiques et neurodéveloppementales trans-nosographiques que nous avons dégagés dans nos travaux ne sont pas en faveur de ces modèles. Finalement, le dernier modèle repose sur l'idée qu'un trouble prédispose à un autre (Krueger and Markon, 2006) : les sujets avec autisme présenteraient ainsi une vulnérabilité augmentée pour le développement d'un trouble schizophrénique, les deux troubles étant toutefois distincts. Les travaux épidémiologiques rapportent des prévalences plus élevées des troubles du spectre de la schizophrénie chez les personnes avec TSA que dans la population générale. Il pourrait s'agir d'un premier argument en faveur du dernier modèle. Ces études se heurtent toutefois à plusieurs limites, tout d'abord liées à l'hétérogénéité des deux spectres de troubles, et ensuite méthodologiques (pour revue, Chisholm, 2015, cf chap 4.2.2). Il faudrait en effet pouvoir évaluer longitudinalement de l'enfance à l'âge adulte de larges cohortes, tout en suivant les facteurs environnementaux auxquels auraient été exposés les sujets avec TSA et ceux au développement typique. Avant même la survenue de la maladie schizophrénique, le risque de développer un trouble schizophrénique peut s'étudier à travers le repérage de symptômes psychotiques atténués, selon le concept d'état mental à risque (cf chapitre 2.3.2). Sur ce point, la littérature est inexistante. Nous avons récemment montré dans une étude pilote que les jeunes adultes avec TSA sans déficience intellectuelle peuvent répondre aux critères d'état mental à risque de transition psychotique, dans une proportion au moins comparable à celle retrouvée dans un échantillon apparié de sujets de même âge consultant en psychiatrie, « demandeurs d'aide » (Thèse de médecine Benhammadi, 2017)

En miroir des descriptions cliniques, nos résultats confirment l'hypothèse d'une altération partagée de certains processus de cognition sociale, tandis que d'autres processus sont plus spécifiques à l'autisme ou à la schizophrénie. Les travaux d'imagerie anatomique, et en particulier les deux études les plus récentes, ont mis en évidence des atteintes volumétriques de la substance blanche et la substance grise dans des régions communes mais selon des patterns divergents (Katz et al., 2016; Mitelman et al., 2016). Les études d'imagerie fonctionnelle ont permis d'avancer dans la compréhension des réseaux impliqués dans la cognition sociale. Deux études récentes ont également pointé des profils d'activation opposés dans les deux troubles (Ciaramidaro et al., 2015; Eack et al., 2017). Le protocole AUSZ, support de ce travail de thèse, comprend aussi la réalisation de séquences anatomiques et de diffusion en IRM 3T. L'analyse des volumes de substance grise (par la méthode Voxel Based Morphometry, VBM) et de l'anatomie de la substance blanche et de la connectivité anatomique (grâce aux méthode de tractographie virtuelle) mise en perspective avec les résultats aux épreuves de ToM sera probablement éclairante dans la compréhension des atteinte neuronales sous-tendant les profils cognitifs précédemment rapportés. La gyrification corticale, en tant que marqueurs du développement cérébral, sera également étudiée à travers une inspection visuelle et une caractérisation qualitative de l'organisation des sillons. Ces données, associées à nos résultats concernant les SNM, contribueront à évaluer plus précisément les liens entre vulnérabilité développementale et expression phénotypique. A ce jour, 125 images sont en cours de traitement pré-analytique (E. Duchesnay, A. de Pierrefeu, Neurospin, CEA, Saclay).

Des outils pour répondre à une double problématique : mieux distinguer autisme et schizophrénie et repérer les troubles du développement chez les sujets avec schizophrénie

Chez l'adulte, le diagnostic différentiel entre TSA et schizophrénie peut être délicat à établir. Sans considérer les formes pouvant relever d'un double diagnostic, nos travaux ont contribué à mettre en lumière l'existence de points communs, que ce soit sur le plan clinique (dimension de désorganisation de la pensée et du langage, signes neurologiques mineurs, traits autistiques) ou en termes de cognition sociale (déficit global en cognition sociale, dimension d'hypomentalisation). La précocité d'installation de la maladie schizophrénique semble en outre conditionner l'importance de certaines difficultés ou altérations, rapprochant d'autant

plus la présentation clinique et cognitive de ces patients de celle des personnes avec autisme. Toutefois, nous avons également mis en évidence des différences « quantitatives » (scores au questionnaire AQ et selon nos résultats préliminaire au questionnaire DTD, score à l'échelle NSS, score total du MASC) et « qualitatives » (profils attribution d'intentions aux Triangles Animés).

Dans ce contexte, le clinicien a besoin d'outils simples, qui d'une part pourraient l'aider à guider sa réflexion diagnostique, et qui d'autre part enrichiraient le « phénotypage » de ses patients afin d'affiner les propositions thérapeutiques qu'il sera amené à faire. Des outils comme le MASC et les Triangles Animés permettent d'objectiver les altérations de la cognition sociale pouvant sous tendre les difficultés d'interactions, et en préciser le profil. En ce sens, ils répondent indubitablement au deuxième objectif, et ouvrent la voie à une proposition de remédiation cognitive ciblée et individualisée. Les questionnaires AQ et DTD, en mettant en évidence les traits autistiques actuels et les signes développementaux présents dans la trajectoire précoce, et la recherche de signes neurologiques mineurs avec l'examen standardisé NSS, pourrait aussi s'avérer des éléments d'orientation importants pour d'éventuelles évaluations complémentaires plus spécifiques (bilan cognitif élargi, bilan psychomoteur, explorations neurologiques et métaboliques, voire génétiques). L'analyse des courbes ROC présentée dans notre première étude n'a pas permis de confirmer le pouvoir discriminant du MASC pour prédire le groupe TSA vs SCZ. La valeur de l'aire sous la courbe était toutefois encourageante (0,676). Cette analyse serait à reconduire avec la population plus importante que nous avons présenté dans la troisième étude. Les données préliminaires de validation du DTD présentées en annexe laissent penser que cet auto-questionnaire pourrait utilement contribuer à enrichir cette réflexion diagnostique. Nous pourrions donc envisager de constituer une évaluation composite, associant la passation du MASC (40 minutes), l'examen des NSS (40 minutes), et les auto-questionnaires AQ et DTD. Cette évaluation pourrait être facilement réalisée par un professionnel médical ou paramédical formé. Il faudrait cependant en réduire le temps de passation, par exemple en sélectionnant les items offrant le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité. Nous disposons d'ores et déjà des données permettant de réaliser une analyse du pouvoir discriminant de ces examens, indépendamment ou associé entre-eux. Cette réflexion sur l'identification de marqueurs phénotypiques de l'autisme ou de la schizophrénie est également menée à l'échelle de l'imagerie cérébrale. Les techniques de *machine-learning* ouvrent en effet de nouvelles perspectives pour améliorer la qualité et la précocité des diagnostics en psychiatrie. Ces algorithmes permettent d'examiner concomitamment l'ensemble des caractéristiques cérébrales et de saisir les relations

complexes qui peuvent exister entre les données collectées, facilitant ainsi la mise en évidence de pattern d'altérations cérébrales associés à l'un ou l'autre des diagnostics au niveau individuel.

A l'interface entre schizophrénie et autisme se dessine un sous-groupe de sujets avec schizophrénie se distinguant en premier lieu par une altération marquée de la cognition sociale et tendant à hypermentaliser. Ce tableau est associé à une apparition précoce des prodromes de la maladie, à une « forte charge neuro-développementale », et à une désorganisation de la pensée et du langage importante. Contrairement à notre hypothèse, nous n'avons pas retrouvé de relation entre l'altération de la cognition sociale et les traits autistiques actuels évalués avec l'AQ. C'est ce constat qui nous conduit aujourd'hui à envisager d'utiliser le DTD, qui permet un repérage rétrospectif des signes autistiques et de déviations développementales précoces. Cet auto-questionnaire a précédemment été développé dans le service et sa validation est en cours. Les contours de ce sous-groupe doivent maintenant être précisés, de même que son éventuelle homogénéité. Une étude précédente, réalisée pour ma thèse de Médecine, et utilisant le DTD a permis de repérer des signes autistiques significatifs dans plus du quart (27%) d'un groupe de 116 sujets avec schizophrénie (Thèse de Médecine Martinez, 2012). Nous avons répliqué ce résultat avec l'ADI dans la partie concernant la validation convergente du DTD (17-23 % des patients souffrant de schizophrénie, résultats en annexe). Une autre étude dans une population de 81 sujets avec schizophrénie avait montré que les troubles du développement dépistés par le DTD étaient plus fréquemment observés chez les sujets dont les prodromes sont apparus avant l'âge de 15 ans (Thèse de Médecine (Levy-Rueff, 2008)). Ceci suggère que l'âge de 15 ans pour l'âge d'apparition des prodromes pourrait être un cut-off pour constituer deux sous-groupes plus homogènes de sujets avec schizophrénie. Dans la lignée des précédents travaux, nous envisageons d'étudier comparativement les profils cliniques (symptômes psychotiques, SNM, traits autistiques actuels et passé), en cognition sociale (MASC et Triangles Animés) et en imagerie (IRM 3T anatomique et de diffusion) de deux sous-groupes de sujets avec schizophrénie en fonction de l'âge d'apparition des prodromes avant ou après 15 ans.

Conclusions et perspectives

Les résultats des évaluations cliniques et cognitives que nous avons présentés dans ce travail de thèse apportent des arguments en faveur de l'hypothèse d'un continuum développemental autisme-schizophrénie. Nous avons tout d'abord confirmé, avec deux outils différents (le MASC et l'épreuve des Triangles Animés), l'existence d'un déficit de cognition sociale chez de jeunes adultes avec schizophrénie ou avec autisme sans déficience intellectuelle. L'altération globale des capacités de mentalisation, évaluées par le MASC, apparaît plus importante dans l'autisme que dans la schizophrénie. Dans les deux troubles, cette altération était au moins en partie sous tendue par un hypo-mentalisation, c'est à dire un défaut ou une absence d'attribution d'état mentaux. Nous avons également mis en évidence une dimension transnosographique de désorganisation de la pensée et du langage, qui s'avère en outre corrélée à la charge neuro-développementale révélée par les signes neurologiques mineurs, ainsi qu'à l'importance de l'atteinte de la cognition sociale. Dans la schizophrénie, l'épreuve des Triangles Animés a mis en évidence une tendance à hypermentaliser. L'hypermentalisation est probablement elle-même un processus hétérogène. En l'occurrence, nos travaux révèlent non pas une attribution excessive, mais une perception infondée d'états mentaux. Chez ces sujets, l'atteinte de la cognition sociale est aussi corrélée au niveau de désorganisation de la pensée et du langage et de signes neurologiques mineurs, mais pas aux dimensions de symptômes positifs ou négatifs. Au total, l'apport de l'étude concomitante de la cognition sociale et de marqueurs neuro-développementaux apparaît indéniable. Les processus de perception et d'attribution d'état mentaux sont cependant complexes. Une évaluation plus exhaustive semble donc nécessaire, par le couplage à *l'eye-tracking* et l'utilisation de plusieurs épreuves (permettant non seulement d'en appréhender chaque composante mais aussi de distinguer hypo- et hypermentalisation).

A l'interface entre autisme et schizophrénie se dessine un sous-groupe de sujets avec schizophrénie dont les prodromes sont apparus précocement, à forte charge neurodéveloppementale, se distinguant par une désorganisation et une altération de la cognition sociale plus marqués. La littérature et nos résultats préliminaires suggèrent que les déviations du développement dans la trajectoire précoce, et en particulier les signes autistiques, sont plus importants dans cette population. L'étude de ce sous-groupe permettra

d'avancer dans la compréhension des mécanismes pathologiques à l'œuvre dans la schizophrénie. En ce sens et à l'avenir, les données issues du phénotypage clinique et cognitif avancé proposé dans le protocole AUSZ seront confrontées aux données issues de l'imagerie cérébrale en IRM et génétique disponibles pour les 145 participants de cette étude, aussi bien à travers l'étude des corrélats que par l'application d'algorithmes de *machine-learning*.

Sur le plan clinique, le diagnostic différentiel entre autisme et schizophrénie peut s'avérer difficile. Les outils diagnostiques à disposition sont peu utilisables en pratique courante, et peu adaptés à une population adulte. A travers nos travaux, nous avons contribué à valider la version française d'une épreuve originale, mixte et écologique de la cognition sociale (le MASC). Le travail de validation d'un questionnaire de dépistage rétrospectif des troubles du développement et des signes d'autisme précédemment développé par notre équipe (le DTD) est en cours. La construction d'une évaluation standardisée intégrant ces deux outils et associée à l'examen des signes neurologiques mineurs, relativement peu coûteuse en temps de formation et de passation, et ne nécessitant pas impérativement la présence des parents, serait utile pour étayer cette réflexion diagnostique. Chez les personnes souffrant de schizophrénie, au delà de la question nosographique, la mise en évidence de signes d'autisme dans l'enfance ou d'altérations de la cognition sociale participera à la construction d'un projet de soins personnalisé reposant sur une prise en charge spécifique de ces dimensions. La réflexion thérapeutique devra ainsi tenir compte de la susceptibilité individuelle aux effets secondaires neurologiques des antipsychotiques, non seulement en terme de choix de molécule, mais aussi de posologie. En complément du traitement médicamenteux, un accompagnement en thérapie cognitive et comportementale ou en remédiation cognitive, ciblant entre autre les habiletés sociales et les processus de mentalisation paraît incontournable. Enfin, dans la perspective de développer des interventions préventives, des travaux prospectifs doivent être engagés afin de mieux connaître et comprendre les trajectoires évolutives lorsque des déviations développementales sont repérées précocement.

Bibliographie

- Abell, F., Happé, F., Frith, U., 2000. Do triangles play tricks? Attribution of mental states to animated shapes in normal and abnormal development. *Cogn. Dev.* 15, 1–16. doi:10.1016/S0885-2014(00)00014-9
- Abu-Akel, A., Bailey, A.L., 2000. Letter. *Psychol. Med.* 30, 735–738.
- Ad-Dab'bagh, Y., Greenfield, B., 2001. Multiple complex developmental disorder: the “multiple and complex” evolution of the “childhood borderline syndrome” construct. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 40, 954–964. doi:10.1097/00004583-200108000-00018
- Addington, A.M., Rapoport, J.L., 2009. The genetics of childhood-onset schizophrenia: when madness strikes the prepubescent. *Curr. Psychiatry Rep.* 11, 156–161.
- Addington, J., Addington, D., 1998. Facial affect recognition and information processing in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr. Res.* 32, 171–181.
- Addington, J., Saeedi, H., Addington, D., 2006. Influence of social perception and social knowledge on cognitive and social functioning in early psychosis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 189, 373–378. doi:10.1192/bjp.bp.105.021022
- Adolphs, R., Tranel, D., 2003. Amygdala damage impairs emotion recognition from scenes only when they contain facial expressions. *Neuropsychologia* 41, 1281–1289.
- Alaghband-Rad, J., McKenna, K., Gordon, C.T., Albus, K.E., Hamburger, S.D., Rumsey, J.M., Frazier, J.A., Lenane, M.C., Rapoport, J.L., 1995. Childhood-onset schizophrenia: the severity of premorbid course. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 34, 1273–1283. doi:10.1097/00004583-199510000-00012
- Aleman, A., Kahn, R.S., Selten, J.-P., 2003. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 565–571. doi:10.1001/archpsyc.60.6.565
- American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, fifth edition.
- American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, Task Force on DSM-IV, 2000. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR*. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Andreasen, N.C., 2000. Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31, 106–112.
- Andreasen, N.C., 1995. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 346, 477–481.
- Andreasen, N.C., Olsen, S., 1982. Negative v positive schizophrenia. Definition and validation. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 789–794.
- Anselmetti, S., Bechi, M., Bosia, M., Quarticelli, C., Ermoli, E., Smeraldi, E., Cavallaro, R., 2009. “Theory” of mind impairment in patients affected by schizophrenia and in their parents. *Schizophr. Res.* 115, 278–285. doi:10.1016/j.schres.2009.09.018

- Anticevic, A., Repovs, G., Barch, D.M., 2012. Emotion effects on attention, amygdala activation, and functional connectivity in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 967–980. doi:10.1093/schbul/sbq168
- Arango, C., Kirkpatrick, B., Buchanan, R.W., 2000. Neurological signs and the heterogeneity of schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157, 560–565. doi:10.1176/appi.ajp.157.4.560
- Arseneault, L., Cannon, M., Poulton, R., Murray, R., Caspi, A., Moffitt, T.E., 2002. Cannabis use in adolescence and risk for adult psychosis: longitudinal prospective study. *BMJ* 325, 1212–1213.
- Asarnow, J.R., 1994. Annotation: childhood-onset schizophrenia. *J. Child Psychol. Psychiatry* 35, 1345–1371.
- Asarnow, J.R., Ben-Meir, S., 1988. Children with schizophrenia spectrum and depressive disorders: a comparative study of premorbid adjustment, onset pattern and severity of impairment. *J. Child Psychol. Psychiatry* 29, 477–488.
- Ashwin, C., Chapman, E., Colle, L., Baron-Cohen, S., 2006. Impaired recognition of negative basic emotions in autism: a test of the amygdala theory. *Soc. Neurosci.* 1, 349–363. doi:10.1080/17470910601040772
- Assaf, M., Hyatt, C.J., Wong, C.G., Johnson, M.R., Schultz, R.T., Hendler, T., Pearlson, G.D., 2013. Mentalizing and motivation neural function during social interactions in autism spectrum disorders. *NeuroImage Clin.* 3, 321–331. doi:10.1016/j.nicl.2013.09.005
- Aussilloux, C., Baghdadli, A., 2008. [Asperger syndrome: evolution of the concept and current clinical data]. *Rev. Neurol. (Paris)* 164, 406–413. doi:10.1016/j.neurol.2008.01.009
- Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol. Autism* 8, 21. doi:10.1186/s13229-017-0137-9
- Ayalon, M., Merom, H., 1985. The teacher interview. *Schizophr. Bull.* 11, 117–120.
- Bachmann, S., Bottmer, C., Schröder, J., 2005. Neurological soft signs in first-episode schizophrenia: a follow-up study. *Am. J. Psychiatry* 162, 2337–2343. doi:10.1176/appi.ajp.162.12.2337
- Bachmann, S., Degen, C., Geider, F.J., Schröder, J., 2014. Neurological soft signs in the clinical course of schizophrenia: results of a meta-analysis. *Front. Psychiatry* 5, 185. doi:10.3389/fpsy.2014.00185
- Baker, K.F., Montgomery, A.A., Abramson, R., 2010. Brief report: perception and lateralization of spoken emotion by youths with high-functioning forms of autism. *J. Autism Dev. Disord.* 40, 123–129. doi:10.1007/s10803-009-0841-1
- Bakken, T.L., 2010. Schizophrenia in adults with intellectual disability and autism: behavioural indicators and examination of staff communication skills.

- Bal, E., Yerys, B.E., Sokoloff, J.L., Celano, M.J., Kenworthy, L., Giedd, J.N., Wallace, G.L., 2013. Do social attribution skills improve with age in children with high functioning autism spectrum disorders? *Res. Autism Spectr. Disord.* 7, 9–16. doi:10.1016/j.rasd.2012.07.004
- Baribeau, D.A., Anagnostou, E., 2013. A comparison of neuroimaging findings in childhood onset schizophrenia and autism spectrum disorder: a review of the literature. *Front. Psychiatry* 4, 175. doi:10.3389/fpsy.2013.00175
- Barkl, S.J., Lah, S., Harris, A.W.F., Williams, L.M., 2014a. Facial emotion identification in early-onset and first-episode psychosis: a systematic review with meta-analysis. *Schizophr. Res.* 159, 62–69. doi:10.1016/j.schres.2014.07.049
- Barkl, S.J., Lah, S., Starling, J., Hainsworth, C., Harris, A.W.F., Williams, L.M., 2014b. Facial emotion identification in early-onset psychosis. *Schizophr. Res.* 160, 150–156. doi:10.1016/j.schres.2014.10.035
- Barnes, T.R., 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 154, 672–676.
- Barneveld, P.S., Pieterse, J., de Sonnevile, L., van Rijn, S., Lahuis, B., van Engeland, H., Swaab, H., 2011. Overlap of autistic and schizotypal traits in adolescents with Autism Spectrum Disorders. *Schizophr. Res.* 126, 231–236. doi:10.1016/j.schres.2010.09.004
- Baron-Cohen, S., Leslie, A.M., Frith, U., 1985. Does the autistic child have a “theory of mind”? *Cognition* 21, 37–46.
- Baron-cohen, S., Spitz, A., Cross, P., 1993. Do children with autism recognise surprise? A research note. *Cogn. Emot.* 7, 507–516. doi:10.1080/02699939308409202
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Hill, J., Raste, Y., Plumb, I., 2001a. The “Reading the Mind in the Eyes” Test revised version: a study with normal adults, and adults with Asperger syndrome or high-functioning autism. *J. Child Psychol. Psychiatry* 42, 241–251.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Skinner, R., Martin, J., Clubley, E., 2001b. The autism-spectrum quotient (AQ): evidence from Asperger syndrome/high-functioning autism, males and females, scientists and mathematicians. *J. Autism Dev. Disord.* 31, 5–17.
- Barragan, M., Laurens, K.R., Navarro, J.B., Obiols, J.E., 2011. “Theory of Mind”, psychotic-like experiences and psychometric schizotypy in adolescents from the general population. *Psychiatry Res.* 186, 225–231. doi:10.1016/j.psychres.2010.07.051
- Bastiaansen, J.A., Meffert, H., Hein, S., Huizinga, P., Ketelaars, C., Pijnenborg, M., Bartels, A., Minderaa, R., Keysers, C., de Bildt, A., 2011. Diagnosing autism spectrum disorders in adults: the use of Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) module 4. *J. Autism Dev. Disord.* 41, 1256–1266. doi:10.1007/s10803-010-1157-x
- Bayer, T.A., Falkai, P., Maier, W., 1999. Genetic and non-genetic vulnerability factors in schizophrenia: the basis of the “two hit hypothesis”. *J. Psychiatr. Res.* 33, 543–548.

- Benhammadi, M., 2017. Evaluation du risque de transition psychotique chez les jeunes adultes avec trouble du spectre de l'autisme. THèse de Médecine, Université Paris Descartes.
- Bevan Jones, R., Thapar, A., Lewis, G., Zammit, S., 2012. The association between early autistic traits and psychotic experiences in adolescence. *Schizophr. Res.* 135, 164–169. doi:10.1016/j.schres.2011.11.037
- Bhugra, D., 2000. Migration and schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 68–73.
- Billstedt, E., Gillberg, C., Gillberg, C., 2005. Autism after Adolescence: Population-based 13-to 22-year Follow-up Study of 120 Individuals with Autism Diagnosed in Childhood. *J. Autism Dev. Disord.* 35, 351–360. doi:10.1007/s10803-005-3302-5
- Bird, C.M., Castelli, F., Malik, O., Frith, U., Husain, M., 2004. The impact of extensive medial frontal lobe damage on “Theory of Mind” and cognition. *Brain J. Neurol.* 127, 914–928. doi:10.1093/brain/awh108
- Biswas, P., Malhotra, S., Malhotra, A., Gupta, N., 2007. Comparative study of neurological soft signs in schizophrenia with onset in childhood, adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr. Scand.* 115, 295–303. doi:10.1111/j.1600-0447.2006.00901.x
- Blackshaw, A.J., Kinderman, P., Hare, D.J., Hatton, C., 2001. Theory of mind, causal attribution and paranoia in Asperger syndrome. *Autism Int. J. Res. Pract.* 5, 147–163. doi:10.1177/1362361301005002005
- Bliksted, V., Ubukata, S., Koelkebeck, K., 2016. Discriminating autism spectrum disorders from schizophrenia by investigation of mental state attribution on an on-line mentalizing task: A review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 171, 16–26. doi:10.1016/j.schres.2016.01.037
- Bliksted, V., Videbech, P., Fagerlund, B., Frith, C., 2017. The effect of positive symptoms on social cognition in first-episode schizophrenia is modified by the presence of negative symptoms. *Neuropsychology* 31, 209–219. doi:10.1037/neu0000309
- Bölte, S., Poustka, F., 2003. The recognition of facial affect in autistic and schizophrenic subjects and their first-degree relatives. *Psychol. Med.* 33, 907–915.
- Bombin, I., Arango, C., Buchanan, R.W., 2005. Significance and meaning of neurological signs in schizophrenia: two decades later. *Schizophr. Bull.* 31, 962–977. doi:10.1093/schbul/sbi028
- Bonnet-Brilhault, F., 2017. [Autism: An early neurodevelopmental disorder]. *Arch. Pediatr. Organe Off. Soc. Francaise Pediatr.* 24, 384–390. doi:10.1016/j.arcped.2017.01.014
- Bora, E., Gökçen, S., Kayahan, B., Veznedaroglu, B., 2008. Deficits of social-cognitive and social-perceptual aspects of theory of mind in remitted patients with schizophrenia: effect of residual symptoms. *J. Nerv. Ment. Dis.* 196, 95–99. doi:10.1097/NMD.0b013e318162a9e1

- Bora, E., Pantelis, C., 2016. Social cognition in schizophrenia in comparison to bipolar disorder: A meta-analysis. *Schizophr. Res.* 175, 72–78. doi:10.1016/j.schres.2016.04.018
- Bora, E., Pantelis, C., 2013. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 144, 31–36. doi:10.1016/j.schres.2012.12.013
- Bora, E., Yucel, M., Pantelis, C., 2009. Theory of mind impairment in schizophrenia: Meta-analysis. *Schizophr. Res.* 109, 1–9. doi:10.1016/j.schres.2008.12.020
- Boraston, Z., Blakemore, S.-J., 2007. The application of eye-tracking technology in the study of autism. *J. Physiol.* 581, 893–898. doi:10.1113/jphysiol.2007.133587
- Bowler, D.M., 1992. “Theory of mind” in Asperger’s syndrome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 33, 877–893.
- Braverman, M., Fein, D., Lucci, D., Waterhouse, L., 1989. Affect comprehension in children with pervasive developmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 19, 301–316.
- Bray, I., Waraich, P., Jones, W., Slater, S., Goldner, E.M., Somers, J., 2006. Increase in schizophrenia incidence rates: findings in a Canadian cohort born 1975-1985. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 41, 611–618. doi:10.1007/s00127-006-0073-z
- Brewer, R., Marsh, A.A., Catmur, C., Cardinale, E.M., Stoycos, S., Cook, R., Bird, G., 2015. The impact of autism spectrum disorder and alexithymia on judgments of moral acceptability. *J. Abnorm. Psychol.* 124, 589–595. doi:10.1037/abn0000076
- Brüne, M., 2005. “Theory of mind” in schizophrenia: a review of the literature. *Schizophr. Bull.* 31, 21–42. doi:10.1093/schbul/sbi002
- Buchanan, R.W., Heinrichs, D.W., 1989. The Neurological Evaluation Scale (NES): a structured instrument for the assessment of neurological signs in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 27, 335–350.
- Bull, R., Phillips, L.H., Conway, C.A., 2008. The role of control functions in mentalizing: dual-task studies of theory of mind and executive function. *Cognition* 107, 663–672. doi:10.1016/j.cognition.2007.07.015
- Bunk, D., Eggers, C., Klupal, M., 1999. Symptom dimensions in the course of childhood-onset schizophrenia. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 8 Suppl 1, I29–35.
- Cannon, M., Caspi, A., Moffitt, T.E., Harrington, H., Taylor, A., Murray, R.M., Poulton, R., 2002a. Evidence for early-childhood, pan-developmental impairment specific to schizophreniform disorder: results from a longitudinal birth cohort. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 449–456.
- Cannon, M., Jones, P.B., Murray, R.M., 2002b. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 159, 1080–1092. doi:10.1176/appi.ajp.159.7.1080

- Cannon, T.D., Rosso, I.M., Bearden, C.E., Sanchez, L.E., Hadley, T., 1999. A prospective cohort study of neurodevelopmental processes in the genesis and epigenesis of schizophrenia. *Dev. Psychopathol.* 11, 467–485.
- Cantor-Graae, E., Selten, J.-P., 2005. Schizophrenia and Migration: A Meta-Analysis and Review. *Am. J. Psychiatry* 162, 12–24. doi:10.1176/appi.ajp.162.1.12
- Cardno, A.G., Gottesman, I.I., 2000. Twin studies of schizophrenia: from bow-and-arrow concordances to star wars Mx and functional genomics. *Am. J. Med. Genet.* 97, 12–17.
- Carpenter, W.T., Heinrichs, D.W., Wagman, A.M., 1988. Deficit and nondeficit forms of schizophrenia: the concept. *Am. J. Psychiatry* 145, 578–583.
- Carrington, S.J., Bailey, A.J., 2009. Are there theory of mind regions in the brain? A review of the neuroimaging literature. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2313–2335. doi:10.1002/hbm.20671
- Caspi, A., Moffitt, T.E., Cannon, M., McClay, J., Murray, R., Harrington, H., Taylor, A., Arseneault, L., Williams, B., Braithwaite, A., Poulton, R., Craig, I.W., 2005. Moderation of the effect of adolescent-onset cannabis use on adult psychosis by a functional polymorphism in the catechol-O-methyltransferase gene: longitudinal evidence of a gene X environment interaction. *Biol. Psychiatry* 57, 1117–1127. doi:10.1016/j.biopsych.2005.01.026
- 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 J. Neurol.* 125, 1839–1849.
- Chan, R.C.K., Gottesman, I.I., 2008. Neurological soft signs as candidate endophenotypes for schizophrenia: a shooting star or a Northern star? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 32, 957–971. doi:10.1016/j.neubiorev.2008.01.005
- Chapman, L.J., Chapman, J.P., Raulin, M.L., 1978. Body-image aberration in Schizophrenia. *J. Abnorm. Psychol.* 87, 399–407.
- Chaumette, B., Kebir, O., Mam-Lam-Fook, C., Morvan, Y., Bourgin, J., Godsil, B.P., Plaze, M., Gaillard, R., Jay, T.M., Krebs, M.-O., 2016. Salivary cortisol in early psychosis: New findings and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology* 63, 262–270. doi:10.1016/j.psyneuen.2015.10.007
- Chen, E.Y., Shapleske, J., Luque, R., McKenna, P.J., Hodges, J.R., Calloway, S.P., Hymas, N.F., Denning, T.R., Berrios, G.E., 1995. The Cambridge Neurological Inventory: a clinical instrument for assessment of soft neurological signs in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 56, 183–204.
- Cheung, C., Yu, K., Fung, G., Leung, M., Wong, C., Li, Q., Sham, P., Chua, S., McAlonan, G., 2010. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PloS One* 5, e12233. doi:10.1371/journal.pone.0012233

- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., Wood, S.J., 2015. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 173–183. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.04.012
- Chung, Y.S., Barch, D., Strube, M., 2014. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr. Bull.* 40, 602–616. doi:10.1093/schbul/sbt048
- Chung, Y.S., Kang, D.-H., Shin, N.Y., Yoo, S.Y., Kwon, J.S., 2008. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 99, 111–118. doi:10.1016/j.schres.2007.11.012
- Ciaramidaro, A., Bölte, S., Schlitt, S., Hainz, D., Poustka, F., Weber, B., Bara, B.G., Freitag, C., Walter, H., 2015. Schizophrenia and autism as contrasting minds: neural evidence for the hypo-hyper-intentionality hypothesis. *Schizophr. Bull.* 41, 171–179. doi:10.1093/schbul/sbu124
- Cochran, D.M., Dvir, Y., Frazier, J.A., 2013. “Autism-plus” Spectrum Disorders. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin.* 22, 609–627. doi:10.1016/j.chc.2013.04.005
- Cohen, D.J., Paul, R., Volkmar, F.R., 1986. Issues in the classification of pervasive and other developmental disorders: toward DSM-IV. *J. Am. Acad. Child Psychiatry* 25, 213–220.
- Compton, M.T., Bollini, A.M., McKenzie Mack, L., Kryda, A.D., Rutland, J., Weiss, P.S., Bercu, Z., Esterberg, M.L., Walker, E.F., 2007. Neurological soft signs and minor physical anomalies in patients with schizophrenia and related disorders, their first-degree biological relatives, and non-psychiatric controls. *Schizophr. Res.* 94, 64–73. doi:10.1016/j.schres.2007.04.002
- Constantino, J.N., Davis, S.A., Todd, R.D., Schindler, M.K., Gross, M.M., Brophy, S.L., Metzger, L.M., Shoushtari, C.S., Splinter, R., Reich, W., 2003. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J. Autism Dev. Disord.* 33, 427–433.
- Corcoran, R., Cahill, C., Frith, C.D., 1997. The appreciation of visual jokes in people with schizophrenia: a study of “mentalizing” ability. *Schizophr. Res.* 24, 319–327.
- Corcoran, R., Frith, C.D., 2003. Autobiographical memory and theory of mind: evidence of a relationship in schizophrenia. *Psychol. Med.* 33, 897–905. doi:10.1017/S0033291703007529
- Corcoran, R., Mercer, G., Frith, C.D., 1995. Schizophrenia, symptomatology and social inference: investigating “theory of mind” in people with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 17, 5–13.
- Corcoran, R., Rowse, G., Moore, R., Blackwood, N., Kinderman, P., Howard, R., Cummins, S., Bentall, R.P., 2008. A transdiagnostic investigation of “theory of mind” and “jumping to conclusions” in patients with persecutory delusions. *Psychol. Med.* 38, 1577–1583. doi:10.1017/S0033291707002152

- Cornblatt, B.A., Keilp, J.G., 1994. Impaired attention, genetics, and the pathophysiology of schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20, 31–46.
- Corrigan, P.W., Nelson, D.R., 1998. Factors that affect social cue recognition in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 78, 189–196.
- Couture, S.M., Penn, D.L., Losh, M., Adolphs, R., Hurley, R., Piven, J., 2010. Comparison of social cognitive functioning in schizophrenia and high functioning autism: more convergence than divergence. *Psychol. Med.* 40, 569–579. doi:10.1017/S003329170999078X
- Couture, S.M., Penn, D.L., Roberts, D.L., 2006. The functional significance of social cognition in schizophrenia: a review. *Schizophr. Bull.* 32 Suppl 1, S44–63. doi:10.1093/schbul/sbl029
- Craig, J.S., Hatton, C., Craig, F.B., Bentall, R.P., 2004. Persecutory beliefs, attributions and theory of mind: comparison of patients with paranoid delusions, Asperger's syndrome and healthy controls. *Schizophr. Res.* 69, 29–33. doi:10.1016/S0920-9964(03)00154-3
- Crespi, B.J., Crofts, H.J., 2012. Association testing of copy number variants in schizophrenia and autism spectrum disorders. *J. Neurodev. Disord.* 4, 15. doi:10.1186/1866-1955-4-15
- Croen, L.A., Zerbo, O., Qian, Y., Massolo, M.L., Rich, S., Sidney, S., Kripke, C., 2015. The health status of adults on the autism spectrum. *Autism Int. J. Res. Pract.* 19, 814–823. doi:10.1177/1362361315577517
- Crow, T.J., 1980. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 137, 383–386.
- Daniels, J.L., Forssen, U., Hultman, C.M., Cnattingius, S., Savitz, D.A., Feychting, M., Sparen, P., 2008. Parental psychiatric disorders associated with autism spectrum disorders in the offspring. *Pediatrics* 121, e1357–1362. doi:10.1542/peds.2007-2296
- Darke, H., Peterman, J.S., Park, S., Sundram, S., Carter, O., 2013. Are patients with schizophrenia impaired in processing non-emotional features of human faces? *Front. Psychol.* 4, 529. doi:10.3389/fpsyg.2013.00529
- David, C.N., Greenstein, D., Clasen, L., Gochman, P., Miller, R., Tossell, J.W., Mattai, A.A., Gogtay, N., Rapoport, J.L., 2011. Childhood onset schizophrenia: high rate of visual hallucinations. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 50, 681–686.e3. doi:10.1016/j.jaac.2011.03.020
- Davidson, C., Greenwood, N., Stansfield, A., Wright, S., 2014. Prevalence of Asperger syndrome among patients of an Early Intervention in Psychosis team. *Early Interv. Psychiatry* 8, 138–146. doi:10.1111/eip.12039
- Davis, K.L., Stewart, D.G., Friedman, J.I., Buchsbaum, M., Harvey, P.D., Hof, P.R., Buxbaum, J., Haroutunian, V., 2003. White Matter Changes in Schizophrenia:

- Evidence for Myelin-Related Dysfunction. *Arch. Gen. Psychiatry* 60, 443–456. doi:10.1001/archpsyc.60.5.443
- De Achával, D., Costanzo, E.Y., Villarreal, M., Jáuregui, I.O., Chiodi, A., Castro, M.N., Fahrner, R.D., Leiguarda, R.C., Chu, E.M., Guinjoan, S.M., 2010. Emotion processing and theory of mind in schizophrenia patients and their unaffected first-degree relatives. *Neuropsychologia* 48, 1209–1215. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.12.019
- De Bruin, E.I., de Nijs, P.F.A., Verheij, F., Hartman, C.A., Ferdinand, R.F., 2007. Multiple complex developmental disorder delineated from PDD-NOS. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 1181–1191. doi:10.1007/s10803-006-0261-4
- Delvecchio, G., Sugranyes, G., Frangou, S., 2013. Evidence of diagnostic specificity in the neural correlates of facial affect processing in bipolar disorder and schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Psychol. Med.* 43, 553–569. doi:10.1017/S0033291712001432
- Dempster, E., Viana, J., Pidsley, R., Mill, J., 2013. Epigenetic Studies of Schizophrenia: Progress, Predicaments, and Promises for the Future. *Schizophr. Bull.* 39, 11–16. doi:10.1093/schbul/sbs139
- Denckla, M.B., Rudel, R.G., 1978. Anomalies of motor development in hyperactive boys. *Ann. Neurol.* 3, 231–233. doi:10.1002/ana.410030308
- Dickinson, D., Harvey, P.D., 2009. Systemic hypotheses for generalized cognitive deficits in schizophrenia: a new take on an old problem. *Schizophr. Bull.* 35, 403–414. doi:10.1093/schbul/sbn097
- Didehbani, N., Shad, M.U., Kandalaf, M.R., Allen, T.T., Tamminga, C.A., Krawczyk, D.C., Chapman, S.B., 2012. Brief report: Insight into illness and social attributional style in Asperger's syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 42, 2754–2760. doi:10.1007/s10803-012-1532-x
- Diez-Alegría, C., Vázquez, C., Nieto-Moreno, M., Valiente, C., Fuentenebro, F., 2006. Personalizing and externalizing biases in deluded and depressed patients: are attributional biases a stable and specific characteristic of delusions? *Br. J. Clin. Psychol.* 45, 531–544. doi:10.1348/014466505X86681
- Dodell-Feder, D., Delisi, L.E., Hooker, C.I., 2014. The relationship between default mode network connectivity and social functioning in individuals at familial high-risk for schizophrenia. *Schizophr. Res.* 156, 87–95. doi:10.1016/j.schres.2014.03.031
- Done, D.J., Crow, T.J., Johnstone, E.C., Sacker, A., 1994. Childhood antecedents of schizophrenia and affective illness: social adjustment at ages 7 and 11. *BMJ* 309, 699–703.
- Drury, V.M., Robinson, E.J., Birchwood, M., 1998. “Theory of mind” skills during an acute episode of psychosis and following recovery. *Psychol. Med.* 28, 1101–1112.

- Dufour, N., Redcay, E., Young, L., Mavros, P.L., Moran, J.M., Triantafyllou, C., Gabrieli, J.D.E., Saxe, R., 2013. Similar brain activation during false belief tasks in a large sample of adults with and without autism. *PloS One* 8, e75468. doi:10.1371/journal.pone.0075468
- Duhig, M., Patterson, S., Connell, M., Foley, S., Capra, C., Dark, F., Gordon, A., Singh, S., Hides, L., McGrath, J.J., Scott, J., 2015. The prevalence and correlates of childhood trauma in patients with early psychosis. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 49, 651–659. doi:10.1177/0004867415575379
- Duval, C., Piolino, P., Bejanin, A., Laisney, M., Eustache, F., Desgranges, B., 2012. La théorie de l'esprit : aspects conceptuels, évaluation et effets de l'âge, Theory of mind: concepts, assessment and age effects. *Rev. Neuropsychol. me* 3, 41–51.
- Dykens, E., Volkmar, F., Glick, M., 1991. Though disorder in high-functioning autistic adults. *J. Autism Dev. Disord.* 21, 291–301.
- Dziobek, I., Fleck, S., Kalbe, E., Rogers, K., Hassenstab, J., Brand, M., Kessler, J., Woike, J.K., Wolf, O.T., Convit, A., 2006. Introducing MASC: a movie for the assessment of social cognition. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 623–636. doi:10.1007/s10803-006-0107-0
- Eack, S.M., Baborik, A.L., McKnight, S.A.F., Hogarty, S.S., Greenwald, D.P., Newhill, C.E., Phillips, M.L., Keshavan, M.S., Minshew, N.J., 2013. Commonalities in social and non-social cognitive impairments in adults with autism spectrum disorder and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 148, 24–28. doi:10.1016/j.schres.2013.05.013
- Eack, S.M., Wojtalik, J.A., Keshavan, M.S., Minshew, N.J., 2017. Social-cognitive brain function and connectivity during visual perspective-taking in autism and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 183, 102–109. doi:10.1016/j.schres.2017.03.009
- Eaves, L.C., Ho, H.H., 2008. Young adult outcome of autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 38, 739–747. doi:10.1007/s10803-007-0441-x
- Edwards, J., Jackson, H.J., Pattison, P.E., 2002. Emotion recognition via facial expression and affective prosody in schizophrenia: a methodological review. *Clin. Psychol. Rev.* 22, 789–832.
- Edwards, J., Pattison, P.E., Jackson, H.J., Wales, R.J., 2001. Facial affect and affective prosody recognition in first-episode schizophrenia. *Schizophr. Res.* 48, 235–253.
- Eggers, C., 2002. [Schizophrenia in childhood and adolescence. Symptomatology, clinical course, etiological and therapeutic aspects]. *Z. Für Ärztl. Fortbild. Qual.* 96, 567–577.
- Ekman, P., Friesen, W.V., 1971. Constants across cultures in the face and emotion. *J. Pers. Soc. Psychol.* 17, 124–129.
- Ellis, S.E., Panitch, R., West, A.B., Arking, D.E., 2016. Transcriptome analysis of cortical tissue reveals shared sets of downregulated genes in autism and schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 6, e817. doi:10.1038/tp.2016.87

- Ellison-Wright, I., Glahn, D.C., Laird, A.R., Thelen, S.M., Bullmore, E., 2008. The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Am. J. Psychiatry* 165, 1015–1023. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07101562
- Erlenmeyer-Kimling, L., Cornblatt, B., 1987. The New York High-Risk Project: a followup report. *Schizophr. Bull.* 13, 451–461.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Rock, D., Roberts, S.A., Janal, M., Kestenbaum, C., Cornblatt, B., Adamo, U.H., Gottesman, I.I., 2000. Attention, memory, and motor skills as childhood predictors of schizophrenia-related psychoses: the New York High-Risk Project. *Am. J. Psychiatry* 157, 1416–1422.
- Erlenmeyer-Kimling, L., Squires-Wheeler, E., Adamo, U.H., Bassett, A.S., Cornblatt, B.A., Kestenbaum, C.J., Rock, D., Roberts, S.A., Gottesman, I.I., 1995. The New York High-Risk Project. Psychoses and cluster A personality disorders in offspring of schizophrenic parents at 23 years of follow-up. *Arch. Gen. Psychiatry* 52, 857–865.
- Erol, A., Mete, L., Sonmez, I., Unal, E.K., 2010. Facial emotion recognition in patients with schizophrenia and their siblings. *Nord. J. Psychiatry* 64, 63–67. doi:10.3109/08039480903511399
- Eussen, M.L.J.M., de Bruin, E.I., Van Gool, A.R., Louwse, A., van der Ende, J., Verheij, F., Verhulst, F.C., Greaves-Lord, K., 2015. Formal thought disorder in autism spectrum disorder predicts future symptom severity, but not psychosis prodrome. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 24, 163–172. doi:10.1007/s00787-014-0552-9
- Falkai, P., Tepest, R., Honer, W.G., Dani, I., Ahle, G., Pfeiffer, U., Vogeley, K., Schulze, T.G., Rietschel, M., Cordes, J., Schönell, H., Gaebel, W., Kühn, K.-U., Maier, W., Träber, F., Block, W., Schild, H.H., Schneider-Axmann, T., 2004. Shape changes in prefrontal, but not parieto-occipital regions: brains of schizophrenic patients come closer to a circle in coronal and sagittal view. *Psychiatry Res.* 132, 261–271. doi:10.1016/j.psychresns.2004.03.004
- Fanning, J.R., Bell, M.D., Fiszdon, J.M., 2012. Is it possible to have impaired neurocognition but good social cognition in schizophrenia? *Schizophr. Res.* 135, 68–71. doi:10.1016/j.schres.2011.12.009
- Fatemi, S.H., Folsom, T.D., 2009. The neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia, revisited. *Schizophr. Bull.* 35, 528–548. doi:10.1093/schbul/sbn187
- Feigenson, K.A., Kusnecov, A.W., Silverstein, S.M., 2014. Inflammation and the Two-Hit Hypothesis of Schizophrenia. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 38, 72–93. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.11.006
- Fenigstein, A., Vanable, P.A., 1992. Paranoia and self-consciousness. *J. Pers. Soc. Psychol.* 62, 129–138.
- Fink, M., Shorter, E., Taylor, M.A., 2010. Catatonia is not schizophrenia: Kraepelin’s error and the need to recognize catatonia as an independent syndrome in medical nomenclature. *Schizophr. Bull.* 36, 314–320. doi:10.1093/schbul/sbp059

- Fish, B., 1975. Biologic antecedents of psychosis in children. *Res. Publ. - Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 54, 49–83.
- Fish, B., Marcus, J., Hans, S.L., Auerbach, J.G., Perdue, S., 1992. Infants at risk for schizophrenia: sequelae of a genetic neurointegrative defect. A review and replication analysis of pandysmaturation in the Jerusalem Infant Development Study. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 221–235.
- Fiske, S.T., Taylor, S.E., 2013. *Social Cognition: From Brains to Culture*. SAGE.
- Fombonne, E., 2009. Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatr. Res.* 65, 591–598. doi:10.1203/PDR.0b013e31819e7203
- Fornito, A., Yücel, M., Dean, B., Wood, S.J., Pantelis, C., 2009. Anatomical Abnormalities of the Anterior Cingulate Cortex in Schizophrenia: Bridging the Gap Between Neuroimaging and Neuropathology. *Schizophr. Bull.* 35, 973–993. doi:10.1093/schbul/sbn025
- Fraser, R., Cotton, S., Gentle, E., Angus, B., Allott, K., Thompson, A., 2012. Non-expert clinicians' detection of autistic traits among attenders of a youth mental health service. *Early Interv. Psychiatry* 6, 83–86. doi:10.1111/j.1751-7893.2011.00288.x
- Frazier, J.A., McClellan, J., Findling, R.L., Vitiello, B., Anderson, R., Zablotsky, B., Williams, E., McNamara, N.K., Jackson, J.A., Ritz, L., Hlastala, S.A., Pierson, L., Varley, J.A., Puglia, M., Maloney, A.E., Ambler, D., Hunt-Harrison, T., Hamer, R.M., Noyes, N., Lieberman, J.A., Sikich, L., 2007. Treatment of early-onset schizophrenia spectrum disorders (TEOSS): demographic and clinical characteristics. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 46, 979–988. doi:10.1097/chi.0b013e31807083fd
- Fretland, R.A., Andersson, S., Sundet, K., Andreassen, O.A., Melle, I., Vaskinn, A., 2015. Theory of mind in schizophrenia: error types and associations with symptoms. *Schizophr. Res.* 162, 42–46. doi:10.1016/j.schres.2015.01.024
- Frith, C.D., 2004. Schizophrenia and theory of mind. *Psychol. Med.* 34, 385–389.
- Frith, C.D., 1992. *The cognitive neuropsychology of schizophrenia*. Erlbaum (UK) Taylor & Francis, Hove, UK.
- Gauthier, J., Champagne, N., Lafrenière, R.G., Xiong, L., Spiegelman, D., Brustein, E., Lapointe, M., Peng, H., Côté, M., Noreau, A., Hamdan, F.F., Addington, A.M., Rapoport, J.L., Delisi, L.E., Krebs, M.-O., Joobar, R., Fathalli, F., Mouaffak, F., Haghghi, A.P., Néri, C., Dubé, M.-P., Samuels, M.E., Marineau, C., Stone, E.A., Awadalla, P., Barker, P.A., Carbonetto, S., Drapeau, P., Rouleau, G.A., S2D Team, 2010. De novo mutations in the gene encoding the synaptic scaffolding protein SHANK3 in patients ascertained for schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 107, 7863–7868. doi:10.1073/pnas.0906232107
- Gauthier, J., Siddiqui, T.J., Huashan, P., Yokomaku, D., Hamdan, F.F., Champagne, N., Lapointe, M., Spiegelman, D., Noreau, A., Lafrenière, R.G., Fathalli, F., Joobar, R., Krebs, M.-O., DeLisi, L.E., Mottron, L., Fombonne, E., Michaud, J.L., Drapeau, P.,

- Carbonetto, S., Craig, A.M., Rouleau, G.A., 2011. Truncating mutations in NRXN2 and NRXN1 in autism spectrum disorders and schizophrenia. *Hum. Genet.* 130, 563–573. doi:10.1007/s00439-011-0975-z
- Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Gaillard, R., Olié, J.-P., Krebs, M.-O., Cachia, A., 2017. Cognitive control deficit in patients with first-episode schizophrenia is associated with complex deviations of early brain development. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 42, 87–94.
- Gay, O., Plaze, M., Oppenheim, C., Mouchet-Mages, S., Gaillard, R., Olié, J.-P., Krebs, M.-O., Cachia, A., 2013. Cortex morphology in first-episode psychosis patients with neurological soft signs. *Schizophr. Bull.* 39, 820–829. doi:10.1093/schbul/sbs083
- Geddes, J.R., Lawrie, S.M., 1995. Obstetric complications and schizophrenia: a meta-analysis. *Br. J. Psychiatry* 167, 786–793. doi:10.1192/bjp.167.6.786
- Gillberg, I.C., Helles, A., Billstedt, E., Gillberg, C., 2016. Boys with Asperger Syndrome Grow Up: Psychiatric and Neurodevelopmental Disorders 20 Years After Initial Diagnosis. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 74–82. doi:10.1007/s10803-015-2544-0
- Glantz, L.A., Gilmore, J.H., Lieberman, J.A., Jarskog, L.F., 2006. Apoptotic mechanisms and the synaptic pathology of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81, 47–63. doi:10.1016/j.schres.2005.08.014
- Gogtay, N., Rapoport, J.L., 2008. Childhood-onset schizophrenia: insights from neuroimaging studies. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47, 1120–1124. doi:10.1097/CHI.0b013e31817eed7a
- Golan, O., Baron-Cohen, S., Hill, J.J., Golan, Y., 2006. The “reading the mind in films” task: complex emotion recognition in adults with and without autism spectrum conditions. *Soc. Neurosci.* 1, 111–123. doi:10.1080/17470910600980986
- Golan, O., Baron-Cohen, S., Hill, J.J., Rutherford, M.D., 2007. The “Reading the Mind in the Voice” test-revised: a study of complex emotion recognition in adults with and without autism spectrum conditions. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 1096–1106. doi:10.1007/s10803-006-0252-5
- Goldstein, J.M., Seidman, L.J., Buka, S.L., Horton, N.J., Donatelli, J.L., Rieder, R.O., Tsuang, M.T., 2000. Impact of genetic vulnerability and hypoxia on overall intelligence by age 7 in offspring at high risk for schizophrenia compared with affective psychoses. *Schizophr. Bull.* 26, 323–334.
- Goodman, S.H., 1987. Emory University Project on Children of Disturbed Parents. *Schizophr. Bull.* 13, 411–423.
- Gottesman, I.I., Shields, J., 1982. *Schizophrenia*. CUP Archive.
- Gourevitch, R., Rocher, C., Le Pen, G., Krebs, M.-O., Jay, T.M., 2004. Working memory deficits in adult rats after prenatal disruption of neurogenesis. *Behav. Pharmacol.* 15, 287–292.

- Gourion, D., Goldberger, C., Bourdel, M.-C., Bayle, F.J., Millet, B., Olie, J.-P., Krebs, M.-O., 2003. Neurological soft-signs and minor physical anomalies in schizophrenia: differential transmission within families. *Schizophr. Res.* 63, 181–187.
- Gourion, D., Goldberger, C., Olie, J.P., Lôo, H., Krebs, M.O., 2004. Neurological and morphological anomalies and the genetic liability to schizophrenia: a composite phenotype. *Schizophr. Res.* 67, 23–31.
- Grant, C.M., Boucher, J., Riggs, K.J., Grayson, A., 2005. Moral understanding in children with autism. *Autism Int. J. Res. Pract.* 9, 317–331. doi:10.1177/1362361305055418
- Green, M.F., Bearden, C.E., Cannon, T.D., Fiske, A.P., Helleman, G.S., Horan, W.P., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Yee, C.M., Nuechterlein, K.H., 2012. Social cognition in schizophrenia, Part 1: performance across phase of illness. *Schizophr. Bull.* 38, 854–864. doi:10.1093/schbul/sbq171
- Green, M.F., Horan, W.P., Lee, J., 2015. Social cognition in schizophrenia. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 620–631. doi:10.1038/nrn4005
- Green, M.F., Kern, R.S., Braff, D.L., Mintz, J., 2000. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophr. Bull.* 26, 119–136.
- Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K., 2004. Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr. Res.* 72, 41–51. doi:10.1016/j.schres.2004.09.009
- Green, M.F., Penn, D.L., Bentall, R., Carpenter, W.T., Gaebel, W., Gur, R.C., Kring, A.M., Park, S., Silverstein, S.M., Heinssen, R., 2008. Social cognition in schizophrenia: an NIMH workshop on definitions, assessment, and research opportunities. *Schizophr. Bull.* 34, 1211–1220. doi:10.1093/schbul/sbm145
- Green, M.J., Waldron, J.H., Coltheart, M., 2007. Emotional context processing is impaired in schizophrenia. *Cognit. Neuropsychiatry* 12, 259–280. doi:10.1080/13546800601051847
- Griffiths, T.D., Sigmundsson, T., Takei, N., Rowe, D., Murray, R.M., 1998. Neurological abnormalities in familial and sporadic schizophrenia. *Brain J. Neurol.* 121 (Pt 2), 191–203.
- Gross, G., Huber, G., 1985. Psychopathology of Basic Stages of Schizophrenia in View of Formal Thought Disturbances. *Psychopathology* 18, 115–125. doi:10.1159/000284224
- Guimard-Brunault, M., Hernandez, N., Roché, L., Roux, S., Barthélémy, C., Martineau, J., Bonnet-Brilhault, F., 2013. Back to basic: do children with autism spontaneously look at screen displaying a face or an object? *Autism Res. Treat.* 2013, 835247. doi:10.1155/2013/835247

- Guipponi, M., Santoni, F.A., Setola, V., Gehrig, C., Rotharmel, M., Cuenca, M., Guillin, O., Dikeos, D., Georgantopoulos, G., Papadimitriou, G., Curtis, L., Méary, A., Schürhoff, F., Jamain, S., Avramopoulos, D., Leboyer, M., Rujescu, D., Pulver, A., Campion, D., Siderovski, D.P., Antonarakis, S.E., 2014. Exome sequencing in 53 sporadic cases of schizophrenia identifies 18 putative candidate genes. *PloS One* 9, e112745. doi:10.1371/journal.pone.0112745
- Guy, W., 1976. ECDEU assessment manual for psychopharmacology, Rev. 1976. ed. U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, Md.
- Häfner, H., 1995. Epidemiology of schizophrenia. The disease model of schizophrenia in the light of current epidemiological knowledge. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 10, 217–227. doi:10.1016/0924-9338(96)80298-7
- Häfner, H., Löffler, W., Maurer, K., Hambrecht, M., an der Heiden, W., 1999. Depression, negative symptoms, social stagnation and social decline in the early course of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 100, 105–118.
- Halayem, S., Bouden, A., Halayem, M.B., Tabbane, K., Amado, I., Krebs, M.O., 2010. [Neurological soft signs in pervasive developmental disorders]. *L'Encephale* 36, 307–313. doi:10.1016/j.encep.2009.12.012
- Halladay, A.K., Bishop, S., Constantino, J.N., Daniels, A.M., Koenig, K., Palmer, K., Messinger, D., Pelphrey, K., Sanders, S.J., Singer, A.T., Taylor, J.L., Szatmari, P., 2015. Sex and gender differences in autism spectrum disorder: summarizing evidence gaps and identifying emerging areas of priority. *Mol. Autism* 6, 36. doi:10.1186/s13229-015-0019-y
- Hallett, M., Lebedowska, M.K., Thomas, S.L., Stanhope, S.J., Denckla, M.B., Rumsey, J., 1993. Locomotion of autistic adults. *Arch. Neurol.* 50, 1304–1308.
- Happé, F., Cook, J.L., Bird, G., 2017. The Structure of Social Cognition: In(ter)dependence of Sociocognitive Processes. *Annu. Rev. Psychol.* 68, 243–267. doi:10.1146/annurev-psych-010416-044046
- Happé, F., Frith, U., 2014. Annual Research Review: Towards a developmental neuroscience of atypical social cognition. *J. Child Psychol. Psychiatry* 55, 553–577. doi:10.1111/jcpp.12162
- Happé, F.G., 1994. An advanced test of theory of mind: understanding of story characters' thoughts and feelings by able autistic, mentally handicapped, and normal children and adults. *J. Autism Dev. Disord.* 24, 129–154.
- Hardy-Baylé, M.-C., Sarfati, Y., Passerieux, C., 2003. The Cognitive Basis of Disorganization Symptomatology in Schizophrenia and Its Clinical Correlates: Toward a Pathogenetic Approach to Disorganization. *Schizophr. Bull.* 29, 459–471. doi:10.1093/oxfordjournals.schbul.a007019

- Harrington, L., Siegert, R.J., McClure, J., 2005. Theory of mind in schizophrenia: a critical review. *Cognit. Neuropsychiatry* 10, 249–286. doi:10.1080/13546800444000056
- Harrison, P.J., Weinberger, D.R., 2005. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol. Psychiatry* 10, 40–68; image 5. doi:10.1038/sj.mp.4001558
- Harvey, P.D., Earle-Boyer, E.A., Wielgus, M.S., 1984. The consistency of thought disorder in mania and schizophrenia. An assessment of acute psychotics. *J. Nerv. Ment. Dis.* 172, 458–463.
- Helles, A., Gillberg, C.I., Gillberg, C., Billstedt, E., 2015. Asperger syndrome in males over two decades: stability and predictors of diagnosis. *J. Child Psychol. Psychiatry* 56, 711–718. doi:10.1111/jcpp.12334
- Helles, A., Wallinius, M., Gillberg, I.C., Gillberg, C., Billstedt, E., 2016. Asperger syndrome in childhood - personality dimensions in adult life: temperament, character and outcome trajectories. *BJPsych Open* 2, 210–216. doi:10.1192/bjpo.bp.116.002741
- Henquet, C., Di Forti, M., Morrison, P., Kuepper, R., Murray, R.M., 2008. Gene-Environment Interplay Between Cannabis and Psychosis. *Schizophr. Bull.* 34, 1111–1121. doi:10.1093/schbul/sbn108
- Herold, R., Tényi, T., Lénárd, K., Trixler, M., 2002. Theory of mind deficit in people with schizophrenia during remission. *Psychol. Med.* 32, 1125–1129.
- Hirjak, D., Wolf, R.C., Koch, S.C., Mehl, L., Kelbel, J.K., Kubera, K.M., Traeger, T., Fuchs, T., Thomann, P.A., 2014. Neurological Abnormalities in Recent-Onset Schizophrenia and Asperger-Syndrome. *Front. Psychiatry* 5. doi:10.3389/fpsyt.2014.00091
- Hobson, R.P., 1986. The autistic child's appraisal of expressions of emotion. *J. Child Psychol. Psychiatry* 27, 321–342.
- Hoekert, M., Kahn, R.S., Pijnenborg, M., Aleman, A., 2007. Impaired recognition and expression of emotional prosody in schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 96, 135–145. doi:10.1016/j.schres.2007.07.023
- Hoff, A.L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., DeLisi, L.E., 2005. Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 78, 27–34. doi:10.1016/j.schres.2005.05.010
- Hofvander, B., Delorme, R., Chaste, P., Nydén, A., Wentz, E., Ståhlberg, O., Herbrecht, E., Stopin, A., Anckarsäter, H., Gillberg, C., Råstam, M., Leboyer, M., 2009. Psychiatric and psychosocial problems in adults with normal-intelligence autism spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 9, 35. doi:10.1186/1471-244X-9-35
- Hong, J., Bishop-Fitzpatrick, L., Smith, L.E., Greenberg, J.S., Mailick, M.R., 2016. Factors Associated with Subjective Quality of Life of Adults with Autism Spectrum Disorder: Self-Report Versus Maternal Reports. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 1368–1378. doi:10.1007/s10803-015-2678-0

- Horan, W.P., Green, M.F., DeGroot, M., Fiske, A., Helleman, G., Kee, K., Kern, R.S., Lee, J., Sergi, M.J., Subotnik, K.L., Sugar, C.A., Ventura, J., Nuechterlein, K.H., 2012. Social cognition in schizophrenia, Part 2: 12-month stability and prediction of functional outcome in first-episode patients. *Schizophr. Bull.* 38, 865–872. doi:10.1093/schbul/sbr001
- Horan, W.P., Nuechterlein, K.H., Wynn, J.K., Lee, J., Castelli, F., Green, M.F., 2009. Disturbances in the spontaneous attribution of social meaning in schizophrenia. *Psychol. Med.* 39, 635–643. doi:10.1017/S0033291708003838
- Howlin, P., Magiati, I., 2017. Autism spectrum disorder: outcomes in adulthood. *Curr. Opin. Psychiatry* 30, 69–76. doi:10.1097/YCO.0000000000000308
- Humphreys, K., Minshew, N., Leonard, G.L., Behrmann, M., 2007. A fine-grained analysis of facial expression processing in high-functioning adults with autism. *Neuropsychologia* 45, 685–695. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.08.003
- Hurst, R.M., Nelson-Gray, R.O., Mitchell, J.T., Kwapil, T.R., 2007. The relationship of Asperger’s characteristics and schizotypal personality traits in a non-clinical adult sample. *J. Autism Dev. Disord.* 37, 1711–1720. doi:10.1007/s10803-006-0302-z
- Hus, V., Lord, C., 2014. The autism diagnostic observation schedule, module 4: revised algorithm and standardized severity scores. *J. Autism Dev. Disord.* 44, 1996–2012. doi:10.1007/s10803-014-2080-3
- Hutton, J., Goode, S., Murphy, M., Le Couteur, A., Rutter, M., 2008. New-onset psychiatric disorders in individuals with autism. *Autism Int. J. Res. Pract.* 12, 373–390. doi:10.1177/1362361308091650
- Insel, T.R., 2010. Rethinking schizophrenia. *Nature* 468, 187–193. doi:10.1038/nature09552
- International Schizophrenia Consortium, Purcell, S.M., Wray, N.R., Stone, J.L., Visscher, P.M., O’Donovan, M.C., Sullivan, P.F., Sklar, P., 2009. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature* 460, 748–752. doi:10.1038/nature08185
- Irani, F., Seligman, S., Kamath, V., Kohler, C., Gur, R.C., 2012. A meta-analysis of emotion perception and functional outcomes in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 137, 203–211. doi:10.1016/j.schres.2012.01.023
- Ismail, B., Cantor-Graae, E., McNeil, T.F., 1998. Neurological abnormalities in schizophrenic patients and their siblings. *Am. J. Psychiatry* 155, 84–89. doi:10.1176/ajp.155.1.84
- Isihanni, M., Lauronen, E., Moilanen, K., Isihanni, I., Kemppainen, L., Koponen, H., Miettunen, J., Mäki, P., Räsänen, S., Veijola, J., Tienari, P., Wahlberg, K.-E., Murray, G.K., 2005. Predictors of schizophrenia: evidence from the Northern Finland 1966 Birth Cohort and other sources. *Br. J. Psychiatry. Suppl.* 48, s4–7. doi:10.1192/bjp.187.48.s4
- Jablensky, A., Sartorius, N., 1988. Is schizophrenia universal? *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 344, 65–70.

- Jablensky, A., Sartorius, N., Ernberg, G., Anker, M., Korten, A., Cooper, J.E., Day, R., Bertelsen, A., 1992. Schizophrenia: manifestations, incidence and course in different cultures. A World Health Organization ten-country study. *Psychol. Med. Monogr. Suppl.* 20, 1–97.
- Jackson, H.J., McGorry, P.D., McKenzie, D., 1994. The reliability of DSM-III prodromal symptoms in first-episode psychotic patients. *Acta Psychiatr. Scand.* 90, 375–378.
- Jansiewicz, E.M., Goldberg, M.C., Newschaffer, C.J., Denckla, M.B., Landa, R., Mostofsky, S.H., 2006. Motor signs distinguish children with high functioning autism and Asperger’s syndrome from controls. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 613–621. doi:10.1007/s10803-006-0109-y
- Janssen, I., Krabbendam, L., Jolles, J., van Os, J., 2003. Alterations in theory of mind in patients with schizophrenia and non-psychotic relatives. *Acta Psychiatr. Scand.* 108, 110–117.
- Janssen, I., Versmissen, D., Campo, J.A., Myin-Germeys, I., van Os, J., Krabbendam, L., 2006. Attribution style and psychosis: evidence for an externalizing bias in patients but not in individuals at high risk. *Psychol. Med.* 36, 771–778. doi:10.1017/S0033291706007422
- Johnson, M.H., Jones, E.J.H., Gliga, T., 2015. Brain adaptation and alternative developmental trajectories. *Dev. Psychopathol.* 27, 425–442. doi:10.1017/S0954579415000073
- Johnstone, E.C., Abukmeil, S.S., Byrne, M., Clafferty, R., Grant, E., Hodges, A., Lawrie, S.M., Owens, D.G., 2000. Edinburgh high risk study--findings after four years: demographic, attainment and psychopathological issues. *Schizophr. Res.* 46, 1–15.
- Jones, C.R.G., Pickles, A., Falcato, M., Marsden, A.J.S., Happé, F., Scott, S.K., Sauter, D., Tregay, J., Phillips, R.J., Baird, G., Simonoff, E., Charman, T., 2011. A multimodal approach to emotion recognition ability in autism spectrum disorders. *J. Child Psychol. Psychiatry* 52, 275–285. doi:10.1111/j.1469-7610.2010.02328.x
- Jones, W., Carr, K., Klin, A., 2008. Absence of preferential looking to the eyes of approaching adults predicts level of social disability in 2-year-old toddlers with autism spectrum disorder. *Arch. Gen. Psychiatry* 65, 946–954. doi:10.1001/archpsyc.65.8.946
- Joshi, G., Petty, C., Wozniak, J., Henin, A., Fried, R., Galdo, M., Kotarski, M., Walls, S., Biederman, J., 2010. The Heavy Burden of Psychiatric Comorbidity in Youth with Autism Spectrum Disorders: A Large Comparative Study of a Psychiatrically Referred Population. *J. Autism Dev. Disord.* 40, 1361–1370. doi:10.1007/s10803-010-0996-9
- Kaland, N., Mortensen, E.L., Smith, L., 2007. Disembedding performance in children and adolescents with Asperger syndrome or high-functioning autism. *Autism Int. J. Res. Pract.* 11, 81–92. doi:10.1177/1362361307070988
- Kalbe, E., Schlegel, M., Sack, A.T., Nowak, D.A., Dafotakis, M., Bangard, C., Brand, M., Shamay-Tsoory, S., Onur, O.A., Kessler, J., 2010. Dissociating cognitive from

- affective theory of mind: A TMS study. *Cortex* 46, 769–780. doi:10.1016/j.cortex.2009.07.010
- Kana, R.K., Libero, L.E., Hu, C.P., Deshpande, H.D., Colburn, J.S., 2014. Functional brain networks and white matter underlying theory-of-mind in autism. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 9, 98–105. doi:10.1093/scan/nss106
- Kaney, S., Bentall, R.P., 1989. Persecutory delusions and attributional style. *Br. J. Med. Psychol.* 62 (Pt 2), 191–198.
- Kantrowitz, J.T., Hoptman, M.J., Leitman, D.I., Moreno-Ortega, M., Lehrfeld, J.M., Dias, E., Sehatpour, P., Laukka, P., Silipo, G., Javitt, D.C., 2015. Neural Substrates of Auditory Emotion Recognition Deficits in Schizophrenia. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 14909–14921. doi:10.1523/JNEUROSCI.4603-14.2015
- Kantrowitz, J.T., Leitman, D.I., Lehrfeld, J.M., Laukka, P., Juslin, P.N., Butler, P.D., Silipo, G., Javitt, D.C., 2013. Reduction in tonal discriminations predicts receptive emotion processing deficits in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr. Bull.* 39, 86–93. doi:10.1093/schbul/sbr060
- Kao, Y.-C., Liu, Y.-P., 2010. Effects of age of onset on clinical characteristics in schizophrenia spectrum disorders. *BMC Psychiatry* 10, 63. doi:10.1186/1471-244X-10-63
- Katz, J., d'Albis, M.-A., Boisgontier, J., Poupon, C., Mangin, J.-F., Guevara, P., Duclap, D., Hamdani, N., Petit, J., Monnet, D., Le Corvoisier, P., Leboyer, M., Delorme, R., Houenou, J., 2016. Similar white matter but opposite grey matter changes in schizophrenia and high-functioning autism. *Acta Psychiatr. Scand.* 134, 31–39. doi:10.1111/acps.12579
- Kebir, O., Chaumette, B., Rivollier, F., Miozzo, F., Lemieux Perreault, L.P., Barhdadi, A., Provost, S., Plaze, M., Bourgin, J., Gaillard, R., Mezger, V., Dubé, M.-P., Krebs, M.-O., 2017. Methylomic changes during conversion to psychosis. *Mol. Psychiatry* 22, 512–518. doi:10.1038/mp.2016.53
- Kee, K.S., Horan, W.P., Mintz, J., Green, M.F., 2004. Do the siblings of schizophrenia patients demonstrate affect perception deficits? *Schizophr. Res.* 67, 87–94.
- Keefe, R.S.E., 2008. Should cognitive impairment be included in the diagnostic criteria for schizophrenia? *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 7, 22–28.
- Kendell, R.E., Malcolm, D.E., Adams, W., 1993. The problem of detecting changes in the incidence of schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 162, 212–218.
- Kennedy, D.P., Adolphs, R., 2012. Perception of emotions from facial expressions in high-functioning adults with autism. *Neuropsychologia* 50, 3313–3319. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.09.038
- Kerr, S.L., Neale, J.M., 1993. Emotion perception in schizophrenia: specific deficit or further evidence of generalized poor performance? *J. Abnorm. Psychol.* 102, 312–318.

- Keshavan, M.S., Anderson, S., Pettegrew, J.W., 1994. Is schizophrenia due to excessive synaptic pruning in the prefrontal cortex? The Feinberg hypothesis revisited. *J. Psychiatr. Res.* 28, 239–265.
- Keshavan, M.S., Diwadkar, V.A., Montrose, D.M., Rajarethinam, R., Sweeney, J.A., 2005. Premorbid indicators and risk for schizophrenia: a selective review and update. *Schizophr. Res.* 79, 45–57. doi:10.1016/j.schres.2005.07.004
- Keshavan, M.S., Hogarty, G.E., 1999. Brain maturational processes and delayed onset in schizophrenia. *Dev. Psychopathol.* 11, 525–543.
- Kincaid, D.L., Doris, M., Shannon, C., Mulholland, C., 2017. What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review. *Psychiatry Res.* 250, 99–105. doi:10.1016/j.psychres.2017.01.017
- Kinderman, P., Bentall, R.P., 1996. Self-discrepancies and persecutory delusions: evidence for a model of paranoid ideation. *J. Abnorm. Psychol.* 105, 106–113.
- Kircher, T.T., Liddle, P.F., Brammer, M.J., Williams, S.C., Murray, R.M., McGuire, P.K., 2001. Neural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: preliminary findings from a functional magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 769–774.
- Kirkpatrick, B., Fischer, B., 2006. Subdomains within the negative symptoms of schizophrenia: commentary. *Schizophr. Bull.* 32, 246–249. doi:10.1093/schbul/sbj054
- Klin, A., Jones, W., Schultz, R., Volkmar, F., Cohen, D., 2002. Visual fixation patterns during viewing of naturalistic social situations as predictors of social competence in individuals with autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 59, 809–816.
- Kohler, C.G., Martin, E.A., Stolar, N., Barrett, F.S., Verma, R., Brensinger, C., Bilker, W., Gur, R.E., Gur, R.C., 2008. Static posed and evoked facial expressions of emotions in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 105, 49–60. doi:10.1016/j.schres.2008.05.010
- Kohler, C.G., Walker, J.B., Martin, E.A., Healey, K.M., Moberg, P.J., 2010. Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr. Bull.* 36, 1009–1019. doi:10.1093/schbul/sbn192
- Kolvin, I., 1971. Studies in the childhood psychoses. I. Diagnostic criteria and classification. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 118, 381–384.
- Krebs, M.-O., 2009. [Chromosomal integrity and schizophrenia]. *Med. Sci. MS* 25, 219–221. doi:10.1051/medsci/2009253219
- Krebs, M.-O., Mouchet, S., 2007. [Neurological soft signs and schizophrenia: a review of current knowledge]. *Rev. Neurol. (Paris)* 163, 1157–1168. doi:10.1016/S0035-3787(07)78400-X
- Krebs, M.O., 2010. Autistic traits and developmental markers in adult onset schizophrenia. 2nd Conference of the Schizophrenia International Research Society (SIRS). *Schizophr. Res. Issue 2-3 Special Issue*, 139–139.

- Krebs, M.O., Gut-Fayand, A., Bourdel, M., Dischamp, J., Olié, J., 2000. Validation and factorial structure of a standardized neurological examination assessing neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 45, 245–260.
- Krebs, M.O., Morvan, Y., Jay, T., Gaillard, R., Kebir, O., 2014. Psychotomimetic effects at initiation of cannabis use are associated with cannabinoid receptor 1 (CNR1) variants in healthy students. *Mol. Psychiatry* 19, 402–403. doi:10.1038/mp.2013.188
- Krueger, R.F., Markon, K.E., 2006. Reinterpreting comorbidity: a model-based approach to understanding and classifying psychopathology. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2, 111–133. doi:10.1146/annurev.clinpsy.2.022305.095213
- Kucharska-Pietura, K., David, A.S., Masiak, M., Phillips, M.L., 2005. Perception of facial and vocal affect by people with schizophrenia in early and late stages of illness. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 187, 523–528. doi:10.1192/bjp.187.6.523
- Kugelmass, S., Faber, N., Ingraham, L.J., Frenkel, E., Nathan, M., Mirsky, A.F., Ben Shakhar, G., 1995. Reanalysis of SCOR and anxiety measures in the Israeli High-Risk Study. *Schizophr. Bull.* 21, 205–217.
- Kumra, S., Charles Schulz, S., 2008. Editorial: research progress in early-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 34, 15–17. doi:10.1093/schbul/sbm123
- Kuzmanovic, B., Schilbach, L., Georgescu, A.L., Kockler, H., Santos, N.S., Shah, N.J., Bente, G., Fink, G.R., Vogeley, K., 2014. Dissociating animacy processing in high-functioning autism: neural correlates of stimulus properties and subjective ratings. *Soc. Neurosci.* 9, 309–325. doi:10.1080/17470919.2014.886618
- Lahera, G., Boada, L., Pousa, E., Mirapeix, I., Morón-Nozaleda, G., Marinas, L., Gisbert, L., Pamiàs, M., Parellada, M., 2014. Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC): Spanish validation. *J. Autism Dev. Disord.* 44, 1886–1896. doi:10.1007/s10803-014-2061-6
- Langdon, R., Coltheart, M., 1999. Mentalising, schizotypy, and schizophrenia. *Cognition* 71, 43–71.
- Langdon, R., Coltheart, M., Ward, P.B., 2006. Empathetic perspective-taking is impaired in schizophrenia: evidence from a study of emotion attribution and theory of mind. *Cognit. Neuropsychiatry* 11, 133–155. doi:10.1080/13546800444000218
- Larsen, T.K., McGlashan, T.H., Moe, L.C., 1996. First-episode schizophrenia: I. Early course parameters. *Schizophr. Bull.* 22, 241–256.
- Larsson, H.J., Eaton, W.W., Madsen, K.M., Vestergaard, M., Olesen, A.V., Agerbo, E., Schendel, D., Thorsen, P., Mortensen, P.B., 2005. Risk factors for autism: perinatal factors, parental psychiatric history, and socioeconomic status. *Am. J. Epidemiol.* 161, 916–925; discussion 926–928. doi:10.1093/aje/kwi123
- Lavoie, M.-A., Plana, I., Bédard Lacroix, J., Godmaire-Duhaime, F., Jackson, P.L., Achim, A.M., 2013. Social cognition in first-degree relatives of people with schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Res.* 209, 129–135. doi:10.1016/j.psychres.2012.11.037

- Le Provost, J.-B., Bartres-Faz, D., Paillere-Martinot, M.-L., Artiges, E., Pappata, S., Recasens, C., Perez-Gomez, M., Bernardo, M., Baeza, I., Bayle, F., Martinot, J.-L., 2003. Paracingulate sulcus morphology in men with early-onset schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 182, 228–232.
- Lee, J., Quintana, J., Nori, P., Green, M.F., 2011. Theory of mind in schizophrenia: exploring neural mechanisms of belief attribution. *Soc. Neurosci.* 6, 569–581. doi:10.1080/17470919.2011.620774
- Leitman, D.I., Wolf, D.H., Laukka, P., Ragland, J.D., Valdez, J.N., Turetsky, B.I., Gur, R.E., Gur, R.C., 2011. Not pitch perfect: sensory contributions to affective communication impairment in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 70, 611–618. doi:10.1016/j.biopsych.2011.05.032
- Lerner, M.D., McPartland, J.C., Morris, J.P., 2013. Multimodal emotion processing in autism spectrum disorders: an event-related potential study. *Dev. Cogn. Neurosci.* 3, 11–21. doi:10.1016/j.dcn.2012.08.005
- Lever, A.G., Geurts, H.M., 2016. Psychiatric Co-occurring Symptoms and Disorders in Young, Middle-Aged, and Older Adults with Autism Spectrum Disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 1916–1930. doi:10.1007/s10803-016-2722-8
- Levinson, D.F., Duan, J., Oh, S., Wang, K., Sanders, A.R., Shi, J., Zhang, N., Mowry, B.J., Olincy, A., Amin, F., Cloninger, C.R., Silverman, J.M., Buccola, N.G., Byerley, W.F., Black, D.W., Kendler, K.S., Freedman, R., Dudbridge, F., Pe'er, I., Hakonarson, H., Bergen, S.E., Fanous, A.H., Holmans, P.A., Gejman, P.V., 2011. Copy number variants in schizophrenia: confirmation of five previous findings and new evidence for 3q29 microdeletions and VIPR2 duplications. *Am. J. Psychiatry* 168, 302–316. doi:10.1176/appi.ajp.2010.10060876
- Levy-Rueff, M., 2008. Dépistage retrospectif des anomalies développementales précoces dans la schizophrénie. Paris 6.
- Li, H., Chan, R.C.K., McAlonan, G.M., Gong, Q., 2010. Facial emotion processing in schizophrenia: a meta-analysis of functional neuroimaging data. *Schizophr. Bull.* 36, 1029–1039. doi:10.1093/schbul/sbn190
- Liemburg, E.J., Bruins, J., van Beveren, N., Islam, M.A., Alizadeh, B.Z., GROUP investigators, 2016. Cannabis and a lower BMI in psychosis: What is the role of AKT1? *Schizophr. Res.* 176, 95–99. doi:10.1016/j.schres.2016.08.014
- Linke, M., Jankowski, K.S., Ciołkiewicz, A., Jędrasik-Styla, M., Parnowska, D., Gruszka, A., Denisiuk, M., Jarema, M., Wichniak, A., 2015. Age or age at onset? Which of them really matters for neuro and social cognition in schizophrenia? *Psychiatry Res.* 225, 197–201. doi:10.1016/j.psychres.2014.11.024
- Livingston, L.A., Happé, F., 2017. Conceptualising compensation in neurodevelopmental disorders: Reflections from autism spectrum disorder. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 80, 729–742. doi:10.1016/j.neubiorev.2017.06.005

- Lombardo, M.V., Chakrabarti, B., Bullmore, E.T., MRC AIMS Consortium, Baron-Cohen, S., 2011. Specialization of right temporo-parietal junction for mentalizing and its relation to social impairments in autism. *NeuroImage* 56, 1832–1838. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.02.067
- Lord, C., Bishop, S., Anderson, D., 2015. Developmental trajectories as autism phenotypes. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 169, 198–208. doi:10.1002/ajmg.c.31440
- Loughland, C.M., Williams, L.M., Gordon, E., 2002. Visual scanpaths to positive and negative facial emotions in an outpatient schizophrenia sample. *Schizophr. Res.* 55, 159–170.
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M.U., Gillberg, C., 2015. Asperger syndrome and schizophrenia: Overlap of self-reported autistic traits using the Autism-spectrum Quotient (AQ). *Nord. J. Psychiatry* 69, 268–274. doi:10.3109/08039488.2014.972452
- Lugnegård, T., Hallerbäck, M.U., Gillberg, C., 2011. Psychiatric comorbidity in young adults with a clinical diagnosis of Asperger syndrome. *Res. Dev. Disabil.* 32, 1910–1917. doi:10.1016/j.ridd.2011.03.025
- Lugnegård, T., Unenge Hallerbäck, M., Hjärthag, F., Gillberg, C., 2013. Social cognition impairments in Asperger syndrome and schizophrenia. *Schizophr. Res.* 143, 277–284. doi:10.1016/j.schres.2012.12.001
- Magiati, I., Tay, X.W., Howlin, P., 2014. Cognitive, language, social and behavioural outcomes in adults with autism spectrum disorders: a systematic review of longitudinal follow-up studies in adulthood. *Clin. Psychol. Rev.* 34, 73–86. doi:10.1016/j.cpr.2013.11.002
- Malla, A.K., Norman, R.M., Aguilar, O., Cortese, L., 1997. Relationship between neurological “soft signs” and syndromes of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 96, 274–280.
- Mam-Lam-Fook, C., Danset-Alexandre, C., Pedron, L., Amado, I., Gaillard, R., Krebs, M.-O., 2017. Neuropsychology of subjects with ultra-high risk (UHR) of psychosis: A critical analysis of the literature. *L’Encephale* 43, 241–253. doi:10.1016/j.encep.2017.02.001
- Mandell, D.S., Lawer, L.J., Branch, K., Brodtkin, E.S., Healey, K., Witalec, R., Johnson, D.N., Gur, R.E., 2012. Prevalence and correlates of autism in a state psychiatric hospital. *Autism* 16, 557–567. doi:10.1177/1362361311412058
- Mangin, J.-F., Jouvent, E., Cachia, A., 2010. In-vivo measurement of cortical morphology: means and meanings. *Curr. Opin. Neurol.* 23, 359–367. doi:10.1097/WCO.0b013e32833a0afc
- Marcus, J., Hans, S.L., Auerbach, J.G., Auerbach, A.G., 1993. Children at risk for schizophrenia: the Jerusalem Infant Development Study. II. Neurobehavioral deficits at school age. *Arch. Gen. Psychiatry* 50, 797–809.

- Marcus, J., Hans, S.L., Nagler, S., Auerbach, J.G., Mirsky, A.F., Aubrey, A., 1987. Review of the NIMH Israeli Kibbutz-City Study and the Jerusalem Infant Development Study. *Schizophr. Bull.* 13, 425–438.
- Marengo, J.T., Harrow, M., Lanin-Kettering, I., Wilson, A., 1986. Evaluating bizarre-idiosyncratic thinking: a comprehensive index of positive thought disorder. *Schizophr. Bull.* 12, 497–511.
- Marjoram, D., Gardner, C., Burns, J., Miller, P., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., 2005. Symptomatology and social inference: a theory of mind study of schizophrenia and psychotic affective disorder. *Cognit. Neuropsychiatry* 10, 347–359. doi:10.1080/13546800444000092
- Martinez, G., 2012. *Continuum Autisme-Schizophrénie? Repérage des symptômes autistiques dans la trajectoire précoce des patients souffrant de schizophrénie.* Paris Descartes.
- Mathalon, D.H., Sullivan, E.V., Lim, K.O., Pfefferbaum, A., 2001. Progressive brain volume changes and the clinical course of schizophrenia in men: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 148–157.
- Mayoral, M., Merchan-Naranjo, J., Rapado-Castro, M., Leiva, M., Moreno, C., Giraldez, M., Arango, C., Parellada, M., 2010. Neurological soft signs in juvenile patients with Asperger syndrome, early-onset psychosis, and healthy controls. *Early Interv. Psychiatry* 4, 283–90.
- McCleery, A., Lee, J., Joshi, A., Wynn, J.K., Helleman, G.S., Green, M.F., 2015. Meta-analysis of face processing event-related potentials in schizophrenia. *Biol. Psychiatry* 77, 116–126. doi:10.1016/j.biopsych.2014.04.015
- McGlashan, T.H., 2006. Is active psychosis neurotoxic? *Schizophr. Bull.* 32, 609–613. doi:10.1093/schbul/sbl032
- McGlashan, T.H., Johannessen, J.O., 1996. Early detection and intervention with schizophrenia: rationale. *Schizophr. Bull.* 22, 201–222.
- McGorry, P.D., Edwards, J., Mihalopoulos, C., Harrigan, S.M., Jackson, H.J., 1996. EPPIC: An Evolving System of Early Detection and Optimal Management. *Schizophr. Bull.* 22, 305–326. doi:10.1093/schbul/22.2.305
- McGorry, P.D., McFarlane, C., Patton, G.C., Bell, R., Hibbert, M.E., Jackson, H.J., Bowes, G., 1995. The prevalence of prodromal features of schizophrenia in adolescence: a preliminary survey. *Acta Psychiatr. Scand.* 92, 241–249.
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., Welham, J., 2008. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol. Rev.* 30, 67–76. doi:10.1093/epirev/mxn001
- McGuire, P.K., Quested, D.J., Spence, S.A., Murray, R.M., Frith, C.D., Liddle, P.F., 1998. Pathophysiology of “positive” thought disorder in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 173, 231–235.

- McNeil, T.F., Kaij, L., 1987. Swedish high-risk study: sample characteristics at age 6. *Schizophr. Bull.* 13, 373–381.
- Mechri, A., Bourdel, M.-C., Slama, H., Gourion, D., Gaha, L., Krebs, M.-O., 2009. Neurological soft signs in patients with schizophrenia and their unaffected siblings: frequency and correlates in two ethnic and socioeconomic distinct populations. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 218–226. doi:10.1007/s00406-008-0859-y
- Mednick, S.A., 1966. A longitudinal study of children with a high risk for schizophrenia. *Ment. Hyg.* 50, 522–535.
- Mednick, S.A., Parnas, J., Schulsinger, F., 1987. The Copenhagen High-Risk Project, 1962–86. *Schizophr. Bull.* 13, 485–495.
- Mehl, S., Landsberg, M.W., Schmidt, A.-C., Cabanis, M., Bechdorf, A., Herrlich, J., Loos-Jankowiak, S., Kircher, T., Kiszkenow, S., Klingberg, S., Kommescher, M., Moritz, S., Müller, B.W., Sartory, G., Wiedemann, G., Wittorf, A., Wölwer, W., Wagner, M., 2014. Why do bad things happen to me? Attributional style, depressed mood, and persecutory delusions in patients with schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 40, 1338–1346. doi:10.1093/schbul/sbu040
- Mikhailova, E.S., Vladimirova, T.V., Iznak, A.F., Tsusulkovskaya, E.J., Sushko, N.V., 1996. Abnormal recognition of facial expression of emotions in depressed patients with major depression disorder and schizotypal personality disorder. *Biol. Psychiatry* 40, 697–705. doi:10.1016/0006-3223(96)00032-7
- Mill, J., Tang, T., Kaminsky, Z., Khare, T., Yazdanpanah, S., Bouchard, L., Jia, P., Assadzadeh, A., Flanagan, J., Schumacher, A., Wang, S.-C., Petronis, A., 2008. Epigenomic Profiling Reveals DNA-Methylation Changes Associated with Major Psychosis. *Am. J. Hum. Genet.* 82, 696–711. doi:10.1016/j.ajhg.2008.01.008
- Mirsky, A.F., Ingraham, L.J., Kugelmass, S., 1995. Neuropsychological assessment of attention and its pathology in the Israeli cohort. *Schizophr. Bull.* 21, 193–204.
- Mitelman, S.A., Bralet, M.-C., Haznedar, M.M., Hollander, E., Shihabuddin, L., Hazlett, E.A., Buchsbaum, M.S., 2016. Diametrical relationship between gray and white matter volumes in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Brain Imaging Behav.* doi:10.1007/s11682-016-9648-9
- Mohr, F., Hubmann, W., Cohen, R., Bender, W., Haslacher, C., Hönicke, S., Schlenker, R., Wahlheim, C., Werther, P., 1996. Neurological soft signs in schizophrenia: assessment and correlates. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 246, 240–248.
- Møller, P., Husby, R., 2000. The initial prodrome in schizophrenia: searching for naturalistic core dimensions of experience and behavior. *Schizophr. Bull.* 26, 217–232.
- Montag, C., Dziobek, I., Richter, I.S., Neuhaus, K., Lehmann, A., Sylla, R., Heekeren, H.R., Heinz, A., Gallinat, J., 2011. Different aspects of theory of mind in paranoid schizophrenia: evidence from a video-based assessment. *Psychiatry Res.* 186, 203–209. doi:10.1016/j.psychres.2010.09.006

- Morrison, G., O'Carroll, R., McCreadie, R., 2006. Long-term course of cognitive impairment in schizophrenia. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 189, 556–557. doi:10.1192/bjp.bp.105.016113
- Morrison, K.E., Pinkham, A.E., Penn, D.L., Kelsven, S., Ludwig, K., Sasson, N.J., 2017. Distinct profiles of social skill in adults with autism spectrum disorder and schizophrenia. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 10, 878–887. doi:10.1002/aur.1734
- Moss, P., Howlin, P., Savage, S., Bolton, P., Rutter, M., 2015. Self and informant reports of mental health difficulties among adults with autism findings from a long-term follow-up study. *Autism Int. J. Res. Pract.* 19, 832–841. doi:10.1177/1362361315585916
- Mouridsen, S.E., Rich, B., Isager, T., 2008. Psychiatric disorders in adults diagnosed as children with atypical autism. A case control study. *J. Neural Transm.* 115, 135–138. doi:10.1007/s00702-007-0798-1
- Mouridsen, S.E., Rich, B., Isager, T., Nedergaard, N.J., 2008. Psychiatric disorders in individuals diagnosed with infantile autism as children: a case control study. *J. Psychiatr. Pract.* 14, 5–12. doi:10.1097/01.pra.0000308490.47262.e0
- Murphy, D., 2006. Theory of mind in Asperger's syndrome, schizophrenia and personality disordered forensic patients. *Cognit. Neuropsychiatry* 11, 99–111. doi:10.1080/13546800444000182
- Murray, R.M., Lewis, S.W., 1987. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *Br. Med. J. Clin. Res. Ed* 295, 681–682.
- Naito, K., Matsui, Y., Maeda, K., Tanaka, K., 2010. Evaluation of the validity of the Autism Spectrum Quotient (AQ) in differentiating high-functioning autistic spectrum disorder from schizophrenia. *Kobe J. Med. Sci.* 56, E116–124.
- Nicolson, R., Rapoport, J.L., 1999. Childhood-onset schizophrenia: rare but worth studying. *Biol. Psychiatry* 46, 1418–1428.
- Niemi, L.T., Suvisaari, J.M., Tuulio-Henriksson, A., Lönnqvist, J.K., 2003. Childhood developmental abnormalities in schizophrenia: evidence from high-risk studies. *Schizophr. Res.* 60, 239–258.
- Norman, R.M.G., Malla, A.K., Manchanda, R., Townsend, L., 2005. Premorbid adjustment in first episode schizophrenia and schizoaffective disorders: a comparison of social and academic domains. *Acta Psychiatr. Scand.* 112, 30–39. doi:10.1111/j.1600-0447.2005.00555.x
- Nuechterlein, K.H., Barch, D.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Green, M.F., Heaton, R.K., 2004. Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 72, 29–39. doi:10.1016/j.schres.2004.09.007
- Olin, S.C., Mednick, S.A., 1996. Risk factors of psychosis: identifying vulnerable populations premorbidly. *Schizophr. Bull.* 22, 223–240.

- Olin, S.S., John, R.S., Mednick, S.A., 1995. Assessing the predictive value of teacher reports in a high risk sample for schizophrenia: a ROC analysis. *Schizophr. Res.* 16, 53–66.
- Orinstein, A.J., Suh, J., Porter, K., De Yoe, K.A., Tyson, K.E., Troyb, E., Barton, M.L., Eigsti, I.-M., Stevens, M.C., Fein, D.A., 2015. Social Function and Communication in Optimal Outcome Children and Adolescents with an Autism History on Structured Test Measures. *J. Autism Dev. Disord.* 45, 2443–2463. doi:10.1007/s10803-015-2409-6
- Ouali, A., Ramdane-Cherif, A., Krebs, M.-O., 2006. Data mining based Bayesian networks for best classification.
- Owens, D.G.C., Miller, P., Lawrie, S.M., Johnstone, E.C., 2005. Pathogenesis of schizophrenia: a psychopathological perspective. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 186, 386–393. doi:10.1192/bjp.186.5.386
- Ozguven, H.D., Oner, O., Baskak, B., Oktem, F., Olmez, S., Munir, K., 2010. Theory of Mind in Schizophrenia and Asperger’s Syndrome: Relationship with Negative Symptoms. *Klin. Psikofarmakol. Bul. Bull. Clin. Psychopharmacol.* 20, 5–13.
- Ozonoff, S., Pennington, B.F., Rogers, S.J., 1990. Are there Emotion Perception Deficits in Young Autistic Children? *J. Child Psychol. Psychiatry* 31, 343–361. doi:10.1111/j.1469-7610.1990.tb01574.x
- Palaniyappan, L., Mahmood, J., Balain, V., Mouglin, O., Gowland, P.A., Liddle, P.F., 2015. Structural correlates of formal thought disorder in schizophrenia: An ultra-high field multivariate morphometry study. *Schizophr. Res.* 168, 305–312. doi:10.1016/j.schres.2015.07.022
- Pantelis, C., Velakoulis, D., McGorry, P.D., Wood, S.J., Suckling, J., Phillips, L.J., Yung, A.R., Bullmore, E.T., Brewer, W., Soulsby, B., Desmond, P., McGuire, P.K., 2003. Neuroanatomical abnormalities before and after onset of psychosis: a cross-sectional and longitudinal MRI comparison. *The Lancet* 361, 281–288. doi:10.1016/S0140-6736(03)12323-9
- Parnas, J., Schulsinger, F., Schulsinger, H., Mednick, S.A., Teasdale, T.W., 1982. Behavioral precursors of schizophrenia spectrum. A prospective study. *Arch. Gen. Psychiatry* 39, 658–664.
- Patterson, T.L., Moscona, S., McKibbin, C.L., Davidson, K., Jeste, D.V., 2001. Social skills performance assessment among older patients with schizophrenia. *Schizophr. Res.* 48, 351–360.
- Paul, R., Augustyn, A., Klin, A., Volkmar, F.R., 2005. Perception and production of prosody by speakers with autism spectrum disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 35, 205–220.
- Pellicano, E., 2007. Links between theory of mind and executive function in young children with autism: clues to developmental primacy. *Dev. Psychol.* 43, 974–990. doi:10.1037/0012-1649.43.4.974

- Pelphrey, K.A., Sasson, N.J., Reznick, J.S., Paul, G., Goldman, B.D., Piven, J., 2002. Visual scanning of faces in autism. *J. Autism Dev. Disord.* 32, 249–261.
- Penn, D.L., Combs, D., 2000. Modification of affect perception deficits in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 46, 217–229.
- Penn, D.L., Ritchie, M., Francis, J., Combs, D., Martin, J., 2002. Social perception in schizophrenia: the role of context. *Psychiatry Res.* 109, 149–159.
- Penttilä, J., Paillère-Martinot, M.-L., Martinot, J.-L., Mangin, J.-F., Burke, L., Corrigall, R., Frangou, S., Cacia, A., 2008. Global and temporal cortical folding in patients with early-onset schizophrenia. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 47, 1125–1132. doi:10.1097/CHI.0b013e3181825aa7
- Peralta, V., de Jalón, E.G., Campos, M.S., Basterra, V., Sanchez-Torres, A., Cuesta, M.J., 2011. Risk factors, pre-morbid functioning and episode correlates of neurological soft signs in drug-naïve patients with schizophrenia-spectrum disorders. *Psychol. Med.* 41, 1279–1289. doi:10.1017/S0033291710001856
- Perlini, C., Bellani, M., Brambilla, P., 2012. Structural imaging techniques in schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand.* 126, 235–242. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01868.x
- Petruzzelli, M.G., Margari, L., Craig, F., Campa, M.G., Martinelli, D., Pastore, A., Simone, M., Margari, F., 2015. Markers of neurodevelopmental impairments in early-onset psychosis. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 11, 1793–1798. doi:10.2147/NDT.S83904
- Petti, T.A., Vela, R.M., 1990. Borderline disorders of childhood: an overview. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 29, 327–337. doi:10.1097/00004583-199005000-00001
- Philip, R.C.M., Whalley, H.C., Stanfield, A.C., Sprengelmeyer, R., Santos, I.M., Young, A.W., Atkinson, A.P., Calder, A.J., Johnstone, E.C., Lawrie, S.M., Hall, J., 2010. Deficits in facial, body movement and vocal emotional processing in autism spectrum disorders. *Psychol. Med.* 40, 1919–1929. doi:10.1017/S0033291709992364
- Pickup, G.J., Frith, C.D., 2001. Theory of mind impairments in schizophrenia: symptomatology, severity and specificity. *Psychol. Med.* 31, 207–220.
- Pilowsky, T., Yirmiya, N., Arbelle, S., Mozes, T., 2000. Theory of mind abilities of children with schizophrenia, children with autism, and normally developing children. *Schizophr. Res.* 42, 145–155.
- Pinkham, A.E., Hopfinger, J.B., Pelphrey, K.A., Piven, J., Penn, D.L., 2008. Neural bases for impaired social cognition in schizophrenia and autism spectrum disorders. *Schizophr. Res.* 99, 164–175. doi:10.1016/j.schres.2007.10.024
- Pouilles, L., Tiberghien, G., Georgieff, N., Franck, N., 2007. Perception de la causalité et théorie de l'esprit dans la schizophrénie. *Rev. Française Psychiatr. Psychol. Médicale* 11, 41–49.
- Pousa, E., Duñó, R., Brébion, G., David, A.S., Ruiz, A.I., Obiols, J.E., 2008. Theory of mind deficits in chronic schizophrenia: evidence for state dependence. *Psychiatry Res.* 158, 1–10. doi:10.1016/j.psychres.2006.05.018

- Premack, D., Woodruff, G., 1978. Does the chimpanzee have a theory of mind? *Behav. Brain Sci.* 1, 515–526. doi:10.1017/S0140525X00076512
- Radeloff, D., Ciaramidaro, A., Siniatchkin, M., Hainz, D., Schlitt, S., Weber, B., Poustka, F., Bölte, S., Walter, H., Freitag, C.M., 2014. Structural alterations of the social brain: a comparison between schizophrenia and autism. *PloS One* 9, e106539. doi:10.1371/journal.pone.0106539
- Raine, A., 1991. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr. Bull.* 17, 555–564.
- Rapoport, J., Chavez, A., Greenstein, D., Addington, A., Gogtay, N., 2009. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 48, 10–18. doi:10.1097/CHI.0b013e31818b1c63
- Rapoport, J.L., Addington, A., Frangou, S., 2005. The neurodevelopmental model of schizophrenia: what can very early onset cases tell us? *Curr. Psychiatry Rep.* 7, 81–82.
- Rapoport, J.L., Giedd, J.N., Gogtay, N., 2012. Neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2012. *Mol. Psychiatry* 17, 1228–1238. doi:10.1038/mp.2012.23
- Rapoport, J.L., Gogtay, N., 2011. Childhood onset schizophrenia: support for a progressive neurodevelopmental disorder. *Int. J. Dev. Neurosci. Off. J. Int. Soc. Dev. Neurosci.* 29, 251–258. doi:10.1016/j.ijdevneu.2010.10.003
- Rieder, R.O., Nichols, P.L., 1979. Offspring of schizophrenics. III. Hyperactivity and neurological soft signs. *Arch. Gen. Psychiatry* 36, 665–674.
- Rietkerk, T., Boks, M.P.M., Sommer, I.E., Liddle, P.F., Ophoff, R.A., Kahn, R.S., 2008. The genetics of symptom dimensions of schizophrenia: review and meta-analysis. *Schizophr. Res.* 102, 197–205. doi:10.1016/j.schres.2008.01.023
- Ristic, J., Mottron, L., Friesen, C.K., Iarocci, G., Burack, J.A., Kingstone, A., 2005. Eyes are special but not for everyone: the case of autism. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 24, 715–718. doi:10.1016/j.cogbrainres.2005.02.007
- Roche, E., Creed, L., MacMahon, D., Brennan, D., Clarke, M., 2015. The Epidemiology and Associated Phenomenology of Formal Thought Disorder: A Systematic Review. *Schizophr. Bull.* 41, 951–962. doi:10.1093/schbul/sbu129
- Rogé, B., Mullet, E., 2011. Blame and forgiveness judgements among children, adolescents and adults with autism. *Autism Int. J. Res. Pract.* 15, 702–712. doi:10.1177/1362361310394219
- Romeo, S., Chiandetti, A., Siracusano, A., Troisi, A., 2014. An exploratory study of the relationship between neurological soft signs and theory of mind deficits in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 218, 7–11. doi:10.1016/j.psychres.2014.04.014

- Ross, R.G., Heinlein, S., Tregellas, H., 2006. High rates of comorbidity are found in childhood-onset schizophrenia. *Schizophr. Res.* 88, 90–95. doi:10.1016/j.schres.2006.07.006
- Roux, A.M., Shattuck, P.T., Cooper, B.P., Anderson, K.A., Wagner, M., Narendorf, S.C., 2013. Postsecondary employment experiences among young adults with an autism spectrum disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 52, 931–939. doi:10.1016/j.jaac.2013.05.019
- Roux, P., Passerieux, C., Ramus, F., 2015. An eye-tracking investigation of intentional motion perception in patients with schizophrenia. *J. Psychiatry Neurosci. JPN* 40, 118–125.
- Russell, A.J., Murphy, C.M., Wilson, E., Gillan, N., Brown, C., Robertson, D.M., Craig, M.C., Deeley, Q., Zinkstok, J., Johnston, K., McAlonan, G.M., Spain, D., Murphy, D.G., 2016. The mental health of individuals referred for assessment of autism spectrum disorder in adulthood: A clinic report. *Autism Int. J. Res. Pract.* 20, 623–627. doi:10.1177/1362361315604271
- Russell, A.T., 1994. The clinical presentation of childhood-onset schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 20, 631–646.
- Russell, T.A., Reynaud, E., Herba, C., Morris, R., Corcoran, R., 2006. Do you see what I see? Interpretations of intentional movement in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 81, 101–111. doi:10.1016/j.schres.2005.10.002
- Russell, T.A., Rubia, K., Bullmore, E.T., Soni, W., Suckling, J., Brammer, M.J., Simmons, A., Williams, S.C., Sharma, T., 2000. Exploring the social brain in schizophrenia: left prefrontal underactivation during mental state attribution. *Am. J. Psychiatry* 157, 2040–2042. doi:10.1176/appi.ajp.157.12.2040
- Rutherford, M.D., Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., 2002. Reading the mind in the voice: a study with normal adults and adults with Asperger syndrome and high functioning autism. *J. Autism Dev. Disord.* 32, 189–194.
- Rutherford, M.D., Troubridge, E.K., Walsh, J., 2012. Visual afterimages of emotional faces in high functioning autism. *J. Autism Dev. Disord.* 42, 221–229. doi:10.1007/s10803-011-1233-x
- Rutter, M., Sroufe, L.A., 2000. Developmental psychopathology: concepts and challenges. *Dev. Psychopathol.* 12, 265–296.
- Rutter, M.L., 2011. Progress in understanding autism: 2007-2010. *J. Autism Dev. Disord.* 41, 395–404. doi:10.1007/s10803-011-1184-2
- Sachse, M., Schlitt, S., Hainz, D., Ciaramidaro, A., Walter, H., Poustka, F., Bölte, S., Freitag, C.M., 2014. Facial emotion recognition in paranoid schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr. Res.* 159, 509–514. doi:10.1016/j.schres.2014.08.030
- Saha, S., Chant, D., Welham, J., McGrath, J., 2005. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med.* 2, e141. doi:10.1371/journal.pmed.0020141

- Saitovitch, A., Bargiacchi, A., Chabane, N., Brunelle, F., Samson, Y., Boddaert, N., Zilbovicius, M., 2012. Social cognition and the superior temporal sulcus: implications in autism. *Rev. Neurol. (Paris)* 168, 762–770. doi:10.1016/j.neurol.2012.07.017
- Salter, G., Seigal, A., Claxton, M., Lawrence, K., Skuse, D., 2008. Can autistic children read the mind of an animated triangle? *Autism* 12, 349–371. doi:10.1177/1362361308091654
- Sameroff, A.J., Seifer, R., 1983. Familial risk and child competence. *Child Dev.* 54, 1254–1268.
- Sanders, R.D., Keshavan, M.S., 1998. The neurologic examination in adult psychiatry: from soft signs to hard science. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 10, 395–404. doi:10.1176/jnp.10.4.395
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Larsson, H., Hultman, C.M., Reichenberg, A., 2014. The familial risk of autism. *JAMA* 311, 1770–1777. doi:10.1001/jama.2014.4144
- Sans-Sansa, B., McKenna, P.J., Canales-Rodríguez, E.J., Ortiz-Gil, J., López-Araquistain, L., Sarró, S., Dueñas, R.M., Blanch, J., Salvador, R., Pomarol-Clotet, E., 2013. Association of formal thought disorder in schizophrenia with structural brain abnormalities in language-related cortical regions. *Schizophr. Res.* 146, 308–313. doi:10.1016/j.schres.2013.02.032
- Sarfati, Y., Hardy-Baylé, M.C., Besche, C., Widlöcher, D., 1997. Attribution of intentions to others in people with schizophrenia: a non-verbal exploration with comic strips. *Schizophr. Res.* 25, 199–209.
- Sasson, N., Tsuchiya, N., Hurley, R., Couture, S.M., Penn, D.L., Adolphs, R., Piven, J., 2007a. Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. *Neuropsychologia* 45, 2580–2588. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.009
- Sasson, N., Tsuchiya, N., Hurley, R., Couture, S.M., Penn, D.L., Adolphs, R., Piven, J., 2007b. Orienting to social stimuli differentiates social cognitive impairment in autism and schizophrenia. *Neuropsychologia* 45, 2580–2588. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2007.03.009
- Sasson, N.J., Pinkham, A.E., Carpenter, K.L.H., Belger, A., 2011. The benefit of directly comparing autism and schizophrenia for revealing mechanisms of social cognitive impairment. *J. Neurodev. Disord.* 3, 87–100. doi:10.1007/s11689-010-9068-x
- Sasson, N.J., Pinkham, A.E., Weittenhiller, L.P., Faso, D.J., Simpson, C., 2016. Context Effects on Facial Affect Recognition in Schizophrenia and Autism: Behavioral and Eye-Tracking Evidence. *Schizophr. Bull.* 42, 675–683. doi:10.1093/schbul/sbv176
- Savla, G.N., Vella, L., Armstrong, C.C., Penn, D.L., Twamley, E.W., 2013. Deficits in Domains of Social Cognition in Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Empirical Evidence. *Schizophr. Bull.* 39, 979–992. doi:10.1093/schbul/sbs080

- Scheeren, A.M., de Rosnay, M., Koot, H.M., Begeer, S., 2013. Rethinking theory of mind in high-functioning autism spectrum disorder. *J. Child Psychol. Psychiatry* 54, 628–635. doi:10.1111/jcpp.12007
- Schneider, M., Debbané, M., Bassett, A.S., Chow, E.W.C., Fung, W.L.A., van den Bree, M., Owen, M., Murphy, K.C., Niarchou, M., Kates, W.R., Antshel, K.M., Fremont, W., McDonald-McGinn, D.M., Gur, R.E., Zackai, E.H., Vorstman, J., Duijff, S.N., Klaassen, P.W.J., Swillen, A., Gothelf, D., Green, T., Weizman, A., Van Amelsvoort, T., Evers, L., Boot, E., Shashi, V., Hooper, S.R., Bearden, C.E., Jalbrzikowski, M., Armando, M., Vicari, S., Murphy, D.G., Ousley, O., Campbell, L.E., Simon, T.J., Eliez, S., International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome, 2014. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am. J. Psychiatry* 171, 627–639. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070864
- Schröder, J., Niethammer, R., Geider, F.J., Reitz, C., Binkert, M., Jauss, M., Sauer, H., 1991. Neurological soft signs in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 6, 25–30.
- Schurz, M., Radua, J., Aichhorn, M., Richlan, F., Perner, J., 2014. Fractionating theory of mind: a meta-analysis of functional brain imaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 42, 9–34. doi:10.1016/j.neubiorev.2014.01.009
- Silver, H., Bilker, W., Goodman, C., 2009. Impaired recognition of happy, sad and neutral expressions in schizophrenia is emotion, but not valence, specific and context dependent. *Psychiatry Res.* 169, 101–106. doi:10.1016/j.psychres.2008.11.017
- Simpson, G.M., Angus, J.W., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 212, 11–19.
- Singh, S., Kumar, A., Agarwal, S., Phadke, S.R., Jaiswal, Y., 2014. Genetic insight of schizophrenia: past and future perspectives. *Gene* 535, 97–100. doi:10.1016/j.gene.2013.09.110
- Smeets-Janssen, M.M.J., Meesters, P.D., Comijs, H.C., Eikelenboom, P., Smit, J.H., de Haan, L., Beekman, A.T.F., Stek, M.L., 2013. Theory of Mind differences in older patients with early-onset and late-onset paranoid schizophrenia. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 28, 1141–1146. doi:10.1002/gps.3933
- Smetana, J.G., Jambon, M., Conry-Murray, C., Sturge-Apple, M.L., 2012. Reciprocal associations between young children's developing moral judgments and theory of mind. *Dev. Psychol.* 48, 1144–1155. doi:10.1037/a0025891
- Solomon, M., Ozonoff, S., Carter, C., Caplan, R., 2008. Formal thought disorder and the autism spectrum: relationship with symptoms, executive control, and anxiety. *J. Autism Dev. Disord.* 38, 1474–1484. doi:10.1007/s10803-007-0526-6
- Speer, L.L., Cook, A.E., McMahon, W.M., Clark, E., 2007. Face processing in children with autism: effects of stimulus contents and type. *Autism Int. J. Res. Pract.* 11, 265–277. doi:10.1177/1362361307076925

- Spek, A.A., Scholte, E.M., Van Berckelaer-Onnes, I.A., 2010. Theory of mind in adults with HFA and Asperger syndrome. *J. Autism Dev. Disord.* 40, 280–289. doi:10.1007/s10803-009-0860-y
- Sporn, A.L., Addington, A.M., Gogtay, N., Ordoñez, A.E., Gornick, M., Clasen, L., Greenstein, D., Tossell, J.W., Gochman, P., Lenane, M., Sharp, W.S., Straub, R.E., Rapoport, J.L., 2004. Pervasive developmental disorder and childhood-onset schizophrenia: comorbid disorder or a phenotypic variant of a very early onset illness? *Biol. Psychiatry* 55, 989–994. doi:10.1016/j.biopsych.2004.01.019
- Sprong, M., Becker, H.E., Schothorst, P.F., Swaab, H., Ziermans, T.B., Dingemans, P.M., Linszen, D., van Engeland, H., 2008. Pathways to psychosis: a comparison of the pervasive developmental disorder subtype Multiple Complex Developmental Disorder and the “At Risk Mental State”. *Schizophr. Res.* 99, 38–47. doi:10.1016/j.schres.2007.10.031
- Sprong, M., Schothorst, P., Vos, E., Hox, J., van Engeland, H., 2007. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 191, 5–13. doi:10.1192/bjp.bp.107.035899
- Spunt, R.P., Adolphs, R., 2015. Folk explanations of behavior: a specialized use of a domain-general mechanism. *Psychol. Sci.* 26, 724–736. doi:10.1177/0956797615569002
- Stahlberg, O., Soderstrom, H., Rastam, M., Gillberg, C., 2004. Bipolar disorder, schizophrenia, and other psychotic disorders in adults with childhood onset AD/HD and/or autism spectrum disorders. *J. Neural Transm.* 111, 891–902. doi:10.1007/s00702-004-0115-1
- Steinhausen, H.-C., Mohr Jensen, C., Lauritsen, M.B., 2016. A systematic review and meta-analysis of the long-term overall outcome of autism spectrum disorders in adolescence and adulthood. *Acta Psychiatr. Scand.* 133, 445–452. doi:10.1111/acps.12559
- Sucksmith, E., Roth, I., Hoekstra, R.A., 2011. Autistic traits below the clinical threshold: re-examining the broader autism phenotype in the 21st century. *Neuropsychol. Rev.* 21, 360–389. doi:10.1007/s11065-011-9183-9
- Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E., Frangou, S., 2011. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PloS One* 6, e25322. doi:10.1371/journal.pone.0025322
- Suh, J., Orinstein, A., Barton, M., Chen, C.-M., Eigsti, I.-M., Ramirez-Esparza, N., Fein, D., 2016. Ratings of Broader Autism Phenotype and Personality Traits in Optimal Outcomes from Autism Spectrum Disorder. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 3505–3518. doi:10.1007/s10803-016-2868-4
- Sullivan, P.F., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., Fruchter, E., Hultman, C.M., Lundberg, M., Långström, N., Weiser, M., Svensson, A.C., Lichtenstein, P., 2012. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as

- risk factors for autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 1099–1103. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.730
- Supekar, K., Iyer, T., Menon, V., 2017. The influence of sex and age on prevalence rates of comorbid conditions in autism. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 10, 778–789. doi:10.1002/aur.1741
- Takahashi, T., Wood, S.J., Soulsby, B., McGorry, P.D., Tanino, R., Suzuki, M., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2009. Follow-up MRI study of the insular cortex in first-episode psychosis and chronic schizophrenia. *Schizophr. Res.* 108, 49–56. doi:10.1016/j.schres.2008.12.029
- Takeda, T., Koyama, T., Kurita, H., 2007. Comparison of developmental/intellectual changes between autistic disorder and pervasive developmental disorder not otherwise specified in preschool years. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 61, 684–686. doi:10.1111/j.1440-1819.2007.01740.x
- Tandon, R., Keshavan, M.S., Nasrallah, H.A., 2008. Schizophrenia, “just the facts” what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr. Res.* 102, 1–18. doi:10.1016/j.schres.2008.04.011
- Tandon, R., Nasrallah, H.A., Keshavan, M.S., 2009. Schizophrenia, “just the facts” 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr. Res.* 110, 1–23. doi:10.1016/j.schres.2009.03.005
- Tarabeux, J., Kebir, O., Gauthier, J., Hamdan, F.F., Xiong, L., Piton, A., Spiegelman, D., Henrion, É., Millet, B., S2D team, Fathalli, F., Joobar, R., Rapoport, J.L., DeLisi, L.E., Fombonne, É., Mottron, L., Forget-Dubois, N., Boivin, M., Michaud, J.L., Drapeau, P., Lafrenière, R.G., Rouleau, G.A., Krebs, M.-O., 2011. Rare mutations in N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in autism spectrum disorders and schizophrenia. *Transl. Psychiatry* 1, e55. doi:10.1038/tp.2011.52
- Taylor, M.A., Fink, M., 2003. Catatonia in psychiatric classification: a home of its own. *Am. J. Psychiatry* 160, 1233–1241.
- Taylor, S.F., MacDonald, A.W., Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia, 2012. Brain mapping biomarkers of socio-emotional processing in schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 38, 73–80. doi:10.1093/schbul/sbr105
- Thompson, P.M., Vidal, C., Giedd, J.N., Gochman, P., Blumenthal, J., Nicolson, R., Toga, A.W., Rapoport, J.L., 2001. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 98, 11650–11655. doi:10.1073/pnas.201243998
- Toal, F., Bloemen, O.J.N., Deeley, Q., Tunstall, N., Daly, E.M., Page, L., Brammer, M.J., Murphy, K.C., Murphy, D.G.M., 2009. Psychosis and autism: magnetic resonance imaging study of brain anatomy. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 194, 418–425. doi:10.1192/bjp.bp.107.049007
- Tobe, R.H., Corcoran, C.M., Breland, M., MacKay-Brandt, A., Klim, C., Colcombe, S.J., Leventhal, B.L., Javitt, D.C., 2016. Differential profiles in auditory social cognition

- deficits between adults with autism and schizophrenia spectrum disorders: A preliminary analysis. *J. Psychiatr. Res.* 79, 21–27. doi:10.1016/j.jpsychires.2016.04.005
- Towbin, K.E., Dykens, E.M., Pearson, G.S., Cohen, D.J., 1993. Conceptualizing “borderline syndrome of childhood” and “childhood schizophrenia” as a developmental disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 32, 775–782. doi:10.1097/00004583-199307000-00011
- Tsakanikos, E., Costello, H., Holt, G., Bouras, N., Sturmey, P., Newton, T., 2006. Psychopathology in adults with autism and intellectual disability. *J. Autism Dev. Disord.* 36, 1123–1129. doi:10.1007/s10803-006-0149-3
- Uljarevic, M., Hamilton, A., 2013. Recognition of emotions in autism: a formal meta-analysis. *J. Autism Dev. Disord.* 43, 1517–1526. doi:10.1007/s10803-012-1695-5
- Van der Gaag, R.J., Buitelaar, J., Van den Ban, E., Bezemer, M., Njio, L., Van Engeland, H., 1995. A controlled multivariate chart review of multiple complex developmental disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 34, 1096–1106.
- Van Engeland, H., 1994. MCDD in childhood: A precursor of schizophrenic spectrum disorders. *Schizophr. Res.* 11, 197–207.
- Van Heijst, B.F.C., Geurts, H.M., 2015. Quality of life in autism across the lifespan: a meta-analysis. *Autism Int. J. Res. Pract.* 19, 158–167. doi:10.1177/1362361313517053
- Van Os, J., Rutten, B.P., Poulton, R., 2008. Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Review of Epidemiological Findings and Future Directions. *Schizophr. Bull.* 34, 1066–1082. doi:10.1093/schbul/sbn117
- Van Os, J., Verdoux, H., Maurice-Tison, S., Gay, B., Liraud, F., Salamon, R., Bourgeois, M., 1999. Self-reported psychosis-like symptoms and the continuum of psychosis. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 34, 459–463.
- Van Overwalle, F., 2009. Social cognition and the brain: A meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 30, 829–858. doi:10.1002/hbm.20547
- Vannetzel, L., Chaby, L., Cautru, F., Cohen, D., Plaza, M., 2011. Neutral versus emotional human stimuli processing in children with pervasive developmental disorders not otherwise specified. *Res. Autism Spectr. Disord.* 5, 775–783. doi:10.1016/j.rasd.2010.09.005
- Ventura, J., Wood, R.C., Jimenez, A.M., Helleman, G.S., 2013. Neurocognition and symptoms identify links between facial recognition and emotion processing in schizophrenia: meta-analytic findings. *Schizophr. Res.* 151, 78–84. doi:10.1016/j.schres.2013.10.015
- Vita, A., De Peri, L., Silenzi, C., Dieci, M., 2006. Brain morphology in first-episode schizophrenia: A meta-analysis of quantitative magnetic resonance imaging studies. *Schizophr. Res.* 82, 75–88. doi:10.1016/j.schres.2005.11.004

- Walker, E.F., Diforio, D., Baum, K., 1999. Developmental neuropathology and the precursors of schizophrenia. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 395, 12–19.
- Wallace, S., Coleman, M., Bailey, A., 2008. Face and object processing in autism spectrum disorders. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* 1, 43–51. doi:10.1002/aur.7
- Walsh, T., McClellan, J.M., McCarthy, S.E., Addington, A.M., Pierce, S.B., Cooper, G.M., Nord, A.S., Kusenda, M., Malhotra, D., Bhandari, A., Stray, S.M., Rippey, C.F., Roccanova, P., Makarov, V., Lakshmi, B., Findling, R.L., Sikich, L., Stromberg, T., Merriman, B., Gogtay, N., Butler, P., Eckstrand, K., Noory, L., Gochman, P., Long, R., Chen, Z., Davis, S., Baker, C., Eichler, E.E., Meltzer, P.S., Nelson, S.F., Singleton, A.B., Lee, M.K., Rapoport, J.L., King, M.-C., Sebat, J., 2008. Rare structural variants disrupt multiple genes in neurodevelopmental pathways in schizophrenia. *Science* 320, 539–543. doi:10.1126/science.1155174
- Walterfang, M., Yung, A., Wood, A.G., Reutens, D.C., Phillips, L., Wood, S.J., Chen, J., Velakoulis, D., McGorry, P.D., Pantelis, C., 2008. Corpus callosum shape alterations in individuals prior to the onset of psychosis. *Schizophr. Res.* 103, 1–10. doi:10.1016/j.schres.2008.04.042
- Waris, P., Lindberg, N., Kettunen, K., Tani, P., 2013. The relationship between Asperger's syndrome and schizophrenia in adolescence. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 22, 217–223. doi:10.1007/s00787-012-0338-x
- Waris, P., Tani, P., Lindberg, N., Lipsanen, J., Kettunen, K., Kaltiala-Heino, R., Saarimaa, L.-K., Reinvall, O., Voutilainen, A., Hokkanen, L., 2016. Are There Differences in Neurocognition and Social Cognition Among Adolescents with Schizophrenia, a Pervasive Developmental Disorder, and Both Disorders? *Appl. Neuropsychol. Child* 5, 303–310. doi:10.1080/21622965.2015.1064001
- Weinberger, D.R., 1987. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 44, 660–669.
- Weintraub, S., 1987. Risk factors in schizophrenia: the Stony Brook High-Risk Project. *Schizophr. Bull.* 13, 439–450.
- Wensing, T., Cieslik, E.C., Müller, V.I., Hoffstaedter, F., Eickhoff, S.B., Nickl-Jockschat, T., 2017. Neural correlates of formal thought disorder: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Hum. Brain Mapp.* 38, 4946–4965. doi:10.1002/hbm.23706
- Werry, J.S., McClellan, J.M., 1992. Predicting outcome in child and adolescent (early onset) schizophrenia and bipolar disorder. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 31, 147–150. doi:10.1097/00004583-199201000-00022
- Werry, J.S., McClellan, J.M., Chard, L., 1991. Childhood and adolescent schizophrenic, bipolar, and schizoaffective disorders: a clinical and outcome study. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 30, 457–465. doi:10.1097/00004583-199105000-00017
- White, S.J., Frith, U., Rellecke, J., Al-Noor, Z., Gilbert, S.J., 2014. Autistic adolescents show atypical activation of the brain's mentalizing system even without a prior history of

mentalizing problems. *Neuropsychologia* 56, 17–25.
doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.12.013

- Wing, L., 1981. Asperger's syndrome: a clinical account. *Psychol. Med.* 11, 115–129.
- Witteman, J., Van Heuven, V.J.P., Schiller, N.O., 2012. Hearing feelings: a quantitative meta-analysis on the neuroimaging literature of emotional prosody perception. *Neuropsychologia* 50, 2752–2763. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2012.07.026
- Witteman, J., van Ijzendoorn, M.H., van de Velde, D., van Heuven, V.J.J.P., Schiller, N.O., 2011. The nature of hemispheric specialization for linguistic and emotional prosodic perception: a meta-analysis of the lesion literature. *Neuropsychologia* 49, 3722–3738. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.09.028
- Woodberry, K.A., Giuliano, A.J., Seidman, L.J., 2008. Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *Am. J. Psychiatry* 165, 579–587. doi:10.1176/appi.ajp.2008.07081242
- Woodbury-Smith, M.R., Volkmar, F.R., 2009. Asperger syndrome. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry* 18, 2–11. doi:10.1007/s00787-008-0701-0
- Woodman, A.C., Mailick, M.R., Greenberg, J.S., 2016a. Trajectories of internalizing and externalizing symptoms among adults with autism spectrum disorders. *Dev. Psychopathol.* 28, 565–581. doi:10.1017/S095457941500108X
- Woodman, A.C., Smith, L.E., Greenberg, J.S., Mailick, M.R., 2016b. Contextual Factors Predict Patterns of Change in Functioning over 10 Years Among Adolescents and Adults with Autism Spectrum Disorders. *J. Autism Dev. Disord.* 46, 176–189. doi:10.1007/s10803-015-2561-z
- Woogh, C., 2001. Is schizophrenia on the decline in Canada? *Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr.* 46, 61–67.
- Worland, J., Weeks, D.G., Weiner, S.M., Schechtman, J., 1982. Longitudinal, prospective evaluations of intelligence in children at risk. *Schizophr. Bull.* 8, 135–141.
- Wright, I.C., Rabe-Hesketh, S., Woodruff, P.W.R., David, A.S., Murray, R.M., Bullmore, E.T., 2000. Meta-Analysis of Regional Brain Volumes in Schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 157, 16–25. doi:10.1176/ajp.157.1.16
- Xavier, J., Vignaud, V., Ruggiero, R., Bodeau, N., Cohen, D., Chaby, L., 2015. A Multidimensional Approach to the Study of Emotion Recognition in Autism Spectrum Disorders. *Front. Psychol.* 6, 1954. doi:10.3389/fpsyg.2015.01954
- Yirmiya, N., Erel, O., Shaked, M., Solomonica-Levi, D., 1998. Meta-analyses comparing theory of mind abilities of individuals with autism, individuals with mental retardation, and normally developing individuals. *Psychol. Bull.* 124, 283–307.
- Yung, A.R., McGorry, P.D., 1996. The initial prodrome in psychosis: descriptive and qualitative aspects. *Aust. N. Z. J. Psychiatry* 30, 587–599. doi:10.3109/00048679609062654

- Ziermans, T., Swaab, H., Stockmann, A., de Bruin, E., van Rijn, S., 2017. Formal Thought Disorder and Executive Functioning in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder: Old Leads and New Avenues. *J. Autism Dev. Disord.* 47, 1756–1768. doi:10.1007/s10803-017-3104-6
- Zwickel, J., White, S.J., Coniston, D., Senju, A., Frith, U., 2011. Exploring the building blocks of social cognition: spontaneous agency perception and visual perspective taking in autism. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 6, 564–571. doi:10.1093/scan/nsq088

Annexes

Annexe 1

Introduction of a new tool for screening autism and developmental disorders in adults

G. Martinez, P. Chaste, M. Moualla, M. Levy-Rueff M., D. Gourion, S. Tordjman,

R. Gaillard, I. Amado, M-O. Krebs,

En préparation

Introduction

Dans nos précédents travaux, nous avons montré que les traits autistiques évalués de façon quantitative avec l'auto-questionnaire Autism Quotient (AQ) sont plus importants dans l'autisme que dans la schizophrénie. Les sujets avec schizophrénie eux-mêmes en présentaient davantage que les sujets contrôles sains. Le score AQ était inversement corrélé au score total du MASC dans l'ensemble de la population de la première et de la troisième étude. En revanche, et contrairement à notre hypothèse, nous n'avons pas retrouvé cette corrélation entre le niveau de traits autistiques et le déficit en cognition sociale dans les groupes SCZ.

L'AQ n'évalue toutefois que les traits autistiques actuels. Il nous paraissait donc pertinent de tester à nouveau cette hypothèse avec un outil qui puisse mesurer rétrospectivement les signes et symptômes autistiques présents dans la trajectoire précoce et d'autres marqueurs de déviations neuro-développementale. A notre connaissance, il n'existe pas d'outil répondant à ces objectifs validé en français et dans la schizophrénie.

Nous présentons donc dans cet article le DTD (annexe 7), questionnaire de Dépistage des Troubles du Développement, dont la construction s'est appuyée sur les critères DSM-IV du TED et sur l'ADI-R. La sélection des 28 items inclus a été faite par un collègue pluridisciplinaire réunissant psychiatres d'adultes, pédopsychiatres et pédiatres, à l'initiative du Pr Marie-Odile KREBS. Cet outil se présente sous forme d'un auto-questionnaire rempli par le patient. Il existe également une version du questionnaire qui peut être complété par les parents. Les questions attendent une réponse dichotomique par oui ou par non. Elles sont réparties en 4 sections : relations sociales, communication, comportements restreints et stéréotypés (17 premiers items) et développement global (items 18 à 28).

Nos objectifs sont d'évaluer les propriétés psychométriques de cet outil, dans un groupe de 128 sujets avec TSA ou schizophrénie.

INTRODUCTION OF A NEW TOOL FOR SCREENING AUTISM AND DEVELOPMENTAL DISORDERS IN ADULTS

Gilles Martinez, Pauline Chaste, Mona Moualla, Maryse Levy- Rueff, David Gourion, Sylvie Tordjman, Raphaël Gaillard, Isabelle Amado, Marie-Odile Krebs

ABSTRACT

The assumption of a developmental continuum between autism spectrum and schizophrenia is now supported by many arguments, coming from epidemiological, genetic, neuroimaging and cognitive literature. In adulthood, the overlap between signs and symptoms, or at least their similarity, can be an obstacle to the differential diagnostic. In this respect, a retrospective tool to screen autistic conditions and developmental deviations in early trajectory of adult persons would be useful. For this purpose, we introduce the Developmental Disorder Screening Questionnaire (DDSQ), developed in two versions (self-administrated and filled-out by parents) adapted from the DSM criteria. In a composite sample of 128 subjects with ASD or SCZ, the internal consistency and the convergent validity referred to the Autism Diagnostic Interview were good. A factorial analysis revealed a four-factor structure, with items that substantially overlap with autism diagnosis domains: social relations/verbal communication, communication/play, elective interests/routines, and stereotypic behaviours/self injuries. Furthermore, DDSQ has good discriminative properties to predict diagnosis of ASD and SCZ. DDSQ appeared therefore as an easy, useful and accurate tool suitable for clinical practice and for research.

KEY WORDS

Autism spectrum disorders, psychosis, young adult, neurodevelopment, early trajectories

1. INTRODUCTION

Autism spectrum disorders (ASD) and schizophrenia (SCZ) are two neurodevelopmental disorders historically interrelated. In his seminal description, Kanner (1943) has borrowed “autism” from the description of Bleuler, (1911) who used this term to account for social withdrawal observed in subjects with schizophrenia. Nevertheless, ASD and SCZ were considered as distinct since the work of Kolvin and Rutter in 1970’s. More recently, the focus on early forms of schizophrenia, clinically characterized by the frequency of autistic symptoms, invited to re-examine the links between the two syndromes. The assumption of a developmental continuum between autism spectrum and schizophrenia spectrum emerged, underlined by genetic arguments of shared molecular risk factors (Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017; Crespi and Crofts, 2012; Sullivan et al., 2012). Cognitive assessment, especially of social cognition (Chung et al., 2014; Martinez et al., 2017), and anatomical and functional neuro-imaging (Cheung et al., 2010; Sugranyes et al., 2011) provided complementary arguments to support this hypothesis.

In adulthood, the overlap between symptoms, or at least their similarity, can be an obstacle to the differential diagnosis (Cochran et al., 2013). Co-occurrence rates of ASD diagnosis range from 3,4 to 52 % in psychotic disorders (Chisholm et al., 2015; Kincaid et al., 2017) and elevated rates of autistic traits are also described in this population, ranging from 9,6 to 61% (Kincaid et al., 2017). On the other hand, the risk for developing a schizophrenia spectrum disorder (SSD) seems to be higher in subjects with ASD than in general population, with reported co-occurrence rates ranging from 1,98 to 34,8 % (Chisholm et al., 2015).

Thus, detecting ASD in adults with psychotic disorders is a need in clinical practice to avoid misdiagnosis or missed diagnosis (Aggarwal and Angus, 2015), and to adjust medication and offer appropriate and personalized care. The motivation is also theoretical, since improving the phenotypic description and potentially the homogeneity of the patients included in research studies is also a major issue. The reference method to diagnose ASD consists in identifying autistic signs retrospectively, during early childhood. The Autism Diagnostic Interview – Revised (ADI-R, Lord et al., 1994) is the gold standard diagnostic tool used for this purpose. It requires specific training and a long duration for the structured interview with the parents, and is thus not convenient in routine clinical use. Several self-rated tools allow to identifying current autistic traits in adults: including the Autism Quotient (Baron-Cohen 2001) and the Autism Symptom SELF-RepOrT for adolescents and adults (Posserud et al., 2013).

Autistic symptom in early history can be screened with retrospective questionnaires for parents or caregivers like the Social Responsivness Scale (Chan et al., 2017) or the Social Communication Questionnaire lifetime (Berument et al., 1999; Rutter et al., 2001). The Ritvo Autism and Asperger Diagnostic Scale Revised (RAADS-R) is an 80-items self-report questionnaire for adults; presence of symptoms in childhood can be specified. A self-rated tool to screen for early history of autistic symptoms and others developmental deviations in adults is lacking. Here, we introduce the Developmental Disorder Screening Questionnaire (DDSQ) that has been developed in two versions: self-administrated or filled out by the parents. The aim of this study was to investigate the properties of the DDSQ, and to compared it to the reference tool for ASD diagnosis i.e. ADI-R, in young adults with ASD or schizophrenia with normal intelligence.

2. MATERIAL AND METHODS

2.1. PARTICIPANTS AND EVALUATION

The total sample consisted in 128 subjects including 62 patients with SCZ (DSM-IV criteria) and 66 with ASD (HFA or Asperger syndrome), recruited from an outpatient consultation dedicated to emerging young adults disorders evaluation (C'JAAD, SHU, Sainte Anne Hospital, Paris). The data were extracted from the PsyDEV study (Familial and genetic study of developmental features in psychiatric disorder, promoted by Inserm), a data collection concerning developmental features in psychiatric disorders or from AUSZ (Autism-Schizophrenia Continuum: research of clinical, biological and neuroimaging phenotypic markers, promoted by Sainte-Anne Hospital). For the current study, we selected participants aged between 16-30 years old with available DDSQ and/or Autism Diagnosis Interview (ADI-R) (Lord et al., 1994). Mean age and sex ratio were comparable in both samples. In the ASD subgroup, ADI-R was available for all subjects; 44 self-administrated DDSQ version (DDSQs) and 36 parents version (DDSQp) were available (for 31 subjects, both versions were completed). In the SCZ subgroup, 30 ADI-R, 25 DDSQs and 51 DDSQp were available (for 16 subjects, both versions were completed).

All subjects were examined with the Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS 3.0, Nurnberger et al., 1994, French version Krebs, 2003) to ascertain diagnosis for subject with SCZ as main diagnosis (not excluding a comorbid ASD, n=7), and to exclude any Axis 1

comorbid disorder in ASD. ASD diagnosis was confirmed with ADI-R. If there was any doubt regarding the ADI-R reliability, due to recall bias existing in parents, or in case of persistent doubt about the diagnosis, Autism Diagnostic Observation Schedule – module 4 (ADOS) was conducted (Hus and Lord, 2014). We only included individuals who fully fulfilled ASD criteria using ADI-R or ADOS. To avoid a bias linked to the influence of the ADI-R interview, DDSQ was completed before completion of the ADI-R.

Exclusion criteria for all participants were intellectual disability (IQ <70, assessed with WAIS-III (Wechsler, 1997); bipolar disorder, current or recent severe depression, suicidal risk, central neurological disease.

The ethic committee CPP approved the PsyDev and AUSZ studies (2011/31NICB and EudraCT 2011-A00812-39). All participants received written and verbal information about the project and written consent was obtained before inclusion.

2.2. QUESTIONNAIRES

Developmental Disorders Screening Questionnaire (DDSQ)

DDSQ is a 28 item standardised retrospective questionnaire. The questionnaire was constructed by DG, ST and MOK, mainly on the basis of DSMIV criteria. By construction, the questions are clustered in four categories: (1) social relations (6 items exploring relationships with peers: 1. Feel comfortable with peers, 2. Communicate / seem odd, 3. Different / excluded from games, 4. Avoid team games and contact, 5. Aloneness, 6. Share happy moments), (2) communication (5 items exploring speech, non-verbal abilities and pretend play: 7. Spoken language, 8. Understanding by peers, 9. Understanding by adults, 10. Pretend play), (3) behaviours (6 items about restricted, repetitive and stereotyped behaviours: 12. Elective odd interests, 13. Amazing capabilities, 14. Routines, 15. Stereotyped movements, 16. Fascination for objects, 17. Self-injuries) and (4) general development (11 items: 18. Walk and motor delay, 19. Manual clumsiness, 20. Psychomotor therapy, 21. Spoken language delay, 22. Written language delay, 23. Speech therapy, 24. Psychologist consultation, 25. Enuresis, 26. Lateralization, 27. Sense of direction, 28. Grade repetition). The first 3 categories are largely based on pervasive developmental disorder DSM-IV-TR criteria and ADI-R categories; the last one is more generally about early acquisitions, learning disorders and eventual specialised consultations (psychologist, speech-language or psychomotor therapist). For each item, a dichotomous answer (Yes/no) is expected. If the answer is in the affirmative, it is required to describe the symptom and specify the age at onset and,

when appropriate, the age at which the symptom disappeared. For each category with at least one positive answer, the relevant period must be specified. During scoring, answers are coding in Yes = 1 and No = 0. DDSQ has been developed in two variants: self-administrated (DDSQs) or filled out by parents (DDSQp) were respectively formulated in second or third person. Two scores are calculated: a total score by adding the scores of the 28 items, and a 17 items subscore by adding the scores of the first 17 items, more specific of ASD.

Autism Diagnostic interview (ADI-R)

ADI-R (Lord et al., 1994) is a semi-structured 1-3-hour interview based on DSM-IV criteria for autism disorder. It was developed for use with parents, and validated for subjects aged 24 months and over (who had a mental age of at least 18 months. An algorithm allows to define 3 scores characterizing social interaction disorder, communication disorder, and significant pattern of restricted, repetitive and stereotyped behaviours. Regarded as the gold standard to make an accurate autism diagnosis. Ideally combined to ADOS (Hus and Lord, 2014), ADI-R is widely used..

2.3. STATISTICAL ANALYSIS

Analyses were done separately for the two DDSQ versions (DDSQs and DDSQp).

The internal consistency, assessed with Cronbach' alpha coefficient, and the factorial analysis was conducted in all available DDSQs (n= 69) and DDSQp (n=87). All 28 items of DDSQ were considered. Pearson correlations between ADI-R scores and DDSQ score were examined, in the whole sample and, separately, in each diagnosis group (ASD and SCZ). The discriminative property of DDSQ was assessed with a receiving operating curve (ROC curve), or specificity/sensibility curve. Participants with comorbid ASD in SCZ group were excluded for this analysis (n= 7). For these two last analyses (correlations with ADI exploration and ROC curve analysis), the DDSQ subscore for the 17 first items, more specific of ASD, have been taken in account.

All analyses were performed with 'R' software. The 'pROC' package was used for questionnaire performance capabilities and to identify subjects with an autism diagnosis. The 'psy' package was used for Cronbach' alpha coefficient calculation. In factorial analysis, the items mean contribution to factor threshold was set at 0.5.

3. RESULTS

3.1. DEMOGRAPHIC AND DIAGNOSTIC CHARACTERISTICS, AND SCORE DISTRIBUTION

Table 1: age, gender and DDSQ scores in ASD and SCZ groups

	ASD (n=66)	SCZ (n=62)	<i>p</i> [°]
Age	23.2 (4.2)	24.3 (3.5)	0.054
Gender	52 / 14	50 / 12	‡ 0.72
DDSQs 17-items	8.64 (3.75)	4.35 (4.35)	< 10 ⁻⁴
DDSQs 28-items	12.24 (5.43)	6.5 (5.99)	< 10 ⁻⁴
n=68	n=42	n=26	
DDSQp 17-items	7.88 (3.29)	2.54 (2.89)	< 10 ⁻⁴
DDSQp 28-items	11.21 (4.03)	4.59 (4.38)	< 10 ⁻⁴
n=51	n=33	n=18	
ADI	29.66 (11.13)	10.90 (7.72)	< 10 ⁻⁴
	n= 66	n=30	

Age, saDDS (self-administrated) and pDDS (parents DDS), ADI scores: mean (SD); gender: sex ratio m/f, ° Student t test, ‡chi-square test.

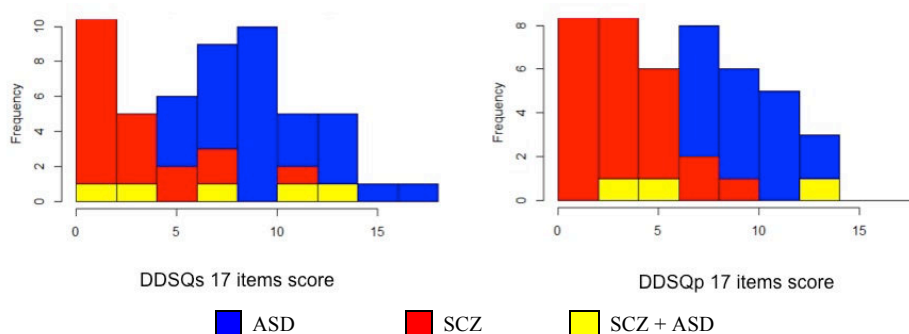
Mean age and sex ratio were similar in the two groups.

The mean DDSQ score (self administered or parents version) in the subsample of patients without ADI was similar to the sample with both ADI and DSSQ (data not shown).

The mean DDSQ 17- and 28-items scores were higher in ASD than in SCZ (see table 1).

Score distribution (see fig. 1) for DDSQ 17 first items corresponded to a Poisson distribution (zero inflated Poisson model).

Figure 1: DDSQs and DDSQp 17 items subscore distribution according to the diagnosis



Seven subjects with SCZ reached the diagnosis cut-off score in two domains of ADI-R algorithm and had a non-zero score in the third domain. Mean DDSQ scores for these subjects were higher compared to others subjects with SCZ: respectively 8.50 ± 5.07 vs. 3.45 ± 3.84 for DDSQs 17-items ($p = .03$); 9.0 ± 7.1 vs. 2.27 ± 2.4 for DDSQp 17-items ($p = .001$); 14.25 ± 6.13 vs. 5.09 ± 4.88 for DDSQs 28-items ($p = .003$) and 15.50 ± 9.19 vs. 4.14 ± 3.58 for DDSQp 28-items ($p < 10^{-4}$).

3.2. CORRELATION BETWEEN DDS TOTAL SCORE AND ADI-R

In the whole sample, ADI-R total score was correlated with DDSQs 17-items score ($r = 0.61$; $p < 10^{-4}$) and with DDSSp 17-items score ($r = 0.60$; $p < 10^{-4}$). Furthermore, correlation between DDSQp and ADI-R was better in the male participants subgroup ($r = 0.76$; $p < 10^{-4}$) than in the female participants subgroup ($r = 0.65$; $p = .008$) while the reverse was seen for the self administered version DDSQs : male ($r = .552$, $p < 10^{-4}$), female ($r = .772$, $p = .002$).

In ASD, ADI-R total score was correlated with DDSQs ($r = 0.38$; $p = .01$) and DDSQp ($r = 0.42$; $p = .02$). In SCZ, ADI-R total score was also correlated with DDSQs ($r = 0.5$; $p = .01$) and DDSQp ($r = 0.68$; $p = .02$).

3.3. FACTORIAL ANALYSIS AND INTERNAL CONSISTENCY

In the whole sample, the internal consistency was very good for the two version of DDS questionnaire: the Cronbach' alpha coefficient was 0.880 for DDSQs and 0.854 for DDSQp.

Factorial analysis of self-administrated and parents versions revealed two different four factors solutions for DDSQs and DDSQp (Table 1).

For DDSQs, factor 1 aggregated first five items of "relations" category (items 1-5), factor 2 aggregated last item of "relations" category and two first items of "communication" category (items 6 and 7-8), factor 3 aggregated the others three items of "communication" category and the first item of "behaviour" category (items 9-11 and 12) and factor 4 aggregated two items of "behaviours" category (items 13 and 14). Item 15 to 17 ("behaviours") and 18 to 28 ("general development") were not comprised in any factor.

For DDSQp, factor 1 aggregated all items of "relations" category, two first items of "communication" category and "speech therapy" item (items 1-6, 7-8 and 23), factor 2 aggregated all others items of "communication" category and "sense of direction" item (items 9-11 and 27), factor 3 aggregated the three first item of "behaviour" category (items 12-14)

and factor 4 aggregated two items of “behaviours” category (items 15 and 16). Item 17 (“behaviours”) and 18 to 28 (“general development”, except 23 and 27) were not comprised in any factor.

Table 2: DDSQs and DDSQp factorial analysis

Item DDSQs	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
1	0.55			
2	0.63			
3	0.75			
4	0.73			
5	0.57			
6		0.70		
7		0.65		
8		0.59		
9			0.61	
10			0.84	
11			0.67	
12			0.52	
13				0.66
14				0.55
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				
26				
27				
28				

Item DDSQp	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4
1	0.67			
2	0.53			
3	0.63			
4	0.90			
5	0.82			
6	0.52			
7	0.53			
8	0.51			
9		0.55		
10		0.63		
11		0.56		
12			0.70	
13			0.91	
14			0.54	
15				0.53
16				0.59
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23	0.42			
24				
25				
26				
27		0.49		
28				

3.4. ROC CURVE ANALYSIS

Discriminative properties of DDSQ to predict diagnosis (ASD or SCZ without comorbid ASD) were explored with ROC curves (Fig. 2 and 3). The discriminative properties were good. Questionnaire performance was better for parents’ version of DDSQ (AUC = 0.913) than for self-administrated version (AUC = 0.867).

Figure 3: ROC curve for DDSQs

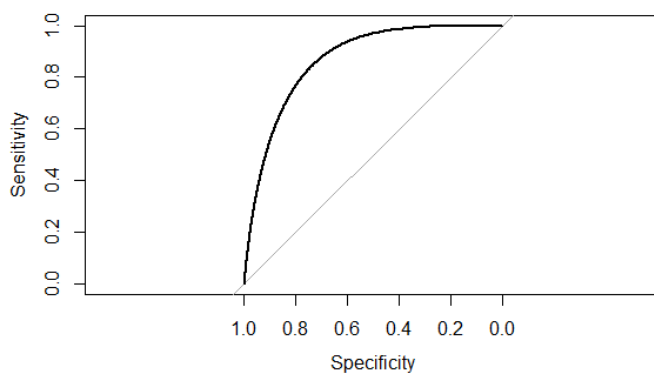
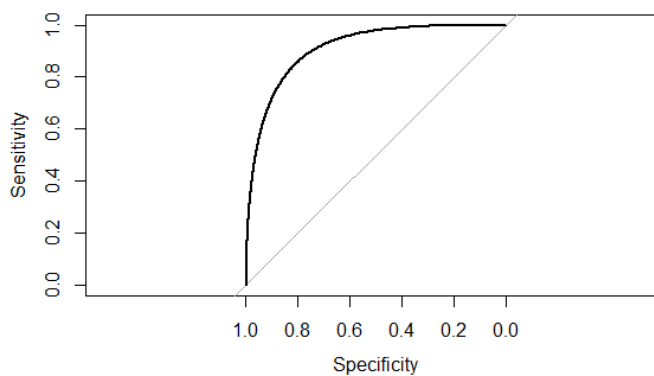


Figure 4: ROC curve for DDSQp



4. DISCUSSION

We have constructed a questionnaire, based on DSM-IV criteria, in order to screen retrospectively autism phenotype in the early trajectory of adults, especially among those with schizophrenia. Both version of DDSQ (self administered and parent version) appear valid with a good internal consistency, a consistent factorial structure, a good correlation with the reference tool and a good discriminative value.

Among the 30 subjects with schizophrenia, seven exhibited ADI scores consistent with an ASD. All DDSQ score (17- and 28-items, self-rated and filled by parents) were higher for these subjects compared to others subjects with SCZ. A co-morbid diagnosis of ASD (Asperger Syndrome) was confirmed for five of them by a clinical interview with a trained

psychiatrist (GM) and a complementary evaluation using ADOS-module 4 (PC). These five to seven participants with SCZ with a confirmed or a probably co-occurring diagnosis of ASD represent 17-23 % of the SCZ group. This result is consistent with literature. Depending on the diagnostic tools used and the population explored, studies that tried to measure co-occurrence of ASD in adolescent or adult populations with SCZ spectrum disorders report rates ranging from 3,6 to 52% (Chisholm et al., 2015; Kincaid et al., 2017). These data highlight the importance of screening signs and symptoms of autism in adult populations with SCZ with an appropriate retrospective tool.

The 28 items of all DDSQ collected were fully completed, reflecting its acceptability for patients or their parents. This study revealed satisfactory psychometric properties. Internal consistency was very good, for the self-administrated version as well as for the version filled out by parents. The area under the curve (AUC) of the ROC curves attested good discriminative value of the DDSQp to predict ASD group compared to 'only-SCZ' group (subjects with only an SCZ diagnosis, and no co-morbid ASD). The discriminative property was slightly lowest for DDSQs version.

A four-factor structure emerged from factorial analysis of the DDSQ. Based on the Cronbach' alpha, the internal consistency was good for each factor, exceeding the recommended threshold of 0.7 (Nunnally and Bernstein, 1994). These factors are substantially different for DDSQs and DDSQp versions. To some extent, this structure overlaps the construction of the pre-established questionnaire for the first three categories: difficulties in social relations, difficulties in verbal and non-verbal communication, and repetitive and stereotypic behaviours.

A first dimension "social relation / verbal communication" emerges. For DDSQp, a factor aggregated the first eight items, corresponding to all items of social relations category (items 1-6) and the two first questions of communication category: (item 7) 'In childhood, did you have problems in your spoken language?' and (item 8) 'Did you generally have difficulties being understood by other children?'. These two items addressing the question of verbal communication problems appeared in the first factor 'social relations'. We could assume that spoken language difficulties have a major impact on the capabilities to engage social interactions and to establish relationships. Moreover, autism criteria modifications supported by the DSM-5 combining the two DSM-IV-TR previous categories (impairment in social interaction and impairment in communication) reflect a potential interdependence between

theses difficulties. In DDSQs, items 7 and 8 were associated with item 6 (difficulties to spend good time with peers, eg. during birthday party) to form a second factor.

A second dimension corresponds to “communication and play” difficulties. The three others items (items 9-11) of communication category were aggregated together in DDSQp and in DDSQs. In addition, in DDSQs, item 12 was associated to this factor.

A third dimension encompasses “electives interest and routines”. The three first items of ‘behaviours category’ (12-14) were gathered to compose a third factor in DDSQp (13 and 14 in DDSQs fourth factor). These questions correspond to elective interests and adherence to routines.

In DDSQp, the two last questions of this category represented a fourth factor (item 15: ‘Did you have for a period repetitive body movements, that can last several hours, almost daily?’ and item 16: ‘Could you spend long hours to watch parts of objects or toys?’).

In DDSQp, these two items were not aggregated in any factor, likewise the last question of ‘behaviours category’ in the two versions (item 17: Have you had times to voluntary hurt or maim yourself in childhood?’). A negative answer was predominant for these questions: less than 10% of parents answered ‘Yes’ for each item. This may be explained by a bias of recruitment: most frequently, participants with ASD in this study received a diagnosis in adulthood, while these distinctive behaviours in childhood more likely result in earlier consultation, evaluation and diagnosis. Last section items (18-28) were not aggregated in any factor. This is not surprising since these items explored very different dimensions, such as early consultation, learning disabilities and delayed developmental acquisitions. The same bias for recruitment is probably not negligible. In DDSQp, item 23 (speech/language rehabilitation) obviously aggregated with social relations/verbal communication factor and item 27 (sense of direction) was more surprisingly associated with other communications items.

The accuracy of a screening tool is evaluated by comparing its score with a reference tool. The main result of this study is the good convergent validity between DDSQ 17-item score and ADI-R diagnostic algorithm sum score. The correlation between these two scores was strong among mixed group of adult subjects with autism without intellectual deficiency, or schizophrenia, particularly for the parents’ version ($r = 0.71$; $p < 10^{-4}$). By comparison, Berument et al. reported a similar strong correlation between the Autism Screening Questionnaire (ASQ, future Social Communication Questionnaire, Berument et al., 1999) and ADI-R ($r = 0.71$; $p < 0,0005$). This questionnaire addressed to primary caregiver is composed

of 40 items, directly derived from ADI' diagnostic algorithm questions. The sample was mainly composed of children and adolescents, which limited the recall bias observed in adult sample like we had in our study.

In female subgroup, correlation between DDSQs and ADI-R was stronger than in male subgroup, while the reverse with the parent version was observed. This result may reflect a better self-identification of autistic symptoms by female, and a lower capability for their parents to perceive this traits. DDSQ items are indeed less restrictive in comparison with ADI questions that have been developed on the first description of autism, with studies mainly realised among boys.

The aim of our study was to introduce an easy to use, specific and retrospective tool to screen autistic condition in adult patients with schizophrenia. Correlation between DDS score and the gold standard interview for autism condition in our population remains strong and significant in SCZ group, for the DDSQp ($r = 0.68$; $p = 0.02$) and in a lesser extent for DDSQs ($r = 0.5$; $p = 0.01$). This result confirms usefulness of DDS in clinical practice as a first intention screening of autistic trajectory in young adults suffering from schizophrenia.

There are nearly ten screening tools for autism spectrum disorders validated in adult population (for review, see Sappok et al., 2015). The Adult Asperger Assessment (AAA), based on self-rating of Autism Quotient and Empathy Quotient questionnaire (Baron-Cohen and Wheelwright, 2004; Baron-Cohen et al., 2005, 2001) is specifically designed for Asperger diagnosis and only assessed actual traits. The Autism Symptom Self-Report for adolescents and adults (ASSERT) is a quick 7-item self-report online questionnaire targeting lack of social understanding and rigid and repetitive behavior and interests (Posserud et al., 2013). The ASD in Adults Screening Questionnaire (ASDASQ) (Nylander and Gillberg, 2001) and the Autism Mental Status Examination (AMSE) (Grodberg et al., 2012) also relies on actual behaviours, but completed by a clinician. The Social Responsiveness Scale (SRS) (Constantino et al., 2003) allows a quantitative measure of autistic traits according to parent or teacher report. To our knowledge, the SRS (Chan et al., 2017) the SCQ (cf supra, ASQ) and the Ritvo Autism and Asperger Diagnostic Scale Revised (RAADS-R) are the only retrospective tools validated in adults. The RAADS-R is an 80-item self-reported questionnaire designed to address ASD symptoms based on the DSM-IV-TR and the International Classification of Diseases, Tenth revision (ICD-10) (Ritvo et al., 2011). A short version of 14-item was validated. For each item, with a positive answers, the participant specifies if the symptom was also present when he was young, or before the age of 16

(Eriksson et al., 2013). Unlike DDSQ, these tools do not assess delays in acquisitions and other markers of neurodevelopmental disorders or deviations of the developmental trajectory.

The main strengths of this study were the composite population, with a reference subgroup of subjects with ASD and a subgroup of subjects with SCZ to test the screening accuracy of this new tool. However, the sample size of the SCZ subgroup is a limitation, particularly because the two versions of DDSQ were not available for all participants. The second limitation previously discussed was the recruitment bias. ASD subgroup was mainly made up of subjects who received a diagnosis in adulthood. Thus, they mostly present moderate forms of autism disorder, with slightly pronounced early signs, as shown by ADI-R low scores. This data could also be viewed as a strength since it is typically a clinical situation where differential diagnosis are difficult. Nevertheless, despite patients with ASD had high functioning and mild autistic symptoms remained undiagnosed until adulthood, DDSQ was found accurate to detect discrete deviations in social and behavioural development during their childhood. DDS, in its self-administrated version has inherent limitations of tools based on self-reports, such as the risk to not fully understand a question, or to tend to over- or under estimate some difficulties. This certainly explains the lower correlations, yet significant, of DDSQs with ADI-R scores.

5. CONCLUSION

In the present study, we introduced the Developmental Disorder Screening Questionnaire. This tool, developed in two versions (self-administrated and filled-out by parents), was constructed to retrospectively detect autistic signs in the early neurodevelopmental trajectory of subjects with schizophrenia. We provided arguments to support the internal consistency and the convergent validity of the DDSQ in a composite sample of subjects with ASD or SCZ. A factorial analysis revealed a four-factor structure that substantially overlapped with autism diagnostic domains: social relations/verbal communication, communication/play, elective interests/routines, and stereotypic behaviours/self injuries. Furthermore, DDSQ had good discriminative properties to predict diagnosis of ASD and SCZ. This quite short questionnaire had a good acceptability for patients and parents. DDSQ appeared therefore as an easy, useful and accurate tool suitable for clinical practice and probably for research. Further studies in larger samples are needed to complete this first step of validation, and particularly to establish a cut-off score.

REFERENCES

- Aggarwal, S., Angus, B., 2015. Misdiagnosis versus missed diagnosis: diagnosing autism spectrum disorder in adolescents. *Australas. Psychiatry Bull. R. Aust. N. Z. Coll. Psychiatr.* 23, 120–123. doi:10.1177/1039856214568214
- Autism Spectrum Disorders Working Group of The Psychiatric Genomics Consortium, 2017. Meta-analysis of GWAS of over 16,000 individuals with autism spectrum disorder highlights a novel locus at 10q24.32 and a significant overlap with schizophrenia. *Mol. Autism* 8, 21. doi:10.1186/s13229-017-0137-9
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., 2004. The empathy quotient: an investigation of adults with Asperger syndrome or high functioning autism, and normal sex differences. *J. Autism Dev. Disord.* 34, 163–175.
- Baron-Cohen, S., Wheelwright, S., Robinson, J., Woodbury-Smith, M., 2005. The Adult Asperger Assessment (AAA): a diagnostic method. *J. Autism Dev. Disord.* 35, 807–819. doi:10.1007/s10803-005-0026-5
- 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. *J. Autism Dev. Disord.* 31, 5–17.
- Berument, S.K., Rutter, M., Lord, C., Pickles, A., Bailey, A., 1999. Autism screening questionnaire: diagnostic validity. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 175, 444–451.
- Chan, W., Smith, L.E., Hong, J., Greenberg, J.S., Mailick, M.R., 2017. Validating the social responsiveness scale for adults with autism. *Autism Res. Off. J. Int. Soc. Autism Res.* doi:10.1002/aur.1813
- Cheung, C., Yu, K., Fung, G., Leung, M., Wong, C., Li, Q., Sham, P., Chua, S., McAlonan, G., 2010. Autistic disorders and schizophrenia: related or remote? An anatomical likelihood estimation. *PLoS One* 5, e12233. doi:10.1371/journal.pone.0012233
- Chisholm, K., Lin, A., Abu-Akel, A., Wood, S.J., 2015. The association between autism and schizophrenia spectrum disorders: A review of eight alternate models of co-occurrence. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 55, 173–183. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.04.012
- Chung, Y.S., Barch, D., Strube, M., 2014. A meta-analysis of mentalizing impairments in adults with schizophrenia and autism spectrum disorder. *Schizophr. Bull.* 40, 602–616. doi:10.1093/schbul/sbt048
- Cochran, D.M., Dvir, Y., Frazier, J.A., 2013. “Autism-plus” Spectrum Disorders. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin.* 22, 609–627. doi:10.1016/j.chc.2013.04.005
- Constantino, J.N., Davis, S.A., Todd, R.D., Schindler, M.K., Gross, M.M., Brophy, S.L., Metzger, L.M., Shoushtari, C.S., Splinter, R., Reich, W., 2003. Validation of a brief quantitative measure of autistic traits: comparison of the social responsiveness scale with the autism diagnostic interview-revised. *J. Autism Dev. Disord.* 33, 427–433.

- Crespi, B.J., Crofts, H.J., 2012. Association testing of copy number variants in schizophrenia and autism spectrum disorders. *J. Neurodev. Disord.* 4, 15. doi:10.1186/1866-1955-4-15
- Eriksson, J.M., Andersen, L.M., Bejerot, S., 2013. RAADS-14 Screen: validity of a screening tool for autism spectrum disorder in an adult psychiatric population. *Mol. Autism* 4, 49. doi:10.1186/2040-2392-4-49
- Grodberg, D., Weinger, P.M., Kolevzon, A., Soorya, L., Buxbaum, J.D., 2012. Brief report: the Autism Mental Status Examination: development of a brief autism-focused exam. *J. Autism Dev. Disord.* 42, 455–459. doi:10.1007/s10803-011-1255-4
- Hus, V., Lord, C., 2014. The autism diagnostic observation schedule, module 4: revised algorithm and standardized severity scores. *J. Autism Dev. Disord.* 44, 1996–2012. doi:10.1007/s10803-014-2080-3
- Kincaid, D.L., Doris, M., Shannon, C., Mulholland, C., 2017. What is the prevalence of autism spectrum disorder and ASD traits in psychosis? A systematic review. *Psychiatry Res.* 250, 99–105. doi:10.1016/j.psychres.2017.01.017
- 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, 659–685.
- Martinez, G., Alexandre, C., Mam-Lam-Fook, C., Bendjemaa, N., Gaillard, R., Garel, P., Dziobek, I., Amado, I., Krebs, M.-O., 2017. Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: Evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC). *Schizophr. Res.* 185, 161–166. doi:10.1016/j.schres.2017.01.012
- Nunnally, J.C., Bernstein, I.H., 1994. *Psychometric theory*. McGraw-Hill.
- Nurnberger, J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., Harkavy-Friedman, J., Severe, J.B., Malaspina, D., Reich, T., 1994. Diagnostic interview for genetic studies. Rationale, unique features, and training. NIMH Genetics Initiative. *Arch. Gen. Psychiatry* 51, 849–859; discussion 863–864.
- Nylander, L., Gillberg, C., 2001. Screening for autism spectrum disorders in adult psychiatric out-patients: a preliminary report. *Acta Psychiatr. Scand.* 103, 428–434.
- Posserud, M.-B., Breivik, K., Gillberg, C., Lundervold, A.J., 2013. ASSERT--the Autism Symptom SElf-ReporT for adolescents and adults: bifactor analysis and validation in a large adolescent population. *Res. Dev. Disabil.* 34, 4495–4503. doi:10.1016/j.ridd.2013.09.032
- Rapoport, J., Chavez, A., Greenstein, D., Addington, A., Gogtay, N., 2009. Autism spectrum disorders and childhood-onset schizophrenia: clinical and biological contributions to a relation revisited. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry* 48, 10–18. doi:10.1097/CHI.0b013e31818b1c63
- Ritvo, R.A., Ritvo, E.R., Guthrie, D., Ritvo, M.J., Hufnagel, D.H., McMahon, W., Tonge, B., Mataix-Cols, D., Jassi, A., Attwood, T., Eloff, J., 2011. The Ritvo Autism Asperger

Diagnostic Scale-Revised (RAADS-R): a scale to assist the diagnosis of Autism Spectrum Disorder in adults: an international validation study. *J. Autism Dev. Disord.* 41, 1076–1089. doi:10.1007/s10803-010-1133-5

- Sappok, T., Diefenbacher, A., Gaul, I., Bölte, S., 2015. Validity of the social communication questionnaire in adults with intellectual disabilities and suspected autism spectrum disorder. *Am. J. Intellect. Dev. Disabil.* 120, 203–214. doi:10.1352/1944-7558-120.3.203
- Schneider, M., Debbané, M., Bassett, A.S., Chow, E.W.C., Fung, W.L.A., van den Bree, M., Owen, M., Murphy, K.C., Niarchou, M., Kates, W.R., Antshel, K.M., Fremont, W., McDonald-McGinn, D.M., Gur, R.E., Zackai, E.H., Vorstman, J., Duijff, S.N., Klaassen, P.W.J., Swillen, A., Gothelf, D., Green, T., Weizman, A., Van Amelsvoort, T., Evers, L., Boot, E., Shashi, V., Hooper, S.R., Bearden, C.E., Jalbrzikowski, M., Armando, M., Vicari, S., Murphy, D.G., Ousley, O., Campbell, L.E., Simon, T.J., Eliez, S., International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome, 2014. Psychiatric disorders from childhood to adulthood in 22q11.2 deletion syndrome: results from the International Consortium on Brain and Behavior in 22q11.2 Deletion Syndrome. *Am. J. Psychiatry* 171, 627–639. doi:10.1176/appi.ajp.2013.13070864
- Sugranyes, G., Kyriakopoulos, M., Corrigall, R., Taylor, E., Frangou, S., 2011. Autism spectrum disorders and schizophrenia: meta-analysis of the neural correlates of social cognition. *PloS One* 6, e25322. doi:10.1371/journal.pone.0025322
- Sullivan, P.F., Magnusson, C., Reichenberg, A., Boman, M., Dalman, C., Davidson, M., Fruchter, E., Hultman, C.M., Lundberg, M., Långström, N., Weiser, M., Svensson, A.C., Lichtenstein, P., 2012. Family history of schizophrenia and bipolar disorder as risk factors for autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 69, 1099–1103. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2012.730

Principaux résultats

Diagnostics et distribution des scores DTD

Parmi les 30 sujets du groupe SCZ, 7 présentaient des scores ADI-R compatibles ou devant faire évoquer un TSA (seuil diagnostique dépassé dans 2 domaine, et score non nul dans le troisième domaine). Au moment où nous écrivons ces lignes, un diagnostic de TSA de haut niveau a été confirmé pour 5 d'entre eux. Ces sujets pouvant recevoir ou ayant reçu un double diagnostique SCZ-TSA représentent 17 à 23 % de notre échantillon, ce qui est cohérent avec les chiffres de co-occurrence des deux troubles rapportés dans la littérature.

Les scores au DTD 17 items (signes autistiques), quelle que soit la version (auto-questionnaire ou rempli par les parents) étaient significativement plus élevés dans le groupe TSA que dans le groupe SCZ. Leur distribution correspondait à une loi de Poisson.

Propriétés psychométriques

Tous les questionnaires analysés étaient intégralement complétés, ce qui reflète son acceptabilité pour les patients et les parents. La cohérence interne était très bonne pour les deux versions du questionnaire, avec un coefficient alpha de Cronbach supérieur à 0,8. L'analyse factorielle a révélé une structure à 4 facteurs assez proche pour les 2 versions, et se superposant en partie à la structure pré-établie de l'échelle. Ont ainsi essentiellement émergés (1) un facteur relations sociales / communication verbale (tous les items de la relation et les 2 premiers de la section communication), (2) un facteur communication / jeu (items restant de la section communication), (3) un facteurs intérêts électifs / routine (3 premiers items de la section comportement), (4) un facteur comportements stéréotypés / blessures volontaire (items restant de la section comportement, très peu rapporté dans notre population de sujets peu symptomatiques et ayant reçus un diagnostic à l'âge adulte). Les items de la dernière section (développement global) n'étaient pas agrégés dans un facteur indépendant.

Les scores DTD 17 item étaient fortement corrélés à ceux de l'ADI-R, en particulier pour la version DTD parents ($r = 0,71$). Une résultat similaire est retrouvée dans le sous groupe de patients avec schizophrénie (avec ou sans TSA associé).

Enfin, l'analyse des courbes ROC a mis en évidence les bonnes propriétés discriminantes du DTD pour prédire le groupe TSA ou SCZ (diagnostic exclusif de schizophrénie), avec une aire sous la courbe supérieure à 0,9 pour la version parents, et proche de 0,9 pour la version patient.

En conclusion,

Nous apportons dans cette étude les premiers arguments de validation du DTD. Cet outil simple répond à l'objectif qui a présidé à sa construction, de repérage rétrospectif des signes et symptômes d'autisme dans la trajectoire précoce des jeunes adultes avec schizophrénie. La version remplie par les parents apparaît un peu plus pertinente que la version remplie par les patients. Les deux versions du DTD possèdent cependant des propriétés psychométriques très satisfaisantes, y compris en termes de prédiction du groupe diagnostique. Ces résultats demandent à être répliqués sur une plus vaste population, en particulier en vue de déterminer le score seuil qui doit faire envisager un diagnostic de TSA. La passation d'entretien ADI-R dans un groupe de sujets avec schizophrénie a en outre montré que 17 à 23 % d'entre eux pouvaient également recevoir un diagnostic de TSA. Ce résultat souligne l'importance du repérage des troubles du développement dans cette population, et l'utilité du DTD, aussi bien en pratique clinique que dans de futurs travaux scientifiques.

Annexe 2 : critères Schizophrénie

DSM-IV-TR

- A. *Symptômes caractéristiques* : Deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes, chacune pendant une partie significative du temps pendant une période d'1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement) :
- 1) idées délirantes
 - 2) hallucinations
 - 3) discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)
 - 4) comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
 - 5) symptômes négatifs, p.ex., émoussement affectif, alogie, ou perte de volonté
- B. *Dysfonctionnement social/ des activités* : Pendant une partie significative du temps depuis la survenue de la perturbation, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou l'adolescence, incapacité à atteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auquel on aurait pu s'attendre).
- C. *Durée* : Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au Critère A (c.-à-d., symptômes de la phase active) et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels.
- D. *Exclusion d'un Trouble schizo-affectif et d'un Trouble de l'humeur* : Un Trouble schizo-affectif et un Trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit (1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur, maniaque ou mixte n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active ; soit (2) parce que si des épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, leur durée totale a été brève par rapport à la durée des périodes actives et résiduelles.
- E. *Exclusion d'une affection médicale générale/due à une substance* : La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à un abus, un médicament, ou à une affection médicale générale).
- F. ***Relation avec un Trouble envahissant du développement*** : En cas d'antécédent de Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement, le diagnostic additionnel de Schizophrénie n'est fait que si des idées délirantes ou des hallucinations prononcées sont également présentes pendant au moins un mois ou moins quand elles répondent favorablement au traitement.

Annexe 3 : critères Trouble autistique DSM-IV-TR

A. Un total de six (ou plus) parmi les éléments décrits en 1), 2) et 3), dont au moins deux de 1) et un de 2) et un de 3) :

- 1) Altération qualitative des interactions sociales, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants :
 - a) altération marquée dans l'utilisation, pour réguler les interactions sociales, de comportements non verbaux multiples, tels que le contact oculaire, la mimique faciale, les postures corporelles, les gestes ;
 - b) incapacité à établir des relations avec les pairs correspondant au niveau du développement ;
 - c) le sujet ne cherche pas spontanément à partager ses plaisirs, ses intérêts ou ses réussites avec d'autres personnes (par exemple, il ne cherche pas à montrer, à désigner du doigt ou à apporter les objets qui l'intéressent) ;
 - d) manque de réciprocité sociale ou émotionnelle.
- 2) Altération qualitative de la communication, comme on témoigne au moins un des éléments suivants :
 - a) retard ou absence totale de développement du langage parlé sans tentative de compensation par le geste ou la mimique ;
 - b) chez les sujets maîtrisant suffisamment le langage, incapacité marquée à engager ou à soutenir une conversation avec autrui ;
 - c) usage stéréotypé et répétitif du langage ou langage idiosyncrasique ;
 - d) absence de jeu de « faire-semblant » varié et spontané, ou d'un jeu d'imitation sociale correspondant au niveau du développement.
- 3) Caractère restreint, répétitif et stéréotypé des comportements, des intérêts et des activités, comme en témoigne au moins un des éléments suivants :
 - a) préoccupation circonscrite à un ou plusieurs centres d'intérêt stéréotypés et restreints, anormale soit dans son intensité, soit dans son orientation ;
 - b) adhésion apparemment inflexible à des habitudes ou à des rituels spécifiques, et non fonctionnels ;
 - c) maniérismes moteurs stéréotypés et répétitifs (par exemple, battements ou torsions des mains ou des doigts, ou mouvements complexes de tout le corps) ;
 - d) préoccupations persistantes pour certaines parties des objets.

B. Retard ou caractère anormal du fonctionnement, débutant avant l'âge de trois ans, dans au moins un des domaines suivants :

- 1) Interactions sociales ;
- 2) Langage nécessaire à la communication sociale ;
- 3) Jeu symbolique ou d'imagination.

C. La perturbation n'est pas mieux expliquée par le diagnostic de syndrome de Rett ou de trouble désintégratif de l'enfance

Annexe 4 : critères Troubles du spectre de l'autisme DSM-5

- A. *Déficits persistant de la communication et des interactions sociales observés dans des contextes variés. Ceux-ci peuvent se manifester par les éléments suivants, soit au cours de la période actuelle, soit dans les antécédents :*
1. Déficits de la réciprocité sociale ou émotionnelle allant, par ex., d'anomalies de l'approche sociale et d'une incapacité à la conversation bidirectionnelle normale, à des difficultés à partager des intérêts, les émotions et les affects, jusqu'à une impossibilité d'initier des interactions sociales et d'y répondre.
 2. Déficits des comportements de communication non verbaux utilisés au cours des interactions sociales allant, par ex. d'une intégration défectueuse entre la communication verbale et non verbale, à des anomalies du contact visuel et du langage du corps, à des déficits dans la compréhension et l'utilisation des gestes, jusqu'à une absence totale d'expressions faciales et de communication non verbale.
 3. Déficits du développement, du maintien, et de la compréhension des relations allant, par ex., de difficultés à ajuster le comportement à des contextes sociaux variés, à des difficultés à partager des jeux imaginatifs ou à se faire des amis, jusqu'à l'absence d'intérêt pour les pairs.
- B. *Caractère restreint et répétitif des comportements, des intérêts ou des activités, comme en témoignent au moins deux des éléments suivants soit au cours de la période actuelle soit dans les antécédents :*
1. Caractère stéréotypé ou répétitif des mouvements, de l'utilisation des objets ou du langage (par ex. stéréotypés motrices simples, activités d'alignement des jouets ou des rotations des objets, écholalie, phrases idiosyncrasiques)
 2. Intolérance au changement, adhésion inflexible à des routines ou à des modes de comportements verbaux ou non verbaux ritualisés (par ex. détresse extrême provoquée par des changements mineurs, difficultés à gérer des transitions, modes de pensée rigide, ritualisation des formules de salutation, nécessité de prendre le même chemin ou de manger les mêmes aliments).
 3. Intérêts extrêmement restreints et fixes, anormaux soit dans leur intensité, soit dans leur but (par ex. attachement à des objets insolites ou préoccupations à propos de ce type d'objets, intérêts excessivement circonscrits ou persévérants).
 4. Hyper ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement (par ex. indifférence apparente à la douleur ou à la température, réactions négatives à des sons ou à des textures spécifiques, action de flairer ou de toucher excessivement les objets, fascination visuelle pour les lumières ou les mouvements).
- C. *Les symptômes doivent être présents dès les étapes précoces du développement*
- D. *Les symptômes occasionnent un retentissement cliniquement significatif en termes de fonctionnement actuel social, scolaire / professionnels ou dans d'autres domaines importants.*
- E. *Ces troubles ne sont pas mieux expliqués par un handicap intellectuel ou un retard global du développement [...].*

Annexe 5 : critères MCDD

Critères proposés pour le diagnostic de MCDD (d'après Towbin, 1993)

- A. *Régulation des états émotionnels et de l'anxiété altérée au-delà de ce qui est vu chez les enfants d'un âge mental comparable, comme en témoignent au moins 2 des manifestations suivantes :*
- 1) Anxiété généralisée intense, tension diffuse, ou irritabilité
 - 2) Peurs inhabituelles et phobies particulières par leur contenu ou leur intensité
 - 3) Épisodes paniques récurrents, terreurs ou débordements anxieux
 - 4) Épisodes, durant de quelques minutes à plusieurs jours, de désorganisation comportementale ou de régression associés à l'émergence de comportements immatures, primaires et/ou auto-agressifs marqués
 - 5) Variations émotionnelles significatives et larges avec ou sans facteurs environnementaux précipitants
 - 6) Fréquence élevée de réactions anxieuses idiosyncrasiques telles que des périodes prolongées de ricanements, de distraction, de rires, ou d'affects absurdes inappropriés par rapport au contexte
- B. *Altération constante des comportements sociaux et de la sensibilité (en comparaison avec les enfants du même âge mental), comme en témoigne au moins une des manifestations suivantes :*
- 1) Désintérêt social, détachement, évitement, ou retrait malgré des compétences évidentes (parfois) d'engagement social, en particulier avec les adultes. Les attachements apparaissent plus souvent amicaux ou coopératifs mais très superficiels, basé essentiellement sur les besoins matériels
 - 2) Incapacité à initier ou maintenir des relations avec les pairs
 - 3) Attachements perturbés, traduisant un haut degré d'ambivalence avec les adultes, particulièrement avec les parents et les soignants, et se manifestant par une adhésivité, une mainmise excessive, des demandes affectives et/ou des comportements agressifs, oppositionnels. Des affects clivés avec des comportements alternatifs d'amour et de haine envers les parents, les enseignants et les thérapeutes sont fréquents.
 - 4) Limitations profondes des capacités d'empathie ou à lire et comprendre précisément les émotions d'autrui
- C. *Altération des processus cognitifs (trouble de la pensée), comme en témoigne au moins une des manifestations suivantes :*
- 1) Trouble de la pensée incluant pensée irrationnelle, intrusions soudaines dans le processus de pensée normal, pensée magique, néologismes ou mots sans sens répétés encore et encore, pensée décousue, idées bizarres et illogiques flagrantes
 - 2) Confusion entre la réalité et la vie fantasmagorique
 - 3) Perplexité et propension à la confusion
 - 4) Idées délirantes, incluant des fantasmes sur une omnipotence personnelle, des préoccupations paranoïaques, des idées grandioses ou de pouvoirs spéciaux, des idées de référence.
- D. *Absence de diagnostic d'autisme*
- E. *Symptômes présents depuis au moins 6 mois*

Annexe 6 : Triangles Animés

Script et cotation des Triangles Animés

Scripts

in Pouillès L, Tiberghien G, Georgieff N, Frank N, *Perception de la causalité et théorie de l'esprit dans la schizophrénie. Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale.* Février 2007. Tome XI N°103

MODALITÉ PHYSIQUE (M1)

Ces séquences comportent des figures dont le mouvement est non-intentionnel (mécanique ou aléatoire) ; elles devront donner lieu à des descriptions en termes de mouvement d'objets n'impliquant ni but, ni état mental :

- S1: mouvement newtonien (représente une figure qui rebondit contre les parois).
- S2 : interaction newtonienne (représente deux figures qui rebondissent contre les parois et s'entrechoquent).
- S3: mouvement mécanique (représente l'aiguille d'une montre).
- S4 : mouvement aléatoire (représente deux figures en mouvement complexe aléatoire).

MODALITÉ BIOLOGIQUE (M2)

Les séquences de cette modalité comportent des figures dont le mouvement est dirigé vers un but clairement identifiable ; elles devront être interprétées comme des actions d'êtres vivants dont les actions ont un but, sans qu'aucune mention d'état mental ne soit nécessaire à la description.

- S5 : action simple (représente une figure qui casse un mur).
- S6 : interaction « amicale » (représente deux figures dont les mouvements sont lents et coordonnés).
- S7 : interaction « hostile » (représente deux figures dont les mouvements sont brusques et coordonnés).
- S8 : interaction simple (représente une figure qui en suit une autre)

MODALITÉ PSYCHOLOGIQUE (M3)

Ces séquences de théorie de l'esprit impliquent un changement d'état mental d'une des figures induit par l'action de l'autre figure. Leur description devra comporter une attribution d'états mentaux.

- S9 : émotion (représente une figure qui fait peur à l'autre).
- S10 : contrainte (représente une figure qui ne veut pas sortir et l'autre qui l'oblige)
- S11 : intention non finalisée (représente une figure qui veut sortir d'un l'enclos)
- S12 : croyance (représente une figure qui cherche une autre figure qu'elle n'a pas vu sortir).

Cotation

Selon Castelli F., Happé F, Frith U & Frith C, *Movement and Mind : A Functional Imaging Study of Perception and Interpretation of Complex Intentional Movement Patterns.*
Neuroimage 12, 314-325 (2000)

Traduction G. Martinez et C. Mam-Lam-Fook

INTENTIONNALITE : degré d'appréciation des états mentaux

0 : action, non délibérée

Ex : « rebondit » « tourne autour » « tourne »

1 : action délibérée, seul

Ex : « fait du patin à glace »

2 : action délibérée, avec l'autre

Ex : « le rouge et le bleu sont en train de se battre » « le parent est suivi par l'enfant »

3 : action délibérée, en réponse à l'action de l'autre

Ex : « le gros poursuit le petit » « le rouge laisse le bleu se rapprocher de lui » « le gros surveille le petit qui essaie de s'échapper »

4 : action délibérée, en réponse à l'état mental de l'autre

Ex : « le petit se moque du gros » « deux personnes sont en train de débattre » « un parent encourage un enfant à sortir »

5 : action délibérée dans le but d'influer sur l'état mental de l'autre

Ex : « le bleu veut surprendre le rouge » « l'enfant prétend qu'il n'a rien fait »

CARACTERE APPROPRIE : degré de compréhension de l'événement

0 : pas de réponse

Ex : « je ne sais pas »

1 : réponse inappropriée : renvoie à un mauvais type d'interaction entre les figures

2 : réponse partiellement correcte : renvoie au bon type d'interaction, mais description globale confuse

3 : réponse appropriée et claire

CERTITUDE : degré de certitude, basé sur l'intonation

0 : longue hésitation ou silence

1 : hésitation, peu de mots, phrases incomplètes, nécessité de sollicitation pour en dire plus

2 : hésitation entre les mots, réponses alternatives

3 : pas d'hésitation, réponse rapide, description qui reflète parfaitement le script qui sous-tend l'animation

LONGUEUR : longueur de la réponse

0 : pas de réponse

1 : 1 proposition (= phrase)

2 : 2 propositions

3 : 4 propositions

4 : plus de 4 propositions

Annexe 7 : auto-questionnaire DTD

QUESTIONNAIRE DE DEPISTAGE DES TROUBLES DU DEVELOPPEMENT (DTD)

Ce questionnaire a pour but de décrire votre manière d'être durant l'enfance : pour communiquer avec les autres, pour jouer... Lorsque vous répondez oui, indiquez si possible l'âge de début (quand cela a-t-il commencé) et de fin (jusqu'à quel âge). Si cela n'est pas possible, indiquez au moins la tranche d'âge. Si vous en avez la possibilité, faites vous aider de vos proches.

Relations sociales

1. Aviez vous des difficultés importantes à vous sentir à l'aise avec les enfants de votre âge, au point d'être souvent isolé ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

2. Aviez vous très souvent le sentiment de ne pas arriver à communiquer avec les autres enfants de votre âge, au point qu'ils vous trouvaient étrange ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

3. Etiez vous considéré par les autres enfants comme différent au point qu'ils vous excluait de leurs jeux ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

4. Aviez vous tendance à éviter au maximum les jeux et les contacts avec d'autres enfants (sports collectifs p. ex), au point d'être seul dans votre coin la plupart du temps ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

5. Restiez vous le plus souvent isolé, même dans les endroits où il y avait des enfants du même âge que vous, comme la cour de récréation, au square, jeux sportifs ... ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

6. Aviez vous des difficultés pour partager de bons moments avec vos camarades du même âge, par exemple lors d'anniversaires, des fêtes ou chez des amis ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

Si vous avez répondu oui à au moins une question, cochez la ou les tranches d'âge correspondante(s):				
Première Année Maternelle		Primaire		
≤ 1 an <input type="checkbox"/>	1 à 3 ans <input type="checkbox"/>	4 à 6 ans <input type="checkbox"/>	7 à 11 ans <input type="checkbox"/>	>11 ans <input type="checkbox"/>

Communication

7. Durant l'enfance, avez-vous eu des problèmes gênants dans votre langage parlé? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

8. Aviez vous en général du mal à vous faire comprendre par les autres enfants ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

9. Aviez vous la plupart du temps du mal à vous faire comprendre par les adultes ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

10. Aviez vous souvent du mal à expliquer clairement ce que vous pensiez ou ressentiez ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

11. En général, évitiez-vous de participer aux jeux de « faire semblant » (comme jouer à la dînette, aux cowboys et aux indiens, au papa et la maman, à "Zorro"...) OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

Si vous avez répondu oui à au moins une question, cochez la ou les tranches d'âge correspondante(s):				
Première Année Maternelle		Primaire		
≤ 1 an <input type="checkbox"/>	1 à 3 ans <input type="checkbox"/>	4 à 6 ans <input type="checkbox"/>	7 à 11 ans <input type="checkbox"/>	>11 ans <input type="checkbox"/>

Comportement

12. Durant l'enfance, aviez vous eu pendant longtemps (plusieurs mois) un intérêt très centré sur un sujet que les autres trouvaient un peu étrange ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

13. Etiez vous capable d'étonner les gens en récitant par cœur de longues listes de dates, chiffres, noms ou en faisant de tête des opérations arithmétiques complexes OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

14. Avez vous eu pendant longtemps des habitudes ou des rituels très précis, qui devaient être effectués dans un certain ordre, tous les jours et que vous refusiez à tout prix de modifier ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

15. Y a-t-il eu une période durant laquelle vous avez eu des mouvements du corps répétitifs (balancements d'avant en arrière ...) qui pouvaient durer plusieurs heures, presque tous les jours ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

16. Pouviez vous passer des heures entières à regarder des parties d'objets ou de jouets (comme faire tourner la roue d'une petite voiture, regarder l'eau du robinet couler, utiliser la main d'un adulte comme objet) OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

17. Vous est il arrivé à plusieurs reprises de vous blesser ou de vous mutiler volontairement durant l'enfance ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

Si vous avez répondu oui à au moins une question, cochez la ou les tranches d'âge correspondante(s):				
Première Année Maternelle		Primaire		
≤ 1 an <input type="checkbox"/>	1 à 3 ans <input type="checkbox"/>	4 à 6 ans <input type="checkbox"/>	7 à 11 ans <input type="checkbox"/>	>11 ans <input type="checkbox"/>

Développement global

18. Avez vous été, à votre connaissance, en retard dans le domaine de l'acquisition de la marche et de la motricité durant votre petite enfance ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

19. Etiez vous un enfant très maladroit par rapport à vos camarades du même âge, au point d'avoir beaucoup de difficultés dans les activités manuelles ou éventuellement sportives ? OUI NON
Age début Age fin

Si oui, décrire :

20. Avez vous bénéficié d'une rééducation psychomotrice durant l'enfance ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire :		
21. Avez vous été, à votre connaissance, en retard par rapport à vos camarades du même âge dans l'acquisition du langage parlé durant votre petite enfance ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire :		
22. Avez vous été, à votre connaissance, en retard par rapport à vos camarades du même âge dans l'acquisition du langage écrit durant votre enfance (lecture, écriture, dictées...) ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire :		
23. Avez vous bénéficié d'une rééducation orthophonique durant l'enfance ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire, motif :		
24. Avez vous consulté un(e) psychologue ou un médecin pour des problèmes psychologiques durant l'enfance ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire, motif :		
25. Avez-vous eu des problèmes d'énurésie (« pipi au lit » la nuit, ou le jour) persistants après l'âge de six ans ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire :		
26. Avez-vous eu des problèmes importants de latéralisation (reconnaître sa droite de sa gauche) après l'âge de six ans, au point d'en être gêné par rapport à vos camarades du même âge dans votre scolarité ou dans vos jeux ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire :		
27. Avez vous eu des problèmes importants et persistants de sens de l'orientation après l'âge de huit ans, au point de vous perdre beaucoup plus souvent que vos camarades du même âge ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire :		
28. Avez vous redoublé une classe à la maternelle ou à l'école primaire ?	OUI <input type="checkbox"/>	NON <input type="checkbox"/>
	Age début	Age fin
Si oui, décrire :		

Si vous avez répondu oui à au moins une question, cochez la ou les tranches d'âge correspondante(s):				
Première Année Maternelle	Primaire			
≤ 1 an <input type="checkbox"/>	1 à 3 ans <input type="checkbox"/>	4 à 6 ans <input type="checkbox"/>	7 à 11 ans <input type="checkbox"/>	>11 ans <input type="checkbox"/>

Remarques éventuelles sur votre enfance :

.....

.....

.....

.....

Renseignements :

Mode de garde jusqu'à 3 ans.....

Age à l'entrée en CP:

Age à l'entrée en collège ou équivalent :

Niveau scolaire acquis:

Détermination d'un quotient intellectuel ? si oui à quel âge et résultat:

.....

Votre mère a t'elle eu des complications pendant sa grossesse ?

(NB: Hypertension, diabète, infection, traumatisme, préciser si possible une éventuelle prise de médicaments ou de tabac/alcool/ou autres toxiques)

.....

.....

Avez-vous eu des problèmes médicaux ou traumatiques durant vos premières années (précisez l'âge)

.....

.....

.....

Poids de Naissance :..... Taille de Naissance : Périmètre crânien à la naissance :
(ces éléments sont inscrits dans le carnet de santé)

Y a-t-il déjà eu une enquête génétique dans la famille ?

si oui, pourquoi et quand ?

Vous a-t-on déjà fait un caryotype ?

si oui, pourquoi, résultat ?

Age puberté : Fille :

Age puberté : Garçon :

Age de la pilosité pubienne :

Age de la pilosité pubienne :

Age d'apparition des seins :

Age où la voix a mué :

Age des premières règles :

Age d'apparition de la moustache :.....

(1^{ère} fois où vous vous êtes rasé la moustache ou où vous auriez pu)

Cochez les sources d'information : sujet lui-même

parents

fratrie

carnet de santé

dossier médical

autre précisez.....

Annexe 8 : liste des publications

Publications et communications en rapport avec le travail de thèse

Articles dans des revues à comité de lecture

Soumis

- Martinez G., Mosconi E., Daban-Huard C., Parellada M., Fananas L., Gaillard R., Fatjo-Vilas M., Krebs MO., Amado I. **‘A circle and a triangle dancing together’ Social cognition alteration in schizophrenia** *Soumis Schizophrenia Research*
- Martinez G., Mam-Lam-Fook C., Danset-Alexandre C., Boada L., Pina L., Bendjemaa N., Parellada M., Gaillard R., Amado I., Krebs MO. **Social cognition impairment correlates with neurodevelopmental burden along the autism-schizophrenia continuum** *Soumis Schizophrenia Bulletin*
- Mam-Lam-Fook C., Martinez G., Alexandre C., Prost Z., Bendjemaa N., Gaillard R., Amado I., Krebs MO., Piolino P. **The overlap between schizophrenia and autistic spectrum disorders: new insight from a temporally extended self assessment** *Soumis Consciousness and Cognition*

En préparation

- Gay O., Martinez G., Romeo B., Plaze M., Krebs MO*, Cachia A.* **Cortical folding pattern of the anterior cingulate cortex in autism spectrum disorder.** *En preparation*
- Martinez G., Chaste P., Moualla M., Levy-Rueff M., Gourion D., Tordjman S., Gaillard R., Amado I., Krebs MO **Introduction of a new tool for screening autism and developmental disorders in adults.** *En preparation*

- 2017** Martinez G., Alexandre C., Mam-Lam-Fook C., Bendjemaa N., Gaillard R., Garel P., Dziobek I., Amado I., Krebs MO. **Phenotypic continuum between autism and schizophrenia: evidence from the Movie for the Assessment of Social Cognition (MASC-FR)** *Schizophrenia Research*, 2017 Jul;185:161-166

Ouvrages scientifiques

- 2015** Ouvrage collectif, sous la direction de Krebs MO. **Signes précoces de schizophrénie, des prodromes à la notion de prévention** *Dunod (Paris) août 2015*

Communications orales en congrès

- 2015** Discutant modérateur **Le diagnostic des troubles du spectre autistique à l’âge adulte** 13ème congrès de l’Encéphale, 21 janvier 2015, Paris

2014 Continuum autisme-schizophrénie : données neuro-cognitives 7ème Journée Internationale des Pathologies Emergentes de l'Adolescent et du Jeune Adulte (JIPEJAAD), 18 mars 2014, Paris

Communications affichées en congrès

2016 Martinez G., Mam-Lam-Fook C., Alexandre C., Bendjemaa N., Gaillard R., Krebs MO., Amado I., **Autism – schizophrenia continuum hypothesis in the light of social cognition.** Schizophrenia International Research Society 5th Biennial Conference, Florence, Avril 2016 *

2014 Martinez G., Mam-Lam-Fook C., Garel P, Amado I., Krebs MO. **Social cognition anomalies in autism and schizophrenia : a direct comparison using the French version of MASC test.** Schizophrenia International Research Society 4th Biennial Conference, Florence, Avril 2014 *

2014 Mam-Lam-Fook C., Martinez G., Alexandre C., Prost Z., Gaillard R., Amado I., Krebs MO. **Evaluation de la mémoire autobiographique et du soi dans la schizophrénie et les troubles envahissants du développement : étude pilote** Congrès de l'Encéphale, Paris, 2104 *

2013 Martinez G., Gay O., Morvan Y., Amado I., Bendjemaa N., Gaillard R., Krebs MO. **Continuum autism-schizophrénie ? Repérage des symptômes autistiques dans la trajectoire précoce des patients souffrant de schizophrénie** Congrès de l'Encéphale, Paris, 2013

Direction de thèses et mémoires

2017 Direction de thèse de médecine **Evaluation du risque de transition psychotique chez les jeunes adultes avec trouble du spectre de l'autisme.** Benhammadi M., Université Paris Diderot, soutenue le 28/09/2017, médaille d'argent

2016 Direction de thèse de médecine **Théorie de l'esprit dans la schizophrénie et les troubles du spectre de l'autisme : similitudes et différences.** Mosconi E., Université Pierre et Marie Curie, soutenue le 19/10/2016, médaille de bronze

2016 Direction de mémoire scientifique de DES **Théorie de l'esprit dans la schizophrénie et les troubles du spectre de l'autisme : comparaison a l'âge adulte.** Mosconi E., soutenu en 2016

Université Paris Descartes
Ecole doctorale Cognition, Cerveau, Comportements (ED158)

Gilles MARTINEZ, Thèse de doctorat de Neurosciences, 2017
Centre Psychiatrie et Neurosciences, Laboratoire Physiopathologie des Maladies
Psychiatriques : développement et vulnérabilité, UMR 894

Continuum autisme-schizophrénie, apport de l'étude de la cognition sociale et de marqueurs phénotypiques développementaux

Autisme et schizophrénie sont deux troubles psychiatriques neuro-développementaux. L'étude des formes précoces de schizophrénie, fréquemment associées aux troubles du spectre de l'autisme (TSA), a suggéré un possible continuum développemental entre ces troubles. Des arguments cliniques et épidémiologiques, et issus des études en génétique moléculaire ou en imagerie cérébrale, sont progressivement venus étayer cette hypothèse. Dans ce contexte, l'étude de la cognition sociale a fait l'objet d'un intérêt particulier, des altérations étant rapportées dans les deux troubles avec toutefois des résultats contrastés, révélant autant de points communs que de différences. Les relations entre altération de la cognition sociale et charge neuro-développementale ont par ailleurs été peu explorées.

A travers nos trois études, nous avons confirmé l'existence d'altérations de la cognition sociale dans les TSA et la schizophrénie. Le MASC (Movie for the Assessment of Social Cognition), épreuve mixte et originale dont nous avons validé la version française, a permis de montrer une altération globale des capacités de mentalisation plus importante dans les TSA que dans la schizophrénie. Les Triangles Animés (épreuve d'attribution d'intention reposant sur un matériel non verbal) ont permis de révéler des différences qualitatives : tandis que l'hypomentalisation est commune aux deux troubles, l'hypermentalisation apparaît plus marquée dans la schizophrénie. Par ailleurs, à travers un continuum autisme-schizophrénie, l'altération de la cognition sociale était liée à la désorganisation de la pensée et du langage, et à l'importance des signes neurologiques mineurs (marqueur de vulnérabilité neuro-développementale). En outre, chez les sujets avec schizophrénie, l'hypermentalisation était corrélée à la précocité d'installation du trouble. Nos résultats soulignent l'intérêt de pouvoir repérer chez des patients adultes un trouble du développement. En ce sens, nous avons présenté les premiers éléments de validation d'un autoquestionnaire de dépistage des troubles du développement, permettant en population adulte un repérage rétrospectif des signes et symptômes d'autisme présents dans l'enfance.

En conclusion, nos résultats apportent des arguments en faveur du continuum autisme-schizophrénie, en montrant l'existence d'une altération de la cognition sociale, dans ces deux troubles, corrélée à la charge neuro-développementale de façon trans-nosographique. Il existe toutefois des différences qualitatives. Un sous-groupe de sujets avec schizophrénie dont le trouble a débuté précocement semble par ailleurs se dessiner, caractérisé par une tendance à hyper-mentaliser et présentant une désorganisation plus marquée.