

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PATRONS DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE SOUS-JACENTS AU  
RAISONNEMENT FLUIDE EN AUTISME

THÈSE

PRÉSENTÉE

COMME EXIGENCE PARTIELLE

DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

JANIE DEGRÉ-PELLETIER

MAI 2024

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cette thèse se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.12-2023). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

C'est à l'aube de débiter mon tout premier emploi de « vraie adulte » que je finalise les dernières parties de ce grand document qui marque l'aboutissement de toutes ces années de travail acharné, de passion, de découragement et de découverte de soi. Pendant un doctorat, la vie continue, et c'est grâce aux belles personnes qui m'ont entourée pendant ces années que le voyage en a valu le prix.

Tout d'abord, je tiens à exprimer ma gratitude envers ma directrice, Isabelle. Notre relation a débuté avant le doctorat, alors que j'étais une jeune étudiante du baccalauréat motivée et pleine d'admiration pour toi. Dès notre première rencontre, tu as su percevoir mon potentiel et mettre en place les conditions pour que je puisse me déployer en tant que jeune chercheuse. Merci pour ta confiance, ton écoute, ta douceur, ton humanité, et pour l'importance que tu accordes à la recherche, mais aussi à la vie en dehors de ce tourbillon, en nous encourageant à maintenir un équilibre. Je me considère privilégiée d'avoir pu être sous ta supervision et d'avoir travaillé sur un projet si passionnant où j'analysais des cerveaux d'enfants autistes! Tu as su me transmettre ta passion pour la recherche. Bien que j'aie choisi de prendre le chemin de la clinique pour débiter ma carrière, je serai choyée de pouvoir continuer à collaborer avec toi en tant que chercheuse.

Ce doctorat, ce n'était pas juste de la recherche et j'aimerais donc remercier mes superviseuses cliniques. Merci à Virginie Cailleux de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas en neuropsychologie. Merci à Hélène Roy, qui m'a soutenue dans mon développement professionnel et personnel, en me confirmant que je pouvais m'écouter et exercer ma profession à ma manière, dans le but d'être en relation avec mes petits patients, même en neuro, comme j'aspirais à le faire.

Un immense merci aux merveilleuses personnes qui m'ont accompagnée de près pendant ce périple. Merci à Valérie C. et Claudine de m'avoir fait une place dans votre grand projet avec les tout-petits. Votre accompagnement, votre confiance et votre bienveillance m'ont permis de faire de grands apprentissages et de me définir en tant que chercheuse. Je considère être tombée dans le meilleur laboratoire, composé des meilleurs collègues. Merci à Anne-Marie, Alexis, Dominique, Valérie B., Camille, Alexa, Vicky, Noémie, Ève, Victoria et les autres. Arriver au SU et discuter avec vous de tout et de rien au lieu de travailler était toujours un réel plaisir. Je tiens à remercier

tout particulièrement Eliane, ma *partner* de projet, sans qui je n'aurais probablement pas eu le courage d'embarquer dans un projet de neuroimagerie. Ton écoute, ta fougue et ton énergie auront été des ingrédients gagnants pour mener à bon port ce projet à deux. Un merci spécial à Véronique et Elise ; les derniers kilomètres de ce marathon auront été plus faciles à parcourir avec vous à mes côtés. Sans oublier ma très chère Vanessa, toujours présente pour m'encourager lors de nos longs appels téléphoniques. Mon doctorat fut parsemé d'autres belles personnes qui l'ont adouci et embelli (Kevin, Mélissande, Jean-Cyprien, Alexandra, Elsa, Fanny, la cohorte de neuropsychologie, du Cégep au doctorat, en passant par les stages, merci pour votre présence). Je remercie aussi la vie d'avoir mis sur mon chemin deux merveilleuses femmes qui m'ont accompagnée de plus près dans les hauts et les bas de mon doctorat et de mon quotidien, Gaëlle et Audrey, merci d'être là.

À mes amis, qui m'ont encouragée face à ce parcours semblant n'avoir pas de fin et qui me demandaient souvent si j'étais tannée. Malgré une profonde passion pour mon domaine, de vous avoir à mes côtés lors de soirées jeux de société, de brunchs, de soirées Iconoglace ou de moments avec vos enfants rendait le quotidien plus léger en me permettant de décrocher. Eugénie et Antoine (et Léo), Cath et Simon (et Charles et Louis), Maude et Gabriel, Caro (et Florence) et Marc, merci pour votre soutien que j'ai ressenti tout au long de ce doctorat.

Pour votre support indéfectible, depuis les premiers devoirs du primaire qui semblaient insurmontables, jusqu'à la réalisation de cette thèse, un grand merci à mes parents. Vous êtes mes principaux supporteurs, depuis le jour un. Votre regard empreint de confiance et de fierté m'a portée jusqu'ici et m'a permis de croire en moi et de foncer pour accomplir de grandes choses. Merci à mon petit frère, te savoir près de moi était et restera rassurant. Petite pensée pour ma belle-famille, et tout spécialement à un petit rayon de soleil, Josué, qui s'est pointé le bout du nez pendant cette aventure et qui a égayé mes journées de congé par ses rires et ses « Tatie Janie ».

Et pour finir, à toi, mon amour... On a grandi ensemble dans ce monde universitaire, on s'est défini comme adulte, comme professionnel, on s'est soutenu dans nos grands projets, dans leurs hauts et leurs bas. Merci Karl, pour ta présence, ton écoute et tes encouragements. Ce doctorat représente plus de la moitié de notre *Adventure Book*, jusqu'à présent, mais ce n'est que le début. Je saute maintenant à pieds joints dans les prochaines pages que nous allons écrire ensemble. Je t'aime!

## **DÉDICACE**

À tous ces enfants (et leurs parents) qui vivent de petits et de grands défis.

*"We are all different,  
but we all have that same spark that makes us light up."*

- Naoki Higashida, autiste et auteur

## TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS .....	ii
DÉDICACE.....	iv
LISTE DES FIGURES .....	x
LISTE DES TABLEAUX.....	xii
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	xiii
RÉSUMÉ.....	xv
ABSTRACT .....	xvii
INTRODUCTION.....	1
CHAPITRE I. CONTEXTE THÉORIQUE.....	2
1.1 Autisme .....	2
1.1.1 Historique et définition.....	2
1.1.2 Prévalence .....	3
1.1.3 Étiologie .....	4
1.1.4 Terminologie employée.....	5
1.2 Raisonnement fluide et analogique .....	6
1.2.1 Définition et processus sous-jacents .....	6
1.2.2 Tâches de raisonnement .....	7
1.2.3 Développement du raisonnement et implications .....	9
1.2.4 Substrats neuronaux du raisonnement.....	10
1.3 Cognition autistique .....	13
1.3.1 Perception en autisme.....	13
1.3.2 Profil intellectuel .....	14
1.3.3 Habiletés de raisonnement en autisme .....	17
1.3.4 Modèles cognitifs de l'autisme .....	20
1.4 Fonctionnement cérébral en autisme.....	21
1.4.1 Atypies fonctionnelles caractérisant l'autisme.....	21
1.4.1.1 Activité fonctionnelle.....	21
1.4.1.2 Connectivité fonctionnelle .....	22
1.4.2 Modèles de connectivité en autisme.....	24
1.4.2.1 Critiques du modèle de sous-connectivité en autisme .....	25
1.4.3 Corrélats neuronaux sous-tendant le raisonnement en autisme .....	30
1.4.3.1 Limites actuelles de la littérature .....	31
1.5 Objectifs et hypothèses.....	32
1.5.1 Article 1 : L'effet de la tâche .....	33

1.5.2 Article 2 : L'effet de l'âge.....	34
<b>CHAPITRE II. ARTICLE 1: DIFFERENTIAL NEURAL CORRELATES UNDERLYING VISUOSPATIAL VERSUS SEMANTIC REASONING IN AUTISTIC CHILDREN.....</b>	<b>35</b>
2.1 Introduction .....	37
2.2 Materials and Methods .....	40
2.2.1 Participants .....	40
2.2.2 Procedure and experimental task.....	41
2.2.3 MRI data acquisition .....	43
2.2.4 Data analysis .....	43
2.2.4.1 Behavioral data.....	43
2.2.4.2 Image analysis .....	44
2.2.4.2.1 Preprocessing .....	44
2.2.4.2.2 Task-related activity and selection of seeds regions .....	45
2.2.4.2.3 Generalized psychophysiological interaction analyses (gPPI).....	45
2.3 Results .....	46
2.3.1 Behavioral data.....	46
2.3.2 Task-related activity and selection of seed regions.....	47
2.3.3 Functional connectivity analyses .....	47
2.3.3.1 Visual matching (0 relation).....	47
2.3.3.2 Reasoning problems (2 relations and 1 relation).....	49
2.3.3.3 Reasoning vs Matching (2 relations + 1 relation > 0 relation).....	49
2.3.4 Effect of complexity in visuospatial reasoning .....	50
2.3.5 Exploring effect of age in functional connectivity patterns during visuospatial reasoning .....	52
2.4 Discussion .....	53
2.4.1 Patterns of brain connectivity during visuospatial problems .....	53
2.4.2 Distinct patterns compared to studies in adults .....	54
2.4.3 Patterns of brain connectivity during semantic problems .....	55
2.4.4 Brain connectivity models in autism .....	56
2.4.5 Limitations and future directions .....	57
2.5 References .....	58
2.6 Supplementary Material .....	63
<b>CHAPITRE III. ARTICLE 2: Functional connectivity associated with visuospatial reasoning in autism: A developmental effect?.....</b>	<b>73</b>
3.1 Introduction .....	75
3.2 Methods.....	78
3.2.1 Participants.....	78



3.2.2 Procedure.....	81
3.2.3 MRI data acquisition .....	81
3.2.4 Experimental reasoning task .....	81
3.2.5 Data analyses.....	83
3.2.5.1 Behavioural data.....	83
3.2.5.2 Analyses of functional images .....	83
3.2.5.2.1 Preprocessing .....	83
3.2.5.2.2 Generalized psychophysiological interaction analyses (gPPI).....	84
3.3 Results .....	86
3.3.1 Correlation between age and behavioral task performance .....	86
3.3.2 Effect of age on functional connectivity .....	87
3.3.2.1 Visuospatial task .....	87
3.3.2.2 Semantic task.....	89
3.3.3 Functional connectivity associated with visuospatial reasoning in younger and older age subgroups .....	91
3.3.3.1 Comparison of younger children (6 to 11 years old) .....	91
3.3.3.2 Comparison of adolescents (12 to 15 years old) .....	93
3.4 Discussion .....	93
3.4.1 Effect of age on brain functional connectivity underlying visuospatial reasoning .....	94
3.4.2 A developmental shift perspective to explain connectivity in autism.....	95
3.4.3 Association with structural connectivity .....	96
3.4.4 Challenging the under-connectivity model in autism .....	97
3.4.5 Limitations and future directions .....	97
3.5 References .....	99
3.6 Supplementary Material .....	106
<b>CHAPITRE IV. DISCUSSION.....</b>	<b>110</b>
4.1 Résumé des objectifs et des principaux résultats .....	110
4.1.1 L'effet du contenu de la tâche et de la complexité des problèmes sur la connectivité fonctionnelle en autisme.....	110
4.1.2 L'effet de l'âge sur la connectivité fonctionnelle en autisme .....	111
4.2 Discussion générale.....	113
4.2.1 Mécanismes cérébraux sous-tendant les processus de raisonnement chez les enfants autistes.....	113
4.2.2 Remise en question du modèle de sous-connectivité en autisme.....	114
4.2.2.1 Variation de la connectivité selon la nature de la tâche .....	115
4.2.2.2 L'âge comme explication des résultats divergents de connectivité en autisme ...	117
4.2.3 Modèle développemental en autisme .....	118

4.2.4 Connectivité structurelle .....	121
4.2.4.1 Développement de la connectivité structurelle .....	122
4.2.5 Adolescence et puberté.....	123
4.2.6 Rôle de la perception.....	125
4.2.6.1 Liens avec le modèle de surfonctionnement perceptif .....	125
4.2.6.2 Importance des régions perceptives en autisme .....	126
4.3 Implications de cette thèse .....	128
4.4 Limites de la thèse et perspectives futures .....	131
4.4.1 Limites associées à l'échantillon .....	131
4.4.2 Limites associées aux outils utilisés.....	134
4.4.3 Limites associées aux analyses .....	135
CONCLUSION .....	137
ANNEXE A AUTRES PUBLICATIONS DURANT LE DOCTORAT .....	138
RÉFÉRENCES .....	139

## LISTE DES FIGURES

### Chapitre I

Figure 1.1 Exemples de problèmes à 0-relation, 1-relation et 2-relations provenant de l'étude de Christoff et al. (2001).....	8
Figure 1.2 Représentation des profils intellectuels d'après l'étude de Audras-Torrent et al. (2020).....	16
Figure 1.3 Représentation schématisée des deux scénarios (Scénario #1 : ligne rouge continue, Scénario #2 : ligne rouge pointillée) proposés par le modèle de Uddin et ses collègues (2013) ...	29

### Chapitre II

Figure 2.1. Examples of reasoning problems from the experimental task. ....	42
Figure 2.2. TYP > AUT contrast for visual matching problems in the visuospatial task .....	48
Figure 2.3. AUT > TYP contrast for complexity effect in visuospatial task .....	50
Figure 2.4. Effect of complexity on functional connectivity during visuospatial reasoning in each group.....	52
Figure S2.1. Performance on the experimental reasoning task completed in the scanner, in terms of accuracy (a) and response time (b), for autistic (AUT) and typical (TYP) groups. ....	63
Figure S2.2. Activation network for all participants (AUT and TYP) for three contrasts: all-stimuli (green), visuospatial problems (yellow) and semantic problems (blue) ( $p < .05$ FWE corrected, $k > 20$ ). ....	64
Figure S2.3. A visual representation of selected ROIs. The red circles indicate the selected regions. Coordinates are in MNI space. ....	66
Figure S2.4. AUT > TYP contrast for reasoning problems in the visuospatial task.....	68

### Chapitre III

Figure 3.1. Examples of reasoning problems from the experimental task .....	82
Figure 3.2. A visual representation of selected seed regions (red spheres). ....	86
Figure 3.3. Age regression analyses in TYP group with occipital seed for visuospatial reasoning problems .....	88
Figure 3.4. Age regression analyses in TYP group with frontal seed for visuospatial reasoning problems .....	89
Figure 3.5. Age regression analyses in AUT and TYP group with frontal seed for semantic reasoning problems .....	90
Figure 3.6. Between-group functional connectivity in young children group and adolescents group.....	92

Figure S3.1. Correlation between performance and age in each group ..... 106

**Chapitre IV**

Figure 4.1 Représentation des résultats de l'étude 2 (Chapitre 3) jumelés aux résultats de l'étude de Simard et ses collègues (2015), concordant avec le modèle proposé par Uddin et ses collègues (2013). ..... 120

## LISTE DES TABLEAUX

### Chapitre II

Table 2.1. Participant characteristics.....	41
Table S2.1. Activity during the reasoning task for all-stimuli contrast, visuospatial problems contrast and semantic problems contrast.....	64
Table S2.2. Coordinates of brain areas showing within group and between-group differences in functional connectivity during visual matching problems (cluster threshold $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold $p < .001$ uncorrected).....	66
Table S2.3. Coordinates of brain areas showing within and between-group functional connectivity during reasoning problems (cluster threshold $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold $p < .001$ uncorrected).....	68
Table S2.4. Coordinates of brain areas showing within and between-group functional connectivity for reasoning vs visual matching problems (cluster threshold $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold $p < .001$ uncorrected).....	72

### Chapitre III

Table 3.1. Participants' characteristics in the autistic (AUT) and typical (TYP) groups .....	80
Table 3.2. Participants' characteristics in the younger children and adolescents' subgroups .....	80
Table S3.1. MNI coordinate regions showing maximal functional activity during task performance that were used as seed regions of interest .....	106
Table S3.2. Coordinates of brain areas showing correlations between functional connectivity during visuospatial task and age (cluster threshold $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold $p < .001$ uncorrected) .....	107
Table S3.3. Coordinates of brain areas showing correlations between functional connectivity during semantic task and age (cluster threshold $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold $p < .001$ uncorrected).....	108
Table S3.4. Coordinates of brain areas showing between-group functional connectivity in younger children and adolescent sub-groups for visuospatial problems (cluster threshold $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold $p < .001$ uncorrected) .....	108

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ADI-R - Autism Diagnostic Interview-Revised

ADOS - Autism Diagnostic Observation Schedule

ADHD - Attention Deficit and Hyperactivity Disorder

ANOVA - Analyze of variance

APA - American Psychiatric Association

AUT - Autistic

DSM - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DTI – Diffusion Tensor Image

DWI - Diffusion Weighted Imaging

EEG - Électroencéphalographie

gPPI - generalized Psychophysiological Interaction

IRMf (and fMRI) - Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (and functional Magnetic Résonance Imaging)

MEG - Magnétoencéphalographie

MPR - Matrices progressives de Raven

MNI : Montreal Neurological Institute

P-FIT - Théorie de l'intégration pariéto-frontale

QI - Quotient intellectuel

RSPM - Raven's Standard Progressive Matrices

TED - Troubles envahissants du développement

TSA - Trouble du spectre de l'autisme

TYP – Typical children, adults or individuals

WAIS - Wechsler Adult Intelligence Scale

WISC - Wechsler Intelligence Scale for Children

WPPSI - Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence

## RÉSUMÉ

Le raisonnement fluide est une habileté désormais considérée comme une force cognitive en autisme, pouvant être observée par des pics de performance dans ce type de tâches. Sur le plan neurofonctionnel, cette force caractérisant le fonctionnement cognitif des autistes se manifeste par un recrutement distinctif de leurs régions cérébrales. Malgré l'importance des aspects développementaux dans l'autisme, aucune étude n'a encore documenté les patrons de connectivité fonctionnelle sous-jacents au raisonnement chez des enfants et adolescents autistes. L'objectif de la thèse était d'examiner l'influence de trois variables, soit la nature de la tâche, la complexité des problèmes de raisonnement et l'âge des participants, sur la connectivité fonctionnelle sous-jacente au raisonnement d'enfants et d'adolescents autistes.

Les deux études de la thèse ont permis de documenter les patrons de connectivité fonctionnelle pendant une tâche présentant des problèmes au contenu (visuospatial versus sémantique) et à la complexité (appariement visuel versus raisonnement) variés, chez un échantillon d'enfants autistes et typiques, âgés de 6 à 15 ans. Les résultats de la première étude montrent que les enfants autistes présentent des patrons de connectivité distincts en comparaison aux enfants typiques, une différence qui fluctue en fonction du type de tâche (visuospatial versus sémantique) et de la complexité des problèmes, malgré des performances similaires entre les deux groupes. Plus précisément, lors des problèmes de raisonnement sémantique, aucune différence n'a été observée entre les groupes. Lors des problèmes de raisonnement visuospatial, les enfants autistes ont présenté de la surconnectivité occipitale-occipitale, occipitale-temporale et occipitale-frontale par rapport aux enfants typiques, un résultat opposé à ce qui avait été précédemment obtenu avec des échantillons d'adultes autistes.

Dans la deuxième étude de la thèse, il a été possible d'observer que les enfants typiques montrent une augmentation de la force de connectivité entre de multiples régions (c.-à-d., occipitale-frontale, occipitale-pariétale, frontale-pariétale, frontale-temporale et frontale-occipitale) avec l'âge pendant le raisonnement visuospatial. En revanche, aucune association n'a été trouvée entre l'âge et la force de connectivité entre les régions d'intérêts et l'ensemble du cerveau chez les enfants autistes pendant ce type de problèmes. En approfondissant ce résultat, en divisant les groupes en fonction de leur âge, les enfants autistes (âgés de 6 à 11 ans) ont montré une connectivité occipitale-frontale et frontale-insulaire plus importante que les enfants typiques, alors que les adolescents autistes et typiques (âgés de 12 à 15 ans) n'ont montré aucune différence de connectivité fonctionnelle pendant le raisonnement visuospatial. En ce qui concerne le raisonnement sémantique, les enfants autistes ont présenté une augmentation de la connectivité occipitale-temporale avec l'âge, accompagnée d'une diminution de connectivité frontale-pariétale, frontale-temporale et frontale-occipitale avec l'âge. Pour leur part, les enfants typiques ont montré une augmentation de la connectivité frontale-occipitale et frontale-frontale avec l'âge.

Ensemble, les résultats de ces deux articles suggèrent que les différences observées entre les autistes et les typiques en matière de connectivité fonctionnelle seraient influencées par de multiples variables, telles que le type de tâche, la complexité des problèmes et l'âge des participants. Ces travaux de recherche ont des implications théoriques importantes, notamment en



ce qui concerne le modèle de sous-connectivité en autisme et le modèle développemental. La thèse souligne l'importance de prendre en considération la nature de la tâche, les processus cognitifs sous-jacents, les caractéristiques individuelles et le développement pour mieux comprendre les particularités du fonctionnement cérébral des individus autistes dans toute leur complexité.

Mots clés : autisme, raisonnement, visuospatial, développement, connectivité fonctionnelle, IRMf

## ABSTRACT

Fluid reasoning is now established as a cognitive strength in autism, observable through peaks of performance in reasoning tasks. This cognitive strength in autistic individuals is characterized by a distinctive recruitment of their brain regions. Despite the developmental aspects being crucial in autism, a neurodevelopmental condition, no study has yet documented the patterns of functional connectivity underlying reasoning in autistic children and adolescents. This thesis aimed to examine the influence of three variables: the nature of the task, the complexity of reasoning problems, and the age of participants, on the underlying functional connectivity of reasoning in autistic children and adolescents.

The two studies in the thesis documented patterns of functional connectivity during a task with varied content (visuospatial versus semantic) and complexity (visual matching versus reasoning) in a sample of autistic and typical children, aged 6 to 15. The results of the first study show that autistic children exhibit distinct connectivity patterns compared to typical children, a difference that fluctuates depending on the type of task (visuospatial versus semantic) and the complexity of problems, despite similar performance between the two groups. Specifically, during semantic reasoning problems, no difference was observed between the groups. In visuospatial reasoning problems, autistic children showed overconnectivity in occipital-occipital, occipital-temporal, and occipital-frontal regions compared to typical children, a result contrary to what had been previously found in autistic adults.

In the second study of the thesis, it was observed that typical children show an increase in the strength of connectivity between multiple regions (i.e., occipital-frontal, occipital-parietal, frontal-parietal, frontal-temporal, and frontal-occipital) with age during visuospatial reasoning. However, no association was found between age and the strength of connectivity between regions of interest and the whole brain in autistic children during this type of problems. By dividing the groups based on age, autistic children (aged 6 to 11) showed greater occipital-frontal and frontal-insular connectivity than typical children, while autistic and typical adolescents (aged 12 to 15) showed no difference in functional connectivity during visuospatial reasoning. Regarding semantic reasoning, autistic children exhibited increased occipital-temporal connectivity with age, coupled with a decrease in frontal-parietal, frontal-temporal, and frontal-occipital connectivity with age. In contrast, typical children showed increased frontal-occipital and frontal-frontal connectivity with age.

Overall, the results of these two studies suggest that observed differences in functional connectivity between autistic and typical individuals may be influenced by multiple variables, such as the type of task, the complexity of problems, and the age of participants. This research has significant theoretical implications, particularly regarding the underconnectivity model in autism and the developmental model. The thesis emphasizes the importance of considering the nature of the task, underlying cognitive processes, individual characteristics, and development to better understand the particularities of brain functioning of autistic individuals in all their complexity.

Keywords: autism, reasoning, visuospatial, development, functional connectivity, fMRI

## INTRODUCTION

Le raisonnement fluide est une habileté considérée comme une force cognitive en autisme, qui s'observe par des pics de performance dans les tâches de raisonnement. Sur le plan neurofonctionnel, cette force caractérisant le fonctionnement cognitif des autistes se manifeste par un recrutement distinctif de leurs régions cérébrales. Malgré l'importance des aspects développementaux dans l'autisme, qui, rappelons-le, est une condition neurodéveloppementale, aucune étude n'a encore documenté les patrons de connectivité fonctionnelle sous-jacents au raisonnement chez des enfants autistes. Afin de mieux comprendre les bases neurofonctionnelles sous-jacentes à cette capacité cognitive, il est primordial de documenter de quelle façon les enfants autistes utilisent leur cerveau pendant le raisonnement. Ainsi, cette thèse visera à examiner l'influence que jouent trois variables sur la connectivité fonctionnelle sous-jacente au raisonnement d'enfants et d'adolescents autistes, en l'occurrence la nature de la tâche, la complexité des problèmes de raisonnement, et bien évidemment l'âge des participants. Un groupe d'enfants autistes et un groupe d'enfants typiques, âgés de 6 à 15 ans, qui ont effectué une tâche au contenu (visuospatial versus sémantique) et à la complexité (appariement visuel versus raisonnement) variables dans un appareil d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), seront comparés pour chaque variable d'intérêt.

Le premier chapitre de la présente thèse expose la problématique et le contexte théorique qui ont conduit aux objectifs et hypothèses du projet. Par la suite, deux études sous forme d'articles scientifiques (soumis et prochainement soumis) sont présentées. La première aborde l'influence de la nature de la tâche sur la connectivité fonctionnelle, tandis que la deuxième présente l'effet de l'âge sur la connectivité fonctionnelle. Le dernier chapitre résume les résultats obtenus et les interprète à la lumière des connaissances actuelles de la littérature. Il se conclut en présentant les limites de la thèse et en proposant des pistes pour de futures recherches.

# CHAPITRE I.

## CONTEXTE THÉORIQUE

### 1.1 Autisme

#### 1.1.1 Historique et définition

C'est en 1943 que le terme « autisme » fut mentionné pour la première fois dans un article scientifique. Dans la revue « *Nervous child* », Leo Kanner décrivait les manifestations d'un groupe d'enfants possédant un potentiel intellectuel adéquat et une bonne mémoire. Ceux-ci manifestaient des difficultés de langage, un besoin de constance, de routine et d'isolement (Kanner, 1943). Dans les mêmes années, un second clinicien, Hans Asperger, fit la découverte de cas d'enfants présentant un profil similaire aux enfants décrits par Kanner, mais qui se distinguaient sur deux points : la présence de langage plus tôt dans le développement et d'intérêts intenses pour des sujets abstraits (Asperger, 1944). Le terme « Asperger » fut alors donné pour identifier les enfants correspondant à ces observations.

Malgré ces découvertes cliniques survenues dans les années 1940, c'est seulement avec la parution du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM)-III, en 1980, que l'autisme a pu être défini comme un trouble distinct, sous l'appellation d' « autisme infantile », suivi du « trouble autistique » dans la version révisée du DSM-III-R (American Psychiatric Association, 1980, 1987). Un désintérêt pour les relations sociales et la présence de difficultés de communication et d'atypies sur le plan comportemental, sont à ce moment les trois symptômes retrouvés dans le manuel diagnostique pour décrire l'autisme. Avec le DSM-IV, le trouble autistique fut placé sous la catégorie des Troubles envahissants du développement (TED), avec quatre autres diagnostics, soit le syndrome d'Asperger, le trouble désintégratif de l'enfance, le syndrome de Rett et le trouble envahissant du développement non spécifié (American Psychiatric Association, 1994). La parution de la dernière version du DSM a conduit à une modification majeure concernant l'autisme. En passant d'une classification catégorielle où cinq troubles figuraient sous la catégorie des TED, à une approche dimensionnelle pour concevoir cliniquement l'autisme sur un continuum, les différents TED sont maintenant regroupés sous l'appellation de Trouble du spectre de l'autisme (TSA) (American Psychiatric Association, 2013). Cette

modification a introduit une nouveauté quant au diagnostic du TSA, soit la nécessité de documenter trois spécificateurs lors de l'évaluation, en l'occurrence le niveau de langage (c.-à-d., avec ou sans retard de langage), le niveau de fonctionnement intellectuel (c.-à-d., avec ou sans déficience intellectuelle) ou de sévérité et la présence de conditions associées (p. ex., médicale, génétique, neurodéveloppementale, psychologique ou comportementale). L'ajout de ces spécificateurs vise à mieux documenter le profil de l'individu lors du diagnostic afin de déterminer à quel niveau de sévérité celui-ci se situe sur le continuum de l'autisme (American Psychiatric Association, 2013).

D'après le DSM-5, le TSA est une condition neurodéveloppementale qui se caractérise par la présentation de deux domaines de symptômes soit : 1) des difficultés en communication sociale et 2) des comportements et intérêts restreints et stéréotypés (American Psychiatric Association, 2013). Parmi les difficultés en communication sociale, il est possible d'observer divers comportements tels que des difficultés à établir une réciprocité sociale ou émotionnelle avec l'autre, des défis pour décoder le langage non-verbal et verbal ainsi que des lacunes dans le développement ou le maintien de relation avec autrui. Parmi les comportements et intérêts restreints qui peuvent se manifester, il est possible de retrouver des mouvements répétitifs (p. ex., battement des mains), des difficultés à déroger des routines, de grands intérêts pour des objets ou des sujets spécifiques et de l'hyper ou de l'hyporéactivité aux stimuli sensoriels de l'environnement (American Psychiatric Association, 2013). Le diagnostic du TSA peut se faire dès l'âge de 2 ans, car des retards dans plusieurs sphères du fonctionnement (p. ex., social, adaptatif, intellectuel) sont déjà notés à cet âge (American Psychiatric Association, 2013).

### **1.1.2 Prévalence**

Le TSA est actuellement l'une des conditions neurodéveloppementales les plus fréquemment diagnostiquées, et sa prévalence ne cesse d'augmenter. À travers le monde, les taux de TSA rapportés varient grandement ; un enfant sur 44 serait autiste aux États-Unis (Maenner et al., 2021), un enfant sur 66 au Canada (Agence de la santé publique du Canada, 2018). Une récente revue de la littérature a établi que le taux médian de prévalence à l'échelle mondiale est d'un cas sur 100 (Zeidan et al., 2022), alors qu'en 2015, ce taux était d'un cas sur 132 (Baxter et al., 2015). L'augmentation constante de la prévalence en autisme concorderait avec la dernière modification des critères diagnostiques (Yoon et al., 2020). En revanche, le ratio de garçons et de filles demeure

le même, soit de quatre garçons pour une fille (Fombonne, 2009; Maenner et al., 2021). Plusieurs autres facteurs contribuent à l'augmentation du taux de prévalence. Bien évidemment, une partie de cette variabilité peut s'expliquer par la présence de méthodologies distinctes entre les études (Zeidan et al., 2022). Cependant, la réelle augmentation de cas répertoriés mondialement pourrait être attribuée à l'évolution de la définition de l'autisme et à son implication sur l'élargissement des critères diagnostiques, à une sensibilité plus accrue en ce qui concerne l'identification et l'évaluation de cette condition dans les pratiques diagnostiques (Rødgaard et al., 2019; Zeidan et al., 2022), ainsi qu'à un meilleur accès aux services conduisant au diagnostic (Keyes et al., 2012).

De plus, avec la modification proposée par la dernière édition du DSM-5, le regroupement des différents TED semble avoir amplifié l'hétérogénéité observée dans l'autisme. À présent, des individus présentant un profil clinique de Syndrome d'Asperger reçoivent le même diagnostic que ceux correspondant aux anciens critères du Trouble Autistique (American Psychiatric Association, 2013). Cette hétérogénéité serait liée à l'augmentation du taux de prévalence, ce qui a pour conséquence de réduire les écarts de différences lorsque des individus autistes et non autistes sont comparés. Cette tendance à la réduction des distinctions entre les autistes et les non autistes a été observée dans plusieurs processus cognitifs et manifestations symptomatologiques au cours des 30 dernières années (Rødgaard et al., 2019).

### **1.1.3 Étiologie**

L'étiologie de l'autisme est complexe et pourrait s'expliquer par l'interaction de facteurs environnementaux et génétiques (Ng et al., 2017; Yoon et al., 2020). Sur le plan environnemental, plusieurs facteurs de risque prénataux ont été rapportés comme étant associés à l'autisme, tels que l'âge avancé des parents, la santé physique et mentale de la mère, la présence d'infections virales pendant la grossesse, l'exposition à des contaminants environnementaux (comme la pollution, les pesticides, les métaux lourds) ou à des médicaments pendant la grossesse, ainsi que le statut socio-économique des parents (Karimi et al., 2017; Yoon et al., 2020). L'expression génétique serait influencée par ces facteurs environnementaux prénataux, ayant ainsi des répercussions sur le développement du cerveau du fœtus (Muhle et al., 2018). De plus, un âge gestationnel trop bas (< 35 semaines) ou trop élevé (> 42 semaines) et la présence de complications lors de l'accouchement (p. ex., détresse fœtale, cordon nuchal fœtal, césarienne) sont associés à un risque accru d'autisme

(Karimi et al., 2017). En revanche, les études en génétique, plus précisément les études de cohortes de jumeaux, mettent en évidence une part plus importante des facteurs génétiques dans l'étiologie de l'autisme. En effet, les jumeaux monozygotes présentent un taux de concordance variant de 64% à 92% (Sandin et al., 2017; Tick et al., 2016; Yoon et al., 2020), alors que les jumeaux dizygotes présentent un taux de concordance de seulement 10% dans les cas d'autisme (Yoon et al., 2020). Ainsi, les causes de l'autisme seraient en grande partie expliquées par l'héritabilité. Cependant, malgré cette compréhension de l'implication de la génétique en autisme, les chercheurs du domaine n'ont toujours pas réussi à identifier de façon précise la présentation génétique de l'autisme ; en réalité, des combinaisons de gènes seraient associées à cette condition neurodéveloppementale (Myers et al., 2020). L'hypothèse qui persiste avec le temps est que l'autisme résulterait de la combinaison de plusieurs mutations génétiques et de variations de copies sur des loci chromosomiques (Yoon et al., 2020). Ces mutations et variations toucheraient du matériel génétique impliqué dans le développement cérébral dès un très jeune âge. En effet, dès l'âge de 6 mois, il a été possible de détecter des différences dans la connectivité cérébrale de bébés ayant un historique familial d'autisme. Ces mutations génétiques expliqueraient ainsi la présence de particularités structurelles et fonctionnelles au sein du cerveau autistique et seraient associées à la manifestation des symptômes autistiques (Ciarrusta et al., 2020; Muhle et al., 2018).

#### **1.1.4 Terminologie employée**

Le terme TSA réfère au diagnostic clinique de la condition neurodéveloppementale décrite précédemment. L'utilisation des termes « personnes TSA » ou « personnes atteintes d'autisme » est majoritairement retrouvée dans le milieu médical. En revanche, les termes « autisme », « spectre de l'autisme » et « condition autistique » sont davantage utilisés dans la communauté autistique et les personnes concernées préfèrent l'utilisation des termes « autistes » ou « personnes autistes » pour s'identifier (Kenny et al., 2016). Ces expressions mettent en lumière le fait que l'autisme ne doit pas être considéré comme une maladie, une pathologie ou un trouble, mais plutôt comme une condition neurodéveloppementale qui s'accompagne de difficultés ainsi que de forces et d'aptitudes dans certains domaines. Cette façon de définir l'autisme est en accord avec le mouvement de neurodiversité. Ce mouvement souligne l'importance de considérer les différentes conditions neurologiques, telles que l'autisme, comme une variation « normale », « naturelle » et même souhaitée pour la diversité humaine (Botha & Gillespie-Lynch, 2022). Ainsi, afin de

valoriser ce mouvement et de respecter le développement de cette identité autistique, les termes « autisme », « autistes », « individus ou personnes autistes » ainsi que « enfants autistes » seront privilégiés dans la présente thèse pour désigner les individus ayant reçu un diagnostic de TSA (American Psychiatric Association, 2013).

## **1.2 Raisonnement fluide et analogique**

### **1.2.1 Définition et processus sous-jacents**

Le raisonnement fluide représente la capacité d'utiliser une pensée logique pour résoudre de nouveaux problèmes en inférant des solutions appropriées aux problèmes présentés (Cattell, 1963, 1987). Cette théorie postule que l'intelligence générale englobe deux sous-types d'intelligence, soit l'intelligence cristallisée et l'intelligence fluide. L'intelligence cristallisée implique l'utilisation des apprentissages, des habiletés et des connaissances que l'individu a acquises au cours de sa vie. Pour sa part, l'intelligence fluide est l'équivalent du raisonnement fluide (Cattell, 1963).

Des nuances ont été apportées dans le domaine scientifique dans le but de définir différents types de raisonnement. Le raisonnement analogique, qui s'avère être un raisonnement fluide de type inductif, représente l'habileté à établir des correspondances entre différents stimuli. En d'autres termes, il s'agit de la capacité d'inférer ou d'extraire des relations entre deux concepts en vue de résoudre un problème (Gentner, 1983; Holyoak, 2012). Afin de rendre la lecture de la présente thèse plus légère, le terme « raisonnement » sera utilisé de manière interchangeable pour désigner le raisonnement fluide et analogique.

Quatre processus séquentiels seraient nécessaires pour être en mesure de résoudre adéquatement des problèmes de raisonnement (Holyoak, 2012). Plus spécifiquement, le raisonnement implique tout d'abord la récupération d'informations à partir de la situation initiale, également appelée la cible. Ensuite, il est nécessaire d'établir une correspondance entre la situation cible et des situations similaires stockées en mémoire. Une fois cette correspondance établie, l'inférence des composantes de la situation cible à partir de cette correspondance est possible. Enfin, le dernier processus consiste à généraliser de cette correspondance à de nouvelles situations (Holyoak, 2012). D'autres processus de pensée s'avèrent également nécessaires lors du raisonnement, tels que l'inférence



causale (qui consiste à identifier la présence de deux relations causales ou plus entre des variables), la catégorisation (le processus de regrouper des stimuli, des concepts ou tous aspects de l'environnement en se basant sur des caractéristiques communément partagées) et la résolution de problèmes (Holyoak, 2012).

La mémoire de travail, les fonctions attentionnelles et exécutives sont également des capacités cognitives essentielles au raisonnement. De nombreuses recherches ont montré l'existence d'associations positives entre ces capacités cognitives et les habiletés de raisonnement (Blair, 2006; Chuderski & Necka, 2012; Engle et al., 1999; Friedman et al., 2006; Gray et al., 2003; Holyoak, 2012; Kane & Engle, 2002; Morrison et al., 2011; Otero, 2017; Richland & Burchinal, 2013; T. Wang et al., 2020). Le raisonnement est donc possible lorsqu'un individu est en mesure de porter suffisamment attention aux stimuli du problème, de retenir, de manipuler et d'intégrer les informations ainsi que les multiples relations en mémoire de travail, tout en ignorant les distractions saillantes ou les pensées indésirables grâce à ses capacités d'inhibition (Chuderski & Necka, 2012; Dehn, 2017; T. Wang et al., 2020).

### **1.2.2 Tâches de raisonnement**

Le raisonnement fluide peut être évalué au moyen d'outils standardisés (Ferrer et al., 2009), tels que certains sous-tests des échelles d'intelligence de Wechsler (p. ex., WPPSI, WISC, WAIS) (Wechsler, 2008, 2013, 2014) ainsi que les matrices progressives de Raven (Raven et al., 1998). Les matrices progressives de Raven (MPR) constituent un outil non-verbal utilisé pour évaluer spécifiquement le raisonnement fluide à l'aide de matrices à compléter, alors que l'échelle d'intelligence de Wechsler est un instrument plus conventionnel qui mesure le quotient intellectuel (QI) en combinant les performances dans divers sous-tests à la fois verbaux et non-verbaux. Dans les échelles de Wechsler comme dans les MPR, les problèmes de raisonnement fluide sont présentés à l'aide d'images où une réponse est manquante et doit être trouvée parmi des choix (p. ex., sous-tests Matrices et Balances). Les participants ou les patients sont alors invités à choisir parmi plusieurs options celle qui complète correctement la matrice. Ces outils standardisés sont considérés comme étant non-verbal, du fait qu'ils ne nécessitent pas de réponses verbales pour réussir le problème. Ils permettent donc d'évaluer l'intelligence en réduisant l'influence du langage et de la culture (Otero, 2017).

En recherche, l'évaluation du raisonnement peut s'effectuer à l'aide d'outils standardisés, tels les échelles de Wechsler et les MPR, ou au moyen de tâches expérimentales de raisonnement (Ferrer et al., 2009; Holyoak, 2012). La nature de ces tâches peut varier d'une étude à l'autre. Certaines études utilisent des matrices semblables aux MPR (c.-à-d., une série d'images, où l'une est manquante) (Chen et al., 2017; Crone et al., 2009; Gray et al., 2003; Green et al., 2014; Morsanyi & Holyoak, 2010; Sahyoun et al., 2009) alors que d'autres utilisent des scènes visuelles (Morsanyi & Holyoak, 2010), des suites numériques (Xiao et al., 2014) ou des tâches verbales composées d'items sous forme de mots ou de symboles (Luo et al., 2003).

La composition de ces tâches peut varier selon trois aspects : la complexité relationnelle, la présence de distracteurs ou de leurres et le contenu des items. La complexité relationnelle correspond au nombre de relations ou de dimensions à prendre en compte pour parvenir à résoudre un problème (Halford et al., 1998). Les problèmes à 0-relation se caractérisent par l'absence de relations à considérer. Étant donné qu'aucune relation n'est requise pour résoudre ces problèmes, il s'agit en réalité d'une condition contrôle de type appariement visuel et non d'une condition de raisonnement analogique à proprement dit. Pour leur part, les problèmes à 1-relation nécessitent la prise en compte et l'inférence d'une seule relation, tandis que les problèmes à 2-relations ou plus exigent la manipulation conjointe de deux relations ou plus pour établir une correspondance entre les items et ainsi résoudre le problème (Christoff et al., 2001; Holyoak, 2012). Un exemple illustrant chaque niveau de complexité est présenté dans la Figure 1.1.

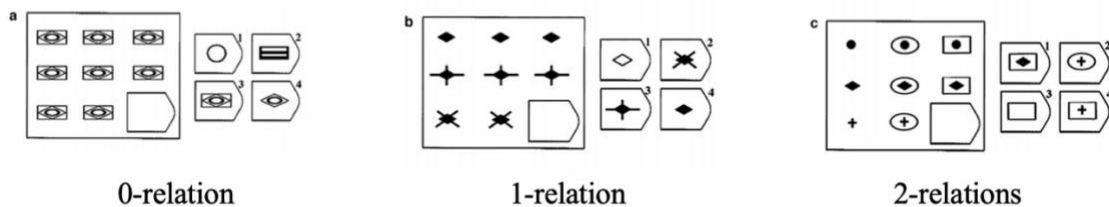


Figure 1.1 Exemples de problèmes à 0-relation, 1-relation et 2-relations provenant de l'étude de Christoff et al. (2001)

Dans certaines études, l'ajout de leurres ou de distracteurs dans les tâches de raisonnement a pour objectif de confondre le participant avec l'aspect perceptif (c.-à-d., lorsque le choix ressemble

visuellement à la cible) ou l'aspect sémantique du distracteur (c.-à-d., lorsqu'il y a un lien entre l'item et le stimulus, mais qu'il ne tient pas compte de l'ensemble des relations du problème) (Wright et al., 2008). Finalement, le contenu d'une tâche de raisonnement peut varier en fonction de la nature de la relation entre les items, qu'elle soit de type visuospatial ou sémantique (comme dans la plupart des études), ou de type langagier, numérique, etc.

### **1.2.3 Développement du raisonnement et implications**

Les premiers signes de raisonnement commencent à émerger dès le début de l'âge préscolaire (Cattell, 1987; Ferrer et al., 2009; Prince, 2017). En effet, dès l'âge de 3 ans, les enfants auraient la capacité de résoudre des problèmes simples de raisonnement comprenant des éléments familiers, en utilisant les informations acquises à partir de problèmes similaires précédemment réussis (Goswami, 1989). Par la suite, les habiletés de raisonnement se développent rapidement pendant l'âge scolaire jusqu'à atteindre un plateau vers la fin de l'adolescence (McArdle et al., 2002). Une amélioration significative serait observée entre 6 et 10 ans et les capacités continueraient de s'affiner pendant l'adolescence, bien que de manière plus lente et progressive (Wendelken et al., 2016; Whitaker et al., 2018). Vers l'âge de 11 ou 12 ans, la plupart des enfants réussissent des formes avancées de raisonnement de haut niveau, notamment de type conditionnel (c.-à-d., des raisonnements de type « si... alors... ») (Dumontheil, 2014). Ainsi, les capacités de raisonnement évoluent tout au long du développement, de la petite enfance à l'adolescence.

Plusieurs facteurs favorisent le développement du raisonnement (Richland et al., 2006). Parmi ceux-ci figure l'augmentation de la quantité de connaissances acquises au fil du temps (Goswami et al., 1998), la capacité à manipuler mentalement plusieurs relations simultanément (Halford et al., 1998; Richland et al., 2006) et l'émergence d'un changement dans la façon de raisonner (Rattermann & Gentner, 1998). Le principal changement dans leur manière de raisonner s'observe par une tendance à privilégier davantage les similitudes relationnelles et conceptuelles avec le développement et l'acquisition d'expériences et de connaissances, alors qu'au départ, ils utilisent les similitudes perceptives pour résoudre un problème de raisonnement (Rattermann & Gentner, 1998). En raison de leur association avec le raisonnement, le développement de la mémoire de travail et des fonctions exécutives contribue également au développement du raisonnement (Morrison et al., 2011; Richland & Burchinal, 2013). Plus spécifiquement, l'inhibition et la

mémoire de travail sont reconnues pour jouer un rôle crucial en permettant aux enfants de distinguer les éléments essentiels et d'ignorer les caractéristiques non-pertinentes associées au problème. Cela leur permet de se concentrer sur les relations pertinentes et d'accroître leur capacité à retenir et manipuler les informations du problème de raisonnement (Morrison et al., 2011; Richland & Burchinal, 2013). Cette forte implication des fonctions exécutives dans le raisonnement peut également s'expliquer par un développement cérébral qui se déroule en synergie. En effet, le développement des circuits neuronaux recrutés par les fonctions exécutives, impliquant principalement des régions préfrontales (Thompson & Steinbeis, 2020), tend à suivre une trajectoire développementale similaire à celle des circuits neuronaux sollicités lors du raisonnement (voir la section 1.2.4 pour plus de détails).

Les habiletés de raisonnement sont fondamentales, car elles permettent aux enfants d'acquérir d'autres capacités cognitives, de généraliser leurs connaissances (Cattell, 1987; Ferrer et al., 2009) et prédisent leurs performances académiques futures (Cormier et al., 2016; Green, Bunge, et al., 2017). Par conséquent, le fait d'être en mesure d'analyser des problèmes nouveaux, d'identifier des schémas et des relations entre les stimuli et d'appliquer une logique à un problème – autant de composantes inhérentes au raisonnement – serait associé à de meilleurs résultats en mathématiques (Green, Bunge, et al., 2017), en expression écrite (Cormier et al., 2016) et en résolution de problèmes complexes (Greiff et al., 2015).

#### **1.2.4 Substrats neuronaux du raisonnement**

Les corrélats neurofonctionnels typiquement impliqués dans le raisonnement ont été étudiés à travers de nombreuses recherches en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf). Ces études ont confirmé une forte implication des régions frontales et pariétales lors de l'exécution de ce type de problèmes. Plus spécifiquement, elles ont mis en évidence l'activation du cortex préfrontal rostrolatéral (CPFRL) (Christoff et al., 2001; Crone et al., 2009; Hampshire et al., 2011; Krawczyk et al., 2011; Luo et al., 2003; Wright et al., 2008), du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) (Christoff et al., 2001; Crone et al., 2009; Kroger et al., 2002; Wright et al., 2008), du gyrus frontal inférieur (Chen et al., 2017; Hampshire et al., 2011; Krawczyk et al., 2011; Kroger et al., 2002; Prabhakaran et al., 1997), des lobules pariétaux supérieurs (LPS) (Crone et al., 2009) et inférieurs (LPI) (Crone et al., 2009; Wright et al., 2008), du cortex cingulaire antérieur (CCA)

(Chen et al., 2017; Luo et al., 2003), du précuneus et du cuneus (Chen et al., 2017; Prabhakaran et al., 1997). D'après une récente méta-analyse, le cortex préfrontal rostrolatéral (CPFRL) serait parmi les régions les plus activées, peu importe le type de raisonnement utilisé (Hobeika et al., 2016), et serait fortement connecté aux lobules pariétaux inférieurs (Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016). Le raisonnement sollicite de façon plus large l'activation de régions distribuées – le CPFDL, les LPI et LPS, le gyrus cingulaire antérieur, les lobules temporaux et occipitaux – au sein de plusieurs réseaux neuronaux, soit les réseaux attentionnel, cognitif, sensorimoteur, visuel et par défaut (Vakhtin et al., 2014). Que ce soit lors de raisonnement visuospatial, géométrique ou sémantique, une latéralisation des activations cérébrales serait retrouvée dans l'hémisphère gauche (Hobeika et al., 2016; Krawczyk, 2012; Santarnecchi et al., 2017; Wertheim & Ragni, 2018). Ces activations latéralisées à gauche, principalement dans le réseau fronto-pariétal et fronto-temporal, pourraient être associées à un traitement de nature linguistique pendant la résolution de problèmes de raisonnement, en raison de leurs liens avec les fonctions langagières (Dumontheil, 2014; Wertheim & Ragni, 2018). Cependant, des régions situées dans l'hémisphère droit, en particulier dans le cortex frontal et pariétal, demeurent sollicitées (Wendelken et al., 2016). Celles-ci pourraient jouer un rôle plus spécifique dans le traitement et la rétention d'informations spatiales (Shin & Jeon, 2021; Wendelken, 2015).

Les différentes régions cérébrales sollicitées pendant le raisonnement correspondent au réseau étendu fronto-pariétal proposé par la **théorie de l'intégration pariéto-frontale** (*Parieto-Frontal Integration Theory*; P-FIT) (Jung & Haier, 2007). D'après cette théorie, l'intelligence est soutenue par l'implication d'un réseau regroupant le lobe frontal (Aire de Brodmann (BA) 6, 9, 10, 45-47), le lobe pariétal (BA 7, 39, 40), le lobe temporal (BA 21, 37) et le lobe occipital (BA 18, 19). La similitude entre les régions associées à l'intelligence et celles liées au raisonnement est en accord avec le modèle d'intelligence proposé par Cattell qui regroupe le raisonnement sous le concept d'intelligence générale (Cattell, 1963). En plus de leur association avec l'intelligence, ces régions du lobe frontal, en particulier le CPFRL, sont également sollicitées par diverses fonctions cognitives liées au raisonnement, telles que la mémoire de travail et l'inhibition (Hobeika et al., 2016; Krawczyk, 2012; Santarnecchi et al., 2017).

L'allocation des ressources neuronales serait modulée par les caractéristiques propres aux tâches de raisonnement. En effet, les patrons d'activité et de connectivité tendent à varier en fonction de

la complexité relationnelle et en fonction du contenu des items. Tout d'abord, l'augmentation de la **complexité relationnelle** et la nécessité d'intégrer des relations pour trouver une réponse lors du raisonnement sont associées à une activation accrue dans le cortex préfrontal, principalement dans le CPFDL (Kroger et al., 2002; Xiao et al., 2014), ainsi que le gyrus frontal inférieur, le CPFRL (Krawczyk et al., 2011; Wendelken et al., 2012), le gyrus frontal moyen, les pôles frontaux et supérieurs frontaux (Kievit et al., 2016). De plus, le cortex pariétal postérieur présente une plus grande activation lorsqu'une manipulation mentale (p. ex., rotation mentale) est nécessaire pour résoudre le problème (Christoff et al., 2001; Kroger et al., 2002). Une latéralisation de l'activation est aussi rapportée dans l'hémisphère gauche lors des items plus complexes, principalement dans le lobe préfrontal et frontal (Santarnecchi et al., 2017). Le **contenu des items** semble aussi influencer l'activation de multiples régions cérébrales (Hobeika et al., 2016; Krawczyk, 2012; Santarnecchi et al., 2017; Wendelken et al., 2012). Les régions temporales et frontales semblent être davantage activées par les items sémantiques, tandis que les régions occipitales et pariétales semblent davantage activées lors des items visuospatiaux (Krawczyk, 2012). Plus précisément, les items de raisonnement sémantique sollicitent davantage le gyrus frontal inférieur gauche et les régions antérieures et médianes du gyrus frontal supérieur gauche, alors que les items de raisonnement visuospatial recrutent davantage les régions postérolatérales du cortex préfrontal bilatéral, le gyrus frontal moyen antérieur, le cortex pariétal postérieur gauche (les lobules inférieurs et supérieurs), le sillon intrapariétal et le gyrus fusiforme droit (Hobeika et al., 2016). Une méta-analyse a également confirmé des résultats similaires en montrant un patron d'activation distinct lors d'items verbaux par rapport aux items visuospatiaux ; le lobe frontal inférieur gauche s'avère être plus activé lors du raisonnement verbal, alors que le cortex visuel gauche et les champs oculaires frontaux bilatéraux sont plus sollicités lors du raisonnement visuospatial (Santarnecchi et al., 2017).

Finalement, des variations d'activation et de connectivité cérébrale sont observées en fonction de l'**âge** des individus. Des patrons distincts d'activation et de connectivité fonctionnelle sont observés chez les enfants et adolescents en comparaison à ceux retrouvés chez les adultes au développement typique. Concrètement, les enfants ont tendance à recruter rapidement des régions importantes pour le raisonnement, comme le CPFRL, mais l'activation de ces régions ne semble pas varier en fonction de la complexité ou du contenu des problèmes, contrairement aux adultes

(Crone et al., 2009; Wendelken et al., 2011; Whitaker et al., 2018; Wright et al., 2008). Ainsi, il semblerait que la sollicitation des régions préfrontales tend à se spécialiser davantage au cours du développement. Également, les régions supérieures du cortex pariétal sont davantage mobilisées avec l'âge, et ce recrutement s'accompagne d'une augmentation de l'activité dans les régions du cortex occipital et du cortex préfrontal droit (Eslinger et al., 2009). En ce qui concerne la connectivité, une augmentation de la connectivité fronto-pariétale (CPFRL et LPI) est observée avec le développement, caractérisée par une connectivité plus faible chez les enfants par rapport aux adultes (Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016). Une étude a également documenté les différences de connectivité fonctionnelle lors du raisonnement chez des enfants, des adolescents et des adultes. Les chercheurs ont identifié un réseau de connexions similaires pour chaque groupe d'âge, comprenant le CPFRL, le CPFDL, le cortex insulaire antérieur, le gyrus frontal supérieur médian et le lobe pariétal inférieur (Bazargani et al., 2014). Ils ont également comparé les différences de connectivité à courte et à longue distance selon l'âge et ont constaté que la connectivité de longue distance (fronto-pariétal) était significativement plus forte chez les adultes par rapport aux enfants et que la connectivité de courte distance (fronto-insulaire) était significativement plus forte chez les enfants et les adolescents en comparaison aux adultes (Bazargani et al., 2014). Avec l'âge, l'utilisation des régions préfrontales et pariétales semble donc se spécialiser davantage, se traduisant par une réduction du recrutement de régions supplémentaires compensatoires (p. ex., fronto-insulaire) et une augmentation du recrutement des régions associées à la résolution de problèmes complexes de raisonnement (p. ex., fronto-pariétale) chez l'adulte (Dumontheil, 2014; Hobeika et al., 2016; Taylor et al., 2022; Wright et al., 2008).

## **1.3 Cognition autistique**

### **1.3.1 Perception en autisme**

Dès les premières descriptions de l'autisme (Asperger, 1944; Kanner, 1943), la présence d'altérations sensorielles et perceptives a été rapportée. Plusieurs comportements atypiques touchant les sens – tant pour l'audition, le toucher, la vision, l'odorat et le goût – sont observés chez les autistes de tous les âges (Degenne-Richard et al., 2014; Rogers & Ozonoff, 2005; Simmons et al., 2009). Un critère diagnostique décrivant ces particularités sensorielles a justement été inclus dans la dernière version du DSM pour rendre compte de ces manifestations comportementales.

Dans le domaine des comportements et intérêts restreints et répétitifs, un des critères diagnostiques décrit la présence possible d'« hyper ou hyporéactivité aux stimulations sensorielles ou intérêt inhabituel pour les aspects sensoriels de l'environnement (p. ex. indifférence apparente à la douleur ou à la température, réactions négatives à des sons ou à des textures spécifiques, actions de flairer ou de toucher excessivement les objets, fascination visuelle pour les lumières ou les mouvements) (American Psychiatric Association, 2013). »

Ce traitement atypique de l'information et les particularités visuelles qui lui sont associées sont largement documentés en recherche. Les atypies du traitement visuel pourraient conférer des habiletés supérieures aux autistes lors de tâches visuelles simples et complexes, ce qui expliquerait leurs bonnes performances en discrimination de contrastes (Bertone et al., 2005; Kéïta et al., 2014), en recherche et détection de cibles ou de figures cachées (Courchesne et al., 2019; Courchesne et al., 2015; Kaldy et al., 2011; Manjaly et al., 2007; O'Riordan, 2004), en rotation mentale et en construction visuospatiale (Caron et al., 2006; Soulieres et al., 2011). Ces habiletés perceptives en modalité visuelle seraient présentes dès la petite enfance (Cheung et al., 2018; Girard et al., 2022) et constitueraient une composante fondamentale du potentiel intellectuel des autistes (Courchesne et al., 2015; Girard et al., 2023; Meilleur et al., 2014). En effet, une récente étude a montré que le potentiel intellectuel des enfants autistes à l'âge scolaire est mieux prédit par leurs capacités perceptives à l'âge préscolaire (c.-à-d., les comportements visuels d'exploration et les performances aux tests perceptifs) que par leurs capacités cognitives à cet âge (Girard et al., 2023). En somme, les habiletés perceptives semblent être de meilleurs prédicteurs du potentiel intellectuel des autistes. De plus, les atypies observées chez les autistes dans le traitement de l'information visuelle pourraient également avoir des répercussions sur leur manière d'effectuer des tâches cognitives plus complexes, telles que le raisonnement, ce qui sera abordé dans les prochaines sections.

### **1.3.2 Profil intellectuel**

Il est désormais reconnu que le **profil intellectuel autistique** se caractérise par des pics (forces) et des creux (faiblesses) d'habiletés plus marqués que chez les individus au développement typique (Audras-Torrent et al., 2020; Charman et al., 2011; Courchesne et al., 2019; Dawson et al., 2007; Nader et al., 2016; Nader et al., 2015; Oliveras-Rentas et al., 2012; Soulières et al., 2011).



Globalement, les études qui ont documenté les profils cognitifs des autistes en utilisant les échelles d'intelligence de Wechsler rapportent la présence de pics d'habiletés aux tâches non-verbales, principalement dans les sous-tests « Blocs » et « Matrices » (Caron et al., 2006; Dawson et al., 2007; Nader et al., 2016; Nader et al., 2015; Oliveras-Rentas et al., 2012). Ce constat est également observé lorsqu'une échelle développementale (c.-à-d., *Mullen Scales of Early Learning*) est utilisée pour évaluer les capacités cognitives en émergence, révélant des performances supérieures dans l'échelle visuelle en comparaison aux échelles verbales et motrices (Girard et al., 2022). Ces performances supérieures dans les tâches visuelles et non-verbales concordent avec les habiletés perceptives supérieures observées en autisme. Toutefois, les résultats aux tests conventionnels semblent varier en fonction de la présence ou de l'absence d'un retard de langage chez les autistes. Les individus correspondant à l'ancien diagnostic de Syndrome d'Asperger – c'est-à-dire ceux qui n'ont pas connu de retard de développement du langage – présentent des pics de performance dans les échelles d'intelligence verbale (c.-à-d., le quotient intellectuel verbal ou l'indice de compréhension verbale), que ce soit chez les enfants (Nader et al., 2015; Soulières et al., 2011) ou les adultes (Soulières et al., 2011). Les individus s'apparentant au profil d'Asperger montrent également des performances plus faibles à l'échelle de vitesse de traitement (Oliveras-Rentas et al., 2012) et de mémoire de travail (Audras-Torrent et al., 2020). De leur côté, les individus correspondant à l'ancien diagnostic de Trouble Autistique – c'est-à-dire ceux ayant connu un retard de développement du langage au cours du développement – présentent des pics de performances aux échelles d'intelligence non-verbale (c.-à-d., le quotient intellectuel de performance ou l'indice de raisonnement perceptif) (Nader et al., 2016; Nader et al., 2015).

Pour faire la lumière sur cette **hétérogénéité** au sein du spectre autistique, une récente étude a utilisé des analyses de clusters pour définir de manière plus précise les différents profils intellectuels présents en autisme (Audras-Torrent et al., 2020). Selon leurs résultats, il existerait six profils intellectuels distincts chez les enfants autistes, basés sur les compétences verbales et de raisonnement (voir la Figure 1.2 pour une représentation visuelle de ces profils). Parmi ces profils, l'un se caractérisait par des performances homogènes à travers les différentes épreuves, alors que les cinq autres profils affichaient une hétérogénéité entre les performances. Dans ces cinq profils restants, deux d'entre eux présentaient des performances globales inférieures à la moyenne, accompagnées de performances dans la moyenne à l'échelle de raisonnement (regroupant l'indice

visuospatial et l'indice de raisonnement fluide) pour l'un et à l'échelle verbale pour l'autre. Les trois autres profils montraient des performances globales dans la moyenne, mais se différenciaient sur la base de performances supérieures à l'échelle de raisonnement (regroupant l'indice visuospatial et l'indice de raisonnement fluide), à l'échelle verbale ou aux deux échelles (Audras-Torrent et al., 2020).

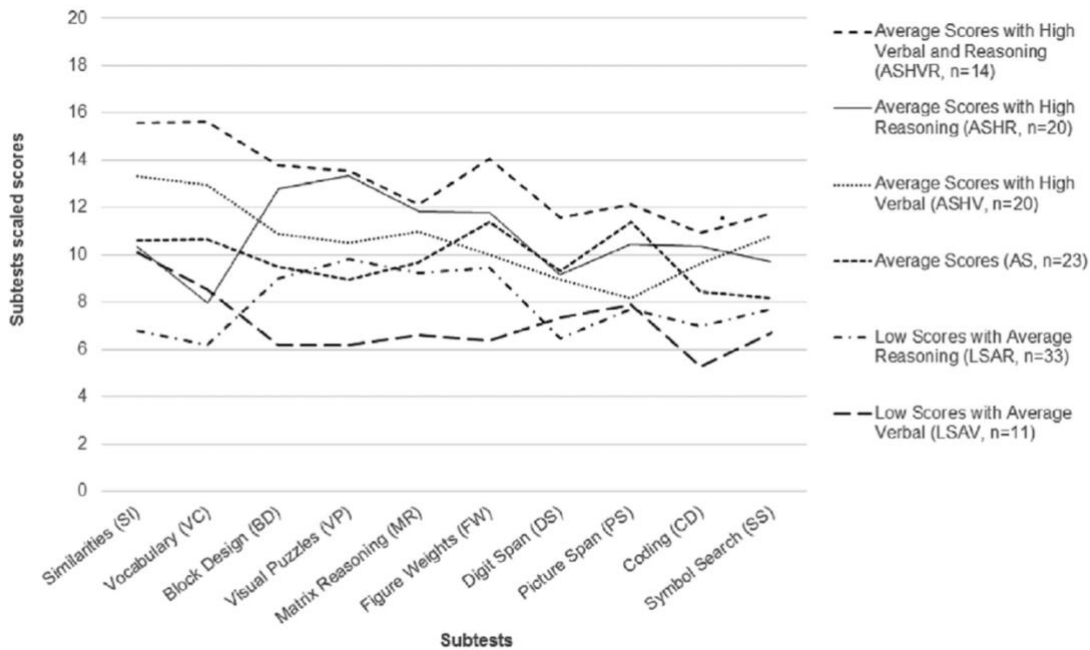


Figure 1.2 Représentation des profils intellectuels d'après l'étude de Audras-Torrent et al. (2020)

La grande variabilité retrouvée entre les indices des tests conventionnellement utilisés en clinique lors des évaluations diagnostiques remet en question la **fiabilité de ces outils** pour estimer adéquatement le potentiel intellectuel des autistes. Des études se sont penchées sur le sujet en documentant les performances d'enfants et d'adultes autistes à des épreuves conventionnelles (p. ex., échelles de Wechsler) et à des outils moins utilisés lors d'évaluations cliniques du potentiel intellectuel (p. ex., tâches perceptives, Matrices progressives de Raven) (Courchesne et al., 2019; Courchesne et al., 2015; Dawson et al., 2007; Nader et al., 2016; Nader et al., 2015; Soulières et al., 2011). Le principal constat ressorti de ces études est qu'une variation importante de performance est aussi trouvée entre les outils conventionnels et non-conventionnels. Il est maintenant bien reconnu que les personnes autistes obtiennent de meilleures performances aux MPR qu'aux échelles d'intelligence de Wechsler et que cet écart de résultats est beaucoup plus

grand que chez les individus typiques (Courchesne et al., 2019; Dawson et al., 2007; Nader et al., 2016; Soulières et al., 2011). Les performances supérieures des autistes aux MPR sont observées tant chez les enfants d'âge scolaire et les adultes avec retard de langage (Dawson et al., 2007; Nader et al., 2016) que chez les adultes sans retard de langage (Soulières et al., 2011). Il a même été observé que des enfants autistes d'âge scolaire considérés comme minimalement verbaux et ne réussissant pas à compléter les échelles d'intelligence parvenaient à compléter plusieurs tests non-conventionnels (Courchesne et al., 2015). Les enfants autistes d'âge préscolaire montrent aussi des performances significativement supérieures aux outils non-conventionnels (c.-à-d., MPR, tâche perceptive de recherche visuelle) en comparaison aux outils conventionnels (c.-à-d., échelle de Wechsler et échelle développementale) dès l'âge préscolaire (Courchesne et al., 2019). Bref, le profil cognitif des autistes semble se caractériser par de forces perceptives, illustrées par de meilleures performances dans des tâches perceptives ne nécessitant pas de réponse verbale. Cela est vrai même lorsque ces tâches évaluent des processus cognitifs de haut niveau tels que le raisonnement. Ces performances seraient soutenues par les habiletés perceptives supérieures propres aux personnes autistes. Ainsi, les recherches menées sur le sujet confirment le rôle central de la perception dans la cognition autistique et soulignent l'importance d'utiliser des tests non-conventionnels, tels que ceux mesurant le raisonnement, afin d'obtenir une meilleure estimation du potentiel intellectuel des personnes autistes (Courchesne et al., 2019; Courchesne et al., 2015; Girard et al., 2023).

### **1.3.3 Habiletés de raisonnement en autisme**

En raison de l'importance du raisonnement dans le développement des capacités cognitives, de son étroite association avec l'intelligence, et de la possibilité de l'évaluer indépendamment des capacités langagières des individus, de nombreuses études ont été réalisées pour approfondir la compréhension de cette habileté chez les personnes autistes. Les recherches ont documenté les habiletés de raisonnement en utilisant divers outils, notamment la version standard (Dawson et al., 2007; Hayashi et al., 2008; Soulières et al., 2011; Soulières et al., 2009) et avancée des MPR (Morsanyi & Holyoak, 2010) ainsi que des tâches expérimentales d'analogies (Morsanyi et al., 2019). Ces études ont révélé que les enfants et adultes autistes obtiennent de bonnes performances aux MPR, que ce soit pour la version standard ou avancée (Dawson et al., 2007; Morsanyi & Holyoak, 2010; Soulières et al., 2011; Soulières et al., 2009) et qu'ils ont même tendance à être

plus rapides que les adultes typiques pour y répondre (Soulières et al., 2009). Des résultats intéressants ont été observés en ce qui concerne les performances des personnes autistes lorsque les groupes sont appariés sur la base du quotient intellectuel. Il a été constaté que les performances des individus autistes surpassent celles des individus typiques lorsque les deux groupes ont un quotient intellectuel équivalent (Hayashi et al., 2008). De manière étonnante, lorsque les individus autistes présentent un quotient intellectuel inférieur à celui des individus typiques, ils parviennent à atteindre des niveaux de performance similaires au groupe contrôle (Dawson et al., 2007). De plus, une étude s'est spécifiquement concentrée à documenter le raisonnement chez des enfants présentant le profil Asperger (absence de retard de langage). Les conclusions de cette étude ont révélé que les enfants Asperger présentaient significativement plus de bonnes réponses aux MPR que les enfants typiques (Hayashi et al., 2008). Bref, ces résultats convergent et confirment que les individus autistes obtiennent des performances équivalentes, voire supérieures, à celles des individus typiques lors d'épreuves de raisonnement.

Des études ont également évalué les capacités de raisonnement chez les individus autistes à travers des tâches expérimentales d'analogies (Morsanyi et al., 2019). Dans l'ensemble, il semble que les personnes autistes obtiennent des performances similaires à celles des personnes non-autistes dans ces tâches, et ce, peu importe le type d'analogies présentées, qu'elles soient sous forme imagée (Green et al., 2014; Morsanyi & Holyoak, 2010; Sahyoun et al., 2010; Sahyoun et al., 2009), de scènes visuelles (Morsanyi & Holyoak, 2010) ou d'interactions sociales (Green, Kenworthy, et al., 2017). Concernant le **contenu des items**, les individus autistes seraient aussi performants pour résoudre les items sémantiques que pour résoudre les items visuospatiaux, montrant que le contenu des items semble peu influencer le nombre d'erreurs commises chez les autistes (Morsanyi & Holyoak, 2010). En revanche, les adolescents et adultes autistes seraient plus rapides pour résoudre les problèmes dans la condition visuospatiale ou la condition visuospatiale-sémantique comparativement à la condition sémantique, alors que les adolescents et adultes typiques présenteraient des temps de réponse plus courts dans la condition visuospatiale-sémantique par rapport aux conditions visuospatiale et sémantique (Sahyoun et al., 2009). Ces différences de performances n'ont pu être reproduites dans un échantillon d'enfants autistes et typiques (Sahyoun et al., 2010). Quant à l'effet de la **complexité des items**, il a été constaté que les performances des individus autistes et typiques diminueraient lorsque les items deviennent plus complexes (c.-à-d.,

lorsque deux relations doivent être prises en compte pour parvenir à résoudre le problème) (Green et al., 2014; Morsanyi & Holyoak, 2010). En ce qui concerne l'**effet de l'âge**, les premières études ont montré que les performances des enfants autistes et typiques aux tâches expérimentales d'analogies seraient affectées de manière similaire à partir d'un certain âge. En effet, les deux groupes d'enfants commettraient davantage d'erreurs liées à la complexité relationnelle, à la présence de distracteurs (Morsanyi & Holyoak, 2010) ou à la présence d'items sémantiques (Green, Kenworthy, et al., 2017). Toutefois, d'après l'étude de Green et ses collègues (2014), les plus jeunes enfants autistes, ceux âgés de 8 à 10 ans, obtiendraient de moins bonnes performances lors du raisonnement sémantique par rapport aux enfants typiques. Il semble donc que ce n'est qu'à partir de l'âge de 10 ans que les enfants autistes parviendraient à atteindre le même niveau de performance pour ce type de problèmes de raisonnement que les enfants au développement typique (Green et al., 2014).

Une récente étude publiée par notre équipe a documenté l'influence de ces trois variables – le contenu (sémantique versus visuospatial), la complexité relationnelle et l'âge – sur la performance d'enfants autistes et typiques âgés de 6 à 13 ans à une tâche de raisonnement analogique (Danis et al., 2022). Les enfants typiques obtenaient plus de bonnes réponses, tandis que les enfants autistes avaient tendance à résoudre plus rapidement les problèmes de raisonnement, principalement dans le cas de problèmes visuospatiaux complexes. Il a été aussi observé que les deux groupes réussissaient mieux les problèmes sémantiques et les problèmes plus simples en comparaison aux problèmes visuospatiaux et aux problèmes de complexité relationnelle plus élevée. Les performances supérieures du groupe autiste retrouvées pour les problèmes sémantiques (relativement aux problèmes visuospatiaux) pourraient s'expliquer par le fait que ces problèmes soient présentés sous forme imagée, répondant à la tendance que ces enfants ont de privilégier le traitement visuel de l'information, comme rapporté précédemment, même lors de problèmes de haut niveau. Finalement, un effet développemental similaire entre les enfants autistes et typiques a été constaté ; les deux groupes obtenaient de meilleures performances dans les problèmes plus complexes avec l'âge (Danis et al., 2022). Dans l'ensemble, les enfants autistes démontrent de bonnes capacités de raisonnement. Le fait que les enfants autistes soient plus rapides que les enfants typiques pour résoudre les problèmes visuospatiaux complexes renforce cette constatation, car il

n'est pas possible de se fier uniquement sur une discrimination perceptive pour réussir ce type de problèmes, qui sollicitent des capacités cognitives de haut niveau (Danis et al., 2022).

### **1.3.4 Modèles cognitifs de l'autisme**

Des modèles théoriques ont été élaborés dans le but d'expliquer les pics et creux d'habiletés retrouvés dans le profil cognitif des individus autistes, ainsi que le rôle de la perception en se concentrant sur l'implication du traitement visuel de l'information. Le premier modèle, celui de la **Faible Cohérence Centrale** (*Weak central coherence*) (Frith & Happé, 1994), propose que le traitement de l'information chez les individus autistes soit principalement orienté vers le traitement local, sur les détails des stimuli, au détriment d'un traitement global de l'information. Le traitement local consiste à décomposer l'information perceptive pour traiter chaque composante du stimulus séparément, alors que le traitement global permet d'analyser le stimulus dans son ensemble, sans le décomposer. D'après cette théorie, un biais vers le traitement local, associé à une réduction du traitement global de l'information chez les personnes autistes, pourrait expliquer leurs bonnes habiletés perceptives. En revanche, des études ont apporté des nuances à cette théorie en montrant que les personnes autistes sont en mesure de traiter l'information de manière globale si ce type de traitement de l'information est nécessaire pour réussir un problème (Caron et al., 2006). Par conséquent, les chercheurs ont ajusté le modèle initial en suggérant que le traitement global n'est pas déficitaire chez les autistes, mais qu'il aurait tendance à se mettre en place plus lentement, conduisant ainsi à une préférence pour le traitement local (Happé & Frith, 2006). Cette remise en question a conduit au développement d'un deuxième modèle théorique, connu sous le nom **Surfonctionnement Perceptif** (*Enhanced perceptual functioning*).

Ainsi, le modèle du **Surfonctionnement Perceptif** aborde les forces visuospatiales et le rôle de la perception en autisme d'une façon légèrement différente. Selon cette théorie, les forces visuospatiales des individus autistes peuvent s'expliquer par une supériorité du traitement local de l'information (c.-à-d., une utilisation accrue de ce traitement perceptif) et une diminution de l'utilisation du traitement global de l'information (Mottron et al., 2006). Plus précisément, c'est la présence d'un surfonctionnement des systèmes perceptifs (c.-à-d., visuel et auditif) qui expliquerait cette préférence pour le traitement local de l'information. Le modèle suggère que les individus autistes seraient en mesure d'utiliser le traitement global, mais que son utilisation est facultative,

car ils ne sont pas désavantagés par l'unique utilisation du traitement local comparativement aux individus typiques. Cette manière de traiter l'information perceptivo-motrice peut donc expliquer en partie les performances des individus autistes aux tests d'intelligence (voir la section 1.3.2 pour plus de détails). Ce surfonctionnement perceptivo-moteur se manifesterait, non seulement sur le plan comportemental, via les performances supérieures chez les autistes, mais également au niveau neuronal, par une indépendance des réseaux neuronaux et un recrutement accru des régions perceptivo-motrices dans le cerveau autiste (Mottron et al., 2006). Les études en neuroimagerie semblent appuyer les hypothèses de ce modèle théorique, lesquelles seront discutées plus en profondeur dans la prochaine section.

## **1.4 Fonctionnement cérébral en autisme**

### **1.4.1 Atypies fonctionnelles caractérisant l'autisme**

#### *1.4.1.1 Activité fonctionnelle*

Lors de l'exécution de diverses tâches cognitives variant en complexité, les individus autistes mobiliseraient leurs ressources neuronales de manière atypique. En comparaison aux individus typiques, les personnes autistes sollicitent davantage les régions cérébrales postérieures, dédiées au traitement perceptivo-moteur et visuel, tout en recrutant moins les régions cérébrales antérieures, importantes pour les fonctions exécutives (Barbeau et al., 2015; Damarla et al., 2010; Fan et al., 2021; Keehn et al., 2008; Koshino et al., 2005; Lee et al., 2007; Manjaly et al., 2007; McGrath et al., 2012; Sahyoun et al., 2010; Simard et al., 2015; Soulières et al., 2009; Thérien et al., 2022, 2023). Ce constat qui émerge des études en neuroimagerie a été confirmé par la méta-analyse menée par Samson et ses collègues (2012). D'après leurs résultats portant sur 26 études, les personnes autistes présentent une plus forte activation des régions visuelles et perceptivo-motrices (c.-à-d., régions se trouvant dans le cortex occipital et pariétal) et une plus faible activation des régions frontales et préfrontales en comparaison aux personnes typiques, et ce, que ce soit lors de tâches impliquant des visages, des objets ou des mots (Samson et al., 2012). Une plus récente méta-analyse, regroupant 52 études, a aussi confirmé la sous-utilisation des régions frontales et préfrontales chez les autistes lors de tâches perceptivo-motrices en comparaison aux individus typiques (Jassim et al., 2021). Bref, pour un niveau de performance semblable à celui des individus au développement typique, les personnes autistes semblent s'appuyer davantage sur l'activation de

régions perceptives. Comme mentionné précédemment, les résultats de ces études appuient les postulats du modèle de Surfonctionnement perceptif (Mottron et al., 2006), en montrant une préférence marquée pour l'utilisation des régions perceptives et visuelles chez les autistes lorsqu'ils doivent exécuter diverses tâches cognitives.

#### *1.4.1.2 Connectivité fonctionnelle*

Ces particularités trouvées en autisme en matière d'activité fonctionnelle s'accompagnent également de  **patrons de connectivité fonctionnelle atypiques** . L'exécution de tâches cognitives simples et complexes repose sur la coordination et la synchronisation de plusieurs régions du cerveau (Colom et al., 2010). Grâce aux outils de neuroimagerie actuels, il est possible de mesurer la coactivation entre diverses régions en se basant sur des corrélations temporelles (c.-à-d., activation de régions cérébrales dans le temps), qui renseigne sur la manière dont ces régions cérébrales interagissent. Cette mesure est appelée la connectivité cérébrale fonctionnelle (Friston, 2011; Friston et al., 1997; Maximo et al., 2014). La connectivité fonctionnelle peut être mesurée pendant l'exécution d'une tâche ou pendant une séquence au repos (*resting state*) sans tâche particulière à accomplir. Alors que la première permet de déterminer quelles régions sont sollicitées de façon synchrone par les processus cognitifs de la tâche, la seconde permet de mesurer quelles régions cérébrales s'activent et interagissent à la base, de manière intrinsèque, en l'absence de demande cognitive (Huettel et al., 2009). D'un point de vue technique, les résultats en connectivité fonctionnelle peuvent être rapportés de différentes manières. Tout d'abord, la présence de *sur-connectivité* ou de *sous-connectivité* réfère respectivement à des corrélations plus fortes/accrues ou plus faibles/réduites entre les régions cérébrales lorsque deux groupes ou deux conditions sont comparés. Les patrons de connectivité peuvent également être analysés à l'intérieur d'un groupe ou d'une condition, ce qui peut donner lieu à des résultats de *connectivité positive* – l'activité de deux régions va dans le même sens, les deux augmentent ou diminuent, équivalant à une corrélation positive – ou de *connectivité négative* – l'activité de deux régions n'est pas synchronisée, quand l'une est davantage active, l'autre est moins active, correspondant à une corrélation négative (Picci et al., 2016). Finalement, il est aussi possible de mesurer la connectivité sur la base de la distance. Une connectivité de courte distance (*short-range* ou *local connections*) fait référence à l'interaction entre des régions adjacentes, tandis que la connectivité de longue distance (*long-range* ou *distant connections*) représente l'interaction entre des régions éloignées du cerveau (Maximo et al., 2014;



Ouyang et al., 2017). Ces deux types d'interaction neuronale permettent de former des réseaux étendus et complexes de régions qui interagissent entre elles (Bullmore & Sporns, 2009; Sepulcre et al., 2010).

Les études ayant documenté les patrons de connectivité fonctionnelle en autisme ont mis en évidence la présence de **connectivité réduite à longue distance**, principalement entre les régions frontales et postérieures (fronto-pariétales, fronto-temporales et fronto-occipitales), chez les autistes par rapport aux individus typiques. Cette différence a été observée lors d'une variété de tâches cognitives évaluant divers processus cognitifs, allant de la mémoire de travail à la compréhension langagière en passant par le traitement visuel dans des épreuves de complexité variable (Damarla et al., 2010; Just et al., 2007; Just et al., 2004; Kana et al., 2006; Kana et al., 2007; Koshino et al., 2005; Koshino et al., 2008; Larson et al., 2023; Lynch et al., 2013; May & Kana, 2020; McGrath et al., 2012; Sato et al., 2023; Solomon et al., 2009; Thérien et al., 2023; Urbain et al., 2016; Yamada et al., 2012). Ce patron de sous-connectivité à longue distance, entre les régions fronto-postérieures plus particulièrement, est également rapporté dans des études portant sur la connectivité au repos (Assaf et al., 2010; Bos et al., 2014; Cherkassky et al., 2006; Monk et al., 2009; Washington et al., 2014). En revanche, certains chercheurs ont obtenu des résultats opposés, mettant en évidence une **sur-connectivité à longue distance** – entre le lobe frontal et les lobes pariétal, occipital et temporal – lors de l'exécution de tâches cognitives (Keehn et al., 2013; Noonan et al., 2009; Shen et al., 2012; Simard et al., 2015; Thérien et al., 2022). Quelques études ont aussi observé cette sur-connectivité entre les régions fronto-postérieures à l'état de repos (Di Martino et al., 2011; Léveillé et al., 2010; Nomi & Uddin, 2015; Supekar et al., 2013; Wang et al., 2020; Washington et al., 2014). Finalement, la présence de **connectivité élevée à courte distance**, principalement entre les aires perceptives visuelles, a également été relevée dans certaines études en présence de tâches (Barbeau et al., 2015; Keehn et al., 2013; McGrath et al., 2012; Simard et al., 2015) et au repos (Di Martino et al., 2011; Keown et al., 2013; Monk et al., 2009; Nomi & Uddin, 2015; Supekar et al., 2013; Wang et al., 2020; Washington et al., 2014). Ainsi, des conclusions très variables sont notées entre les études. Des pistes d'explications seront fournies dans les prochaines sections.

### 1.4.2 Modèles de connectivité en autisme

Avant la publication de cette multitude d'études en neuroimagerie, un modèle théorique avait été développé pour tenter d'expliquer les premières particularités cérébrales observées en autisme. Ce modèle, nommé le **modèle de sous-connectivité** (*under-connectivity model*) (Just et al., 2004), postulait que les individus autistes présentaient une sous-connectivité entre les régions éloignées du cerveau, principalement entre les régions frontales et postérieures. Selon Just et ses collègues, l'autisme s'expliquait alors par un déficit d'intégration de l'information, résultant d'un fonctionnement sous-optimal des circuits cérébraux intégratifs. Les symptômes comportementaux, sociaux, langagiers et cognitifs de l'autisme seraient causés par ce déficit d'intégration neuronale d'après cette théorie (Schipul et al., 2011). De plus, le modèle affirme que toute tâche nécessitant la coordination ou l'intégration de régions cérébrales – par exemple, lors de nouvelles tâches ou de tâches sollicitant les fonctions exécutives, et donc les régions frontales et préfrontales ainsi qu'un réseau étendu intégré – serait perturbée chez les individus autistes (Just et al., 2004). Cette sous-coordination interrégionale pourrait s'expliquer par la présence de dysfonctionnement dans des régions cérébrales importantes, par des anomalies structurelles ou par l'utilisation de réseaux distincts chez les autistes (Maximo et al., 2014). En raison de la présence de sur-connectivité rapportée entre les régions locales au niveau postérieur du cerveau, une nuance a été apportée au modèle par Belmonte et ses collègues (2004). Ainsi, le fonctionnement cérébral des autistes serait caractérisé par une sous-connectivité entre des régions éloignées – une connectivité fronto-postérieure – et par une surconnectivité entre des régions locales, principalement au niveau des régions occipitales, temporales et pariétales (Belmonte et al., 2004). Cette surconnectivité en autisme serait vue comme un mécanisme compensatoire, marqué par une surspécialisation de réseaux spécifiques et isolés du reste du cerveau. Le cerveau autistique aurait donc tendance à surutiliser des régions faciles d'accès ou rapprochées, et sous-utiliserait les régions éloignées normalement recrutées par les individus typiques (Maximo et al., 2014). Ce modèle de connectivité, basé sur des mesures de distance, a donc permis de définir l'autisme comme un trouble de connectivité, en précisant la localisation de défauts de fonctionnement cérébral. À l'époque, la conceptualisation de cette hypothèse s'est basée sur un nombre restreint d'études. Depuis lors, de nombreuses recherches ont été publiées, nuanciant davantage les propos avancés par le modèle.

D'après les revues de la littérature et les méta-analyses sur le sujet, la présence de sous-connectivité à longue distance est l'un des résultats les plus reproduits à travers les études, que ce soit pendant l'exécution de tâches ou au repos (Dichter, 2012; Maximo et al., 2014; Minshew & Keller, 2010; O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Schipul et al., 2011; Uddin et al., 2013; Vasa et al., 2016; Vissers et al., 2012). En revanche, au fil des années, des méta-analyses plus récentes ont également notés la présence de surconnectivité à longue distance chez les autistes (Dichter, 2012; Maximo et al., 2014; O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013; Vasa et al., 2016; Vissers et al., 2012), révélant un portrait bien plus complexe que ce qui était prédit par le modèle de sous-connectivité. De plus, la présence de surconnectivité à courte distance a été relativement peu reproduite avec le temps (O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016), ce qui est inconsistant avec l'ajout de Belmonte et ses collègues (2004) au modèle. Face à ces résultats divergents entre les études, certains auteurs ont avancé la possibilité de définir l'autisme comme un trouble distribué (*distributed disorder*) qui altère de manière globale plusieurs réseaux neuronaux (Minshew & Keller, 2010; Müller, 2007) ou comme un trouble de connectivité perturbée (*disrupted connectivity*) (Maximo et al., 2014). Cette approche intégrative pour décrire le fonctionnement cérébral des autistes vise à englober les multiples conclusions du domaine et à fournir une perspective plus complète des divers mécanismes cérébraux qui caractérisent les personnes autistes (Mash et al., 2018). Selon les conclusions des méta-analyses et revues de la littérature, la tentative d'établir un modèle ou une représentation exhaustive du fonctionnement cérébral des autistes semble quasiment impossible en raison de l'implication de multiples facteurs confondants. D'après ces études, il est essentiel de prioriser l'exploration de l'effet que différentes variables peuvent avoir sur les résultats de connectivité, dans le but d'améliorer la compréhension du fonctionnement cérébral en autisme, et ce, dans différents contextes.

#### *1.4.2.1 Critiques du modèle de sous-connectivité en autisme*

Comme soulevé par les revues de la littérature et méta-analyses, de multiples variables semblent influencer les résultats de connectivité fonctionnelle en autisme. Cela inclut la définition utilisée pour conceptualiser la connectivité (Vasa et al., 2016; Vissers et al., 2012), les techniques d'imagerie employées – IRMf versus électroencéphalogramme (EEG) versus magnétoencéphalographie (MEG) – (Mash et al., 2018; Müller et al., 2011; Picci et al., 2016; Vasa et al., 2016; Vissers et al., 2012), l'état cognitif de la personne pendant l'acquisition – basé sur une

tâche ou au repos – (Müller et al., 2011; Picci et al., 2016), les méthodes d’analyse et les paramètres choisis (Müller et al., 2011; Vasa et al., 2016), la sélection des régions d’intérêt (Müller et al., 2011), la variabilité inter-individuelle ou l’hétérogénéité au sein du spectre autistique (Lenroot & Yeung, 2013; O’Reilly et al., 2017; Uddin et al., 2013; Vasa et al., 2016), le type de tâche exécuté (Picci et al., 2016) et l’âge des participants (O’Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013). Considérant leur implication et pertinence pour les objectifs de la présente thèse, l’effet du type de tâche utilisé et de l’âge des participants seront développés dans les prochains paragraphes.

Tout d’abord, il a été noté que la **nature de la tâche** utilisée semble conduire à des résultats divergents, comme l’indiquent de récentes revues de la littérature (Chung & Son, 2020; Picci et al., 2016; Vissers et al., 2012). Les études en neuroimagerie ont exploré plusieurs processus cognitifs, pour la plupart, considérés comme des déficits en autisme. Les principales tâches administrées en IRMf peuvent être regroupées sous les quatre domaines suivants : le langage, la cognition sociale (p. ex., théorie de l’esprit et traitement de l’information sociale), les fonctions exécutives (p. ex., mémoire de travail, inhibition, planification) et le traitement d’informations visuelles et spatiales (Picci et al., 2016). Selon certaines études, il y aurait une association entre la présence de sous-connectivité chez les autistes et des performances inférieures aux tâches (Vissers et al., 2012). À l’opposé, les études qui ont documenté les processus cérébraux sous-jacents à des tâches cognitives considérées comme des forces en autisme (c.-à-d., tâche visuelle et spatiale), donc étant associées à de meilleures performances, semblent indiquer une présence plus marquée de sur-connectivité chez les autistes en comparaison aux typiques (Chung & Son, 2020). Néanmoins, il est important de mentionner que des performances satisfaisantes ne sont pas toujours associées à une connectivité fonctionnelle plus élevée chez les autistes (Vissers et al., 2012). Les revues de la littérature parviennent difficilement à aboutir à un consensus, même lorsqu’elles sont regroupées en fonction du type de tâches utilisées. À travers chaque fonction cognitive investiguée, des profils de sous-connectivité et de sur-connectivité sont rapportés. Des études ont montré que les résultats de connectivité tendent même à varier fortement en fonction des conditions ou de la variation des exigences spécifiques de la tâche. De même, d’autres facteurs connus pour influencer les résultats de connectivité, tels que l’âge et les différences inter-individuelles, semblent jouer un rôle significatif dans la difficulté à parvenir à un consensus en se basant strictement sur le type de tâches (Picci et al., 2016). Cette variabilité retrouvée au sein des domaines, entre ceux-ci et même entre

les conditions d'une tâche, met en lumière les limites de généralisation possible du modèle de sous-connectivité (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004). Par conséquent, des auteurs appuient l'importance de documenter les patrons de connectivité fonctionnelle en adoptant une approche centrée sur l'effet de la tâche et sur la période développementale, dans le but de comprendre comment les processus spécifiquement sollicités par les tâches cognitives modulent le fonctionnement cérébral des autistes (Picci et al., 2016).

Comme évoqué précédemment, l'**âge** des participants est également soulevé comme variable influençant la direction des résultats de connectivité fonctionnelle (O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013). En effet, les hypothèses du modèle de sous-connectivité ont principalement été testées auprès d'échantillons composés d'adolescents plus âgés et d'adultes. Plus spécifiquement, les études axées sur la connectivité fonctionnelle au cours de tâches cognitives ont majoritairement utilisé des échantillons d'adultes, étant donné les défis associés à ce type de protocole d'acquisition avec de jeunes enfants (p. ex., longueur et difficulté de la tâche dans l'IRM, l'importance de demeurer immobile pendant une longue période, etc.). Comme mentionné dans les précédentes sections, ces études ont principalement mis en évidence la présence de sous-connectivité chez les autistes (Lynn et al., 2018; May & Kana, 2020; McGrath et al., 2012; Sato et al., 2023; Thérien et al., 2023; Urbain et al., 2016; Yamada et al., 2012). En revanche, l'équipe de Keehn et ses collègues a observé une sur-connectivité entre les régions frontales et occipitales lors de l'exécution d'une tâche de recherche visuelle chez un groupe d'enfants autistes âgés entre 8 et 18 ans (Keehn et al., 2013). D'autre part, les études de connectivité au repos ont pu plus facilement explorer les patrons de connectivité fonctionnelle chez les enfants autistes, étant donné la durée plus réduite de ce type d'acquisition fonctionnelle. Une fois de plus, les adultes autistes ont montré davantage de sous-connectivité en comparaison aux adultes typiques (Assaf et al., 2010; Bos et al., 2014; Cherkassky et al., 2006; Monk et al., 2009; Washington et al., 2014). En contraste, les études portant sur des échantillons d'enfants ont obtenu des résultats plus nuancés. Certaines ont identifié une sous-connectivité chez les enfants autistes (Bos et al., 2014; Washington et al., 2014), concordant ainsi avec les études menées sur des adultes. Cependant, d'autres études ont conclu au contraire à une sur-connectivité, tant de courte que de longue distance, chez les enfants autistes en comparaison aux enfants typiques (Di Martino et al., 2011; Nomi & Uddin, 2015; Washington et al., 2014). Par conséquent, les conclusions tendent à diverger selon l'âge des participants, passant

d'une sur-connectivité chez les enfants à une sous-connectivité chez les adultes (O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013).

Cette distinction mise en avant dans la littérature a conduit à l'élaboration du **modèle développemental** visant à expliquer les disparités de résultats obtenus en fonction de l'âge des participants (Uddin et al., 2013). Une représentation schématisée de ce modèle est fournie dans la Figure 1.2. L'équipe de Uddin et ses collègues propose donc deux scénarios pour expliquer cette inversion de tendances de résultats de connectivité associée à l'âge des participants composant les échantillons (c.-à-d., passant au cours du développement d'une surconnectivité initialement à une sous-connectivité ultérieurement). Ce changement pourrait s'expliquer par la présence de différences dans les trajectoires développementales des autistes et des typiques. Selon le premier scénario, il y aurait une augmentation moins prononcée de connectivité fonctionnelle au cours du développement chez les autistes en comparaison au développement des individus typiques. D'après le deuxième scénario, la connectivité fonctionnelle se développerait de manière atypique et non-linéaire chez les autistes par rapport aux typiques. Dans les deux scénarios, une sur-connectivité fonctionnelle est notée chez les enfants de moins de 12 ans, alors que chez les adolescents et les adultes, une sous-connectivité fonctionnelle est rapportée (Uddin et al., 2013).

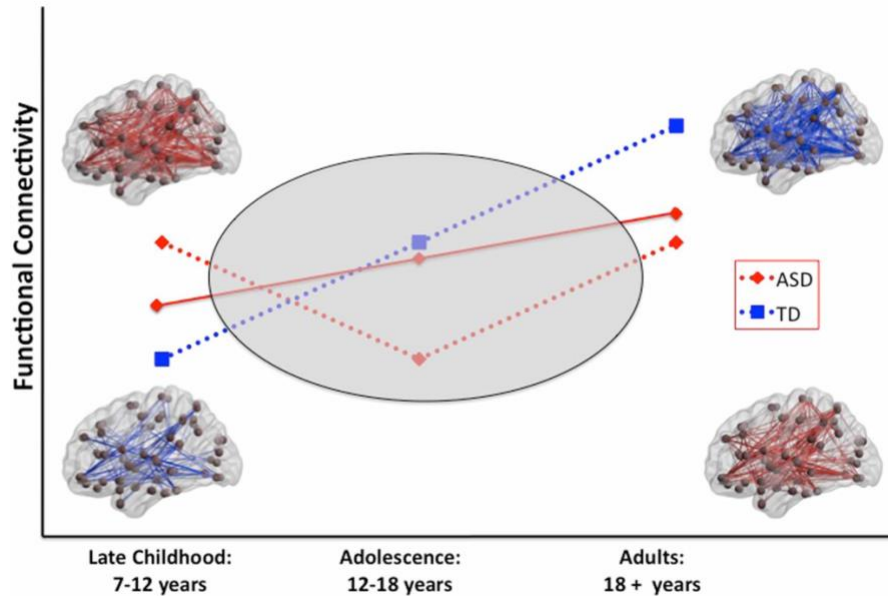


Figure 1.3 Représentation schématisée des deux scénarios (Scénario #1 : ligne rouge continue, Scénario #2 : ligne rouge pointillée) proposés par le modèle de Uddin et ses collègues (2013). ASD = Autism spectrum disorders; TD = typical development.

Les processus fondamentaux de développement cellulaire, tels que la myélinisation, la synaptogenèse, l'élagage synaptique, sous-tendent le développement des circuits neuronaux pendant l'enfance et l'adolescence des individus au développement typique. Au cours de ces périodes de croissance, les circuits neuronaux subissent alors des changements significatifs, devenant plus intégrés et efficaces (Dumontheil, 2014; Hobeika et al., 2016; Taylor et al., 2022; Wright et al., 2008). Toutefois, les processus de développement cellulaire des personnes autistes se dérouleraient de manière distincte, ce qui peut influencer les trajectoires développementales des connexions neuronales (Ecker et al., 2017), apportant une explication aux résultats divergents observés dans la littérature en connectivité fonctionnelle (Picci et al., 2016). La présence de patrons de connectivité distincts en fonction de l'âge des participants remet donc en question la validité et l'applicabilité de la théorie de sous-connectivité en autisme (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004). En effet, cette théorie ne prend en considération ni les changements qui surviennent au cours du développement cérébral typique, qui influencent de manière dynamique leurs patrons de connectivité, ni le développement cérébral atypique propre aux individus autistes (Picci et al., 2016).

Bref, les critiques soulevées par les différentes études (Chung & Son, 2020; O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013) mettent en évidence les limites des conclusions du modèle de sous-connectivité basé sur la distance (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004) en tant qu'explication globale du fonctionnement cérébral autistique. Les chercheurs du domaine suggèrent le développement de théories plus nuancées qui prendraient en considération l'influence des processus cognitifs sous-jacents à une tâche et des trajectoires développementales. Néanmoins, pour parvenir à élaborer un cadre théorique plus adapté pour expliquer la neurobiologie de l'autisme dans toute sa complexité, de futures recherches doivent être effectuées pour approfondir cette idée.

### **1.4.3 Corrélats neuronaux sous-tendant le raisonnement en autisme**

Bien que les performances des autistes aux tâches de raisonnement soient comparables à celles des non-autistes (Morsanyi et al., 2019), des variations sur le plan des activations et connexions fonctionnelles pendant l'exécution de ce type d'épreuves cognitives sont constatées. Les études en IRMf révèlent que les individus autistes activent davantage les régions postérieures du cerveau pendant le raisonnement en comparaison aux individus non-autistes. En parallèle à cette suractivation des régions postérieures, les individus autistes présentent une sous-activation des régions préfrontales, tandis que les individus typiques montrent une plus forte activation des régions fronto-pariétales concordant avec la théorie P-FIT (Sahyoun et al., 2010; Soulières et al., 2009; Yamada et al., 2012). Également, la complexité des problèmes a pour effet d'amplifier l'activation de ces régions sollicitées pendant le raisonnement (Simard et al., 2015). Lorsqu'il s'agit d'items de raisonnement sémantique, les enfants autistes, âgés entre 10 et 17 ans, recrutent davantage les régions postérieures (occipito-temporales et temporales ventrales) et moins les régions frontales, alors que les enfants typiques du même âge mobilisent davantage les régions fronto-temporales pendant ce type de raisonnement. Pour les items de raisonnement visuospatial, les deux groupes activent des régions similaires à travers le cerveau, des régions qui sont associées aux processus langagiers, à la manipulation visuospatiale et au traitement visuel (Sahyoun et al., 2010). Ces résultats sont en accord avec les conclusions des méta-analyses portant sur les patrons d'activité fonctionnelle lors de tâches cognitives diverses (Jassim et al., 2021; Samson et al., 2012).



Seulement deux études se sont intéressées à documenter la connectivité fonctionnelle pendant le raisonnement en autisme et celles-ci se sont concentrées sur des échantillons d'adultes autistes (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012). Plus spécifiquement, Simard et ses collègues (2015) avaient pour objectif de mesurer l'effet de la complexité des items de raisonnement visuospatiaux sur le réseau neuronal fronto-pariétal. Alors que les individus typiques présentaient une connectivité accrue entre l'ensemble des régions d'intérêt (le gyrus frontal inférieur droit, le lobule pariétal supérieur gauche et le gyrus occipital inférieur gauche) et les régions impliquées dans le raisonnement (c.-à-d., régions frontales, pariétales, temporales et occipitales), les individus autistes, quant à eux, montraient seulement une plus grande connectivité entre la région d'intérêt occipitale (le gyrus occipital inférieur gauche) et le gyrus frontal supérieur gauche, le lobule pariétal supérieur droit, le gyrus occipital moyen droit et le gyrus temporal inférieur droit. L'augmentation de la complexité des problèmes avait pour effet d'amplifier ces patrons de connectivité spécifiques à chaque groupe. Ainsi, la connectivité retrouvée dans les régions occipitales et dans les régions fronto-pariétales respectivement chez les individus autistes et les typiques semble être modulée par la complexité des problèmes (Simard et al., 2015). D'après ces résultats, le fonctionnement cérébral des individus autistes serait caractérisé par une préférence marquée pour l'utilisation de certaines régions spécifiques au sein du réseau neuronal du raisonnement. Cette étude apporte des nuances au modèle de sous-connectivité en autisme (Just et al., 2004), en montrant que dépendant des régions d'intérêt utilisées, il est possible d'observer de la sur-connectivité ou de la sous-connectivité en autisme. Quant à eux, Yamada et ses collègues ont strictement observé une diminution de la connectivité entre le cortex pariétal inférieur gauche et le cortex préfrontal antérieur droit chez les individus autistes, comparativement aux individus typiques, lors de l'exécution d'une tâche de raisonnement visuospatial (Yamada et al., 2012), confirmant les postulats du modèle de sous-connectivité (Just et al., 2004). Ces résultats suggèrent que, chez les adultes autistes, le raisonnement reposerait sur des mécanismes cérébraux distincts des individus typiques, avec une implication plus forte des zones du cerveau liées à la perception visuelle, tel que proposé par le modèle de Surfonctionnement perceptif (Mottron et al., 2006).

#### *1.4.3.1 Limites actuelles de la littérature*

Jusqu'à présent, très peu d'études ont tenté de comprendre les patrons de connectivité fonctionnelle associés au raisonnement, malgré le fait que cette capacité soit considérée comme une force en

autisme. Seules deux études en autisme ont examiné la connectivité fonctionnelle pendant le raisonnement, et ce, uniquement en se concentrant sur des problèmes visuospatiaux ((Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012). De plus, seule l'une d'entre elles a cherché à documenter l'effet de la complexité relationnelle des problèmes sur l'interaction entre les régions cérébrales activées (Simard et al., 2015). En revanche, aucune étude n'a encore investigué les variations de connectivité fonctionnelle en relation avec la nature des items de raisonnement (sémantique versus visuospatial).

Bien que l'autisme soit une condition neurodéveloppementale se manifestant très tôt dans le développement, aucune étude n'a encore documenté les patrons de connectivité fonctionnelle sous-jacents au raisonnement chez les enfants autistes. Seule une étude a évalué l'activité fonctionnelle sous-tendue par le raisonnement dans un échantillon d'enfants et d'adolescents âgés entre 10 et 17 ans (Sahyoun et al., 2010). Sachant que la connectivité fonctionnelle observée chez les enfants au développement typique évolue et diffère de celle observée chez les adultes typiques (Bazargani et al., 2014; Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016), il est important de vérifier si des variations similaires sont trouvées entre les enfants et adultes autistes.

En résumé, il demeure actuellement difficile de tirer des conclusions quant aux mécanismes cérébraux sous-jacents aux capacités de raisonnement en autisme, étant donné les limites identifiées dans les études antérieures. Il serait donc important de documenter plus en profondeur les mécanismes cérébraux associés au raisonnement, en explorant comment la nature des items de raisonnement (sémantique versus visuospatial), leur complexité (simple versus complexe) et l'âge des participants (enfants versus adolescents) font varier les patrons de connectivité fonctionnelle.

## **1.5 Objectifs et hypothèses**

L'**objectif principal** de la présente thèse est de **documenter l'influence de trois variables, à savoir la nature de la tâche, la complexité des problèmes présentés et l'âge des participants, sur la connectivité fonctionnelle sous-jacente au raisonnement des enfants autistes**. Pour y parvenir, les patrons de connectivité fonctionnelle sous-tendus pendant l'exécution d'une tâche de raisonnement visuospatial et sémantique ont été comparés entre des enfants et adolescents autistes

et typiques. Le projet de recherche présenté dans cette thèse a été mené auprès d'un échantillon d'enfants autistes et typiques, âgés de 6 à 15 ans, duquel les deux articles de cette thèse découlent.

### **1.5.1 Article 1 : L'effet de la tâche**

Cette étude vise à documenter l'effet du contenu et de la complexité des différents types de raisonnement (visuospatial versus sémantique) sur les patrons de connectivité fonctionnelle d'enfants autistes et typiques.

Le *premier objectif* de cet article consiste à comparer les patrons de connectivité fonctionnelle cérébrale des enfants autistes et typiques lors de la résolution de problèmes visuospatiaux, dans un premier temps, et lors de la résolution de problèmes sémantiques, dans un deuxième temps. D'après les modèles de Surfonctionnement perceptif (Mottron et al., 2006) et de sous-connectivité en autisme (Just et al., 2004), les individus autistes ont tendance à utiliser davantage un traitement perceptif, ce qui se traduit par une utilisation plus importante des régions postérieures, comparativement aux individus typiques. Ainsi, nous prédisons que les enfants autistes présenteront plus de connectivité occipito-frontale et occipito-pariétale et moins de connectivités fronto-pariétale en comparaison aux enfants typiques pendant le raisonnement visuospatial, tel qu'il a été observé dans les précédentes études composées d'adultes autistes (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012). En ce qui concerne le raisonnement sémantique, il n'existe actuellement aucune étude ayant documenté les patrons de connectivité fonctionnelle associés. L'hypothèse posée est que les problèmes sémantiques moduleront différemment les patrons de connectivité fonctionnelle des enfants autistes et typiques, en comparaison aux problèmes visuospatiaux, tel que suggéré par les méta-analyses ayant soulevé des divergences de résultats en fonction du type de tâche utilisée (Picci et al., 2016).

Le *deuxième objectif* de cet article consiste à déterminer comment la complexité des items de raisonnement influence les patrons de connectivité fonctionnelle dans les deux groupes pour les problèmes visuospatiaux et sémantiques. Nous prédisons que l'augmentation de la complexité des items accentuera les différences de connectivité identifiées entre les deux groupes dans le premier objectif, tant pour le raisonnement visuospatial, en accord avec les conclusions de Simard et ses collègues (2015), que pour le raisonnement sémantique.

### 1.5.2 Article 2 : L'effet de l'âge

Cette étude a pour but de documenter comment les patrons de connectivité fonctionnelle sous-jacents au raisonnement varient en fonction de l'âge chez les autistes et les typiques.

Le *premier objectif* de cet article vise à déterminer de quelle façon l'âge influence les patrons de connectivité fonctionnelle associés à la résolution de problèmes de raisonnement visuospatial spécifiquement chez les enfants autistes et les enfants typiques. Pour garantir une cohérence avec la première étude, l'influence de l'âge sur les patrons de connectivité fonctionnelle pendant le raisonnement sémantique sera aussi examinée dans chaque groupe. En nous basant sur les constats des revues de la littérature portant sur la connectivité fonctionnelle pendant une tâche et des études ayant documenté la connectivité fonctionnelle à l'état de repos, nous prédisons que les enfants autistes présenteront peu de variation de connectivité fonctionnelle associée au raisonnement visuospatial avec l'âge, tandis que les enfants typiques montreront une augmentation de la connectivité avec l'âge, principalement entre les régions fronto-pariétales comme attendu dans les études sur le développement des réseaux cérébraux associés au raisonnement (p. ex., Wendelken et al., 2017). En lien avec les résultats obtenus dans l'étude 1, il est attendu que l'âge ait un effet différent sur la connectivité fonctionnelle associée au raisonnement sémantique, en comparaison au raisonnement visuospatial, chez les enfants autistes et typiques.

Le *deuxième objectif* de cet article est de comparer, de façon exploratoire, les patrons de connectivité fonctionnelle durant le raisonnement visuospatial des jeunes enfants autistes et typiques (6 à 11 ans) et des adolescents autistes et typiques (12-15 ans). À ce jour, aucune étude n'a documenté la connectivité fonctionnelle pendant le raisonnement chez de jeunes enfants autistes. En nous basant sur les résultats des études de connectivité fonctionnelle au repos (Di Martino et al., 2011; Nomi & Uddin, 2015; Washington et al., 2014; Uddin et al., 2013), nous formulons l'hypothèse que les jeunes enfants autistes présenteront plus de connectivité que les jeunes enfants typiques, alors que les adolescents autistes présenteront moins de connectivité que les adolescents typiques.

## **CHAPITRE II.**

### **ARTICLE 1: DIFFERENTIAL NEURAL CORRELATES UNDERLYING VISUOSPATIAL VERSUS SEMANTIC REASONING IN AUTISTIC CHILDREN**

Janie Degré-Pelletier, Eliane Danis, Véronique D. Thérien, Boris Bernhardt,  
Elise B. Barbeau, Isabelle Soulières.

Article publié dans la revue *Cerebral Cortex*

## **Abstract**

While fronto-posterior underconnectivity has often been reported in autism, it was shown that different contexts may modulate between-group differences in functional connectivity. Here, we assessed how different task paradigms modulate functional connectivity differences in a young autistic sample relative to typically developing children. Twenty-three autistic and 23 typically developing children aged 6 to 15 years underwent fMRI scanning while completing a reasoning task with visuospatial versus semantic content. We observed distinct connectivity patterns in autistic versus typical children as a function of task type (visuospatial *vs* semantic) and problem complexity (visual matching *vs* reasoning), despite similar performance. For semantic reasoning problems, there was no significant between-group differences in connectivity. However, during visuospatial reasoning problems, we observed occipital-occipital, occipital-temporal, and occipital-frontal over-connectivity in autistic children relative to typical children. Also, increasing the complexity of visuospatial problems resulted in increased functional connectivity between occipital, posterior (temporal) and anterior (frontal) brain regions in autistic participants, more so than in typical children. Our results add to several studies now demonstrating that the connectivity alterations in autistic relative to neurotypical individuals are much more complex than previously thought, and depend on both task type, task complexity, and underlying cognitive processes.

*Keywords:* autism, reasoning, visuospatial, fMRI, functional connectivity, children

## 2.1 Introduction

One of the most established and replicated models for understanding and describing the neurobiology of autism is the under-connectivity model (Just et al., 2004). According to this model, the autistic brain would be characterized by long-distance under-connectivity between brain regions, mainly involving fronto-parietal connections, and by short-distance over-connectivity between brain regions, mainly in posterior areas (e.g., occipital) (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004). While the local over-connectivity has not been consistently observed in the fMRI and EEG literature (O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016), the under-connectivity has been supported by multiple studies using various tasks (Picci et al., 2016; Vissers et al., 2012), as well as during resting state (Hull et al., 2017; Rafiee et al., 2022). Inconsistencies in findings of over or under-connectivity in autism have been suggested to be partly explained by the difficulty and nature of the tasks (i.e., representing cognitive strength or weakness) (Picci et al., 2016; Vissers et al., 2012). Decreased brain connectivity in autistic individuals seems to be associated mostly with poorer task performance compared to typical individuals (Vissers et al., 2012). With tasks that are not considered domains of impairment in autism (e.g., visual/spatial tasks), an *over*-connectivity between posterior perceptual areas and frontal regions is often observed (Barbeau et al., 2015; Simard et al., 2015; Thérien et al., 2022). Further investigation is still needed for a clearer picture of brain connectivity patterns in autism.

Because it is one of the most established cognitive strengths in autism, one aspect of cognition offering great potential to shed light on the question is fluid reasoning, or the ability to use logical thinking to solve new problems (Cattell, 1987). Reasoning tasks can be presented in different forms (e.g., with visuospatial content (non-verbal) or semantic content (that can be verbalized)) and have items that vary in complexity (i.e., the number of relations or dimensions that need to be considered to solve a problem). As autistic individuals often perform better on non-verbal tests (e.g., reasoning, visual search, Wechsler Block design subtest) than on tests relying on elaboration of verbal responses (e.g. Vocabulary and Similarities in Wechsler IQ test) (Courchesne et al., 2015; Dawson et al., 2007), one could expect better performance on visuospatial than on semantic reasoning task. However, when tested with fluid reasoning tasks using visually-presented problems, such as series of images, autistic children and adults can perform as well as their typical peers even for semantic reasoning problems (Danis et al., 2022; Morsanyi et al., 2019).

The specific brain network associated with fluid reasoning abilities in typically developing individuals is supported primarily by strong connections between frontal and parietal regions (Hobeika et al., 2016; Jung & Haier, 2007). Problem content (e.g., visuospatial versus semantic content) and complexity level are known to modulate activity and connectivity within this reasoning network. Visuospatial reasoning tends to be underpinned by regions of the frontal and prefrontal cortex (anterior middle frontal gyrus, posterolateral regions of the prefrontal cortex, bilateral frontal eye fields), lateral parietal and occipital areas, while semantic and verbal reasoning is mainly supported by left lateral frontal lobe and temporal regions (Hobeika et al., 2016; Santarnecchi et al., 2017). Generally, in typically developing individuals, increased reasoning complexity is associated with increased frontal activation, more specifically the dorsolateral prefrontal cortex (Xiao et al., 2014) but also the inferior frontal gyrus, rostralateral prefrontal cortex (Wendelken et al., 2012), middle frontal gyrus and frontal poles (Kievit et al., 2016).

In autism, few fMRI studies have documented the patterns of activity and functional connectivity underlying reasoning. Previous fMRI investigations of visuospatial reasoning in autistic adults (between 16 and 32 years old) revealed that for equivalent behavioral performance, autistic individuals show increased activation of posterior regions (occipital and temporal areas) coupled with less activation of frontal (middle frontal gyrus) and parietal regions (precuneus), relative to typical individuals (Soulières et al., 2009). Greater use of visual perceptual areas during visual reasoning has also been confirmed in autistic children in a MEG study (Takesaki et al., 2016). Furthermore, EEG/ERP studies have revealed the presence of distinct brain mechanisms in autistic children and adults during semantic processing tasks (Coderre et al., 2017; DiStefano et al., 2019), including a reduction in coherence at the left fronto-parietal connection in autistic adults (Curl & Coderre, 2022). Sahyoun and colleagues (2010) investigated brain activation for different problem contents, in autistic and typical adolescents (between 10 and 18 years old). For equivalent performance, both groups exhibited stronger ventral temporal activity while solving semantic problems compared to visuospatial problems. Some group specificities were also observed for semantic problems, as increased activity in posterior regions (parietal, occipito-temporal) was observed in autistic compared to typical teenagers. In a functional connectivity study, decreased connectivity was observed between left inferior parietal cortex and right anterior prefrontal cortex in autistic individuals compared to typical individuals (between 18 and 50 years old) during a



visuospatial reasoning task (Yamada et al., 2012). In another study, autistic individuals (between 14 and 36 years old) showed greater connectivity than typical participants between an occipital seed and frontal, parietal, temporal and occipital regions. Conversely, typical participants showed greater connectivity than autistic participants between frontal, parietal and occipital seeds and the areas involved in visuospatial reasoning, while both groups performed equally well on the task (Simard et al., 2015).

Taken together, previous studies highlight that the connectivity findings in autism - compared to typical individuals - vary depending on the nature of the task under study (O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Vissers et al., 2012). Moreover, even within a single task (e.g. visuospatial reasoning task), it was shown that the complexity of reasoning also modulate connectivity patterns differently in autistic versus typical individuals (Simard et al. 2015). However, no study to date investigated whether functional connectivity patterns differ between visuospatial and semantic reasoning in autism. Moreover, brain connectivity patterns during reasoning has yet to be documented in autistic children specifically.

Here, we investigated the effect of both reasoning task content (i.e., visuospatial versus semantic problems) and task complexity (i.e., visual matching problems versus reasoning problems) in autistic children (age between 6 and 15), to better understand the brain mechanisms underlying this ability and how they develop, which will help refine brain connectivity models in autism. Thus, we collected fMRI data during a reasoning task, targeting the specific aims to 1) compare patterns of brain connectivity in autistic and typical children during visuospatial versus semantic reasoning, and to 2) determine how reasoning complexity modulates functional connectivity in children of both groups for each task. Based on previous studies that have documented patterns of connectivity during visuospatial reasoning in autistic adults (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012), we predicted that the autistic group would show under-connectivity between frontal seeds and parietal regions, but over-connectivity between occipital seeds and frontal, occipital and parietal regions in comparison to typical group during visuospatial reasoning problems. No study has documented functional connectivity related to semantic reasoning in autistic individuals, but we predicted that it would modulate the connectivity patterns of autistic and typical children differently compared to the visuospatial task.

## 2.2 Materials and Methods

### 2.2.1 Participants

Twenty-three autistic (AUT) and 23 typically developing (TYP) children aged 6 to 15 years old were included in the final sample. MRI data were initially collected from 28 AUT and 27 participants but five AUT and four TYP children were excluded either because of incomplete data (1 AUT), poor fit of the participant's data with the rest of the sample (outliers; 2 AUT, 3 TYP) or excessive head motion (max motion greater than 7 degrees or mm; 2 AUT and 1 TYP). The two groups were equivalent in terms of age, reasoning abilities assessed with the Raven's Standard Progressive Matrices (RSPM) (Raven et al., 1998) and manual preference assessed with Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield, 1971) (see participant characteristics in Table 2.1). AUT children were mainly recruited from the database of specialized autism clinic at Rivière-des-Prairies Hospital (Montreal, Canada), but also from the community through social networks. TYP children were recruited mostly via social network advertisements. Prior to participation, free and informed written consent was obtained from participants and their parents. The study was approved by the CIUSSS-NIM Research ethics committee (Montreal, Canada; project MP-HRDP-17-09P). All participants received financial compensation.

Inclusion and exclusion criteria for TYP participants comprised normal or corrected-to-normal vision and color perception (Snellen chart and Ishihara color vision test), no history of neurological or genetic conditions, and no psychiatric, psychological, or learning disabilities. They were not taking any medication that could alter their cognitive functions. This information was assessed with a semi-structured interview with each participant's parents during the recruitment call. The same criteria applied to AUT children, except for autism and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) diagnoses, due to the high concomitance of ADHD and autism (Kogan et al., 2009). Thus, in the final sample, 39% (9/23) of AUT participants also had an ADHD diagnosis (2 out of 23 AUT participants were taking medication for ADHD). All AUT participants were diagnosed by a multidisciplinary team of expert clinicians according to DSM-IV or DSM-5 criteria and following completion of at least one clinical assessment tool, either the Autism Diagnosis Observation Schedule (ADOS) (Lord et al., 2012) or Autism Diagnostic Interview (ADI-R) (Lord et al., 1994). Among the 23 AUT children, 9 were assessed with both ADI-R and ADOS, 8 with

ADOS only and 2 with ADI-R only, the information about the tool used (ADI-R and/or ADOS) was missing for the other 4 AUT participants.

Table 2.1.  
Participant characteristics

	AUT	TYP	<i>p</i>
Sample size (sex)	23 (1F, 22M)	23 (5F, 18M)	.080
Age (in years)			
<i>M</i> (SD)	11.83 (2.42)	11.51 (2.30)	.830
Range	6.75-14.92	6.50-14.42	
RSPM's raw scores			
<i>M</i> (SD)	38.70 (9.06)	40.65 (9.41)	.799
Range	21-51	18-53	
RSPM's percentiles			
<i>M</i> (SD)	54.85 (26.54)	66.17 (30.48)	.302
Range	6-99	13-99	
Manual preference <sup>†</sup>			
<i>M</i> (SD)	58.04 (57.80)	60.74 (61.29)	.827
Range	-88 to +100	-100 to +100	

*Note.* RSPM: Raven's Standard Progressive Matrices, manual preference assessed with the Edinburgh inventory (Oldfield, 1971).

<sup>†</sup> In the Edinburgh inventory, a score of -100 means complete left-handed manual preference, while a score of +100 means complete right-handed manual preference.

### 2.2.2 Procedure and experimental task

The experiment took place in two sessions. During the first session (approximately 1 hour), the task was explained at the computer, six sample items (one per condition) were presented with feedback after each problem. Each participant then completed the practice task in the mock scanner (*i.e.*, 42 problems, all different from those presented during the real fMRI data collection). During this first session, vision, manual preference, and reasoning skills were also assessed.

The second session (approximately 1 hour) included multiple acquisition sequences in the MRI scanner (*i.e.*, resting-state, functional, structural and DWI sequences). The acquisition of task-related functional data was divided into 4 blocks, with short breaks in between. Each block lasted on average 6 minutes. A mirror mounted on the head antenna allowed to see the task stimuli

projected on a screen installed at the back of the scanner. The participants held the response pad in their right hand and a bell in their left hand that they could use in case of discomfort during the data acquisition. E-Prime software was used to present the task and collect behavioral data (accuracy and response times).

The reasoning task consisted in a subsample of the problems used in Danis and al. (2022) (see article for more information on the task and its validation). The current task consisted of 168 problems, divided randomly into four blocks of acquisition (42 problems per block). The problems are presented as 2 x 2 or 2 x 1 matrices of images, with the last cell empty, to be completed with one of the three answer choices presented below the matrix. The task was composed of visuospatial and semantic problems, and each type of content presented three levels of complexity (0, 1, or 2 relations among the images that need to be considered to find the right answer), for a total of six conditions (28 problems per condition) that were randomized equally in each acquisition block (see Figure 2.1 for examples). Each stimulus was presented on the screen until a response was made by the participant, up to a maximum of 20 seconds. Before each stimulus, a black fixation cross was presented for 3-5 seconds on a white background.

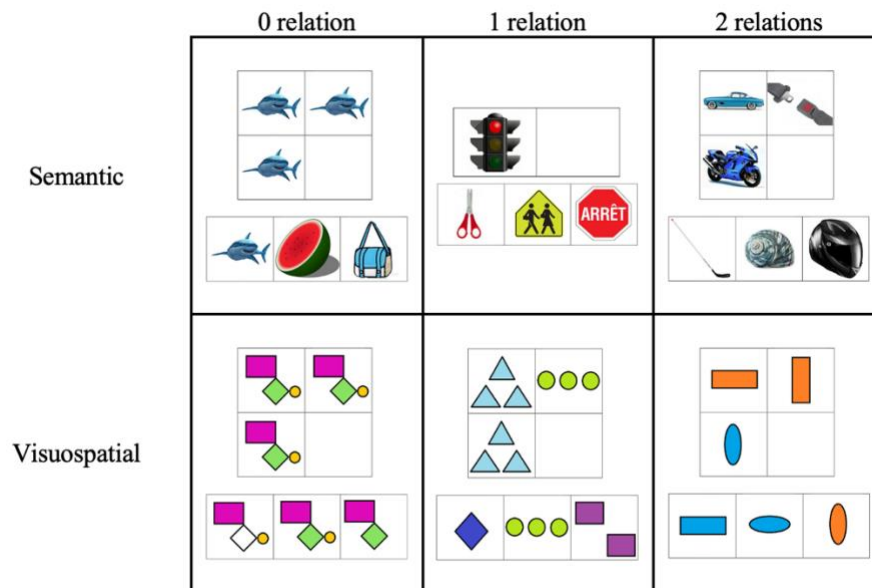


Figure 2.1. Examples of reasoning problems from the experimental task. The six examples represent the six conditions of the task. From left to right: 0 relation, 1 relation, 2 relations items. Top row: semantic items, bottom row: visuospatial items. For example, in the top right item (2

semantic relations), the relation between car and seatbelt (i.e., protection) must be inferred and applied to the second row of the matrix, which leads to finding that the helmet provides protection when riding a motorcycle.

### **2.2.3 MRI data acquisition**

Images were acquired using Siemens Tim Trio 3 Tesla and Siemens Prisma fit 3 Tesla scanners with a 32-channel phased-array head coil. Due to the system upgrade during data collection, we included a scanner variable (*i.e.*, before vs. after upgrade) as a covariate in the connectivity analyses to control for any potential differences (before upgrade = 16 AUT and 10 TYP; after upgrade = 7 AUT and 13 TYP). Functional data were obtained using a T2\* weighted gradient echo planar-imaging (EPI) BOLD sequence (43 slices, slice thickness = 3 mm, repetition time (TR) = 2650 ms, echo time (TE) = 30 ms, flip angle = 90°, FOV = 220 mm<sup>2</sup>). Gradient echo phase and magnitude field maps were acquired (42 slices, slice thickness = 3.4 mm, TR = 444 ms, TE short = 4.92 ms, TE long = 7.38 ms, flip angle = 60°, FOV = 218 mm<sup>2</sup>) for image distortions correction and for improved co-registration. Structural images were acquired using a 3D T1-weighted (T1w) MPRAGE sequence (176 slices, 1 mm cubic voxels, TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 mm<sup>2</sup>).

### **2.2.4 Data analysis**

#### *2.2.4.1 Behavioral data*

Behavioral analyses were conducted with IBM SPSS Statistic Version 27. During pre-processing of behavioral data, response times (RT) below 150 ms, considered as commission errors, and response times above 20 000 ms were removed. Response times greater than 3 standard deviations from the participant's mean were also removed from the RT analysis. Finally, only RTs for successful items were considered in behavioral analyses. Three-way mixed ANOVAs were conducted separately on accuracy and RT with Group (AUT, TYP) as a between-subject factor and Problem Content (Semantic, Visuospatial) and Problem Complexity (0-rel, 1-rel, 2-rel) as within-subject factors. Partial eta-squared ( $\eta^2$ ) effect sizes are reported. Bonferroni correction was applied on post-hoc tests and the significance threshold was set at  $p < .05$ . See Danis et al. 2022 for a more detailed data analysis description.

## 2.2.4.2 Image analysis

### 2.2.4.2.1 Preprocessing

SPM12 was used in MATLAB to preprocess fMRI data. Functional data were realigned and unwrapped, based on field map distortion correction, to correct head movement artifacts using the first volume as reference. Functional data underwent slice timing correction, and coregistration to the corresponding T1w image. This furthermore allowed for the segmentation into gray matter, white matter and cerebrospinal fluid, as well as non-linear spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI152) template, with a resampled voxel size of 3 x 3 x 3 mm and spatial smoothing using a Gaussian filter (9 x 9 x 9 mm full width half maximum, FWHM).

The CONN functional connectivity toolbox (20.b) (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012) was used in MATLAB for first and second level analyses of functional connectivity. Functional preprocessed and structural MRI data were imported in the toolbox to complete the standard preprocessing steps implemented in CONN. Artifacts from the fMRI data were removed with the component-based noise correction method (CompCor) included in the CONN toolbox. Using the Artifact Detection and Repair toolbox implemented in CONN, we were able to estimate and exclude outlier volumes based on motion (subject-motion threshold = 0.5 mm) and global signal (z-value threshold = 3) deviations. These measures were used as scrubbing variables during the denoising step. The denoising step during the 1<sup>st</sup> level analysis included multiple confound variables, namely 10 principal components of the white matter and the cerebrospinal fluid, head motion artifacts (*i.e.*, six head motion parameters: three translation measures and three rotation measures), task-related BOLD signals and scrubbing variables. The effects of these confounding variables were removed during denoising step to normalize the distribution of voxel-to-voxel connectivity values. Slowly fluctuating signals were removed with a high-pass filter (<.008 Hz).

Mean and max head motion data (translation and rotation) were extracted during realignment and included as covariates in the first-level models. Valid and invalid scans were also calculated and included as covariates in the first-level models. The two groups were compared on these artifact variables (mean and max head motion, and valid and invalid scans) to ensure that they were

equivalent. There was no significant difference between AUT and TYP children for head motion and number of outlier volumes (independent samples t-tests, all  $ps > .05$ ).

#### 2.2.4.2.2 Task-related activity and selection of seeds regions

In order to identify which seeds or regions of interest (ROIs) to use for the functional connectivity analyses, task-related activity for all participants combined was extracted using SPM12. Both groups were considered together in the analyses to be consistent with previous studies investigating similar questions and to reduce the potential biases associated with selecting seeds based on group-specific activations (e.g., Simard et al. 2015; Thérien et al. 2022). Regions being commonly activated in both the semantic and visuospatial conditions were selected as seeds. More specifically, one-sample t-tests were conducted in SPM12 for three specific contrasts: 1) all stimuli ( $0v + 0s + 1v + 1s + 2v + 2s$ ), 2) visuospatial items only ( $0v + 1v + 2v$ ), and 3) semantic items only ( $0s + 1s + 2s$ ). The specific coordinates were defined from the local maxima in the “all stimuli” contrast, to limit the potential bias of selecting coordinates from a single condition. Local maxima from the “all stimuli” contrast were selected as ROIs only if that region was activated in both the semantic and visuospatial tasks. Seeds were created manually in CONN toolbox and defined as eight mm radius spheres around the selected MNI coordinates. Throughout the article, only results involving cortical or cerebellar regions are reported.

#### 2.2.4.2.3 Generalized psychophysiological interaction analyses (gPPI)

Seed-to-voxels gPPI analyses were conducted in CONN toolbox (Friston, 2011; Friston et al., 1997; McLaren et al., 2012), during which the BOLD time-series between seed regions of interest and whole brain regions were computed for each participant and each task condition. A seed-to-voxel beta map was calculated for each participant. For some participants, some blocks of the task with too many outlier peaks of movement (>25%) during the functional acquisition were removed from the connectivity analyses (1 block out of 4 was removed for 3 AUT and 1 TYP and 2 blocks were removed for 2 AUT and 1 TYP).

Within-group and between-group analyses were performed for each selected seed (with scanner update as a covariate) to investigate how both problem content and complexity influence

connectivity patterns in AUT and TYP children. First, to investigate the brain connectivity related to visual analysis and reasoning processes for each problem content type, three different contrasts were computed for visuospatial and semantic problems separately: 1) *Visual matching problems* (0-rel), 2) *Reasoning problems* (1-rel + 2-rel), and 3) *Reasoning vs. Visual matching problems* (1-rel + 2-rel vs. 0-rel) to isolate the general brain activation related to reasoning by subtracting the activation related to simple visual processing. Then, the regions identified in the previous analysis as more connected for the Reasoning (1rel +2-rel) than for the Visual matching (0-rel) were used in a subsequent step to further explore the effect of the different levels of complexity. To do so, connectivity values between those regions were extracted for each participant for each level of task complexity (0-rel, 1-rel, 2-rel) separately. Repeated-measures ANOVAs with problem complexity (0-rel, 1-rel, 2-rel) as within-subject factor and Group as between-subjects factor were conducted for each significant pair of clusters. Partial eta-squared ( $\eta^2$ ) effect sizes are reported. Bonferroni correction was applied on post-hoc tests (significance threshold at  $p < .05$ ).

## 2.3 Results

### 2.3.1 Behavioral data

The Group X Content X Complexity ANOVA on accuracy revealed a significant main effect of Content,  $F(1, 44) = 21.117, p < .001$ , partial  $\eta^2 = .324$ ,  $\epsilon = 1.000$ , and Complexity,  $F(1.33, 58.38) = 44.949, p < .001$ , partial  $\eta^2 = .505$ ,  $\epsilon = .663$ , but no main effect of Group,  $p > .05$ . This analysis also revealed a significant two-way interaction between Content and Complexity,  $F(1.75, 77.18) = 3.600, p = .038$ , partial  $\eta^2 = .076$ ,  $\epsilon = .877$ . Pairwise comparisons showed that both groups had higher accuracy on 0-relation semantic problems than 0-relation visuospatial problems and higher accuracy on 2-relations semantic problems than 2-relations visuospatial problems. Overall, there was no between-group difference in accuracy. For both groups, performance decreased as problem complexity increases (0-relation > 1-relation > 2-relations) for semantic as well as for visuospatial problems (see Supplementary Material Figure S2.1).

The Group X Content X Complexity ANOVA on RT revealed a significant main effect of Content,  $F(1, 44) = 199.31, p < .001$ , partial  $\eta^2 = .819$ ,  $\epsilon = 1.000$  and Complexity,  $F(1.38, 60.74) = 1127.772, p < .001$ , partial  $\eta^2 = .962$ ,  $\epsilon = .690$ , but no main effect of Group. There was a significant interaction



between Content and Complexity,  $F(2, 88) = 183.074$ ,  $p < .001$ , partial  $\eta^2 = .806$ ,  $\varepsilon = 1.000$  (see Supplementary Material Figure S2.1). Overall, there was no between-group difference in response times. Participants from both groups were faster to solve semantic than visuospatial problems, as well as simpler than more complex problems.

### **2.3.2 Task-related activity and selection of seed regions**

As reported in supplementary material, a network of occipital, frontal, insular and cerebellar regions was activated in both AUT and TYP children during the reasoning task (visuospatial + semantic items together). Visuospatial problems elicited activity in a network of occipital, frontal, and insular regions. Semantic problems elicited a partly overlapping network, comprising regions from the occipital and frontal lobes, as well as the cerebellum (see Supplementary Material Table S2.1 and Figure S2.2 for detailed results). The selection of seed regions for connectivity analyses followed two criteria, namely the regions that 1) exhibited maximal functional activity in the all-stimuli analysis, and 2) were also activated for both the visuospatial and semantic problems contrasts. The 6 seeds were in the left and right fusiform gyri (MNI coordinates: -36, -51, -10 and 33, -46, -13), the left lingual gyrus (secondary visual area, BA18) (MNI coordinates: -27, -85, -13), the right inferior occipital gyrus (IOG, BA19) (MNI coordinates: 30, -82, -13), the left middle occipital gyrus (MOG) (MNI coordinates: -27, -88, -1), and the left precentral gyrus/inferior frontal sulcus (PC/IFS) (MNI coordinates: -48, 5, 32) (see Supplementary Material Figure S2.3 for seeds visualization).

### **2.3.3 Functional connectivity analyses**

#### *2.3.3.1 Visual matching (0 relation)*

*Visuospatial task.* Within-group analyses in the AUT group showed positive connectivity between left PC/IFS seed and occipital regions, between right fusiform gyrus seed and frontal and insula regions, and between left secondary visual area seed and cerebellum during visual matching visuospatial problems. For TYP group, positive connectivity was found between left fusiform gyrus seed and occipital regions, between left secondary visual area seed and frontal and temporal regions, and between right IOG seed and occipital and parietal regions. A negative connectivity was also found in TYP group between left secondary visual area and right frontal pole. Between-

group analyses for visual matching visuospatial problems revealed significantly decreased functional connectivity in AUT in comparison to TYP participants between left fusiform gyrus seed and temporal, parietal, and frontal areas (see Figure 2.2 and Supplementary Material Table S2.2).

*Semantic task.* During visual matching semantic problem, AUT group showed positive connectivity between left secondary visual area seed and temporal areas, between right IOG seed and cerebellum and temporal areas, and between left MOG seed and right frontal pole. AUT group also showed negative connectivity between left fusiform gyrus seed and temporal and occipital areas, as well as between left MOG seed and occipital areas. In TYP children, the within-group analyses showed only negative connectivity between right fusiform gyrus seed and occipital regions. There was no significant difference between AUT and TYP participants during visual matching semantic problems (see Table S2.2).

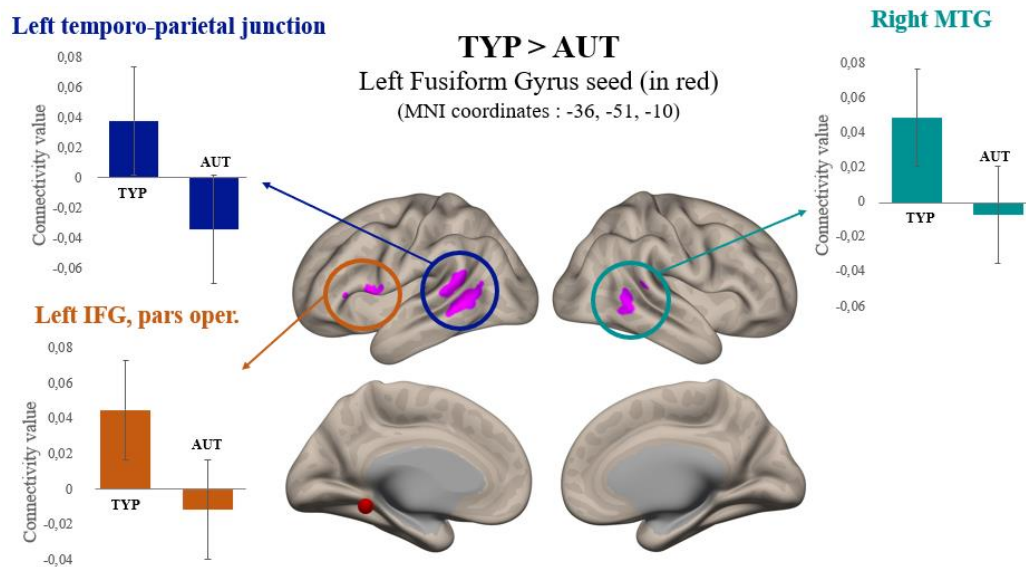


Figure 2.2. TYP > AUT contrast for visual matching problems in the visuospatial task (*in pink*): Typical children show more functional connectivity than autistic children between the left fusiform gyrus (seed) and areas in the temporal (middle temporal gyrus (MTG)), parietal (supramarginal gyrus) and frontal (inferior frontal gyrus (IFG), pars oper.) lobes (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected). Red spot indicates seed.

### 2.3.3.2 Reasoning problems (2 relations and 1 relation)

*Visuospatial task.* Within-group analyses in AUT children during visuospatial reasoning problems showed positive connectivity between the left fusiform gyrus seed and temporal and occipital regions, but also negative connectivity between the same seed and more posterior occipital areas. The TYP children showed only positive connectivity between left and right fusiform gyri seeds and supplementary motor cortex, but they presented negative connectivity between occipital seeds (left and right fusiform gyri, left secondary visual area, right IOG) and occipital and frontal regions. Comparing the groups revealed greater functional connectivity in AUT group than in the TYP group between the left MOG seed and left occipital fusiform area during visuospatial reasoning problems (see Supplementary Material Table S2.3 and Figure S2.4).

*Semantic task.* Within-group analyses in AUT participants during semantic reasoning problems revealed positive connectivity between left PC/IFS seed and right frontal regions, between the left fusiform gyrus seed and frontal regions and parieto-temporo-occipital junction, between right fusiform gyrus seed and occipital regions and between left secondary visual area seed and occipital and cerebellum areas. They also presented negative connectivity between left and right fusiform gyri seeds and bilateral occipital regions. TYP children showed more pairs of ROIs with positive connectivity (14 for TYP out of 20 vs. 8 for AUT out of 12), between left and right fusiform gyri seed and parietal and frontal regions, between left secondary visual area seeds and frontal, insula, occipital, and cerebellum areas, and between left MOG seed and frontal, parietal, temporal, and insula regions. Negative connectivity was found only between left and right fusiform gyri seeds and occipital and frontal regions. Between-group analyses revealed that the AUT group displayed stronger functional connectivity between the left MOG seed and left frontal regions than the TYP group, but the TYP group displayed more functional connectivity between the left fusiform gyrus and frontal and temporal regions, as well as between the left secondary visual area seed and a cingulate area during the completion of semantic reasoning problems (see Table S2.3).

### 2.3.3.3 Reasoning vs Matching (2 relations + 1 relation > 0 relation)

To further refine the group difference results observed above we looked at the functional connectivity pattern specifically associated with reasoning (2 and 1 relations) by subtracting the

activation linked to visual matching (0 relation). Within-group results are available as supplementary material (see Table S4).

*Visuospatial task.* Between-group analyses revealed a pattern of overconnectivity in AUT group in comparison to TYP group between occipital seeds (left secondary visual area and right IOG) and right temporal-occipital and frontal regions during visuospatial reasoning problems versus visual matching problems (see Figure 2.3 and Supplementary Material Table S2.4).

*Semantic task.* Between-group analyses revealed no significant difference between AUT and TYP groups for semantic reasoning versus semantic visual matching problems (see Supplementary Material Table S2.4).

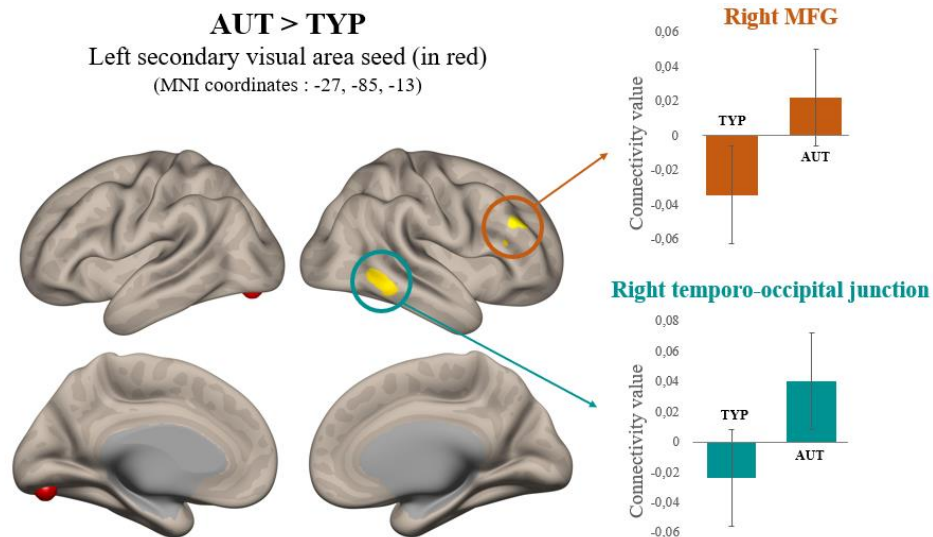


Figure 2.3. AUT > TYP contrast for complexity effect in visuospatial task (*in yellow*): Increased functional connectivity in autistic (AUT) compared to typical (TYP) children, between the left secondary visual area (seed, red sphere) and frontal (frontal pole and MFG) and temporal (MTG/ITG) regions in the reasoning versus matching problems in visuospatial task (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected).

### 2.3.4 Effect of complexity in visuospatial reasoning

As a follow-up from the previous result of over-connectivity in autism for visuospatial (but not semantic) reasoning (matching problems subtracted from reasoning problems), further analyses explored how the complexity of visuospatial problems modulates this functional connectivity and

whether the effect was similar in both groups. The two main pairs of regions revealing over-connectivity in AUT children in the previous analyses were investigated; namely the occipito-temporal pair (left secondary visual area with right middle temporal gyrus), and the occipito-frontal pair (left secondary visual area with right middle frontal gyrus). A Group by Complexity ANOVA within the occipito-temporal pair revealed a significant interaction,  $F(2, 88) = 11.33$ ,  $p < .001$ , partial  $\eta^2 = .205$ . A Group by Complexity ANOVA within the occipito-frontal pair also revealed a significant interaction,  $F(2, 88) = 9.50$ ,  $p < .001$ , partial  $\eta^2 = .178$ . To further qualify these Group by Complexity interactions, the effect of complexity was explored in each group separately.

*AUT children.* For the occipito-temporal pair, the ANOVA revealed a significant effect of increasing complexity on connectivity values in AUT children,  $F(2, 44) = 8.54$ ,  $p = .001$ , partial  $\eta^2 = .28$ . Post hoc analysis with Bonferroni adjustment revealed that occipito-temporal connectivity values increased significantly between 0-relation ( $M = -0.006$ ,  $SD = 0.06$ ) and 1-relation ( $M = 0.032$ ,  $SD = 0.04$ ,  $p = .007$ ) and between 0-relation and 2-relations ( $M = 0.036$ ,  $SD = 0.06$ ,  $p = .004$ ), but not between 1-relation and 2-relations ( $p = 1.000$ ) (see Figure 2.4a). For the occipito-frontal pair, increasing complexity did not result in statistically significant effects on the connectivity values in AUT children,  $F(2, 44) = 2.84$ ,  $p = .069$ , partial  $\eta^2 = .11$ . No significant differences were observed between 0-relation ( $M = 0.007$ ,  $SD = 0.05$ ), 1-relation ( $M = 0.027$ ,  $SD = 0.04$ ), and 2-relations ( $M = 0.032$ ,  $SD = 0.05$ ) (see Figure 2.4b).

*TYP children.* For the occipito-temporal pair, the ANOVA revealed a significant effect of increasing complexity on connectivity in TYP children,  $F(2, 44) = 4.04$ ,  $p = .024$ , partial  $\eta^2 = .16$ . Post hoc analysis with Bonferroni adjustment revealed that occipito-temporal connectivity values were significantly decreased between 0-relation ( $M = 0.024$ ,  $SD = 0.06$ ) and 1-relation ( $M = -0.007$ ,  $SD = 0.05$ ,  $p = .004$ ), but no significant difference was found between 0-relation and 2-relations ( $M = 0.007$ ,  $SD = 0.07$ ,  $p = .499$ ) and between 1-relation and 2-relations ( $p = .763$ ) (see Figure 2.4a). For the occipito-frontal pair, increasing complexity was found to have statistically significant effects on connectivity values for TYP children,  $F(2, 44) = 7.26$ ,  $p = .002$ , partial  $\eta^2 = .25$ . Post hoc analysis with Bonferroni adjustment revealed that occipito-frontal connectivity values decreased significantly between 0-relation ( $M = 0.029$ ,  $SD = 0.05$ ) and 1-relation ( $M = -0.003$ ,  $SD = 0.05$ ,  $p = .006$ ) and between 0-relation and 2-relations ( $M = -0.007$ ,  $SD = 0.08$ ,  $p = .005$ ), but not between 1-relation and 2-relations ( $p = 1.000$ ) (see Figure 2.4b).

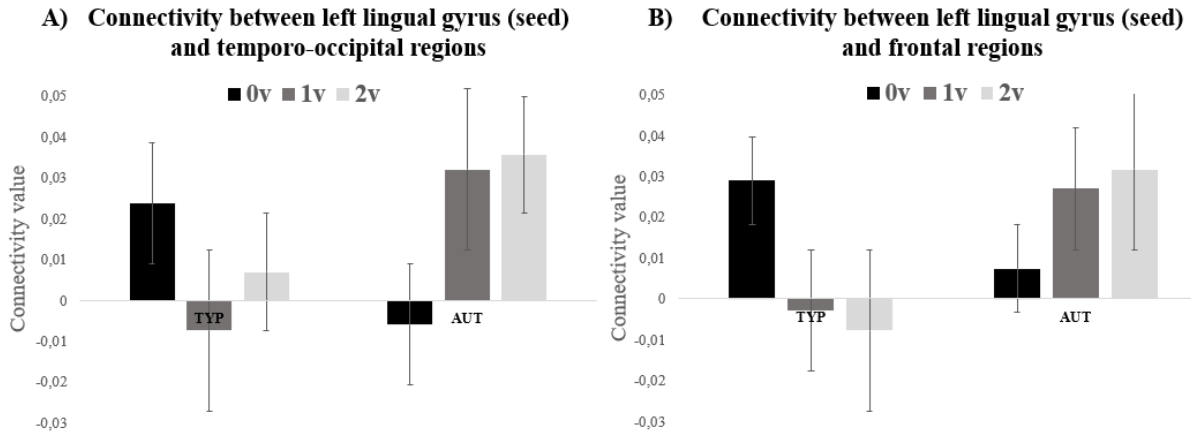


Figure 2.4. Effect of complexity on functional connectivity during visuospatial reasoning in each group **A)** Connectivity values between left secondary visual area (seed) and right middle temporal gyrus for the three levels of complexity (0-rel, 1-rel, 2-rel) in typical (left) and autistic (right) children. **B)** Connectivity values between left secondary visual area (seed) and right middle frontal gyrus for the three levels of complexity (0-rel, 1-rel, 2-rel) in typical (left) and autistic (right) children. With increasing visuospatial complexity, autistic children exhibited increasing functional connectivity between occipital and posterior regions but also between occipital and anterior regions, in comparison to typical children. 0v, 1v, 2v: respectively 0, 1 and 2 relation visuospatial problems.

### 2.3.5 Exploring effect of age in functional connectivity patterns during visuospatial reasoning

Because this is the first study to assess functional connectivity patterns during reasoning in children, an exploration of the potential effect of age on the over-connectivity results reported in autistic compared to typical children was carried out. Within-group correlation analyses (Pearson) were performed to assess the relationship between age and connectivity values of the two main pairs of regions revealing over-connectivity in AUT children, namely the occipito-temporal pair (left secondary visual area with right middle temporal gyrus), and the occipito-frontal pair (left secondary visual area with right middle frontal gyrus).

*AUT children.* There was a statistically significant, moderate negative correlation between occipito-frontal connectivity value and age,  $r(23) = -.49$ ,  $p = .017$ , with age explaining 24% of the variance in connectivity values. There was no statistically significant correlation between occipito-temporal connectivity values and age,  $r(23) = -.04$ ,  $p = .847$ , in this group.

*TYP children.* There was no statistically significant correlation between occipito-frontal connectivity values and age,  $r(23) = .09, p = .677$ . There was a statistically significant, moderate negative correlation between occipito-temporal connectivity values and age,  $r(23) = -.43, p = .043$ , with age explaining 18% of the variance in connectivity.

## **2.4 Discussion**

This study aimed to document how the type of task (visuospatial vs semantic) and its complexity modulate functional connectivity patterns during a fluid reasoning task in a young autistic (AUT) sample, and whether they differ from that of typically developing (TYP) children. Indeed, we observed distinct connectivity patterns in AUT versus TYP children as a function of task type (visuospatial vs semantic) and problem complexity, despite similar performance. During visuospatial reasoning, AUT children showed overall increased functional connectivity relative to TYP children, while no significant difference was found between the two groups during semantic reasoning. While some of the observed connectivity patterns align with previous findings in autistic adults (Simard et al., 2015), the remaining outcomes appear specific to children and deviate from prior studies in adults (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012).

### **2.4.1 Patterns of brain connectivity during visuospatial problems**

The between-group differences in connectivity patterns varied according to the complexity of visuospatial problems. While completing simple **visuospatial matching problems** (in which the reasoning component is minimal), AUT children showed under-connectivity in comparison to typical participants between left fusiform gyrus and left temporo-parietal junction, left inferior frontal gyrus and right middle temporal gyrus. This reduced connectivity between classical perisylvian language areas in comparison to typical children is consistent with previous structural connectivity studies reporting a decrease in connectivity between frontal language regions and temporal regions in autism (Sahyoun et al., 2010; Yamada et al., 2012). The left temporo-occipital region under-connected in autistics is part of the ventral stream of vision and corresponds to the location of the visual object form area involved in object analysis and recognition (Mandonnet et al., 2009). The fact that this region, associated with complex object recognition, is less connected

with the perisylvian language regions suggests that autistic children may process visuospatial matching problems less semantically and/or linguistically than typical children.

During more **complex visuospatial problems**, involving reasoning processes, an inverse pattern of connectivity was observed compared to the one described for the matching (simple) items. Indeed, autistic children showed over-connectivity between occipital seeds (left MOG, right IOG and left secondary visual area, BA18) and several temporal (i.e., right middle and inferior temporal gyrus), occipital (i.e., left occipital fusiform gyrus), and frontal (i.e., right frontal pole and middle frontal gyrus) regions compared to the typical children. This pattern was similar when considering only the reasoning items or when contrasting the reasoning items with the matching items to subtract the activation related to simple visual processing. Specifically, as the complexity of visuospatial items increased, the connectivity between the left secondary visual area and the right middle temporal gyrus as well as the right middle frontal gyrus increased in autistic children. The pathway from secondary visual areas to temporal regions corresponds to the ventral visual stream and plays a role in object perception, shape analysis and spatial detail processing (Matsuoka et al., 2020; Sheth & Young, 2016). The middle frontal gyrus is important for working memory (Petrides, 2000; Ranganath et al., 2003) and its connection with the occipital lobe would be important in visual processing and selective attentional processes (Briggs et al., 2021). Taken together, these results of over-connectivity with occipital seed during visuospatial reasoning in autistic children are consistent with previous studies (Simard et al., 2015), and in line with the enhanced visual processing and occipital involvement in autism for a variety of contexts including high-level cognitive functions (Mottron et al., 2006; Samson et al., 2012).

#### **2.4.2 Distinct patterns compared to studies in adults**

In comparison to typical children, autistic children used a more localized network, primarily involving the posterior occipital areas to perform simple visual matching items. However, as complexity of visuospatial items increased, they recruited a broader network involved in visuospatial processing (i.e., occipital-temporal, occipital-frontal, and occipital-occipital connections) whereas this over-recruitment was not observed in typical children. In contrast with previous findings in autistic adults (Simard et al. 2015), autistic children showed increased connectivity between the occipital seed and frontal regions, as well as within posterior areas



(occipito-temporal), relative to typical children during visuospatial reasoning. This increased connectivity was more widespread in autistic children than previously observed in adults. In their investigation of visuospatial reasoning in autistic adults, Simard and colleagues (2015) observed a “lower complexity-induced modulation” (p. 477) of functional connectivity within the reasoning network, i.e., smaller changes of connectivity as complexity increased in autistic relative to typical adults.

Our results in autistic children rather suggest a *higher* complexity-induced modulation of the visuospatial reasoning network when compared to typical children, a trend that seems to reverse with age. Indeed, our exploratory analyses suggest that occipito-frontal connectivity tends to decrease with age in autistic children, whereas it is occipito-temporal connectivity that tends to decrease with age in typical participants. The fact that TYP children did not demonstrate greater fronto-parietal connectivity compared to AUT children diverges from previous findings in adults (Yamada et al. 2012; Simard et al. 2015), and is possibly explained by a different developmental effect in AUT versus TYP individuals in the consolidation of neural networks underlying fluid reasoning. Future brain connectivity studies should investigate the effect of age in more details.

### **2.4.3 Patterns of brain connectivity during semantic problems**

The pattern of between-group differences varied depending on the complexity of the semantic problems, but not in the same direction as in the visuospatial task. As a matter of fact, unlike in the visuospatial task, the simple matching items in the semantic task yielded no group differences in connectivity. As for the complex semantic reasoning problems, autistic children exhibited reduced (contrasting with the increase observed in the visuospatial task) occipito-frontal, occipito-temporal and occipito-cingulate connectivity relative to typical children. Our results are in line with a recent study that found in autistic children and adolescents a decrease in connectivity between fronto-temporal (i.e., left inferior frontal gyrus and middle temporal gyrus) and occipito-temporal regions (i.e., left cuneus and middle temporal gyrus), coupled with an increase in the activity of occipital regions (i.e., cuneus), compared with typical children and adolescents (Fan et al. 2021). This suggests that autistic children tend to rely on perceptual processes to solve abstract semantic problems, more so than typical children. However, it is important to mention that the result of our study was not associated with semantic reasoning per se, but rather with visually processing the

semantic items in general, as it was no longer observed when task-related activity for semantic matching items was subtracted from that for semantic reasoning items (to isolate reasoning processes). Taken together, the results from visuospatial and semantic tasks suggest that depending on both the type of task used and the level of complexity of the problems, patterns of connectivity in autism vary.

#### **2.4.4 Brain connectivity models in autism**

More generally, the results associated with the visuospatial reasoning task are not consistent with an invariant under-connectivity model in autism (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004), as overall, autistic children showed increased connectivity (occipito-frontal, occipito-temporal, occipito-occipital) relative to typical children. This discrepancy may be explained by the type of task used in the present study, i.e., a visuospatial task, which generally, as well as specifically in our sample, represents a strength in autism. In line with that explanation, the results obtained in the semantic task were in the opposite direction to those obtained with the visuospatial task, and thus more consistent with the inferences of the under-connectivity model. Our findings support the importance of considering the nature of the task being studied when attempting to document brain mechanisms of functional connectivity in autism (Picci et al., 2016; Vissers et al., 2012). Overall, these task-specific results support previous studies investigating visuospatial abilities (Keehn et al., 2013; Simard et al., 2015; Thérien et al., 2022, 2023) and reinforce the notion that connectivity models do not apply universally, especially for areas of cognitive strengths where fronto-posterior long-range overconnectivity is observed.

The age range of participants is another variable likely to explain the current results. Our study is the first to successfully document functional connectivity during the execution of a cognitive task inside a fMRI scanner in a sample composed strictly of school-aged autistic and typical children. The over-connectivity associated with visuospatial reasoning observed in this specific sample may be related to a distinct trajectory of brain development in this clinical population (Uddin et al., 2013). Indeed, resting-state connectivity studies have documented the connectivity patterns of autistic children and have also reported the presence of over-connectivity (Di Martino et al., 2011; Nomi & Uddin, 2015; Washington et al., 2014). Our results support a potential reversal of trends in terms of age-related changes in functional connectivity, transitioning from over-connectivity to

later under-connectivity, in line with differences in brain developmental trajectories in autism (O'Reilly et al., 2017).

In summary, our results emphasize that for a better understanding of how the autistic brain works and develops, future research should tend to move away from generalization. First, it is becoming clearer that the pattern of long-distance functional connectivity, i.e., whether under or over-connectivity is observed, depends greatly on which type of cognitive task is performed, its level of difficulty/complexity, as well as the age of the participants. Generally, this refined understanding of the autistic brain and of the different cognitive profiles will contribute to better identify the source of certain autistic behaviors and symptoms and to predict their development trajectories.

#### **2.4.5 Limitations and future directions**

The present study is one of the very few studies to document task-based functional connectivity in young autistic children. The rarity of such studies is due in part to the difficulty of testing children using task-based fMRI and to general MRI requirements, which also explains our small sample size, potentially impacting the power of our analyses. In addition, the autistic group consisted strictly of verbal autistic children with intellectual abilities in the normal range. The results may thus not generalize to the whole spectrum. Nevertheless, the use of the RPM score, a non-verbal test, to measure intellectual ability allowed for the inclusion of a wider range of autistic children compared to other fMRI studies in autism using IQ scales (i.e., Wechsler test with verbal scale). Moreover, the high proportion of autistic participants who presented a co-occurrence of ADHD may have influenced the overall cerebral and behavioural measures but given our sample size this effect could not be investigated. Finally, the present results with autistic children diverge slightly from studies with autistic adults, supporting the need to develop longitudinal studies to explore the effect of age on functional connectivity during reasoning in autism, specifically, the potential effect of puberty on their connectivity patterns (Uddin et al., 2013).

#### **Conclusions**

Overall, this study suggests that tasks recruiting different cognitive processes (visuospatial vs semantic), although each soliciting reasoning, yield distinct functional connectivity results when

comparing autistic to typical children. The level of complexity also appears to affect differently the connectivity patterns of autistic versus typical children depending on the task content. Specifically, performing a task known to be a characteristic strength of autistic children elicited occipital-occipital, occipital-temporal, and occipital-frontal over-connectivity in that group. Our results add to several studies now demonstrating that the connectivity patterns observed when comparing autistic and typical individuals are more complex than previously thought and depend on task difficulty, the nature of underlying cognitive processes and the age of the participants.

## **Acknowledgments**

We thank all the children and parents who participated in this study for their time and commitment. This study was supported by grants to IS from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR #PJT-178310 and #149036). IS also acknowledges support from the Fonds de recherche du Québec-Santé (Quebec Health Research Fund) through career awards. BB acknowledges research support from the NSERC Discovery-1304413, CIHR (FDN-154298, PJT-174995), SickKids Foundation (NI17-039), the Helmholtz International BigBrain Analytics and Learning Laboratory (HIBALL), HBHL, Brain Canada, and the Tier-2 Canada Research Chairs program.

**Conflict of interest statement.** None declared.

## **2.5 References**

- Barbeau, E. B., Lewis, J. D., Doyon, J., Benali, H., Zeffiro, T. A., & Mottron, L. (2015). A greater involvement of posterior brain areas in interhemispheric transfer in autism: fMRI, DWI and behavioral evidences. *Neuroimage Clin*, *8*, 267-280.
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, *24*(42), 9228-9231.
- Briggs, R. G., Lin, Y.-H., Dadario, N. B., Kim, S. J., Young, I. M., Bai, M. Y., Dhanaraj, V., Fonseka, R. D., Hormovas, J., & Tanglay, O. (2021). Anatomy and white matter connections of the middle frontal gyrus. *World Neurosurg*, *150*, e520-e529.
- Cattell, R. B. (1987). *Intelligence: Its structure, growth and action*. North-Holland, Oxford, England.

- Coderre, E. L., Chernenok, M., Gordon, B., & Ledoux, K. (2017). Linguistic and non-linguistic semantic processing in individuals with autism spectrum disorders: An ERP study. *Journal of autism and developmental disorders*, *47*, 795-812.
- Courchesne, V., Meilleur, A.-A. S., Poulin-Lord, M.-P., Dawson, M., & Soulières, I. (2015). Autistic children at risk of being underestimated: school-based pilot study of a strength-informed assessment. *Mol Autism*, *6*, 1-10.
- Curl, A., & Coderre, E. L. (2022). The time-locked neurodynamics of semantic processing in autism spectrum disorder: an EEG study. *Cognitive Neurodynamics*, 1-30.
- Danis, E., Nader, A.-M., Degré-Pelletier, J., & Soulières, I. (2022). Semantic and Visuospatial Fluid Reasoning in School-Aged Autistic Children. *J Autism Dev Disord*, 1-12.
- Dawson, M., Soulières, I., Ann Gernsbacher, M., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*, *18*(8), 657-662.
- Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X.-N., Mennes, M., Mairena, M. A., Lord, C., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2011). Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry*, *69*(9), 847-856.
- DiStefano, C., Senturk, D., & Jeste, S. S. (2019). ERP evidence of semantic processing in children with ASD. *Developmental cognitive neuroscience*, *36*, 100640.
- Fan, L. Y., Booth, J. R., Liu, M., Chou, T. L., & Gau, S. S. F. (2021). Developmental differences in neural connectivity for semantic processing in youths with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *62*(9), 1090-1099.
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, *1*(1), 13-36.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage*, *6*(3), 218-229.
- Hobeika, L., Diard-Detoeuf, C., Garcin, B., Levy, R., & Volle, E. (2016). General and specialized brain correlates for analogical reasoning: A meta-analysis of functional imaging studies. *Hum Brain Mapp*, *37*(5), 1953-1969.
- Hull, J. V., Dokovna, L. B., Jacokes, Z. J., Torgerson, C. M., Irimia, A., & Van Horn, J. D. (2017). Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: a review. *Front Psychiatry*, *7*, 1-17.
- Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*, *30*(2), 135-154.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, *127*(8), 1811-1821.

- Keehn, B., Shih, P., Brenner, L. A., Townsend, J., & Müller, R. A. (2013). Functional connectivity for an “island of sparing” in autism spectrum disorder: An fMRI study of visual search. *Hum Brain Mapp*, *34*(10), 2524-2537.
- Kievit, R. A., Scholte, H. S., Waldorp, L. J., & Borsboom, D. (2016). Inter-and intra-individual differences in fluid reasoning show distinct cortical responses. *bioRxiv*, 039412.
- Kogan, M. D., Blumberg, S. J., Schieve, L. A., Boyle, C. A., Perrin, J. M., Ghandour, R. M., Singh, G. K., Strickland, B. B., Trevathan, E., & van Dyck, P. C. (2009). Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, *124*(5), 1395-1403.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., Risi, S., Gotham, K., & Bishop, S. (2012). Autism diagnostic observation schedule—2nd edition (ADOS-2). *Los Angeles, CA: Western Psychological Corporation*, 284.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, *24*(5), 659-685.
- Mandonnet, E., Gatignol, P., & Duffau, H. (2009). Evidence for an occipito-temporal tract underlying visual recognition in picture naming. *Clin Neurol Neurosurg*, *111*(7), 601-605.
- Matsuoka, K., Makinodan, M., Kitamura, S., Takahashi, M., Yoshikawa, H., Yasuno, F., Ishida, R., Kishimoto, N., Yasuda, Y., & Hashimoto, R. (2020). Increased dendritic orientation dispersion in the left occipital gyrus is associated with atypical visual processing in adults with autism spectrum disorder. *Cereb Cortex*, *30*(11), 5617-5625.
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *Neuroimage*, *61*(4), 1277-1286.
- Morsanyi, K., Stamenković, D., & Holyoak, K. J. (2019). Analogical reasoning in autism: A systematic review and meta-analysis. In K. Morsanyi & R. M. J. Byrne (Eds.), *Thinking, reasoning, and decision making in autism* (pp. 59-87). Routledge.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: An update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*, *36*, 27-43.
- Nomi, J. S., & Uddin, L. Q. (2015). Developmental changes in large-scale network connectivity in autism. *Neuroimage Clin*, *7*, 732-741.
- O’Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PLoS one*, *12*(5), 1-28.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, *9*(1), 97-113.

- Petrides, M. (2000). The role of the mid-dorsolateral prefrontal cortex in working memory. *Exp Brain Res*, 133, 44-54.
- Picci, G., Gotts, S. J., & Scherf, K. S. (2016). A theoretical rut: revisiting and critically evaluating the generalized under/over-connectivity hypothesis of autism. *Dev Sci*, 19(4), 524-549.
- Rafiee, F., Rezvani Habibabadi, R., Motaghi, M., Yousem, D. M., & Yousem, I. J. (2022). Brain MRI in autism spectrum disorder: narrative review and recent advances. *J Magn Reson Imaging*, 55(6), 1613-1624.
- Ranganath, C., Johnson, M. K., & D'Esposito, M. (2003). Prefrontal activity associated with working memory and episodic long-term memory. *Neuropsychologia*, 41(3), 378-389.
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (1998). *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales:(including the Parallel and Plus Versions)*. Standard Progressive Matrices. Oxford Psychologists Press.
- Sahyoun, C. P., Belliveau, J. W., Soulières, I., Schwartz, S., & Mody, M. (2010). Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. *Neuropsychologia*, 48(1), 86-95.
- Samson, F., Mottron, L., Soulières, I., & Zeffiro, T. A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: An ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, 33(7), 1553-1581.
- Santaracchi, E., Emmendorfer, A., & Pascual-Leone, A. (2017). Dissecting the parieto-frontal correlates of fluid intelligence: A comprehensive ALE meta-analysis study. *Intelligence*, 63, 9-28.
- Sheth, B. R., & Young, R. (2016). Two visual pathways in primates based on sampling of space: exploitation and exploration of visual information. *Front Integr Neurosci*, 10, 1-20.
- Simard, I., Luck, D., Mottron, L., Zeffiro, T. A., & Soulières, I. (2015). Autistic fluid intelligence: Increased reliance on visual functional connectivity with diminished modulation of coupling by task difficulty. *Neuroimage Clin*, 9, 467-478.
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., Zeffiro, T. A., & Mottron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Hum Brain Mapp*, 30(12), 4082-4107.
- Takesaki, N., Kikuchi, M., Yoshimura, Y., Hiraishi, H., Hasegawa, C., Kaneda, R., Nakatani, H., Takahashi, T., Mottron, L., & Minabe, Y. (2016). The contribution of increased gamma band connectivity to visual non-verbal reasoning in Autistic children: a MEG study. *PloS one*, 11(9), e0163133.
- Thérien, V. D., Degré-Pelletier, J., Barbeau, E. B., Samson, F., & Soulières, I. (2022). Differential neural correlates underlying mental rotation processes in two distinct cognitive profiles in autism. *Neuroimage Clin*, 36, 1-23.

- Thérien, V. D., Degré-Pelletier, J., Barbeau, E. B., Samson, F., & Soulières, I. (2023). Different levels of visuospatial abilities linked to differential brain correlates underlying visual mental segmentation processes in autism. *Cereb Cortex*, *33*(15), 9186–9211.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci*, *7*, 1-11.
- Vissers, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(1), 604-625.
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., Mease-Ference, E. R., Girton, L., Hailu, A., & Mbwana, J. (2014). Dysmaturation of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp*, *35*(4), 1284-1296.
- Wendelken, C., Chung, D., & Bunge, S. A. (2012). Rostrolateral prefrontal cortex: Domain-general or domain-sensitive? *Hum Brain Mapp*, *33*(8), 1952-1963.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*, *2*(3), 125-141.
- Xiao, F., Li, P., Long, C.-Q., Lei, Y., & Li, H. (2014). Relational complexity modulates activity in the prefrontal cortex during numerical inductive reasoning: An fMRI study. *Biol Psychol*, *101*, 61-68.
- Yamada, T., Ohta, H., Watanabe, H., Kanai, C., Tani, M., Ohno, T., Takayama, Y., Iwanami, A., Kato, N., & Hashimoto, R. (2012). Functional alterations in neural substrates of geometric reasoning in adults with high-functioning autism. *PLoS one*, *7*(8), 1-11.



## 2.6 Supplementary Material

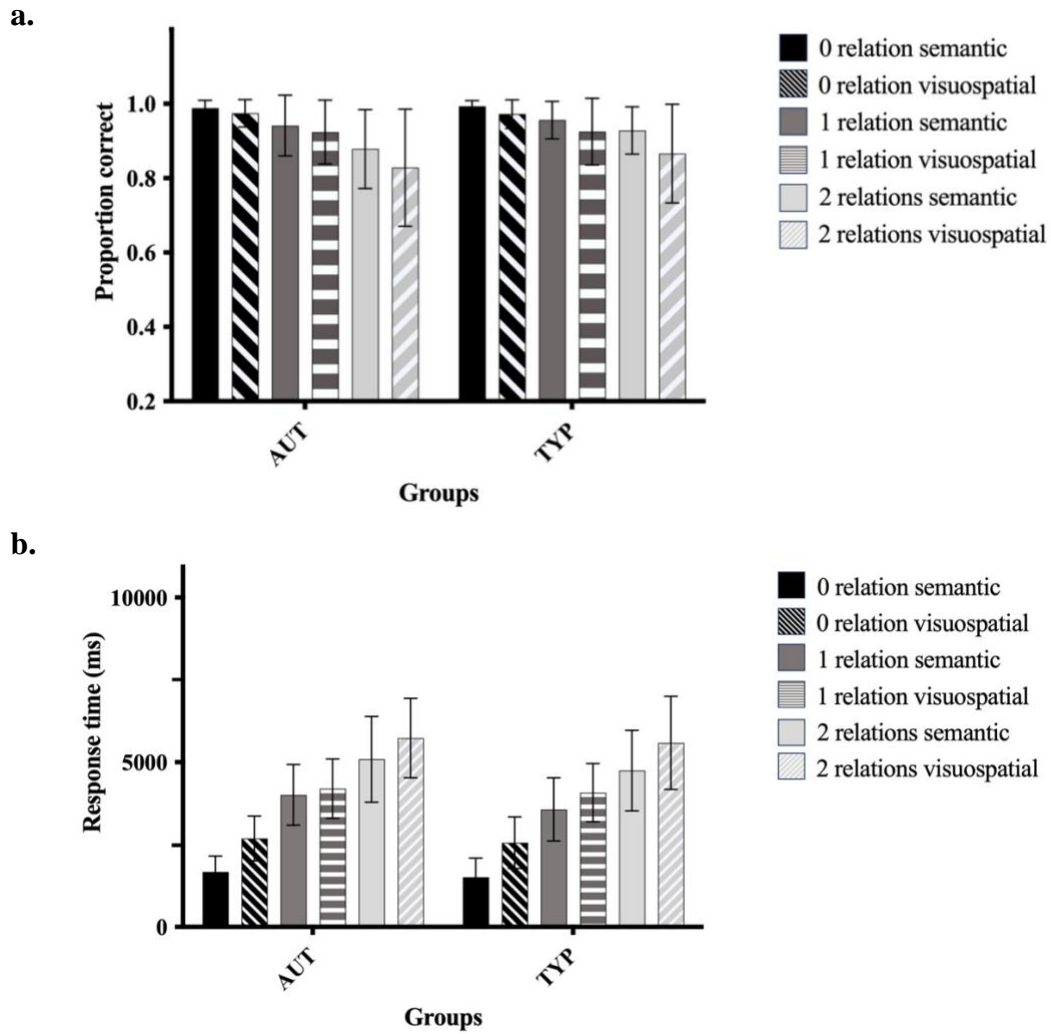


Figure S2.1. Performance on the experimental reasoning task completed in the scanner, in terms of accuracy (a) and response time (b), for autistic (AUT) and typical (TYP) groups.

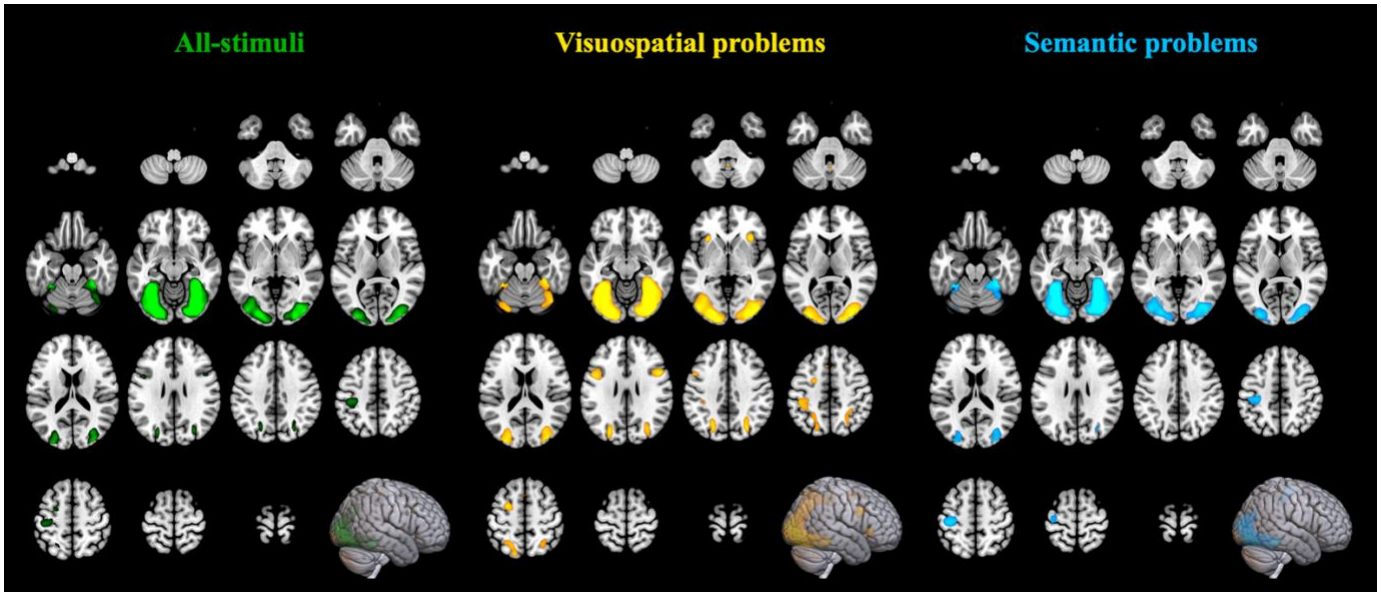


Figure S2.2. Activation network for all participants (AUT and TYP) for three contrasts: all-stimuli (green), visuospatial problems (yellow) and semantic problems (blue) ( $p < .05$  FWE corrected,  $k > 20$ ).

Table S2.1. Activity during the reasoning task for all-stimuli contrast, visuospatial problems contrast and semantic problems contrast

Region		Location (SPM Anatomy toolbox)	$k$	$T$ value	$x$	$y$	$z$
<b>ALL STIMULI (VISUOSPATIAL + SEMANTIC)</b>							
Local maxima of signal for both groups (AUT + TYP)							
Occipital	L	<b>Fusiform Gyrus</b>	5694	<b>14.80</b>	<b>-36</b>	<b>-52</b>	<b>-10</b>
	R	<b>Fusiform Gyrus</b>		<b>13.95</b>	<b>33</b>	<b>-46</b>	<b>-13</b>
	L	<b>Lingual Gyrus</b>		<b>13.53</b>	<b>-27</b>	<b>-85</b>	<b>-13</b>
	L	Fusiform Gyrus		13.03	-33	-64	-7
	R	Fusiform Gyrus		12.91	33	-61	-10
	R	<b>Inferior Occipital Gyrus</b>		<b>12.45</b>	<b>30</b>	<b>-82</b>	<b>-13</b>
	R	Lingual Gyrus		11.84	21	-85	-13
	L	<b>Middle Occipital Gyrus</b>		<b>11.13</b>	<b>-27</b>	<b>-88</b>	<b>-1</b>
	L	Inferior Occipital Gyrus		11.05	-12	-97	-7
	L	Inferior Occipital Gyrus		10.91	-42	-79	-7
Frontal	R	Calcarine Gyrus		10.50	27	-94	2
	L	<b>Precentral Gyrus</b>	128	<b>8.75</b>	<b>-48</b>	<b>5</b>	<b>32</b>
	R	Inferior Frontal Gyrus, pars oper.	97	7.64	48	8	29
Cerebellum	R	Cerebellar Vermis 9	113	8.34	3	-55	-37
	R	Cerebellar Vermis 7		6.75	3	-70	-28

	L	Cerebellar Vermis 7		6.59	-3	-70	-28
Insula	R	Insular Cortex	68	7.76	33	26	-4
	L	Insular Cortex	34	7.12	-30	23	-1

### VISUOSPATIAL PROBLEMS

Local maxima of signal for both groups (AUT + TYP)

Occipital	L	Fusiform Gyrus	6431	14.83	-36	-52	-10
	L	Fusiform Gyrus		14.24	-33	-49	-13
	L	Lingual Gyrus		13.98	-27	-88	-13
	R	Fusiform Gyrus		13.73	33	-46	-13
	R	Fusiform Gyrus		13.22	33	-40	-16
	R	Fusiform Gyrus		12.94	33	-61	-10
	R	Inferior Occipital Gyrus		12.44	33	-82	-13
	L	Inferior Occipital Gyrus		12.26	-12	-97	-7
	R	Fusiform Gyrus		12.23	39	-70	-16
	L	Middle Occipital Gyrus		11.92	-24	-91	-1
Frontal	L	Precentral Gyrus	301	10.38	-48	8	32
	L	Inferior Frontal Gyrus, pars tri.		7.05	-42	26	26
	R	Inferior Frontal Gyrus, pars oper.	244	9.81	48	11	29
	R	Middle Frontal Gyrus		6.19	48	35	20
	R	Middle Frontal Gyrus		6.10	45	32	23
	R	Middle Frontal Gyrus		5.94	54	29	35
	R	Middle Frontal Gyrus	77	7.62	30	-1	53
Insula	R	Insular Cortex	119	10.00	33	23	-4
	L	Insular Cortex	74	9.55	-30	23	-1

### SEMANTIC PROBLEMS

Local maxima of signal for both groups (AUT + TYP)

Occipital	L	Fusiform Gyrus	4673	14.02	-33	-55	-10
	R	Fusiform Gyrus		13.67	33	-43	-16
	L	Lingual Gyrus		12.91	-27	-85	-13
	R	Fusiform Gyrus		12.62	33	-61	-10
	L	Fusiform Gyrus		12.45	-33	-64	-7
	R	Inferior Occipital Gyrus		11.92	30	-82	-10
	R	Lingual Gyrus		10.74	21	-85	-10
	L	Middle Occipital Gyrus		9.78	-27	-88	-1
	L	Calcarine Gyrus		9.53	-12	-94	-7

	R	Middle Occipital Gyrus		9.42	33	-88	14
	L	Middle Occipital Gyrus		9.27	-33	-94	11
Frontal	L	Posterior Medial Frontal	82	7.42	-9	2	56
	R	Posterior Medial Frontal		5.77	6	17	50
	L	Precentral Gyrus	35	6.73	-48	5	32
Cerebellum	R	Cerebellar Vermis 9	23	7.02	3	-55	-37

Coordinates are in MNI space.  $p < .05$ , FWE corrected. Extent threshold:  $k > 20$  voxels.

Regions activated during the reasoning task that were selected for gPPI connectivity analyses are in bold

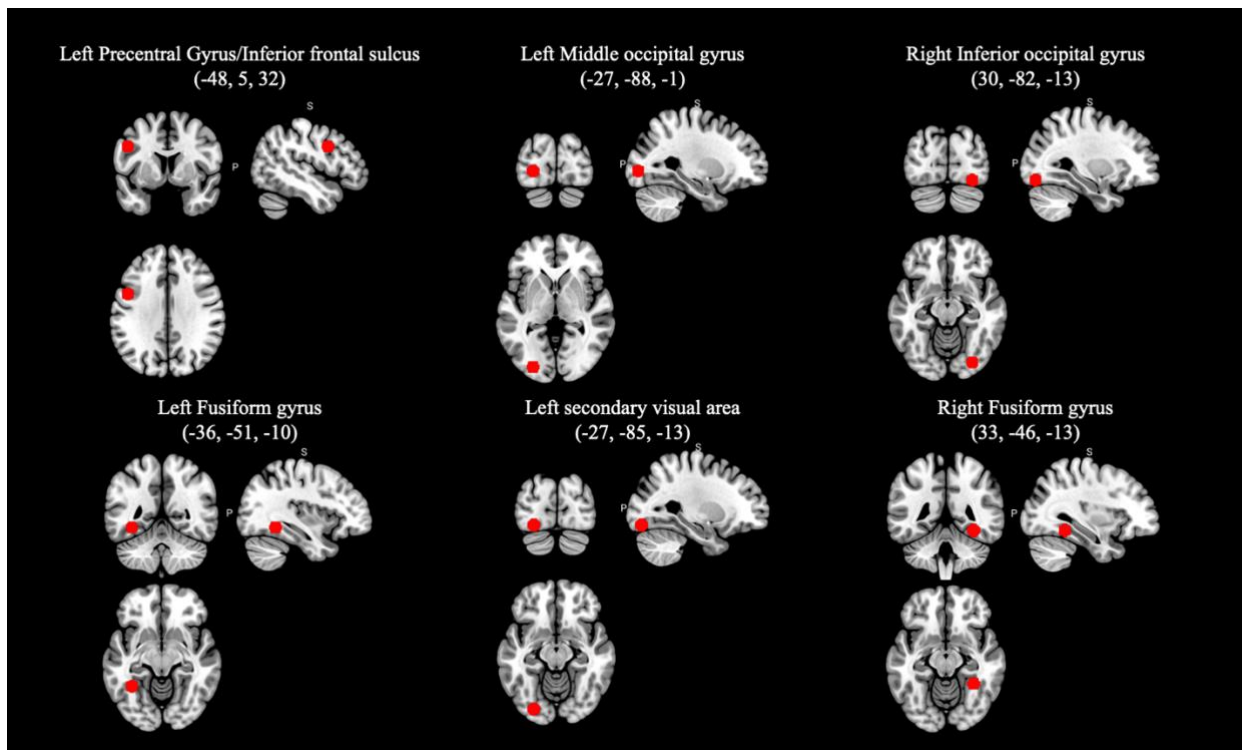


Figure S2.3. A visual representation of selected ROIs. The red circles indicate the selected regions. Coordinates are in MNI space.

Table S2.2. Coordinates of brain areas showing within group and between-group differences in functional connectivity during visual matching problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected)

Group	Seed region	Cluster location (in CONN Toolbox)	Effect †	$k$	$T$ value	$x$	$y$	$z$
<b>VISUOSPATIAL TASK (0 relation)</b>								
AUT	L PC/IFS	R Occipital Pole	+	145	5.30	16	-94	28
	R Fusiform Gyrus	L Central Opercular Cortex	+	224	5.83	-38	-14	10
		L Insular Cortex						

			R	<b>Central Opercular Cortex</b>	+	134	4.84	48	-14	14
	L	Secondary Visual Area	B	<b>Cerebellum Crus2</b>	+	153	6.66	-6	-88	-44
<b>TYP</b>	L	Fusiform Gyrus	L	<b>Cuneal Cortex</b>	+	339	5.45	-14	-82	26
			R	<b>Lateral Occipital Cortex, superior</b>	+	159	4.90	18	-82	28
			R	Cuneal Cortex						
			R	<b>Hippocampus</b>	+	91	6.96	30	-38	-4
			R	Lingual Gyrus						
	L	Secondary Visual Area	R	<b>Inferior Frontal Gyrus, pars oper.</b>	+	159	5.02	58	20	4
			R	Frontal Operculum Cortex						
			L	<b>Temporal Pole</b>	+	109	5.08	-54	10	2
			B	<b>Frontal Pole</b>	-	84	-5.58	-4	68	-16
	R	IOG	R	<b>Lingual Gyrus</b>	+	185	6.37	16	-52	-2
			R	Precuneus						
<b>AUT &gt; TYP</b>	<i>None</i>									
<b>TYP &gt; AUT</b>	L	Fusiform Gyrus	L	<b>Middle Temporal Gyrus, temporooccipital</b>	<b>TYP+ AUT-</b>	656	5.07	-68	-50	4
			L	Angular Gyrus						
			L	Supramarginal Gyrus, posterior						
			L	Middle Temporal Gyrus, posterior						
			R	<b>Middle Temporal Gyrus, temporooccipital</b>	<b>TYP+ AUT-</b>	198	4.96	70	-46	2
			L	<b>Inferior Frontal Gyrus, pars oper.</b>	<b>TYP+ AUT-</b>	190	5.17	-56	16	-2
<b>SEMANTIC TASK (0 relation)</b>										
<b>AUT</b>	L	Fusiform Gyrus	L	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	687	-6.54	-30	-62	-14
			L	Temporal Occipital Fusiform Cortex						
			L	Lateral Occipital Cortex, inferior						
			R	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	286	-5.38	30	-62	-14
			R	Temporal Occipital Fusiform Cortex						
			R	Lateral Occipital Cortex, inferior						
	L	Secondary Visual Area	R	<b>Middle Temporal Gyrus, temporooccipital</b>	+	131	4.99	70	-40	-10
			R	Middle Temporal Gyrus, posterior						
	R	IOG	L	<b>Cerebellum Crus 2</b>	+	185	5.73	-30	-76	-50

			L	<b>Middle Temporal Gyrus, posterior</b>	+	149	6.13	-60	-34	-16
			L	Inferior Temporal Gyrus, posterior						
	L	MOG	L	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	184	-5.48	-20	-86	-16
			R	<b>Frontal Pole</b>	+	139	5.23	42	56	4
<b>TYP</b>	R	Fusiform Gyrus	L	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	444	-5.48	-30	-86	-16
			L	Lateral Occipital Cortex, inferior						
			L	Occipital Pole						
			R	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	432	-5.13	36	-80	-8
			R	Occipital Fusiform Gyrus						
<b>AUT &gt; TYP</b>	<i>None</i>									
<b>TYP &gt; AUT</b>	<i>None</i>									

† Effect represents the connectivity direction in gPPI analyses. + sign means positive connectivity (connectivity value > 0) and – sign mean negative connectivity (connectivity value < 0).

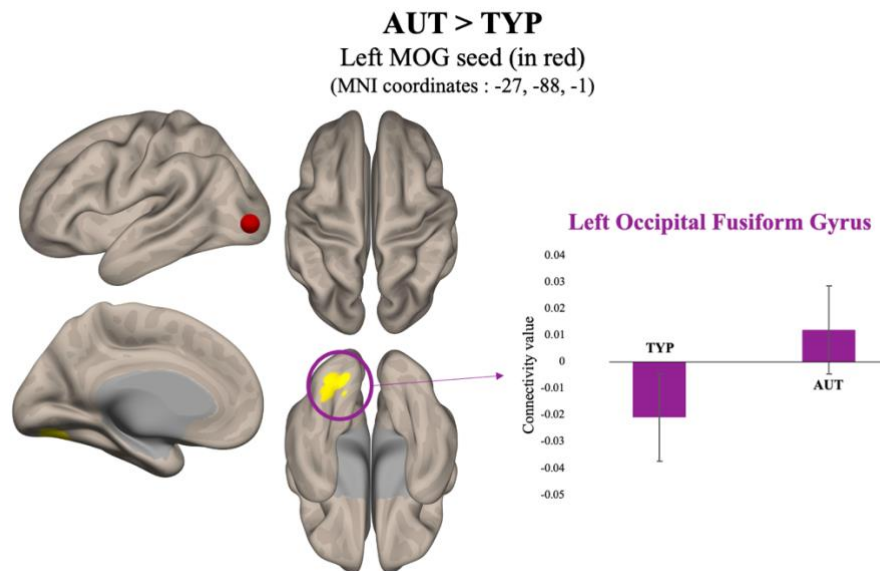


Figure S2.4. AUT > TYP contrast for reasoning problems in the visuospatial task (*in yellow*): In comparison to typical children, autistic children show more functional connectivity between left MOG (seed) and occipital regions during visuospatial reasoning problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected). Red spot indicates seed.

Table S2.3. Coordinates of brain areas showing within and between-group functional connectivity during reasoning problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected)

Group	Seed region	Cluster location (in CONN Toolbox)	Effect †	k	T value	x	y	z
-------	-------------	---------------------------------------	----------	---	------------	---	---	---

**VISUOSPATIAL TASK (1 relation + 2 relations)**

AUT	L	Fusiform Gyrus	L	<b>Middle Temporal Gyrus, temporooccipital</b>	+	210	5.89	-56	-58	4	
			L	Lateral Occipital Cortex, inferior							
TYP	L	Fusiform Gyrus	L	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	164	-4.90	-36	-68	-14	
			L	Lateral Occipital Cortex, inferior							
			L	<b>Occipital Pole</b>	-	796	-6.00	-24	-92	-14	
			L	Occipital Fusiform Gyrus							
			L	Lateral Occipital Cortex, inferior							
			L	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	226	-5.90	-44	-58	-4	
			L	Inferior Temporal Gyrus, temporooccipital							
			L	<b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	178	5.75	-6	-14	56	
			R	Supplementary Motor Cortex							
			R	<b>Frontal Pole</b>	-	71	-5.15	10	64	-8	
	R	Fusiform Gyrus	L	<b>Frontal Pole</b>	-	68	-5.51	-8	68	-16	
			R	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	64	-4.44	18	-94	-14	
			L	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	493	-4.94	-42	-82	-16	
			L	Occipital Fusiform Gyrus							
			L	Occipital Pole							
			R	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	202	-4.44	34	-80	-2	
			R	Occipital Pole							
			L	<b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	176	5.33	-6	-14	46	
			L	Secondary Visual Area							
			L	<b>Occipital Pole</b>	-	212	-6.12	-24	-100	16	
AUT > TYP > TYP > AUT >	L	MOG	L	<b>Occipital Pole</b>	-	525	-7.36	-26	-94	-14	
			L	Lateral Occipital Cortex, inferior							
			L	Lateral Occipital Cortex, superior							
			L	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	AUT+ TYP-	180	4.70	-24	-76	-10	
<i>None</i>											

**SEMANTIC TASK (1 relation + 2 relations)**

AUT	L	PC/IFS	B	<b>Cingulate Gyrus, anterior</b>	+	207	5.16	-2	28	4
			R	<b>Paracingulate Gyrus</b>	+	142	4.53	12	44	32

		R	Frontal Pole							
L	Fusiform Gyrus	R	<b>Middle Temporal Gyrus, temporooccipital</b>	+	154	5.66	66	-40	8	
		R	Supramarginal Gyrus, posterior							
		L	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	126	-4.87	-44	-70	-14	
		L	Lateral Occipital Cortex, inferior							
		R	<b>Precentral Gyrus</b>	+	113	5.73	46	-4	40	
		R	<b>Occipital Fusiform Gyrus</b>	-	105	-4.98	40	-62	-8	
		L	<b>Middle Temporal Gyrus, temporooccipital</b>	+	99	5.04	-50	-56	4	
R	Fusiform Gyrus	L	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	1166	-6.82	-42	-76	-8	
		L	Occipital Pole							
		L	Occipital Fusiform Gyrus							
		L	Lateral Occipital Cortex, superior							
		R	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	614	-7.14	40	-80	-16	
		R	Occipital Pole							
		R	Occipital Fusiform Gyrus							
		R	<b>Occipital Pole</b>	+	116	5.78	4	-88	38	
		R	Cuneal Cortex							
L	Secondary Visual Area	R	<b>Cerebellum 8</b>	+	189	7.11	10	-80	-52	
		R	<b>Occipital Pole</b>	+	181	6.59	6	-88	34	
		R	Cuneal Cortex							
<b>TYP</b>	L	Fusiform Gyrus	<b>Occipital Pole</b>	-	670	-6.84	-24	-88	-10	
		L	Occipital Fusiform Gyrus							
		L	Lateral Occipital Cortex, inferior							
		R	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	289	-5.14	30	-86	2	
		R	Occipital Pole							
		R	<b>Supramarginal Gyrus, posterior</b>	+	111	5.26	58	-40	14	
		L	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	98	-5.79	-38	-68	-10	
		L	<b>Central Opercular Cortex</b>	+	88	4.96	-56	-10	4	
R	Fusiform Gyrus	L	<b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	-	1072	-6.45	-32	-88	-8	
		L	Occipital Pole							
		L	Occipital Fusiform Gyrus							



			<b>R</b>	<b>Occipital Pole</b>	-	<b>639</b>	<b>-5.26</b>	<b>36</b>	<b>-88</b>	<b>8</b>
			R	Lateral Occipital Cortex, inferior						
			<b>L</b>	<b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	<b>80</b>	<b>4.67</b>	<b>0</b>	<b>-10</b>	<b>50</b>
			<b>L</b>	<b>Postcentral Gyrus</b>	+	<b>72</b>	<b>5.20</b>	<b>-20</b>	<b>-40</b>	<b>68</b>
			<b>R</b>	<b>Frontal Pole</b>	-	<b>71</b>	<b>-5.13</b>	<b>28</b>	<b>68</b>	<b>-8</b>
	L	Secondary Visual Area	<b>L</b>	<b>Precentral Gyrus</b>	+	<b>290</b>	<b>6.01</b>	<b>-38</b>	<b>-16</b>	<b>44</b>
			L	Postcentral Gyrus						
			<b>L</b>	<b>Central Opercular Cortex</b>	+	<b>262</b>	<b>5.08</b>	<b>-54</b>	<b>2</b>	<b>8</b>
			L	Precentral Gyrus						
			L	Insular Cortex						
			<b>R</b>	<b>Cerebellum 6</b>	+	<b>157</b>	<b>6.12</b>	<b>16</b>	<b>-68</b>	<b>-14</b>
			R	Lingual Gyrus						
			R	Vermis 6						
			<b>R</b>	<b>Insular Cortex</b>	+	<b>92</b>	<b>5.59</b>	<b>30</b>	<b>10</b>	<b>10</b>
			<b>R</b>	<b>Lingual Gyrus</b>	+	<b>77</b>	<b>4.84</b>	<b>4</b>	<b>-74</b>	<b>4</b>
	L	MOG	<b>R</b>	<b>Supramarginal Gyrus, posterior</b>	+	<b>317</b>	<b>6.23</b>	<b>64</b>	<b>-40</b>	<b>16</b>
			R	Planum Temporale						
			<b>L</b>	<b>Postcentral Gyrus</b>	+	<b>205</b>	<b>5.38</b>	<b>-42</b>	<b>-20</b>	<b>38</b>
			L	Precentral Gyrus						
			<b>L</b>	<b>Supramarginal Gyrus, posterior</b>	+	<b>188</b>	<b>5.00</b>	<b>-68</b>	<b>-46</b>	<b>20</b>
			L	Angular Gyrus						
			L	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital						
			<b>L</b>	<b>Insular Cortex</b>	+	<b>110</b>	<b>5.55</b>	<b>-36</b>	<b>-22</b>	<b>2</b>
			<b>L</b>	<b>Precentral Gyrus</b>	+	<b>86</b>	<b>5.76</b>	<b>-56</b>	<b>8</b>	<b>4</b>
<b>AUT &gt; TYP</b>	L	MOG	<b>L</b>	<b>Middle Frontal Gyrus</b>	<b>AUT+ TYP-</b>	<b>160</b>	<b>4.91</b>	<b>-50</b>	<b>28</b>	<b>22</b>
			L	Inferior Frontal Gyrus, pars tri.						
<b>TYP &gt; AUT</b>	L	Fusiform Gyrus	<b>L</b>	<b>Inferior Frontal Gyrus, pars oper.</b>	<b>TYP+ AUT-</b>	<b>138</b>	<b>4.86</b>	<b>-50</b>	<b>10</b>	<b>-4</b>
			L	Temporal Pole						
	L	Secondary Visual Area	<b>B</b>	<b>Cingulate Gyrus, anterior</b>	<b>TYP+ AUT-</b>	<b>114</b>	<b>5.02</b>	<b>-2</b>	<b>22</b>	<b>16</b>

† Effect represents the connectivity direction in gPPI analyses. + sign means positive connectivity (connectivity value > 0) and – sign mean negative connectivity (connectivity value < 0).

Table S2.4. Coordinates of brain areas showing within and between-group functional connectivity for reasoning vs visual matching problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected)

Group	Seed region	Cluster location (in CONN Toolbox)	Effect †	<i>k</i>	<i>T</i> value	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>		
<b>VISUOSPATIAL TASK (2 rel + 1 rel &gt; 0 rel)</b>										
AUT	L	Fusiform Gyrus	B	Posterior Cingulate Gyrus	-	112	-4.95	6	-44	22
	L	Secondary Visual Area	L	Temporal Pole	+	145	5.74	-38	14	-20
TYP	L	Secondary Visual Area	L	Lateral Occipital Cortex (inferior)	-	87	-5.00	-44	-86	-2
	L	MOG	R	Temporal Occipital Fusiform Cortex	-	141	-5.66	28	-62	-14
			R	Occipital Fusiform Gyrus						
			R	Cerebellum 6						
AUT > TYP	L	Secondary Visual Area	R	Middle Temporal Gyrus (temporo-occipital)	AUT+ TYP-	237	5.21	54	-44	-8
			R	Inferior Temporal Gyrus (temporo-occipital)						
			R	Frontal Pole	AUT+ TYP-	147	5.06	50	40	26
			R	Middle Frontal Gyrus						
	R	IOG	R	Middle Temporal Gyrus, temporooccipital	AUT+ TYP-	160	5.13	60	-52	-8
TYP > AUT	None									
<b>SEMANTIC TASK (2 rel + 1 rel &gt; 0 rel)</b>										
AUT	R	IOG	L	Frontal Pole	+	115	4.97	-12	52	22
			L	Superior Frontal Gyrus	+	101	5.53	-12	8	64
TYP	L	Fusiform Gyrus	R	Occipital Pole	-	129	-4.67	24	-98	-10
			L	Occipital Pole	-	95	-4.65	-20	-106	2
	L	Secondary Visual Area	R	Precentral Gyrus	+	98	4.82	52	2	40
	R	IOG	L	Middle Temporal Gyrus, anterior	+	103	5.65	-56	4	-20
			L	Temporal Pole						
AUT > TYP	None									
TYP > AUT	None									

† Effect represents the connectivity direction in gPPI analyses. + sign means positive connectivity (connectivity value > 0) and - sign mean negative connectivity (connectivity value < 0).

### **CHAPITRE III.**

## **ARTICLE 2: FUNCTIONAL CONNECTIVITY ASSOCIATED WITH VISUOSPATIAL REASONING IN AUTISM: A DEVELOPMENTAL EFFECT?**

Janie Degré-Pelletier, Eliane Danis, Véronique D. Thérien, Boris Bernhardt,  
Elise B. Barbeau, Isabelle Soulières.

## **Abstract**

Fluid reasoning is one of the most established cognitive strengths in autism, characterized by distinctive recruitment of cerebral regions and connectivity in autistic adults. Given the importance of developmental aspects in autism, we investigated how age influenced functional connectivity during reasoning in autistic versus typical children. Twenty-three autistic and 23 typically developing children aged 6 to 15 years completed a reasoning task (visuospatial versus semantic content) in a magnetic resonance imaging scanner. For visuospatial reasoning problems, no correlation was found between age and the strength of connectivity between regions of interest and the rest of brain in autistic children. In contrast, typical children primarily exhibited positive associations between age and strength of connectivity within occipital-frontal, occipital-parietal, frontal-parietal, frontal-temporal, and frontal-occipital pairs. When dividing the groups by age, young autistic children (aged 6 to 11) displayed greater occipital-frontal and frontal-insular connectivity than typical children. Autistic and typical adolescents (aged 12 to 15) showed no significant differences in functional connectivity during visuospatial reasoning. For semantic reasoning in autistic children, a positive relationship was observed between age and occipital-temporal connectivity, while a negative association was found between age and frontal-parietal, frontal-temporal, and frontal-occipital connectivity. Typical children showed an increase in frontal-occipital and frontal-frontal connectivity with age. Our findings refine our understanding of brain connectivity in autism by highlighting the developmental influences on between-group functional connectivity results. Given that age may potentially bias connectivity findings by amplifying or minimizing group differences, this study highlights the importance of considering age in autism research.

Keywords: autism, reasoning, development, fMRI, connectivity, children

### 3.1 Introduction

Autism is a neurodevelopmental condition characterized by atypical communication, social interactions, and restricted/repetitive patterns of behaviour, interests, and activities (American Psychiatric Association & Association, 2013). Often referred to as “peaks of abilities”, autistics (AUT) also manifest distinctive strengths in specific cognitive areas such as visual perception, visuospatial processing (Caron et al., 2006; Kunda & Goel, 2011), and fluid reasoning involving visuospatial content (Morsanyi et al., 2019). Compared to what could be expected based on their IQ, AUT children and adults typically perform well on fluid reasoning tasks, such as the Raven's Progressive Matrices (Dawson et al., 2007; Hayashi et al., 2008; Morsanyi & Holyoak, 2010; Soulières et al., 2011; Soulières et al., 2009). Compared to typical (TYP) adults, AUT adults are also faster on these tasks (Soulières et al., 2009). Interestingly, in reasoning tasks presented via images with varied content (*i.e.*, semantic and visuospatial), AUT individuals were also found to perform similarly to neurotypicals (Green et al., 2014; Morsanyi & Holyoak, 2010; Sahyoun et al., 2010; Sahyoun et al., 2009). It was also observed that AUT individuals perform equally in both semantic and visuospatial problems (Morsanyi & Holyoak, 2010), but are faster at solving items with visuospatial content than items with semantic content (Sahyoun et al., 2010; Sahyoun et al., 2009). According to a recent study (Danis et al., 2022), although TYP children provided more correct responses during complex reasoning problems, autistic children were faster at solving them.

Generally speaking, fluid reasoning is the ability to solve new problems through logical inference (Cattell, 1987) which is supported by a large network of regions in the frontal and parietal lobes (Colom et al., 2010; Hobeika et al., 2016; Jung & Haier, 2007). This reasoning network includes the rostrolateral prefrontal cortex (RLPFC) (Christoff et al., 2001; Crone et al., 2009; Hampshire et al., 2011; Krawczyk et al., 2011; Luo et al., 2003; Wright et al., 2008), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (Christoff et al., 2001; Crone et al., 2009; Kroger et al., 2002; Wright et al., 2008), inferior frontal gyrus (Chen et al., 2017; Hampshire et al., 2011; Krawczyk et al., 2011; Kroger et al., 2002), superior parietal lobule (SPL) (Crone et al., 2009), inferior parietal lobule (IPL) (Crone et al., 2009; Wright et al., 2008), anterior cingulate cortex (Chen et al., 2017; Luo et al., 2003), and precuneus (Chen et al., 2017). In addition, in typical individuals, fluid reasoning has been associated with strong connectivity between the RLPFC and IPL in the left hemisphere (Wendelken et al., 2017).

Interestingly, despite equivalent performances to TYP individuals and recruitment of similar brain areas of the reasoning network, AUT adults show distinct patterns of activation within this network. Compared to TYP individuals, autistics display over- and under-activation of posterior and frontal regions, respectively, during visuospatial reasoning (Sahyoun et al., 2010; Soulières et al., 2009). They also show reduced frontal-parietal connectivity (between the left inferior parietal cortex and right anterior prefrontal cortex) than neurotypicals (Yamada et al., 2012). When examining the specific connectivity from occipital regions (*e.g.*, left inferior occipital gyrus), Simard et al. (2015) observed stronger connectivity with frontal, parietal, temporal, and other occipital regions in AUT adults compared to TYP adults. However, stronger connectivity between different regions of interest (*i.e.*, right inferior frontal gyrus, left SPL, left inferior occipital gyrus) and the rest of the brain was still found in TYP adults than AUT adults (Simard et al., 2015).

Fluid reasoning typically develops gradually during school age (Ferrer et al., 2009; McArdle et al., 2002) to reach maturity in late adolescence (Whitaker et al., 2018). This development occurs alongside the other executive functions, notably working memory (Morrison et al., 2011; Richland & Burchinal, 2013), with the maturation of the prefrontal cortex. In TYP children, the improvement of fluid reasoning with age has been associated to knowledge acquisition (Goswami, 1991), the development of executive functions (Morrison et al., 2011; Richland & Burchinal, 2013), and the ability to mentally manipulate several associations at once (Halford et al., 1998; Richland et al., 2006). According to certain studies, the relationship between age and reasoning performance differs between AUT and TYP individuals. As the relational complexity of items increases, autistic children (aged 11 to 16 years) would be more prone to make errors compared to their typical counterparts (Morsanyi & Holyoak, 2010). Further, between the ages of 8 and 10, AUT children would exhibit poorer performance than TYP children (Green et al., 2014). Within the same study, autistic children performed similarly or better to TYP children after the age of 10. However, a recent study in children (6 to 13 years old) found that increases in performance on complex reasoning problems with age were comparable in AUT and TYP children (Danis et al., 2022).

In TYP children, the improvement of performance with age and developmental changes in specific brain regions associated with reasoning occur in parallel. During typical development, children recruit important regions of the reasoning network, such as the RLPFC. With that said, although recruitment of this region is greater with increasing problem complexity in adults, solicitation of

the RLPFC does not vary with problem complexity or type in children (Crone et al., 2009; Wendelken et al., 2011; Whitaker et al., 2018; Wright et al., 2008). Additionally, the recruitment of parietal regions (Eslinger et al., 2009) and DLPFC during complex reasoning problems increases with age in typical individuals (Wright et al., 2008). Regarding brain connectivity, fronto-parietal (or long-range connections, e.g., between RLPFC and IPL) connectivity increases with development (Bazargani et al., 2014; Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016), while short-range (fronto-insular) connections were found to be stronger in children and adolescents compared to adults (Bazargani et al., 2014). Overall, the utilization of prefrontal and parietal regions within the reasoning network becomes more specialized with age (Dumontheil, 2014; Taylor et al., 2022).

In autism, the development with age of the reasoning network and the connectivity among its components remains poorly documented. Due to the difficulties associated with functional magnetic resonance imaging (fMRI) acquisition in young AUT children (Yerys et al., 2009), very few autism studies have investigated functional connectivity patterns during general task performance (*i.e.*, any type of behavioural task). However, studies have successfully documented at rest intrinsic functional connectivity patterns in young AUT children and have shown differences from those observed in AUT adults. The first studies in autistic adults suggested a characteristic long-distance under-connectivity and short-distance over-connectivity (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2007). Research in younger samples has been inconsistent with some studies finding under-connectivity during resting state (Bos et al., 2014; Washington et al., 2014), and others finding over-connectivity in autistic compared to TYP children (Di Martino et al., 2011; Nomi & Uddin, 2015; Washington et al., 2014). Uddin et al. (2013) proposed a developmental shift in functional connectivity patterns during rest in autism. This shift would occur around the age of 12 (*i.e.*, the beginning of puberty) during the development of TYP individuals.

To date, only one study has investigated brain connectivity during reasoning in young AUT children. Of note, this study revealed increased functional connectivity in AUT compared to TYP children during visuospatial reasoning, primarily between the occipital-frontal and occipital-temporal regions (Degré-Pelletier et al., preprint). This result aligns with previous findings of increased connectivity involving occipital regions in AUT adults (Simard et al., 2015). However, contrary to findings in adults, no regions exhibited reduced connectivity in AUT relative to TYP

children. As proposed by the developmental model (Uddin et al., 2013), this suggests that these contradicting results between child and adult studies could be attributable to an effect of age.

**Objectives.** The current literature suggests that age may be an important factor in explaining observed differences in functional connectivity patterns during visuospatial reasoning in autistic versus neurotypical individuals. To further shed light on this question, we investigated a sample of AUT and TYP children between the ages of 6 and 15 who completed a fluid reasoning task during a functional magnetic resonance imaging (MRI) session. The first aim was to explore how age influenced observed functional connectivity during a visuospatial reasoning task in AUT and TYP children. To pinpoint whether age-related patterns of functional connectivity were specific to *visuospatial* processing, the second aim was to examine the effect of age on functional connectivity in each group during a *semantic* reasoning task. Based on Uddin's developmental shift model (2013) and previous resting state functional MRI studies (Nomi & Uddin, 2015), we expected less variation with age in functional connectivity during visuospatial reasoning in AUT compared to TYP children. In addition, given the distinct results in terms of functional connectivity patterns during visuospatial and semantic reasoning in AUT and TYP children (Degré-Pelletier et al., preprint), it was expected that age would exert differing effects on functional connectivity patterns in the AUT and TYP groups according to task type. As observed in previous studies (Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016), an overall increase in brain connectivity was expected in mainly fronto-parietal areas for TYP children (regardless of task type).

## **3.2 Methods**

### **3.2.1 Participants**

The initial sample included 28 AUT and 27 typically developing children aged 6 to 15 years old, for whom MRI data were collected. Due to incomplete data (1 AUT), poor fit of the participant's data with the rest of the sample (outlier based on denoising step; 2 AUT and 3 TYP; see section Preprocessing for more details) and excessive head motion (maximum motion greater than 7 mm; 2 AUT and 1 TYP), five AUT and four TYP children were excluded. Therefore, the final sample included a group of 23 AUT and a group of 23 TYP children, which were equivalent in age, reasoning abilities assessed using Raven's Progressive Matrices (Raven et al., 1998), and a manual



preference assessed using the Edinburgh laterality test (Oldfield, 1971) dataset from Degré-Pelletier et al. (preprint); see participant characteristics in Table 3.1). For the age subgroup comparison analyses and to test the theoretical model proposed by Uddin et al. (2013), the AUT and TYP groups were divided into two groups (young: age 6 to age 11; old: age 12 to age 15) to compare children and adolescents separately. This resulted in the creation of four subgroups: 11 young AUT children, 10 young TYP children, 12 AUT adolescents, and 13 TYP adolescents (see Table 3.2).

Most AUT children were recruited through the database of a specialized autism clinic at the Rivière-des-Prairies Hospital (Montreal, Canada). Recruitment advertisements on social media networks were also used to recruit AUT and TYP children. Following an assessment by a multidisciplinary team of expert clinicians, all autistic participants received an autism diagnosis. These diagnoses were given according to either the DSM-IV or DSM-5 criteria, after completing at least one clinical assessment tool, Autism Diagnosis Observation Schedule (ADOS-G, (Lord et al., 2012), or Autism Diagnostic Interview-Revised (ADI-R, (Lord et al., 1994). Specifically, nine autistic children were assessed with the ADI-R and ADOS, eight with the ADOS only, and two with the ADI only. Although the information about the tool used for diagnosis was missing in the evaluation report for four autistic children, the diagnoses were based nonetheless on the clinical judgment of a multidisciplinary team.

All participants met the inclusion and exclusion criteria, all had normal or corrected-to-normal vision, normal colour perception abilities, and all children had no history of neurological or genetic conditions. Participants in the AUT group were all verbal. None of the TYP children had psychiatric or psychological disorders, learning disabilities, or were undergoing pharmacological treatment that could alter cognitive function. A third of the participants in the AUT group (8 out of 23 children) had both autism and Attention Deficit and Hyperactivity Disorder (ADHD) diagnoses, which is consistent with the high concomitance of these two disorders (Kogan et al., 2009).

All children who participated in the study gave their assent and received financial compensation for their time. Their parents provided free and informed written consent prior to their child's participation. The CIUSSS-NIM Research Ethics Committee (Montreal, Canada; Project MP-HRDP-17-09P) approved this research project.

Table 3.1. Participants' characteristics in the autistic (AUT) and typical (TYP) groups

	AUT	TYP	<i>p</i>
Sample size (sex)	23 (1F, 22M)	23 (5F, 18M)	.080
Age (in years)			
<i>M</i> (SD)	11.83 (2.42)	11.51 (2.30)	.830
Range	6.75-14.92	6.50-14.42	
RSPM raw scores			
<i>M</i> (SD)	38.70 (9.06)	40.65 (9.41)	.799
Range	21-51	18-53	
RSPM percentiles			
<i>M</i> (SD)	54.85 (26.54)	66.17 (30.48)	.302
Range	6-99	13-99	
Manual preference			
<i>M</i> (SD)	58.04 (57.80)	60.74 (61.29)	.827
Range	-88 to +100	-100 to +100	

*Note.* Reasoning ability was assessed using the Raven's Standard Progressive Matrices (RSPM) and a manual preference score was obtained using the Edinburgh laterality test. Between-group differences were examined using independent sample *t*-tests and chi-square tests (for sex comparison).

Table 3.2. Participants' characteristics in the younger children and adolescents' subgroups

	Younger children (6-11 y/o)			Adolescents (12-15 y/o)		
	AUT	TYP	<i>p</i>	AUT	TYP	<i>p</i>
Sample size (sex)	11 (0F, 11M)	10 (3F, 7M)	.050	12 (1F, 11M)	13 (2F, 11M)	.588
Age (in years)						
<i>M</i> (SD)	9.69 (1.53)	9.25 (1.48)	.512	13.78 (0.90)	13.26 (0.73)	.121
Range	6.75-11.75	6.50-10.67		12.16-14.92	12.08-14.42	
RSPM raw scores						
<i>M</i> (SD)	33.82 (9.33)	35.70 (9.51)	.652	43.17 (6.29)	44.46 (7.63)	.650
Range	21-49	18-49		30-51	33-53	
RSPM percentiles						
<i>M</i> (SD)	56.32 (26.82)	71.00 (28.29)	.237	53.50 (27.40)	62.46 (32.68)	.467
Range	25-99	14-99		6-86	13-96	

*Note.* Reasoning ability was assessed using the Raven's Standard Progressive Matrices (RSPM). Between-group differences were examined using independent sample *t*-tests and chi-square tests (for sex comparison).

### **3.2.2 Procedure**

The study took place over two sessions: one of one hour and the other of two hours. During the first session, participants practiced the task in a mock MRI scanner to familiarize themselves with the MRI scanner environment and requirements (*i.e.*, remain still for 1 hour in an enclosed space and be comfortable with loud noises). Vision tests (*i.e.*, Snellen chart and Ishihara colour vision test), a manual preference test (Oldfield, 1971), and Raven's Progressives Matrices (Raven et al., 1998) were also administered during this first session. Data acquisition in the MRI scanner occurred during the second session (*i.e.*, between 1 day and 2 months after the first session). The scanning session included a resting-state, task acquisition, and structural and DWI sequences. For more details on the MRI acquisitions procedures, see Degré-Pelletier et al. (preprint).

### **3.2.3 MRI data acquisition**

Due to a system upgrade during data collection, two scanners with a 32-channel phased-array head coil were used (Siemens Tim Trio 3 Tesla and Siemens Prisma fit 3 Tesla). To account for that change, a scanner variable (*i.e.*, before vs. after the scanner upgrade) was included as a covariate in the connectivity analyses to control for any potential differences caused by this system upgrade. A T2\* weighted gradient echo planar-imaging (EPI) BOLD sequence was used to obtain the functional scans and divided into four blocks of acquisition to allow breaks between each block (43 slices, slice thickness = 3 mm, repetition time [TR] = 2650 ms, echo time [TE] = 30 ms, flip angle = 90°, field of view [FOV] = 220 mm<sup>2</sup>). For image distortion corrections and improvement of co-registration accuracy, gradient echo phase and magnitude field maps were acquired with these parameters: 42 slices, slice thickness = 3.4 mm, TR = 444 ms, TE short = 4.92 ms, TE long = 7.38 ms, flip angle = 60°, FOV = 218 mm<sup>2</sup>. A T1-weighted MP-RAGE sequence was used to obtain the structural MRI scans (176 slices, 1 mm cubic voxels, TR = 2300 ms, TE = 2.98 ms, flip angle = 9°, FOV = 256 mm<sup>2</sup>).

### **3.2.4 Experimental reasoning task**

The experimental fluid reasoning task allowed us to investigate the effect of item content (*i.e.*, visuospatial versus semantic) and problem complexity. The problems were in the form of 2 x 2 or 2 x 1 image matrices, in which the last image was missing. The participants were instructed to find

the missing image by selecting one answer among three choices located at the bottom of each matrix. Problem complexity varied systematically by the number of relationships one had to consider when solving the problem (zero, one, or two relations). The 0-relation condition was a visual matching condition, while the 1-relation and 2-relations conditions were for analogical reasoning. Problems also varied on content (either visuospatial [v] or semantic [s] reasoning). In total, six conditions were presented, with 28 problems per condition (0v, 1v, 2v, 0s, 1s, 2s; see Figure 3.1 for examples of each condition). A total of 168 matrix problems were presented in the fMRI scanner (see Danis et al., 2022 for more information about the task validation). The task was divided into four blocks of six minutes (42 problems randomly distributed in each block) to facilitate administration. Short breaks were taken between each block. A black fixation cross in the centre of the screen was presented for 3-5 seconds before each problem. Each problem was presented on the screen until the participant transmitted their response with the response box (up to a maximum of 20 seconds). To practice during the first session (in the mock scanner), 42 items were used. Note that the items during the practice were different from those in the experimental task but with the same format.

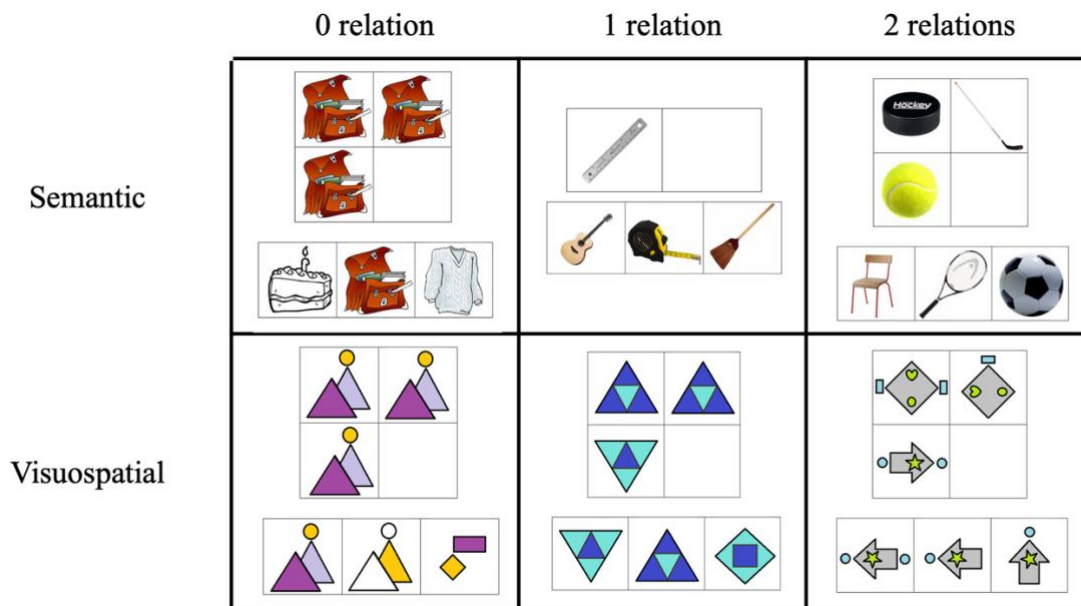


Figure 3.1. Examples of reasoning problems from the experimental task. The six examples represent the six conditions of the task – left: zero relation, middle: one relation, right: two relations item, top row: semantic items, bottom line: visuospatial items. For example, for two semantic relations, the relation between the puck and the hockey stick (i.e. equipment for a sport)

must be inferred and applied to the second row of the matrix to determine that a tennis racket is used to hit the tennis ball and thus practice this sport.

### **3.2.5 Data analyses**

#### *3.2.5.1 Behavioural data*

To determine whether performance in each task condition varied similarly with age in AUT and TYP children, we conducted separate non-parametric correlation analyses (Spearman's rank-order correlation) between 1) accuracy and age and 2) response times (RT) and age for each group. Statistical relationships were considered significant for  $p < .05$ .

#### *3.2.5.2 Analyses of functional images*

##### *3.2.5.2.1 Preprocessing*

Preprocessing of the functional images was performed using SPM12 in MATLAB, following these steps (same procedure as in Degré-Pelletier et al., preprint): 1) field map distortion correction, 2) realignment and unwrapping of functional images for motion artifact correction using the first volume as reference, 3) slice timing correction of functional and structural data, 4) coregistration onto T1w image, 5) segmentation into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid, 6) spatial normalization to the Montreal Neurological Institute (MNI152) template with a resampled voxel size of 3 x 3 x 3 mm, and 7) spatial smoothing using a Gaussian filter of 9 mm full-width half maximum (FWHM).

To perform the first and second-level functional connectivity analyses, we imported the functional and structural preprocessed data in the CONN functional connectivity toolbox and completed the standard preprocessing steps implemented in this toolbox (20.b, in MATLAB) (Whitfield-Gabrieli & Nieto-Castanon, 2012). Based on motion (subject-motion threshold = 0.5 mm) and global signal ( $z$ -value threshold = 3) deviations, the component-based noise correction method (CompCor) and Artifact Detection and Repair toolbox implemented in CONN was used to estimate and remove artifacts (i.e., outlier volumes) from the fMRI data. Several confounding variables were included in the denoising step (first-level analyses) to identify participants with extreme connectivity values (outliers) and normalize the distribution of voxel-to-voxel connectivity values. These confounding variables included 10 principal components of white matter and cerebrospinal fluid, head motion

artifacts (*i.e.*, six head motion parameters: three translation measures and three rotation measures), task-related BOLD signals, and scrubbing variables. A high-pass filter was used to suppress slow fluctuating signals (<.008 Hz).

Mean and maximum head motion (translation and rotation), as well as valid and invalid scan data were included in the first-level model. This data was also extracted to compare the autistic versus typical groups on these artifact variables. According to independent samples t-tests (SPSS), no difference was found for head motion and number of outlier volumes between the two groups, as well as between the two younger children (6-11 years old) or adolescents' subgroups (12-15 years old) ( $p > .05$ ).

#### 3.2.5.2.2 Generalized psychophysiological interaction analyses (gPPI)

The modulation of functional connectivity by age was assessed using seed-to-voxels gPPI analyses implemented in the CONN toolbox (Friston, 2011; Friston et al., 1997; McLaren et al., 2012). These analyses were performed following denoising and first-level steps, during which the BOLD time series between each seed and whole brain regions were extracted for each participant and task condition (*i.e.*, 0v, 1v, 2v, 0s, 1s, 2s). For each participant, a seed-to-voxel beta map was calculated. Acquisition blocks with a large number of motion spikes (more than 25% of outliers) during functional acquisition were removed from the connectivity analyses to ensure the quality of the analyzed data: one block out of four was removed for three AUT children and one TYP child, and two blocks out of four were removed for two AUT children and one TYP child.

The seeds used in this study for the seed-to-voxels connectivity analyses originate from Degré-Pelletier et al. (preprint). To reduce the potential biases associated with selecting seeds based on a specific group, the selected seeds correspond to regions that exhibited maximal functional brain activity during the execution of the visuospatial and semantic tasks for both groups. According to the results of this previous analysis (see Degré-Pelletier et al., preprint for more information), the common clusters activated in both tasks were in the occipital and frontal lobes. Therefore, the following six regions were considered as seeds for the connectivity analyses in the current study: the left and right fusiform gyri (MNI coordinates: -36, -51, -10 and 33, -46, -13), left secondary visual area (BA18; MNI coordinates: -27, -85, -13), right inferior occipital gyrus (IOG; MNI coordinates: 30, -82, -13), left middle occipital gyrus (MOG; MNI coordinates: -27, -88, -1), and

left precentral gyrus/inferior frontal sulcus (PC/IFS; MNI coordinates: -48, 5, 32). The six seeds were created manually in the CONN toolbox as eight mm radius spheres around the MNI coordinates (see Table S3.1 and Figure 3.2 for seeds coordinates) of these peaks of maximal activity.

To explore how age influenced observed functional connectivity patterns during performance of a visuospatial reasoning task in autistic and typical children, within-group regression analyses with the age variable were performed in the CONN on the contrast *Reasoning vs Visual matching problems* ( $2v + 1v > 0v$ ). Thereafter, the same type of analysis was used for the semantic reasoning task ( $2s + 1s > 0s$ ) to determine whether the effect of age varied according to task type. Finally, to better understand the differences observed in the patterns of associations with age during visuospatial reasoning for autistic versus typical children, exploratory within- (AUT and TYP separately) and between-group (AUT vs TYP) analyses were performed on younger children (6-11 years) and adolescents (12-15 years) subgroups separately. Only results involving cortical or cerebellar regions are reported. The visualization of brain functional connectivity results was done using the CONN toolbox and MRICroGL.

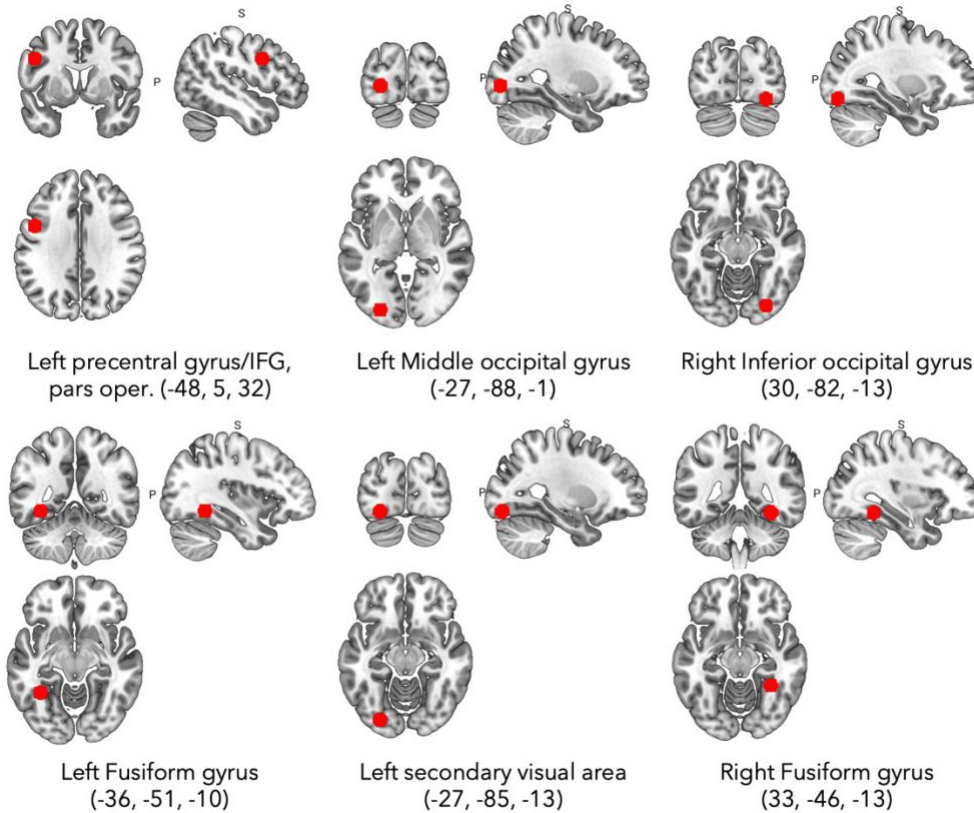


Figure 3.2. A visual representation of selected seed regions (red spheres). Coordinates, in MNI space represent the center of each 8-mm radius sphere.

### 3.3 Results

#### 3.3.1 Correlation between age and behavioral task performance

Spearman's rank-order correlations were run to assess the relationship between age and task performance (accuracy and RT) for each condition (0s, 0v, 1s, 1v, 2s and 2v) in each group. Visual inspection of the scatterplot revealed a monotonic relationship. For accuracy, there was a statistically significant positive correlation between age and success rate for the 2s ( $r_s(21) = .427$ ,  $p < .05$ ) and 2v ( $r_s(21) = .440$ ,  $p < .05$ ) conditions in the typically developing group, as well as for the 1v ( $r_s(21) = .590$ ,  $p < .01$ ), 2s ( $r_s(21) = .580$ ,  $p < .01$ ), and 2v ( $r_s(21) = .566$ ,  $p < .01$ ) conditions in the autistic group. For RT, there was a statistically significant negative correlation between age and RT for the 0v ( $r_s(21) = -.503$ ,  $p < .05$ ), 0s ( $r_s(21) = -.551$ ,  $p < .01$ ), 1s ( $r_s(21) = -.537$ ,  $p < .01$ ),



and 2s ( $r_s(21) = -.510$ ,  $p < .05$ ) conditions in the typically developing group, as well as for the 0s ( $r_s(21) = -.563$ ,  $p < .01$ ), 1s ( $r_s(21) = -.495$ ,  $p < .05$ ), and 2s ( $r_s(21) = -.435$ ,  $p < .05$ ) conditions in the autistic group (Figure S3.1).

### **3.3.2 Effect of age on functional connectivity**

#### *3.3.2.1 Visuospatial task*

To document the modulation effect of age on task-based functional connectivity patterns in autistic and typical children during visuospatial reasoning (1v and 2v) versus visuospatial matching problems (0v), we conducted separate regressions for the AUT and TYP groups. In the AUT group, no significant relationship was found between age and connectivity between any of the occipital or frontal seeds and the rest of the brain. In TYP children, positive associations between age and functional connectivity were found between occipital seeds (left and right fusiform gyri, left secondary visual area, right IOG) and many regions in the frontal and parietal lobes. In addition, for the same group, we found positive associations between a frontal seed (left precentral gyri/IFG, pars oper.) and many regions in frontal, parietal, temporal, and occipital lobes (see Table S3.2, Figure 3.3 and 3.4). A negative association was also found between age and a frontal seed and right frontal pole in typical children (see Table S3.2, Figure 3.4).

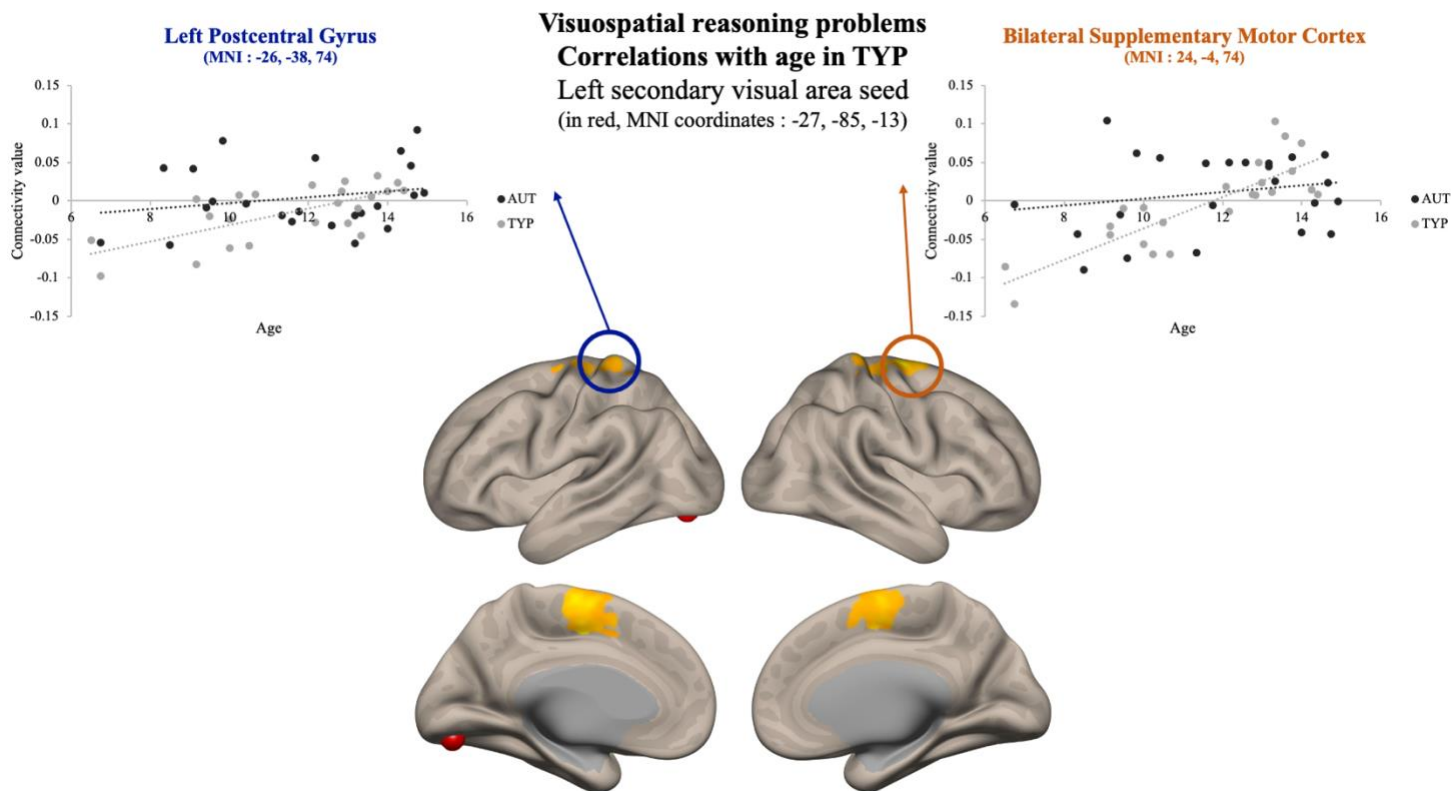


Figure 3.3. Age regression analyses in TYP group with occipital seed for visuospatial reasoning problems: Functional connectivity between the left secondary visual area (seed, red sphere) and frontal and parietal regions (supplementary motor cortex and postcentral gyrus, in yellow) increased with age in typical children (gray dots and lines) during visuospatial reasoning problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR correct and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected). Age was not associated with functional connectivity between these regions in autistic children (black dots and lines).

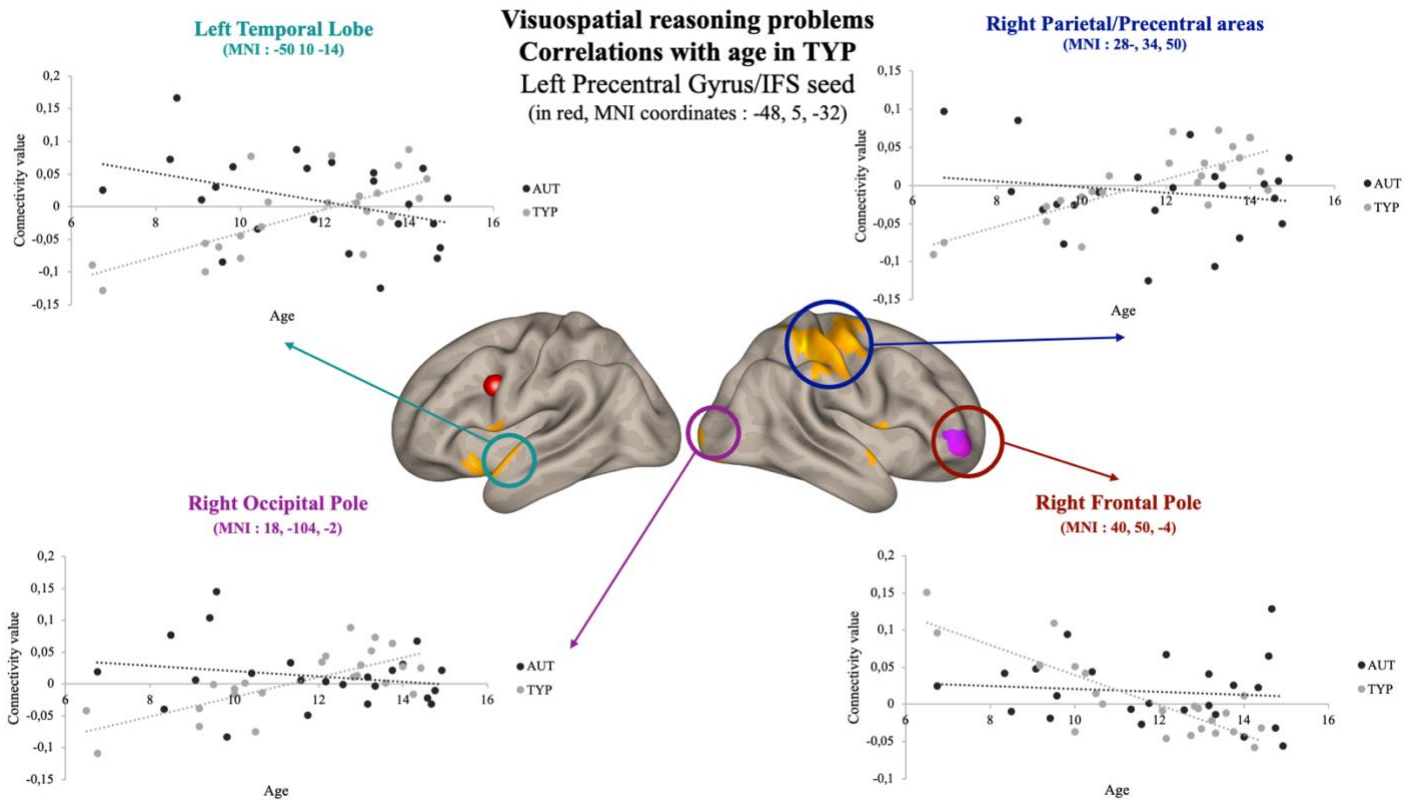


Figure 3.4. Age regression analyses in TYP group with frontal seed for visuospatial reasoning problems: Functional connectivity between the left PC/IFS (seed, red sphere) and temporal, occipital, and parietal regions (left temporal lobe, right occipital lobe, and right parietal lobe, in yellow) increased with age in typical children (gray dots and lines), while the functional connectivity between the same frontal seed and a prefrontal region (right frontal lobe, in pink) decreased with age in this group (gray dots and lines). Age was not related to functional connectivity between these regions in autistic children (black dots and lines) during visuospatial reasoning problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected).

### 3.3.2.2 Semantic task

An opposite pattern was observed for semantic reasoning problems. The AUT group presented positive associations between age and connectivity involving the right IOG and left temporal pole during semantic reasoning problems compared to matching problems (see Table S3.3). In the TYP group, no significant relationship was found between age and connectivity between the occipital seeds and the rest of the brain. The AUT group showed negative associations between age and connectivity between the frontal seed (left PC/IFS) and parietal, temporal, and occipital regions. In contrast, TYP children showed positive associations between age and connectivity between the same frontal seed (left PC/IFS) and frontal and occipital areas of the brain (see Table S3.3, Figure 3.5).

**Semantic reasoning problems**  
**Correlations with age in AUT and TYP**  
 Left Precentral Gyrus/IFS seed  
 (in red, MNI coordinates : -48, 5, 32)

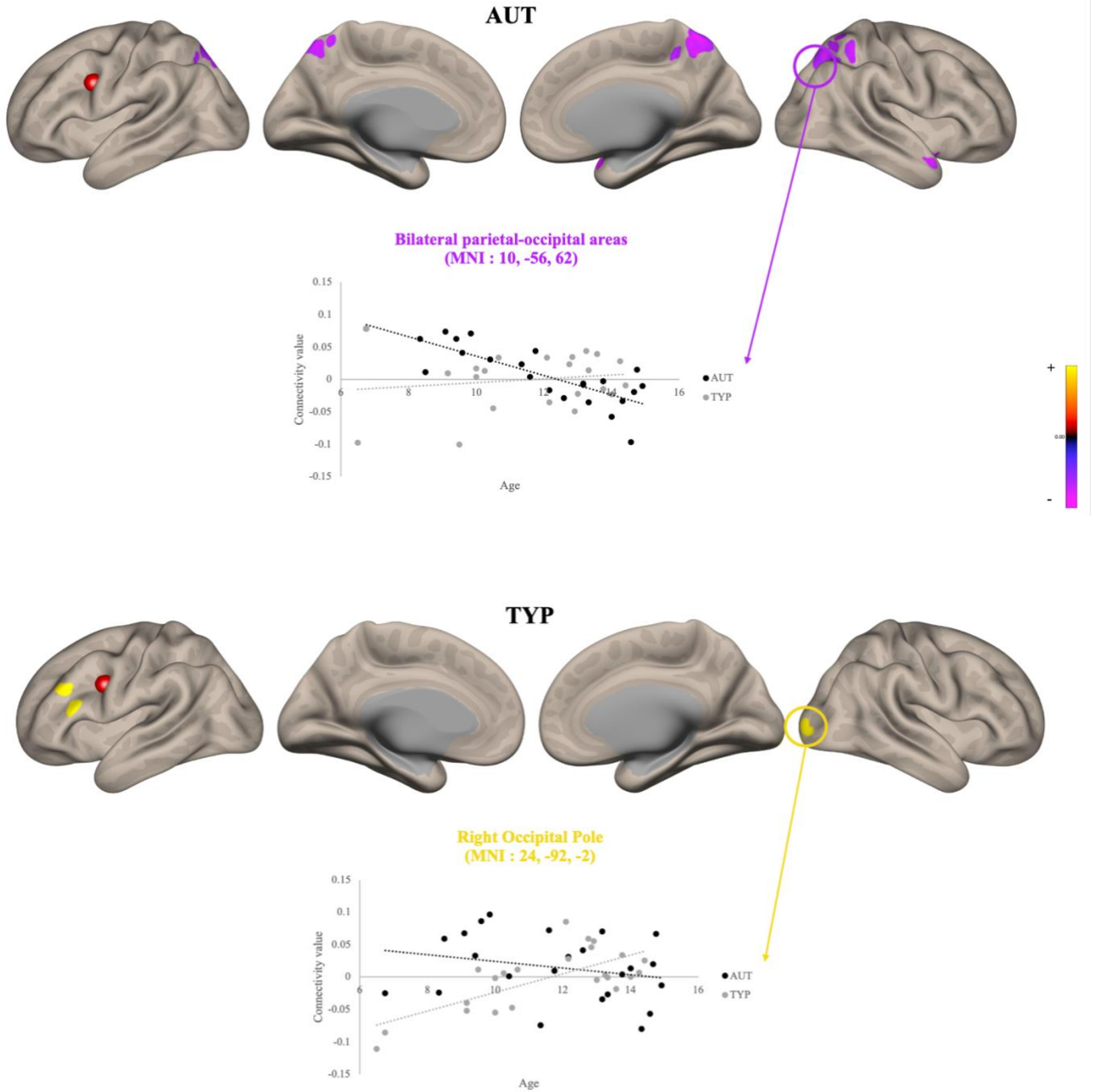


Figure 3.5. Age regression analyses in AUT and TYP group with frontal seed for semantic reasoning problems: Functional connectivity between the left PC/IFS (seed, red sphere) and parietal, occipital, and temporal regions

(precuneus, lateral occipital cortex, temporal lobe, and superior parietal lobule, in pink) decreased with age in autistic children, while the functional connectivity between the same frontal seed and occipital and frontal regions (occipital pole, inferior frontal gyrus, in yellow) increased with age in typical children during semantic reasoning problems compared to matching problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected).

### **3.3.3 Functional connectivity associated with visuospatial reasoning in younger and older age subgroups**

Due to the broad age range of our sample and to further investigate the previous findings of distinct correlation patterns in each group (i.e., absence of correlations between age and functional connectivity in AUT but positive correlations in TYP) during complex visuospatial reasoning problems, group comparisons (AUT vs. TYP) were performed within the younger children (6-11 years old) and adolescents (12-15 years old) subgroups separately.

#### *3.3.3.1 Comparison of younger children (6 to 11 years old)*

Visuospatial reasoning differently modulated connectivity in young autistic and young typical subgroups. Within-group analyses in the young AUT subgroup showed positive connectivity between occipital seeds (right fusiform gyrus, left secondary visual area, right IOG, left MOG) and temporal, parietal, and frontal areas, but also negative connectivity between left MOG and right frontal regions. For the young TYP subgroup, only negative connectivity was observed between occipital seeds (left and right fusiform gyri) and temporal and occipital regions (see Table S3.4).

When comparing complex visuospatial reasoning to visuospatial pattern matching problems, between-group analyses revealed higher functional connectivity in younger AUT children between occipital seed (left secondary visual area) and frontal regions, but also between frontal seeds (left precentral gyri/IFG, pars oper.) and frontal areas, insula cortex, and cingulate gyrus than for younger TYP children (Figure 3.6a). No regions exhibited increased functional connectivity in younger TYP compared to younger AUT children (see Table S3.4).

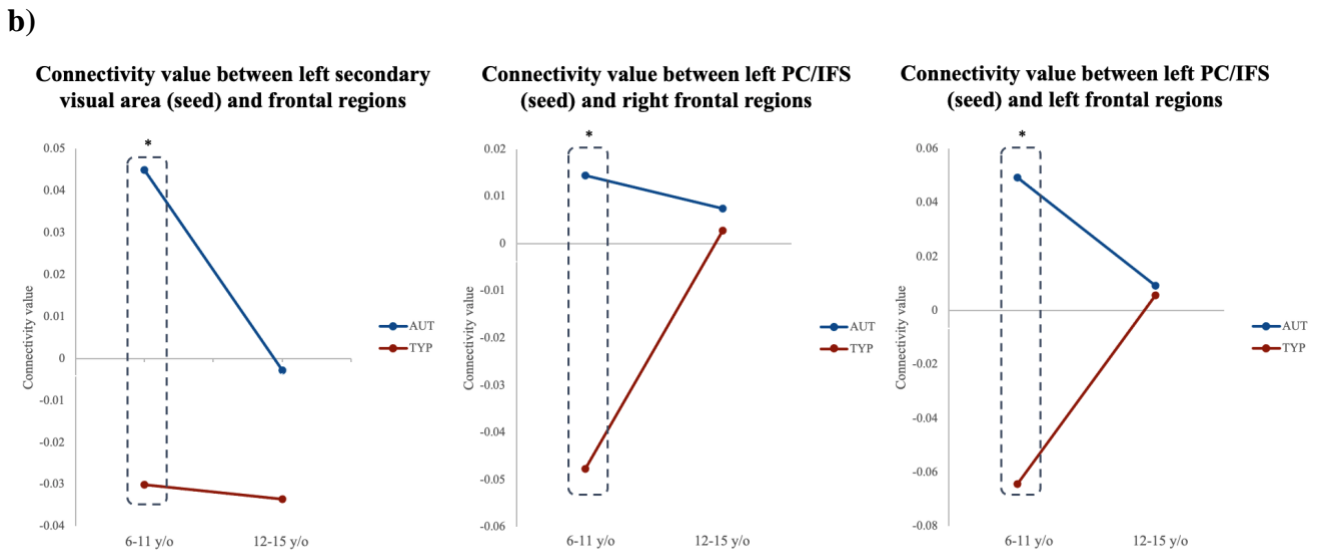
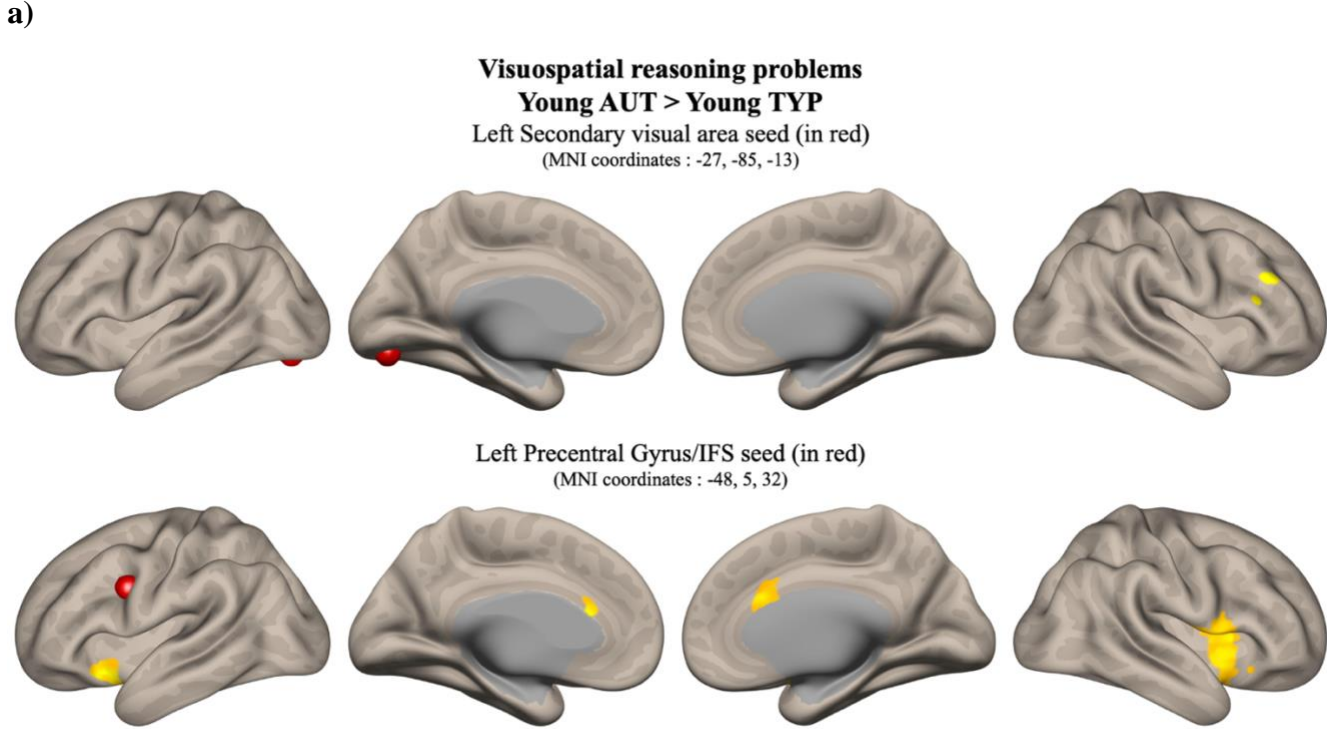


Figure 3.6. Between-group functional connectivity in young children group and adolescents group **a)** *Young AUT > Young TYP contrast for visuospatial reasoning problems (in yellow)*: Compared to young TYP children, young AUT children showed more functional connectivity between left secondary visual area (seed, red sphere) and frontal areas, as well as between left PC/IFS (seed, red sphere) and frontal, insular and cingulate regions during visuospatial reasoning problems compared to matching problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected). **b)** Graphical representation of the between-

group analyses that showed significant differences in young children (6-11 years old). For these pairs of significant regions in young children, the connectivity strengths for adolescents were extracted. These show that the difference between AUT and TYP is significantly reduced (i.e., no longer significant) when compared to their younger counterparts.

### *3.3.3.2 Comparison of adolescents (12 to 15 years old)*

Within-group analyses in the AUT adolescent subgroup showed only negative connectivity between the occipital seed (left secondary visual area) and bilateral occipital regions. For the TYP adolescent subgroup, no results were observed in the within-group analyses for occipital and frontal seeds (see Table S3.4). When comparing AUT and TYP adolescents, no significant differences between the two subgroups for either occipital or frontal seeds were found (see Table S3.4 and Figure 3.6b).

## **3.4 Discussion**

The objective of the current article was to determine whether the modulatory effect of age on functional connectivity during visuospatial and semantic reasoning tasks differed in autistic and typical children. Confirming such an effect would potentially explain some of the previously observed differences in connectivity patterns amongst autistic adults (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012) and autistic children (Degré-Pelletier et al., preprint). As expected and based on previous studies in autism (Danis et al., 2022) and typically developing children (Ferrer et al., 2009; McArdle et al., 2002), the two reasoning tasks, we found similar improvements in behavioural performances across age in autistic and typical children. That said, distinct results were observed regarding the modulatory effect of age on functional connectivity patterns during tasks in autistic and typical groups. Regression analyses revealed a positive correlation between age and connectivity in several brain regions during visuospatial reasoning problems in typical children, whereas no association was found in autistic children. In further exploring this finding with subsequent group comparison analyses, we identified over-connectivity in young autistic children compared to young typical children, while no significant differences were found between autistic and typical adolescents. For semantic reasoning problems, regression analyses showed positive associations between age and connectivity involving an occipital seed (right IOG) in autistic children only. However, negative associations between age and connectivity between the frontal seed (left PC/IFS) and parietal, temporal, and occipital regions were observed in autistic children,

along with a positive association between age and connectivity between the same seed and frontal and occipital regions in typical children.

### **3.4.1 Effect of age on brain functional connectivity underlying visuospatial reasoning**

The present study revealed that functional connectivity between several regions (occipito-frontal, occipito-parietal, fronto-parietal, fronto-temporal, and fronto-occipital) underlying visuospatial reasoning increases with age in typical development. This age-related increase in functional connectivity within the reasoning network is consistent with previous developmental studies on reasoning (Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016). In contrast, the absence of associations between age and functional connectivity during visuospatial reasoning in autistic children suggests differential developmental effects in brain networks in autistic versus typical individuals.

The second part of this article further investigated this question with direct comparisons of the two groups, first in children (6-11 years old) and then in adolescents (12-15 years old). Young autistic children exhibited higher connectivity between occipito-frontal and fronto-frontal regions during visuospatial reasoning problems than young typical children. In contrast, autistic and typical adolescents exhibited similar patterns of connectivity during this type of problem. Alongside previous reasoning studies in autistic adults (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012), these results suggest the presence of distinct connectivity patterns in children compared to those found in adolescent and adult samples. Our result suggests that connectivity among regions involved in reasoning increases during typical development (suggesting specialization processes), while brain recruitment and connectivity remain similar with the transition from childhood to adulthood in autistic individuals. This age-dependent pattern is in line with what was observed before in resting-state studies having found over-connectivity in several brain regions in autistic children (Di Martino et al., 2011; Nomi & Uddin, 2015; Washington et al., 2014) and under-connectivity in autistic adults (Assaf et al., 2010; Cherkassky et al., 2006; Monk et al., 2009) compared to typical counterparts.

*Specificity to visuospatial reasoning.* As predicted, the previously discussed pattern of task-related connectivity and its development with age was specific to visuospatial reasoning, a different pattern of results was indeed observed for the semantic reasoning task. For occipital seeds, no correlation



with age was found in typical children, while autistic children showed a positive association between age and occipito-temporal connectivity during semantic reasoning. For frontal seeds, age correlated negatively with brain connectivity (frontal seed with parietal, temporal, and occipital areas) in autistic children, whereas a positive association was found in typical children (frontal seed with frontal and occipital areas). With age, autistic children recruited fewer frontal-parietal and frontal-occipital connections, but more posterior connections (occipito-temporal) for semantic reasoning.

Overall, our results suggest that the brain networks solicited during reasoning develop differently in autistic compared to typical individuals. Importantly, the developmental trajectory of the network involved in visuospatial reasoning (i.e., a cognitive strength in autism) differs from the one recruited for semantic or language-related reasoning. This finding suggests that, to approach the performance of typical children in solving visuospatial problems, autistics may rely on other brain regions and neural networks as a potential compensatory mechanism (Chung & Son, 2020; Samson et al., 2012).

### **3.4.2 A developmental shift perspective to explain connectivity in autism**

The main results of our study are consistent with the developmental shift model, which suggests a different developmental trajectory of brain organization in autism (Uddin et al., 2013). This trajectory involves either 1) a less pronounced increase in functional connectivity with age or 2) altered development characterized by variable connectivity patterns during the pubertal period. In contrast to this trajectory in autism, functional connectivity patterns in typical individuals develop increasingly and continuously. In our study, autistic children did not display age-related variations of functional connectivity during visuospatial reasoning problems, while a positive association with age was found in typical children. Again, consistent with flatter developmental trajectories of functional connectivity in autism, our age-group interaction results revealed over-connectivity in autistic relative to typical children, but not in adolescents. Finally, beyond identifying different patterns in functional connectivity across semantic and visuospatial reasoning, our results in terms of the relationship between functional connectivity and age in autism align with Uddin's developmental model. Indeed, we found that autistic participants exhibit reduced fronto-parietal and fronto-occipital connectivity with age, whereas typical participants exhibit increased fronto-

frontal and fronto-occipital connectivity with age during semantic reasoning. In summary, autistic and typically developing brains seem to follow reverse developmental trajectories for both semantic and visuospatial reasoning.

### **3.4.3 Association with structural connectivity**

Despite an inability to link functional and structural connectivity data in this study, the main results are consistent with the structural connectivity literature. While diffusion-weighted imaging studies point to a decrease in white matter integrity in autistic adults compared to typical adults (Maximo et al., 2014; Travers et al., 2012; Valenti et al., 2020), the results in children are divergent. Indeed, autistic children showed higher white matter integrity at a young age than typical children (measured as higher fractional anisotropy values; (Bashat et al., 2007; Travers et al., 2015; Weinstein et al., 2011; Wolff et al., 2012). Therefore, a characteristic structural over-connectivity at an early age may support the presence of functional over-connectivity in autistic children. In typically developing individuals, white matter integrity follows a positive linear trajectory, with increasing white matter volumes from childhood to adulthood (Barnea-Goraly et al., 2005; Giorgio et al., 2010; Giorgio et al., 2008; Lebel & Beaulieu, 2011). Cross-sectional studies investigating white matter integrity have shown significant interactions between age and diagnosis. Age was associated with increased white matter integrity in typical individuals, though no associations were found with age in autistic individuals, notably, in the superior temporal white matter (Lee et al., 2007) and in the tracts connecting the frontal lobe with the rest of the brain (i.e., bilateral superior longitudinal fasciculus, corpus callosum, right inferior occipital-frontal fasciculus; (Cheng et al., 2010). A longitudinal study also confirmed the presence of distinct developmental trajectories in each group up to age 10, characterized by a decrease and increase in white matter integrity in autistic children and typical children, respectively (Travers et al., 2015). Thus, our findings showing 1) an increase in functional connectivity with age in the typical group and 2) no correlations or a decrease with age in the autistic group align with the autistic-specific white matter developmental trajectory patterns documented in the literature.

### **3.4.4 Challenging the under-connectivity model in autism**

Overall, these findings suggest that functional connectivity differences in autism vary substantially according to task type (visuospatial vs. semantic) and participants' age. These results contradict the under-connectivity model (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2007) and confirm recent hypotheses proposed by reviews (Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013; Vissers et al., 2012). As observed in previous studies, depending on whether the sample consists of children, adolescents, or adults, different between-group connectivity patterns can be obtained. Indeed, compared to typical individuals, over-connectivity has been found in several regions of the reasoning network in autistic children (Degré-Pelletier et al., preprint), while under-connectivity has been documented in autistic adults (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012). As demonstrated by the current study, the observed differences in child and adult research could be attributable to distinct brain developmental trajectories. In short, to provide a more accurate portrait of autistic brain function, neuroimaging studies investigating connectivity patterns would greatly benefit from considering these variables.

### **3.4.5 Limitations and future directions**

Due to the complexity of fMRI task-based acquisition with young autistic children, several studies have previously investigated the effect of age on brain connectivity using resting-state fMRI only (Uddin et al., 2013). Therefore, the present study addressed a gap in the literature by targeting the effect of age on functional connectivity during a reasoning task in autistic and typical children. With that said, this research has some limitations. First, due to the complexity of administering a task to young autistic children during a scanning session (Yerys et al., 2009), many participants had to be excluded from fMRI acquisitions and analyses and therefore, limited our sample size. Second, given that the autistic participants were all verbal and mostly boys, our sample was less representative of the entire autism spectrum and prevented us from generalizing the conclusions of our study to other autistic individuals (e.g., non-verbal). Future longitudinal studies should be conducted to determine 1) how functional and structural connectivity develop and influence each other within the same autistic sample from childhood to adulthood and 2) how this development differs from typical development.

In conclusion, the results of the present study further refine our comprehension of brain connectivity in autism by highlighting developmental effects (i.e., the importance of considering the sample age range) and the influence of task type on resulting connectivity patterns. Consistent with the assumptions of the developmental shift model of Uddin et al. (2013), autistic children showed less steep developmental increases in functional connectivity over the age span, whereas typical individuals showed a significant increase in functional connectivity with age during visuospatial reasoning. Combined with previous findings in adults, this result paints different between-group difference portraits according to developmental stage. For instance, compared to typical individuals, over-connectivity and under-connectivity were found in young autistic children and adults, respectively. Further, no differences in connectivity were identified when comparing autistic and typical adolescents. Therefore, given that age may potentially alter connectivity findings by amplifying or decreasing group differences, autism studies could consider this important variable by treating children, adolescents, and adults as distinct groups. By further documenting the impact of age on the organization of neural networks in autistic individuals, we may be able to better understand cognitive development in this population, as well as to identify and refine cerebral biomarkers.

## **Acknowledgements**

First, we would like to thank the participants and their parents for their involvement in our project. We would like to thank Rebecca Cernik for her linguistic revision and editing of this manuscript. This project was supported by grants to IS from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR #PJT-178310 and #149036). IS also acknowledges support from the Fonds de recherche du Québec-Santé (Quebec Health Research Funds) through career awards. BB acknowledges research support from the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC) Discovery-1304413, CIHR (FDN-154298, PJT-174995), SickKids Foundation (NI17-039), the Helmholtz International BigBrain Analytics and Learning Laboratory (HIBALL), Healthy Brains Healthy Lives (HBHL), Brain Canada, and the Tier-2 Canada Research Chairs program.

### 3.5 References

- American Psychiatric Association, D., & Association, A. P. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5* (Vol. 5). American psychiatric association Washington, DC.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., O'Boyle, J. G., Schultz, R. T., & Pearlson, G. D. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, *53*(1), 247-256.
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., Dant, C. C., & Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral cortex*, *15*(12), 1848-1854.
- Bashat, D. B., Kronfeld-Duenias, V., Zachor, D. A., Ekstein, P. M., Hendler, T., Tarrasch, R., Even, A., Levy, Y., & Sira, L. B. (2007). Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *NeuroImage*, *37*(1), 40-47.
- Bazargani, N., Hillebrandt, H., Christoff, K., & Dumontheil, I. (2014). Developmental changes in effective connectivity associated with relational reasoning. *Human brain mapping*, *35*(7), 3262-3276.
- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, *24*(42), 9228-9231.
- Bos, D. J., van Raalten, T. R., Oranje, B., Smits, A. R., Kobussen, N. A., van Belle, J., Rombouts, S. A., & Durston, S. (2014). Developmental differences in higher-order resting-state networks in Autism Spectrum Disorder. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 820-827.
- Caron, M.-J., Mottron, L., Berthiaume, C., & Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain*, *129*(7), 1789-1802.
- Cattell, R. B. (1987). *Intelligence: Its structure, growth and action*. North-Holland, Oxford, England.
- Chen, Z., De Beuckelaer, A., Wang, X., & Liu, J. (2017). Distinct neural substrates of visuospatial and verbal-analytic reasoning as assessed by Raven's Advanced Progressive Matrices. *Scientific reports*, *7*(1), 16230.
- Cheng, Y., Chou, K.-H., Chen, I.-Y., Fan, Y.-T., Decety, J., & Lin, C.-P. (2010). Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *50*(3), 873-882.
- Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., & Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport*, *17*(16), 1687-1690.

- Christoff, K., Prabhakaran, V., Dorfman, J., Zhao, Z., Kroger, J. K., Holyoak, K. J., & Gabrieli, J. D. (2001). Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. *NeuroImage*, *14*(5), 1136-1149.
- Chung, S., & Son, J.-W. (2020). Visual perception in autism spectrum disorder: a review of neuroimaging studies. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry*, *31*(3), 105.
- Colom, R., Karama, S., Jung, R. E., & Haier, R. J. (2010). Human intelligence and brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Crone, E. A., Wendelken, C., Van Leijenhorst, L., Honomichl, R. D., Christoff, K., & Bunge, S. A. (2009). Neurocognitive development of relational reasoning. *Developmental science*, *12*(1), 55-66.
- Danis, E., Nader, A.-M., Degré-Pelletier, J., & Soulières, I. (2022). Semantic and Visuospatial Fluid Reasoning in School-Aged Autistic Children. *J Autism Dev Disord*, 1-12.
- Dawson, M., Soulières, I., Ann Gernsbacher, M., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*, *18*(8), 657-662.
- Degré-Pelletier, J., Danis, E., D. Thérien, V., Bernhardt, B., B. Barbeau, E., & Soulières, I. (preprint). Differential neural correlates underlying visuospatial versus semantic reasoning in autistic children. *Cerebral cortex*.
- Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X.-N., Mennes, M., Mairena, M. A., Lord, C., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2011). Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry*, *69*(9), 847-856.
- Dumontheil, I. (2014). Development of abstract thinking during childhood and adolescence: The role of rostral lateral prefrontal cortex. *Developmental cognitive neuroscience*, *10*, 57-76.
- Eslinger, P. J., Blair, C., Wang, J., Lipovsky, B., Realmuto, J., Baker, D., Thorne, S., Gamson, D., Zimmerman, E., & Rohrer, L. (2009). Developmental shifts in fMRI activations during visuospatial relational reasoning. *Brain and cognition*, *69*(1), 1-10.
- Ferrer, E., O'Hare, E. D., & Bunge, S. A. (2009). Fluid reasoning and the developing brain. *Frontiers in neuroscience*, *3*, 481.
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, *1*(1), 13-36.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, *6*(3), 218-229.
- Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., Bosnell, R., Smith, S., De Stefano, N., & Johansen-Berg, H. (2010). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *NeuroImage*, *51*(3), 943-951.

- Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A., James, S., De Stefano, N., Matthews, P. M., Smith, S. M., & Johansen-Berg, H. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage*, *39*(1), 52-61.
- Goswami, U. (1991). Analogical reasoning: What develops? A review of research and theory. *Child development*, *62*(1), 1-22.
- Green, A. E., Kenworthy, L., Mosner, M. G., Gallagher, N. M., Fearon, E. W., Balhana, C. D., & Yerys, B. E. (2014). Abstract Analogical Reasoning in High-Functioning Children with Autism Spectrum Disorders. *Autism Res*, *7*(6), 677-686.
- Halford, G. S., Wilson, W. H., & Phillips, S. (1998). Processing capacity defined by relational complexity: Implications for comparative, developmental, and cognitive psychology. *Behavioral and brain sciences*, *21*(6), 803-831.
- Hampshire, A., Thompson, R., Duncan, J., & Owen, A. M. (2011). Lateral prefrontal cortex subregions make dissociable contributions during fluid reasoning. *Cerebral cortex*, *21*(1), 1-10.
- Hayashi, M., Kato, M., Igarashi, K., & Kashima, H. (2008). Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder. *Brain and cognition*, *66*(3), 306-310.
- Hobeika, L., Diard-Detoeuf, C., Garcin, B., Levy, R., & Volle, E. (2016). General and specialized brain correlates for analogical reasoning: A meta-analysis of functional imaging studies. *Hum Brain Mapp*, *37*(5), 1953-1969.
- Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*, *30*(2), 135-154.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*, *17*(4), 951-961.
- Kogan, M. D., Blumberg, S. J., Schieve, L. A., Boyle, C. A., Perrin, J. M., Ghandour, R. M., Singh, G. K., Strickland, B. B., Trevathan, E., & van Dyck, P. C. (2009). Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children in the US, 2007. *Pediatrics*, *124*(5), 1395-1403.
- Krawczyk, D. C., McClelland, M. M., & Donovan, C. M. (2011). A hierarchy for relational reasoning in the prefrontal cortex. *Cortex*, *47*(5), 588-597.
- Kroger, J. K., Sabb, F. W., Fales, C. L., Bookheimer, S. Y., Cohen, M. S., & Holyoak, K. J. (2002). Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cereb Cortex*, *12*(5), 477-485.
- Kunda, M., & Goel, A. K. (2011). Thinking in pictures as a cognitive account of autism. *Journal of autism and developmental disorders*, *41*, 1157-1177.

- Lebel, C., & Beaulieu, C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *Journal of Neuroscience*, *31*(30), 10937-10947.
- Lee, J. E., Bigler, E. D., Alexander, A. L., Lazar, M., DuBray, M. B., Chung, M. K., Johnson, M., Morgan, J., Miller, J. N., & McMahon, W. M. (2007). Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neuroscience letters*, *424*(2), 127-132.
- Lord, C., Rutter, M., DiLavore, P., Risi, S., Gotham, K., & Bishop, S. (2012). Autism diagnostic observation schedule—2nd edition (ADOS-2). *Los Angeles, CA: Western Psychological Corporation*, 284.
- Lord, C., Rutter, M., & Le Couteur, A. (1994). Autism Diagnostic Interview-Revised: a revised version of a diagnostic interview for caregivers of individuals with possible pervasive developmental disorders. *J Autism Dev Disord*, *24*(5), 659-685.
- Luo, Q., Perry, C., Peng, D., Jin, Z., Xu, D., Ding, G., & Xu, S. (2003). The neural substrate of analogical reasoning: an fMRI study. *Cognitive Brain Research*, *17*(3), 527-534.
- Maximo, J. O., Cadena, E. J., & Kana, R. K. (2014). The implications of brain connectivity in the neuropsychology of autism. *Neuropsychology review*, *24*, 16-31.
- McArdle, J. J., Ferrer-Caja, E., Hamagami, F., & Woodcock, R. W. (2002). Comparative longitudinal structural analyses of the growth and decline of multiple intellectual abilities over the life span. *Developmental psychology*, *38*(1), 115.
- McLaren, D. G., Ries, M. L., Xu, G., & Johnson, S. C. (2012). A generalized form of context-dependent psychophysiological interactions (gPPI): a comparison to standard approaches. *NeuroImage*, *61*(4), 1277-1286.
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S.-J., Carrasco, M., Risi, S., & Lord, C. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, *47*(2), 764-772.
- Morrison, R. G., Dumas, L. A., & Richland, L. E. (2011). A computational account of children's analogical reasoning: Balancing inhibitory control in working memory and relational representation. *Developmental science*, *14*(3), 516-529.
- Morsanyi, K., & Holyoak, K. J. (2010). Analogical reasoning ability in autistic and typically developing children. *Dev Sci*, *13*(4), 578-587.
- Morsanyi, K., Stamenković, D., & Holyoak, K. J. (2019). Analogical reasoning in autism: A systematic review and meta-analysis. In *Thinking, reasoning, and decision making in autism* (pp. 59-87).
- Nomi, J. S., & Uddin, L. Q. (2015). Developmental changes in large-scale network connectivity in autism. *Neuroimage Clin*, *7*, 732-741.



- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Picci, G., Gotts, S. J., & Scherf, K. S. (2016). A theoretical rut: revisiting and critically evaluating the generalized under/over-connectivity hypothesis of autism. *Dev Sci*, 19(4), 524-549.
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (1998). *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales:(including the Parallel and Plus Versions)*. Standard Progressive Matrices. Oxford Psychologists Press.
- Richland, L. E., & Burchinal, M. R. (2013). Early executive function predicts reasoning development. *Psychological science*, 24(1), 87-92.
- Richland, L. E., Morrison, R. G., & Holyoak, K. J. (2006). Children's development of analogical reasoning: Insights from scene analogy problems. *Journal of experimental child psychology*, 94(3), 249-273.
- Sahyoun, C. P., Belliveau, J. W., Soulières, I., Schwartz, S., & Mody, M. (2010). Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. *Neuropsychologia*, 48(1), 86-95.
- Sahyoun, C. P., Soulières, I., Belliveau, J. W., Mottron, L., & Mody, M. (2009). Cognitive differences in pictorial reasoning between high-functioning autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, 39, 1014-1023.
- Samson, F., Mottron, L., Soulières, I., & Zeffiro, T. A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: An ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, 33(7), 1553-1581.
- Simard, I., Luck, D., Mottron, L., Zeffiro, T. A., & Soulières, I. (2015). Autistic fluid intelligence: Increased reliance on visual functional connectivity with diminished modulation of coupling by task difficulty. *Neuroimage Clin*, 9, 467-478.
- Soulières, I., Dawson, M., Gernsbacher, M. A., & Mottron, L. (2011). The level and nature of autistic intelligence II: what about Asperger syndrome? *PloS one*, 6(9), e25372.
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., Zeffiro, T. A., & Mottron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Hum Brain Mapp*, 30(12), 4082-4107.
- Taylor, B. K., Heinrichs-Graham, E., Eastman, J. A., Frenzel, M. R., Wang, Y.-P., Calhoun, V. D., Stephen, J. M., & Wilson, T. W. (2022). Longitudinal changes in the neural oscillatory dynamics underlying abstract reasoning in children and adolescents. *NeuroImage*, 253, 119094.
- Travers, B. G., Adluru, N., Ennis, C., Tromp, D. P., Destiche, D., Doran, S., Bigler, E. D., Lange, N., Lainhart, J. E., & Alexander, A. L. (2012). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. *Autism Research*, 5(5), 289-313.

- Travers, B. G., Tromp, D. P., Adluru, N., Lange, N., Destiche, D., Ennis, C., Nielsen, J. A., Froehlich, A. L., Prigge, M. B., & Fletcher, P. T. (2015). Atypical development of white matter microstructure of the corpus callosum in males with autism: a longitudinal investigation. *Molecular autism*, 6(1), 1-15.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci*, 7, 1-11.
- Valenti, M., Pino, M. C., Mazza, M., Panzarino, G., Di Paolantonio, C., & Verrotti, A. (2020). Abnormal structural and functional connectivity of the corpus callosum in autism spectrum disorders: A review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 7, 46-62.
- Vissers, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neurosci Biobehav Rev*, 36(1), 604-625.
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., Mease-Ference, E. R., Girton, L., Hailu, A., & Mbwana, J. (2014). Dysmaturation of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp*, 35(4), 1284-1296.
- Weinstein, M., Ben-Sira, L., Levy, Y., Zachor, D. A., Itzhak, E. B., Artzi, M., Tarrasch, R., Eksteine, P. M., Hendler, T., & Bashat, D. B. (2011). Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Human brain mapping*, 32(4), 534-543.
- Wendelken, C., Ferrer, E., Ghetti, S., Bailey, S. K., Cutting, L., & Bunge, S. A. (2017). Frontoparietal structural connectivity in childhood predicts development of functional connectivity and reasoning ability: A large-scale longitudinal investigation. *Journal of Neuroscience*, 37(35), 8549-8558.
- Wendelken, C., Ferrer, E., Whitaker, K. J., & Bunge, S. A. (2016). Fronto-parietal network reconfiguration supports the development of reasoning ability. *Cerebral cortex*, 26(5), 2178-2190.
- Wendelken, C., O'Hare, E. D., Whitaker, K. J., Ferrer, E., & Bunge, S. A. (2011). Increased functional selectivity over development in rostralateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, 31(47), 17260-17268.
- Whitaker, K. J., Vendetti, M. S., Wendelken, C., & Bunge, S. A. (2018). Neuroscientific insights into the development of analogical reasoning. *Developmental science*, 21(2), e12531.
- Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*, 2(3), 125-141.
- Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., Botteron, K. N., Dager, S. R., Dawson, G., & Estes, A. M. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *American journal of Psychiatry*, 169(6), 589-600.

- Wright, S. B., Matlen, B. J., Baym, C. L., Ferrer, E., & Bunge, S. A. (2008). Neural correlates of fluid reasoning in children and adults. *Frontiers in human neuroscience*, 2, 135.
- Yamada, T., Ohta, H., Watanabe, H., Kanai, C., Tani, M., Ohno, T., Takayama, Y., Iwanami, A., Kato, N., & Hashimoto, R. (2012). Functional alterations in neural substrates of geometric reasoning in adults with high-functioning autism. *PloS one*, 7(8), 1-11.
- Yerys, B. E., Jankowski, K. F., Shook, D., Rosenberger, L. R., Barnes, K. A., Berl, M. M., Ritzl, E. K., VanMeter, J., Vaidya, C. J., & Gaillard, W. D. (2009). The fMRI success rate of children and adolescents: typical development, epilepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders. *Human brain mapping*, 30(10), 3426-3435.

### 3.6 Supplementary Material

Table S3.1. MNI coordinate regions showing maximal functional activity during task performance that were used as seed regions of interest

Lobe		Seed name	x	y	z
Occipital	L	Fusiform gyrus	-36	-51	-10
	R	Fusiform gyrus	33	-46	-13
	L	Secondary visual area	-27	-85	-13
	R	Inferior occipital gyrus (IOG)	30	-82	-13
	L	Middle occipital gyrus (MOG)	-27	-88	-1
Frontal	L	Precentral gyrus/Inferior frontal sulcus (PC/IFS)	-48	5	32

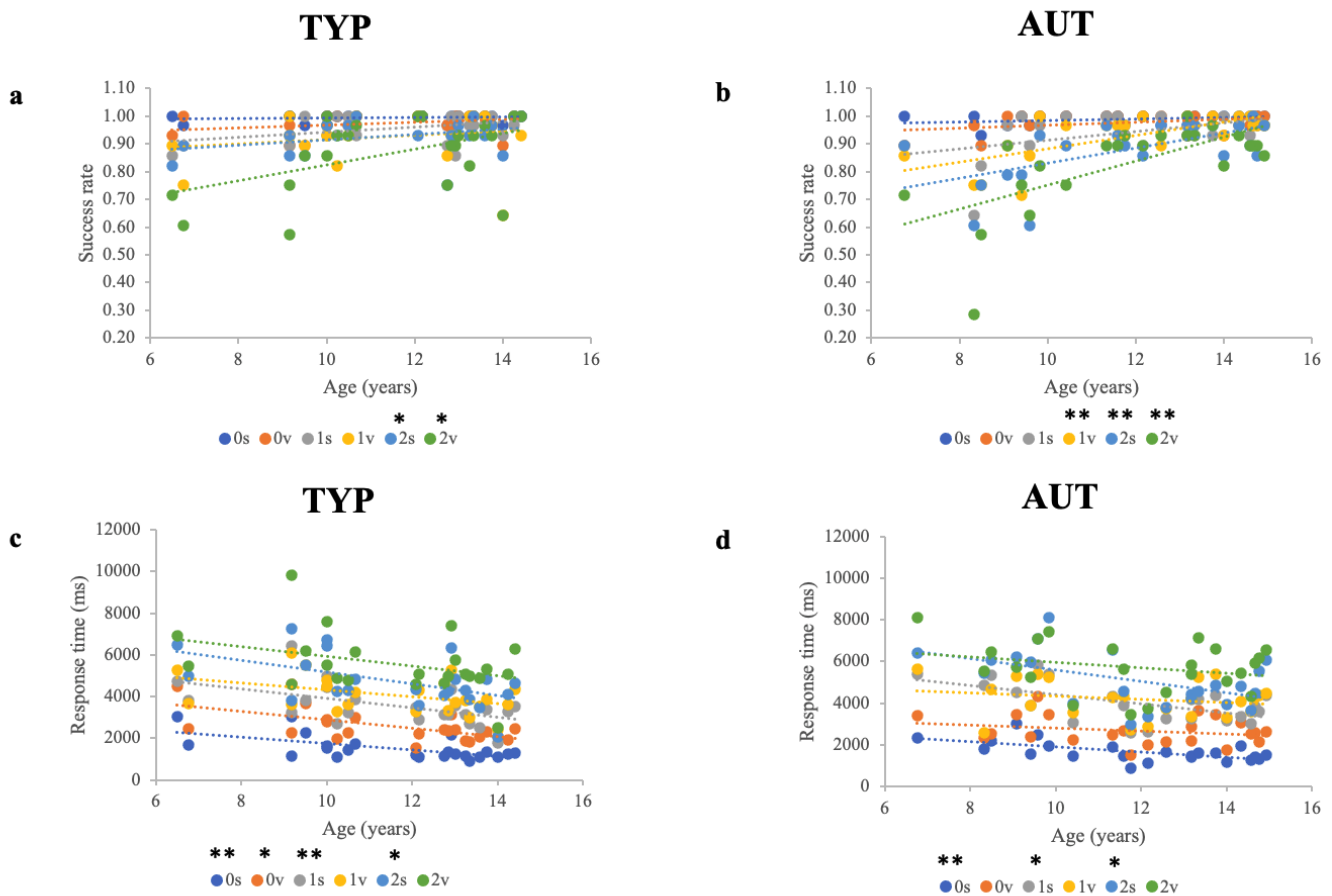


Figure S3.1. Correlation between performance and age in each group **a**) Correlation between accuracy in each condition and age in TYP children, **b**) correlation between accuracy in each condition and age in AUT children, **c**) correlation between response time (RT) in each condition and age in TYP children, **d**) correlation between RT in each condition and age in AUT children. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ .

Table S3.2. Coordinates of brain areas showing correlations between functional connectivity during visuospatial task and age (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected)

Group	Seed region		Cluster location	Correlation <sup>†</sup>	<i>k</i>	<i>T</i> value	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	
<i>Reasoning problems &gt; Pattern matching problems (Visuospatial)</i>										
AUT	<i>No significant result</i>									
TYP	L	Fusiform gyrus	R	<b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	929	8.05	10	-8	62
			R	Precentral Gyrus						
			L	Supplementary Motor Cortex						
	R	Fusiform gyrus	R	Superior Frontal Gyrus						
			B	<b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	289	5.67	4	-8	62
			B	<b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	1327	7.75	24	-4	74
	L	Secondary visual area	R	Precentral Gyrus						
			B	Superior Frontal Gyrus						
			R	Postcentral Gyrus						
	L	PC/IFS	L	<b>Postcentral Gyrus</b>	+	216	6.25	-26	-38	74
			L	Precentral Gyrus						
			B	<b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	598	6.27	0	-10	52
	R	Inferior Occipital Gyrus	R	Precentral Gyrus						
			R	Postcentral Gyrus						
			R	<b>Postcentral Gyrus</b>	+	2100	7.16	28	-34	50
	L	PC/IFS	R	Precentral Gyrus						
			R	Superior Parietal Lobule						
			R	Supramarginal Gyrus, anterior						
			B	<b>Cingulate Gyrus, anterior</b>	+	711	7.02	6	10	34
			R	<b>Frontal Pole</b>	-	219	-6.40	40	50	-4
L			<b>Temporal Pole</b>	+	138	4.94	-50	10	-14	
R			<b>Lateral Occipital Cortex</b>	+	99	5.72	36	-88	-22	
R			<b>Central Opercular Cortex</b>	+	92	4.80	52	4	-2	
R			Temporal Pole							
R			<b>Occipital Pole</b>	+	79	5.52	18	-104	-2	

<sup>†</sup> Effect represents the connectivity direction in gPPI analyses. A + sign indicates a positive correlation between age and connectivity value between seed and cluster location. A - sign indicates a negative correlation between age and connectivity value between seed and cluster location. AUT: autistic group. TYP: typical group. PC/IFS: Precentral gyrus/Inferior frontal sulcus. L: left hemisphere. R: right hemisphere. B: bilateral.

Table S3.3. Coordinates of brain areas showing correlations between functional connectivity during semantic task and age (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected)

Group	Seed region	Cluster location	Correlation	$k$	$T$ value	$x$	$y$	$z$	
<i>Reasoning problems &gt; Pattern matching problems (Semantic)</i>									
AUT	R	Inferior Occipital Gyrus	L <b>Temporal Pole</b>	+	166	5.54	-42	8	-34
	L	PC/IFS	B <b>Precuneus Cortex</b>	-	917	-9.44	10	-56	62
			B Lateral Occipital Cortex, superior						
			R Superior Parietal Lobule						
	R <b>Temporal Pole</b>	-	98	-6.91	40	8	-26		
R <b>Superior Parietal Lobule</b>	-	96	-5.24	34	-46	52			
TYP	L	PC/IFS	R <b>Occipital Pole</b>	+	153	5.88	24	-92	-2
			L <b>Inferior Frontal Gyrus, pars tri.</b>	+	131	5.00	-50	26	20
			L Middle Frontal Gyrus						

† Effect represents the connectivity direction in gPPI analyses. A + sign indicates a positive correlation between age and connectivity value between seed and cluster location. A - sign indicates a negative correlation between age and connectivity value between seed and cluster location. AUT: autistic group. TYP: typical group. PC/IFS: Precentral gyrus/Inferior frontal sulcus. L: left hemisphere. R: right hemisphere. B: bilateral.

Table S3.4. Coordinates of brain areas showing between-group functional connectivity in younger children and adolescent sub-groups for visuospatial problems (cluster threshold  $p < .05$ , FDR corrected and voxel threshold  $p < .001$  uncorrected)

Group	Seed region	Cluster location	Effect †	$k$	$T$ value	$x$	$y$	$z$	
<i>Reasoning problems &gt; Pattern matching problems (Visuospatial)</i>									
Young AUT	R	Fusiform Gyrus	R <b>Temporal Fusiform Cortex, posterior</b>	+	82	9.32	42	-20	-26
	L	Secondary visual area	L <b>Superior Parietal Lobule</b>	+	149	7.51	-26	-52	52
	R	Inferior Occipital Gyrus	B <b>Supplementary Motor Cortex</b>	+	105	10.74	0	2	70
	L	Middle Occipital Gyrus	R <b>Lateral Occipital Cortex, inferior</b>	+	169	7.58	40	-74	-8
			R <b>Superior Frontal Gyrus</b>	-	85	-9.60	12	28	46
Young TYP	L	Fusiform Gyrus	R <b>Superior Parietal Lobule</b>	+	74	8.31	28	-44	68
			L <b>Middle Temporal Gyrus, temporoccipital</b>	-	102	-12.54	-60	-58	4
			R <b>Lingual Gyrus</b>	-	113	-10.56	-14	-74	-8
	L	Cerebellum 6							
R	Intracalcarine Cortex	-	89	-7.34	22	-56	2		

<b>Young AUT &gt; TYP</b>	L	Secondary visual area	R	<b>Frontal Pole</b>	AUT + TYP -	106	5.68	52	40	22	
			R	Middle Frontal Gyrus							
<b>Young TYP &gt; AUT</b>	L	PC/IFS	R	<b>Insula</b>	AUT + TYP -	573	6.91	36	14	-10	
			R	Frontal Operculum Cortex							
			R	Central Opercular Cortex							
			R	IFG, pars oper.							
			R	Frontal Orbital Cortex							
			L	<b>Insula</b>	AUT + TYP -	145	6.65	-26	16	-10	
<b>Young AUT &gt; TYP</b>	L	Secondary visual area	R	<b>Lateral Occipital Cortex, superior</b>	-	196	-8.18	30	-80	14	
			L	<b>Lateral Occipital Cortex, superior</b>	-	74	-6.58	-18	-68	52	
<b>Adolescent AUT</b>	L	Secondary visual area	R	<b>Lateral Occipital Cortex, superior</b>	-	63	-6.28	30	-76	44	
			R	<b>Lateral Occipital Cortex, superior</b>	-						
<b>Adolescent TYP</b>	<i>None</i>										
<b>Adolescent AUT &gt; TYP</b>	<i>None</i>										
<b>Adolescent TYP &gt; AUT</b>	<i>None</i>										

† Effect represents the connectivity direction in gPPI analyses. A + sign indicates positive connectivity (connectivity value > 0) and a - sign indicates negative connectivity (connectivity value < 0).

AUT: autistic group. TYP: typical group. PC/IFS: Precentral gyrus/Inferior frontal sulcus. L: left hemisphere. R: right hemisphere. B: bilateral.

## CHAPITRE IV.

### DISCUSSION

Depuis le début des années 2000, grâce aux avancées de divers outils de neuroimagerie, de nombreuses études ont cherché à documenter les mécanismes cérébraux caractérisant l'autisme. Celles-ci se sont principalement concentrées sur l'exploration du fonctionnement cérébral des autistes pendant l'exécution de tâches considérées comme des faiblesses pour ces derniers et très peu d'études ont évalué les mécanismes cérébraux sous-jacents aux capacités cognitives représentant des forces en autisme, telles que le raisonnement. Malgré la détection précoce au cours du développement de nombreux cas d'autisme, aucune étude n'avait encore documenté la manière dont les régions cérébrales de ces enfants s'activent et interagissent lors de la résolution de problèmes de raisonnement. La présente thèse avait pour principal objectif d'étudier les patrons de connectivité fonctionnelle associés au raisonnement chez les enfants autistes, afin de mieux comprendre ce qui sous-tend, au niveau cérébral, leurs capacités de raisonnement, en plus de déterminer comment ces particularités évoluent au fil de temps.

#### 4.1 Résumé des objectifs et des principaux résultats

##### 4.1.1 L'effet du contenu de la tâche et de la complexité des problèmes sur la connectivité fonctionnelle en autisme

La **première étude** de cette thèse visait à déterminer l'influence du contenu de la tâche de raisonnement (c.-à-d., visuospatial versus sémantique) ainsi que de la complexité des problèmes (c.-à-d., appariement visuel versus raisonnement) sur la connectivité fonctionnelle d'enfants autistes et typiques. Les premiers résultats ont révélé que, malgré des performances équivalentes chez les enfants autistes et typiques, tant aux problèmes visuospatiaux qu'aux problèmes sémantiques, des profils distincts de connectivité fonctionnelle sont obtenus en fonction du contenu des items lorsque les deux groupes sont comparés. La présence de *sur-connectivité* occipitale-occipitale chez les enfants autistes en comparaison aux enfants typiques a été observée lors de la tâche visuospatiale. En revanche, une *sous-connectivité* occipitale-frontale et occipitale-temporale chez les enfants autistes, comparativement aux enfants typiques, a été trouvée lors de la tâche sémantique. Lorsqu'on isole l'activité cérébrale davantage associée au raisonnement (en



soustrayant l'activité durant les problèmes d'appariement visuel de celle associée aux problèmes de raisonnement), le sens des différences entre les deux groupes est demeuré le même pour les problèmes de raisonnement visuospatiaux. En effet, les enfants autistes ont montré de la *sur-connectivité* occipitale-temporale et occipitale-frontale relativement aux enfants typiques lors des items visuospatiaux. En revanche, aucune différence de connectivité n'a été observée entre les deux groupes lors des items sémantiques, lorsque la composante de raisonnement est ciblée.

Les analyses de connectivité fonctionnelle ont aussi mis en évidence des patrons de résultats distincts en fonction de la complexité des problèmes. Pour les problèmes visuospatiaux d'appariement visuel, les enfants autistes présentaient une *sous-connectivité* entre une région occipitale et des régions se trouvant dans les lobes temporal, pariétal et frontal gauches et le lobe temporal droit en comparaison avec les enfants typiques. En revanche, la présence de *sur-connectivité* était observée dans les problèmes visuospatiaux de raisonnement, comme mentionné précédemment. Ainsi, à mesure que la complexité des problèmes visuospatiaux augmentait, les enfants autistes présentaient une augmentation de la connectivité entre ces régions (à savoir l'aire visuelle secondaire gauche avec le gyrus temporal moyen droit et le gyrus frontal moyen droit). De leur côté, les enfants typiques montraient une diminution de la connectivité entre ces mêmes régions avec l'augmentation de la complexité.

#### **4.1.2 L'effet de l'âge sur la connectivité fonctionnelle en autisme**

La **deuxième étude** avait pour objectif d'explorer comment l'âge influence la connectivité fonctionnelle sous-jacente au raisonnement des enfants autistes et typiques. En utilisant la même tâche de raisonnement et le même échantillon que dans la première étude, le but était de déterminer si les différences relevées lors de cette précédente étude pouvaient également être attribuées à un effet développemental. Les résultats ont révélé que l'âge est associé de manière similaire chez les enfants autistes et typiques aux pourcentages de bonnes réponses (c.-à-d., une relation positive où plus ils grandissent, plus leur taux de réussite est élevé) et aux temps de réponse (c.-à-d., une relation négative où plus ils grandissent, plus leurs temps de réponse diminuent). Malgré cette similarité sur le plan comportemental, des différences ont été observées entre les deux groupes concernant la relation entre l'âge et la connectivité fonctionnelle pendant le raisonnement. Pour les **problèmes de raisonnement visuospatiaux**, aucune corrélation n'a été observée entre l'âge et la

force de connectivité entre les régions d'intérêt et l'ensemble du cerveau chez les enfants autistes. En revanche, les enfants typiques présentaient principalement des relations positives entre l'âge et la force de connectivité au sein de paires de régions occipitale-frontale, occipitale-pariétale, frontale-pariétale, frontale-temporale et frontale-occipitale. Ainsi, chez les enfants typiques, les patrons de connectivité cérébrale sous-tendant le raisonnement visuospatial semblent s'intensifier avec l'âge.

Lorsque les valeurs de connectivité reliant ces paires de régions identifiées comme positivement associées à l'âge chez les enfants typiques ont été extraites pour les participants des deux groupes, un résultat intéressant a été observé : la présence de corrélations positives chez les enfants typiques juxtaposée à une absence de corrélation chez les enfants autistes, créant ainsi une interaction entre les deux groupes. Cette interaction suggérait la présence de deux profils de résultats distincts selon l'âge des sujets. En cherchant à approfondir ce résultat, nous avons découvert que lorsque les deux groupes sont divisés en fonction de leur âge (c.-à-d., en utilisant un point de séparation à 12 ans), les jeunes enfants autistes (6 à 11 ans) montraient plus de connectivité entre les régions occipitales et frontales ainsi qu'entre les régions frontales et insulaires, comparativement aux enfants typiques. À l'opposé, les adolescents autistes et typiques (12 à 15 ans) ne présentaient aucune différence significative en termes de connectivité fonctionnelle pendant le raisonnement visuospatial.

Contrairement aux résultats obtenus avec la tâche de raisonnement visuospatial, les enfants autistes présentaient une relation positive entre l'âge et la force de connectivité reliant des régions occipitales-temporales pendant les **problèmes de raisonnement sémantique**. Ainsi, avec l'âge, les enfants autistes semblent montrer une augmentation de la connectivité entre les régions occipitales et temporales pendant l'exécution de problèmes de raisonnement sémantique, particularité qui n'est pas retrouvée chez les enfants typiques. En revanche, l'utilisation d'une région d'intérêt frontale (c.-à-d., le gyrus précentral gauche) a révélé des résultats distincts chez le groupe autiste et le groupe typique pendant le raisonnement sémantique : 1) une diminution de la connectivité frontale-pariétale, frontale-temporale et frontale-occipitale avec l'âge chez les enfants autistes (corrélation négative) et 2) une augmentation de la connectivité frontale-occipitale et frontale-frontale avec l'âge chez les enfants typiques (corrélation positive).

## 4.2 Discussion générale

### 4.2.1 Mécanismes cérébraux sous-tendant les processus de raisonnement chez les enfants autistes

Les études de la présente thèse sont parmi les premières à avoir documenté les patrons de connectivité associés au raisonnement visuospatial et au raisonnement sémantique auprès d'enfants autistes et typiques. D'après les quelques études ayant investigué les mécanismes cérébraux sous-jacents au raisonnement chez les adultes autistes, des patrons d'activité et de connectivité fonctionnelle distincts sont observés chez cette population clinique en comparaison à des individus au développement typique. Les adultes autistes tendent à solliciter davantage les régions cérébrales postérieures et à moins recruter le réseau fronto-pariétal que les adultes typiques pendant le **raisonnement visuospatial** (Simard et al., 2015; Soulières et al., 2009; Yamada et al., 2012). Alors qu'il a été rapporté que les adultes typiques présentent plus de connectivité fonctionnelle que les adultes autistes entre de multiples régions faisant partie du réseau fronto-pariétal étendu (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012), les résultats de la première étude (Chapitre 2) montrent davantage de connectivité fonctionnelle chez les enfants autistes, par rapport aux enfants typiques, principalement au niveau occipito-temporal, occipito-occipital et occipito-frontal, conformément à nos hypothèses. La sur-connectivité occipito-frontale chez les autistes avait aussi été retrouvée dans un échantillon d'adultes (Simard et al., 2015), mais celle-ci demeurait la seule connectivité plus élevée chez ce groupe, tandis que le groupe typique présentait plusieurs résultats de sur-connectivité à travers l'ensemble des régions cérébrales. L'absence de sur-connectivité chez les enfants typiques dans notre première étude va donc à l'encontre de nos prédictions basées sur les conclusions des précédentes recherches chez les adultes.

D'après les conclusions de la deuxième étude (Chapitre 3), un **effet développemental** semble pouvoir expliquer ces résultats contradictoires entre les études menées sur des adultes et celles portant sur des enfants. Il semble que la connectivité fonctionnelle cérébrale des enfants autistes et des enfants typiques ne se développerait pas de la même manière. Les patrons de connectivité fonctionnelle changent peu entre l'enfance et l'âge adulte chez les autistes, comme le suggèrent les analyses de régression dans ce groupe, qui montrent des corrélations nulles entre la connectivité fonctionnelle et leur âge, confirmant nos hypothèses basées sur les études de connectivité au repos

(Nomi & Uddin, 2015; Uddin et al., 2013). En revanche, les patrons de connectivité fonctionnelle sous-jacents au raisonnement se développent différemment chez les typiques, passant de régions moins fortement connectées pendant l'enfance à un réseau neuronal plus intégré et spécialisé à l'âge adulte, conformément à nos hypothèses basées sur les études antérieures (Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016). Ainsi, lorsque ces trajectoires développementales spécifiques à chaque groupe sont superposées, il est possible d'obtenir des résultats contradictoires en fonction de l'âge des participants étudiés lorsque les autistes sont comparés aux typiques. Bref, pendant le raisonnement visuospatial, les enfants autistes présentent une connectivité accrue en comparaison aux enfants typiques, et ce résultat tend à changer avec le développement cérébral des typiques.

Pour le **raisonnement sémantique**, aucune étude n'avait encore à ce jour documenté les patrons de connectivité associés à ce type de raisonnement, tant chez les enfants que chez les adultes autistes. La présente thèse a permis de mettre en évidence l'utilisation de mécanismes cérébraux distincts pendant le raisonnement sémantique par rapport au raisonnement visuospatial, et ce, dans les deux groupes, menant ainsi à des profils de résultats distincts de comparaisons entre les autistes et les typiques.

Bref, les résultats de la présente thèse ont permis de mieux comprendre les mécanismes cérébraux sous-jacents au raisonnement visuospatial et sémantique et leur développement chez les enfants et adolescents autistes. Les deux articles ont également soulevé un questionnement important concernant la validité du modèle de sous-connectivité en autisme (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004), questionnement qui sera discuté dans les prochaines sections.

#### **4.2.2 Remise en question du modèle de sous-connectivité en autisme**

La présente thèse avait aussi pour objectif d'évaluer la validité du modèle de sous-connectivité en autisme (Just et al., 2004) en examinant l'influence de certains facteurs sur les résultats de connectivité fonctionnelle. Selon les postulats de ce modèle, le cerveau des autistes présenterait de façon généralisée de la sous-connectivité de longue distance (fronto-pariétale principalement) et de la sur-connectivité de courte distance (occipito-occipitale ou occipito-pariétale principalement) relativement au cerveau neurotypique (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004). Cependant, d'importantes contradictions ont été relevées entre les études du domaine depuis l'apparition de

cette théorie. Plusieurs études ont confirmé la présence de sous-connectivité à longue distance chez les autistes, alors que d'autres ont trouvé des résultats opposés, soit la présence de sur-connectivité à longue distance chez les autistes (Picci et al., 2016). D'importantes critiques ont alors été émises concernant l'incapacité de ce modèle à expliquer de manière exhaustive le fonctionnement cérébral des autistes, dans toute sa complexité. Des chercheurs du domaine ont soulevé l'existence de variables pouvant expliquer les résultats contradictoires obtenus entre les études, notamment les choix méthodologiques (Müller et al., 2011), la définition des concepts (Vissers et al., 2012), le type de tâche (Picci et al., 2016) et l'âge des participants (Uddin et al., 2013).

Tel qu'attendu et en accord avec les idées apportées par les revues et méta-analyses sur le sujet, les résultats de la présente thèse remettent en question le modèle de sous-connectivité en ciblant deux variables qui influencent considérablement les résultats de connectivité, soit la nature de la tâche et l'âge des participants.

#### *4.2.2.1 Variation de la connectivité selon la nature de la tâche*

Les résultats de notre première étude (Chapitre 2) viennent soutenir l'idée que la nature de la tâche a une incidence sur le sens des résultats de connectivité obtenus dans les études en autisme. Au fil des années, une part importante de la littérature a rapporté la présence de sous-connectivité de longue distance en autisme (Maximo et al., 2014; Picci et al., 2016; Schipul et al., 2011; Vissers et al., 2012). Cependant, la grande majorité de ces études ont utilisé des tâches principalement axées sur les domaines de faiblesses en autisme, telles que celles évaluant les fonctions exécutives, le langage ou les habiletés sociales (Picci et al., 2016). À l'inverse, lorsque des études ont investigué les patrons de connectivité fonctionnelle pendant des tâches visuelles ou spatiales, qui sont des domaines de force en autisme, davantage de sur-connectivité entre des régions éloignées a été rapportée chez les autistes en comparaison aux non-autistes (Chung & Son, 2020; Keehn et al., 2013; Simard et al., 2015; Thérien et al., 2022).

En rapport avec cette dichotomie dans la littérature, il était intéressant de se demander si les différentes conditions d'une même tâche de raisonnement, à savoir le contenu des items et la complexité des problèmes, peuvent mener à des résultats de connectivité divergents au sein d'un même échantillon d'autistes et de typiques. Nos résultats confirment cette hypothèse en montrant

que l'utilisation d'une tâche de raisonnement visuospatial mène à plus de connectivité chez les autistes en comparaison aux typiques, alors que l'utilisation d'une tâche de raisonnement sémantique relève peu de différences entre les deux groupes. Également, nos résultats ont confirmé que le niveau de complexité des problèmes module différemment les patrons de connectivité fonctionnelle des autistes et des typiques. Par exemple, lors de la tâche visuospatiale, il a été observé que les autistes manifestent moins de connectivité, en comparaison aux typiques, lors des items d'appariement visuel, alors qu'ils montrent plus de connectivité en comparaison aux typiques lors des items de raisonnement, soit les items les plus complexes de la tâche. Il semble donc que l'augmentation de la complexité des items de raisonnement visuospatial a pour effet d'augmenter la connectivité fonctionnelle occipito-frontale et occipito-temporale chez les autistes. Une récente étude publiée par notre équipe a aussi confirmé un effet similaire de la complexité sur les patrons de connectivité fonctionnelle d'adultes autistes – ceux-ci présentaient plus de connectivité occipito-frontales et occipito-pariétales avec l'augmentation de la complexité d'une tâche de rotation mentale – alors qu'un patron de résultats inverse a été observé chez les adultes typiques – soit une diminution de la connectivité fonctionnelle entre les mêmes régions (Thérien et al., 2022). Ainsi, notre recherche vient nuancer les prémisses du modèle de sous-connectivité en montrant que le simple fait d'utiliser deux contenus distincts (c.-à-d., visuospatial versus sémantique) ou plus d'un niveau de complexité au sein d'une même tâche influencent considérablement le sens des résultats de connectivité fonctionnelle observés chez les autistes par rapport aux typiques.

Conformément aux propositions des revues de la littérature, il semble qu'il n'existe pas de patron de connectivité fonctionnelle uniforme dans la population autistique – par exemple sous-connectivité de longue distance et sur-connectivité de courte distance – qui serait observé de manière systématique, quel que soit le type de tâches exécutées (Picci et al., 2016; Vissers et al., 2012). Les résultats de la présente thèse mettent donc en évidence deux points essentiels qui permettraient d'élaborer un modèle neurobiologique de l'autisme plus nuancé. Tout d'abord, il est crucial de documenter davantage les mécanismes cérébraux sous-jacents aux domaines de forces des autistes, qui restent encore trop peu étudiés malgré leur importance dans la compréhension de leur fonctionnement cognitif et cérébral. Finalement, l'utilisation d'une approche centrée sur le type de tâche (Picci et al., 2016) pourrait contribuer au développement d'un nouveau modèle plus

approprié et nuancé qui permettrait de mieux saisir la complexité du fonctionnement cérébral des personnes autistes dans divers contextes.

#### *4.2.2.2 L'âge comme explication des résultats divergents de connectivité en autisme*

Dans la littérature, les études confirmant la présence de sous-connectivité à longue distance se sont basées principalement sur des échantillons d'adultes autistes et typiques, tant pour l'investigation de la connectivité fonctionnelle pendant une tâche (O'Reilly et al., 2017; Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013) qu'au repos (Hull et al., 2017). En revanche, lorsque des enfants et adolescents constituent l'entièreté des échantillons, des résultats opposés tendent à être observés. Très peu d'études ont réussi à documenter la connectivité fonctionnelle pendant une tâche chez des enfants autistes, mais celles qui l'ont fait ont trouvé plus de connectivité chez ces derniers en comparaison aux enfants typiques (Keehn et al., 2013). Davantage d'études sur la connectivité fonctionnelle au repos ont été menées auprès d'enfants autistes, et bon nombre d'entre elles ont également identifié la présence de connectivité plus élevée chez les enfants autistes par rapport aux enfants typiques (Di Martino et al., 2011; Nomi & Uddin, 2015; Uddin et al., 2013; Washington et al., 2014).

L'âge étant ressorti comme une variable pouvant faire varier les résultats de connectivité fonctionnelle dans ces études, le deuxième article de la thèse a exploré l'implication de cette variable au sein du même échantillon. Nos résultats ont permis de mettre en évidence que les patrons de connectivité fonctionnelle sous-jacents au raisonnement visuospatial ne suivent pas des trajectoires développementales similaires dans les deux groupes, ce qui confirme la présence de profils de résultats distincts en fonction de l'âge des participants étudiés. D'après les résultats du deuxième article de la présente thèse, lorsque l'échantillon est composé strictement d'enfants âgés de 6 à 11 ans, une plus grande connectivité fonctionnelle est trouvée chez le groupe autiste par rapport au groupe typique. En revanche, lorsque l'échantillon est composé d'adolescents âgés de 12 à 15 ans, aucune différence de connectivité n'est retrouvée entre les deux groupes. Par conséquent, les enfants autistes semblent présenter plus de sur-connectivité, tandis que les adolescents autistes montrent des différences moins prononcées par rapport aux adolescents typiques, ce qui corrobore les résultats de connectivité au repos (Nomi & Uddin, 2015). La présente recherche a permis de confirmer que des résultats contradictoires peuvent être retrouvés en fonction de l'âge des participants.

Ces résultats suggèrent que les prémisses du modèle de sous-connectivité (Belmonte et al., 2004; Just et al., 2004), précédemment critiquées, ne permettent pas d'expliquer les résultats obtenus dans différents groupes d'âge ainsi que l'aspect développemental des mécanismes cérébraux associés au raisonnement de notre étude. Cette limite du modèle pourrait s'expliquer par le fait qu'il ait été élaboré principalement à partir d'études comparant des adultes autistes et typiques, tout en négligeant également les changements bien connus qui se produisent au cours du développement cérébral typique, alors que ceux-ci peuvent affecter les résultats lorsque ces individus sont comparés à un groupe d'autistes (Picci et al., 2016). L'autisme étant une condition neurodéveloppementale qui est connue pour évoluer différemment des individus typiques, le fait de ne pas avoir inclus d'études portant sur les enfants dans l'élaboration de ce modèle restreint ses possibilités d'être généralisé à l'ensemble du spectre autistique. En mettant en évidence la présence d'un effet développemental explicatif des variations de patrons de connectivité fonctionnelle, la présente thèse soutient la pertinence de revoir le modèle existant pour y intégrer une approche développementale, afin d'améliorer la compréhension du fonctionnement cérébral des autistes.

#### **4.2.3 Modèle développemental en autisme**

Un modèle développemental prenant en considération cette limite de la théorie de sous-connectivité en autisme fut proposé par Uddin et ses collègues (2013). Les prémisses de ce modèle avancent que deux scénarios pourraient potentiellement se présenter au cours du développement des autistes et ainsi expliquer les résultats contradictoires qui sont obtenus selon l'âge des individus composant les échantillons. D'après le premier scénario, les autistes montreraient peu de variation de la connectivité fonctionnelle cérébrale en fonction de l'âge. Pour sa part, le deuxième scénario suggère que la trajectoire développementale de la connectivité fonctionnelle cérébrale des autistes serait atypique, ne suivant pas une évolution linéaire, et qu'elle serait plutôt caractérisée par des pics et des creux selon la période développementale étudiée (voir la Figure 1.3 pour une représentation schématique de ce modèle). De leur côté, les individus typiques présenteraient une trajectoire développementale caractérisée par une augmentation de la connectivité fonctionnelle avec l'âge, en cohérence avec les études portant sur le développement cérébral typique (Wendelken et al., 2017; Wendelken et al., 2016). Les trajectoires développementales distinctes observées chez les autistes et les typiques pourraient expliquer certaines contradictions présentes dans la littérature. En effet, en fonction de l'âge des participants étudiés, il serait possible d'observer davantage de



sur-connectivité (p. ex., chez les enfants) ou davantage de sous-connectivité (p. ex., chez les adultes) en autisme. Cette variation pourrait être expliquée par le chevauchement des trajectoires développementales distinctes entre les autistes et les typiques (Uddin et al., 2013).

La présente thèse a permis de confirmer la présence d'un effet développemental tel que proposé par le modèle d'Uddin et ses collègues (2013), en reproduisant ces trajectoires développementales opposées chez les autistes et les typiques (voir la Figure 4.1 pour une représentation schématisée de nos résultats reproduisant le premier scénario proposé dans l'article de Uddin et ses collègues (2013)). Dans notre deuxième étude, il a été possible d'observer que l'âge fait peu varier la force de connectivité fonctionnelle associée au raisonnement visuospatial chez les enfants autistes alors que cette variable est associée positivement avec la force de connectivité fonctionnelle chez les enfants typiques. En d'autres termes, la connectivité cérébrale pendant l'exécution d'une tâche de raisonnement visuospatiale demeure stable avec l'âge chez les autistes, alors qu'elle tend à s'intensifier (c.-à-d., l'activité des régions impliquées devient plus fortement connectée et intégrée) avec l'âge chez les typiques.

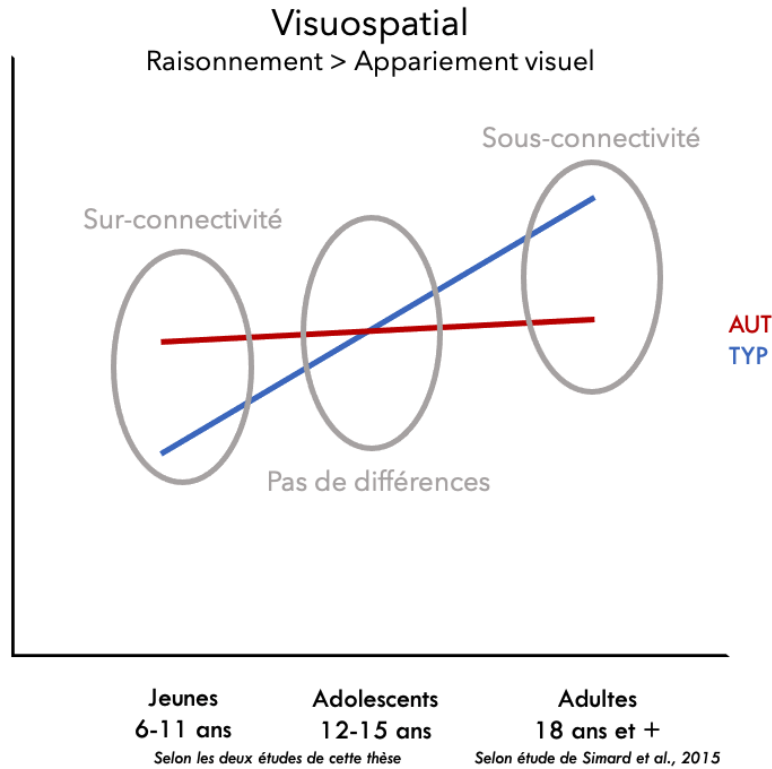


Figure 4.1 Représentation des résultats de l'étude 2 (Chapitre 3) jumelés aux résultats de l'étude de Simard et ses collègues (2015), concordant avec le modèle proposé par Uddin et ses collègues (2013). Les enfants autistes présentent principalement de la sur-connectivité, les adolescents autistes et typiques ne présentent aucune différence significative, alors que les adultes autistes de l'étude de Simard et ses collègues (2015) ont montré principalement de la sous-connectivité en comparaison au groupe typique.

Ainsi, un effet développemental permettrait d'expliquer les résultats du premier article (Chapitre 2) qui s'avéraient opposés aux précédentes études ayant étudié le raisonnement visuospatial (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012). Le fait d'avoir trouvé uniquement de la *sur-connectivité* pendant ce type de raisonnement chez les enfants autistes, alors que les adultes autistes présentaient davantage de *sous-connectivité* pendant le raisonnement visuospatial, s'expliquerait par cet effet développemental. Comme proposé par Uddin et ses collègues (2013), les résultats de connectivité fonctionnelle peuvent être mieux compris lorsqu'une approche centrée sur le développement est utilisée pour interpréter les résultats.

Bref, nos résultats, couplés au modèle développemental, supposent la présence d'un développement cérébral atypique chez les autistes. Les enfants autistes présenteraient des patrons

de connectivité fonctionnelle similaires aux adultes autistes. Juxtaposées avec le développement cérébral typique, caractérisé par une augmentation de la connectivité fonctionnelle avec l'âge, les deux trajectoires respectives mènent à une interaction entre l'âge et le groupe. Les comparaisons de groupe iraient dans des sens opposés selon l'âge des participants autistes, passant d'une sur-connectivité dans l'enfance à une sous-connectivité à l'âge adulte. Ce type d'interaction ne semble pas être spécifique à la connectivité fonctionnelle, mais serait également observé dans les études de connectivité structurelle.

#### **4.2.4 Connectivité structurelle**

Bien que la présente thèse ait porté uniquement sur des analyses de connectivité fonctionnelle, il demeure que les principaux résultats semblent cohérents avec les conclusions des études en connectivité structurelle en autisme. Alors que la connectivité fonctionnelle permet d'observer la présence de connexions synchronisées entre les activations cérébrales, la connectivité structurelle (ou anatomique) réfère à la connexion des structures cérébrales, qui repose sur les faisceaux de matière blanche reliant des régions cérébrales (Picci et al., 2016). La connectivité structurelle permet donc de renseigner sur d'autres aspects du fonctionnement cérébral et serait sous-jacente à la connectivité fonctionnelle (Wendelken et al., 2017). De plus en plus d'études tendent à combiner les deux types de connectivité pour comprendre les mécanismes cérébraux dans leur globalité (Delmonte et al., 2013; Mueller et al., 2013). Les études de connectivité structurelle utilisent majoritairement l'imagerie par tenseur de diffusion (*diffusion tensor imaging* (DTI)) pour mesurer l'intégrité de la matière blanche (c.-à-d., déterminée par l'anisotropie fractionnelle (FA) ou la diffusivité moyenne (DM)). Selon les résultats de ces études, il y aurait globalement une diminution de l'intégrité de la matière blanche chez les adultes autistes en comparaison aux adultes typiques (Maximo et al., 2014; Travers et al., 2012; Valenti et al., 2020), se traduisant par une connectivité structurelle plus faible chez les autistes. Ce constat provenant des études sur les adultes concorde avec le principal résultat observé à travers les études de connectivité, soit la présence de sous-connectivité chez les autistes en comparaison aux typiques.

En revanche, il semble que des différences importantes soient observées lorsque des enfants autistes sont étudiés. Le développement de la matière blanche des autistes semble diverger du

développement typique. Ceci pourrait concorder avec les résultats observés dans la présente thèse concernant le développement de la connectivité fonctionnelle.

#### *4.2.4.1 Développement de la connectivité structurelle*

Alors que la connectivité structurelle, représentée par l'intégrité de la matière blanche, tend à augmenter de manière graduelle avec l'âge chez les individus typiques (Barnea-Goraly et al., 2005; Giorgio et al., 2010; Giorgio et al., 2008; Lebel & Beaulieu, 2011), spécialement dans le réseau fronto-pariétal sous-tendant le raisonnement (Wendelken et al., 2017), des résultats divergents sont retrouvés en autisme. L'intégrité de la matière blanche ne semble pas suivre la même trajectoire développementale chez les enfants autistes. Tout d'abord, aucune association n'est observée entre l'âge et la connectivité structurelle des personnes autistes, que ce soit au niveau temporel (Lee et al., 2007) ou au niveau des faisceaux reliant le lobe frontal avec l'ensemble du cerveau (c.-à-d., faisceau supérieur longitudinal, corps calleux, faisceau inférieur-occipital-frontal) (Cheng et al., 2010). Ce résultat concorde avec notre deuxième étude qui concluait à l'absence de corrélation entre l'âge et la connectivité fonctionnelle associée au raisonnement chez des enfants et adolescents autistes. De plus, il semble qu'en comparaison aux enfants typiques, les enfants autistes présentent une meilleure intégrité des fibres de la matière blanche à un jeune âge (Ben Bashat et al., 2007; Travers et al., 2015; Weinstein et al., 2011; Wolff et al., 2012), ce qui pourrait expliquer la sur-connectivité observée dans notre groupe autiste pendant le raisonnement visuospatial. Finalement, une étude longitudinale a même permis de montrer que les trajectoires développementales de la matière blanche diffèrent chez les autistes et les typiques. Alors que l'intégrité de la matière blanche augmente avec l'âge chez les enfants typiques, elle a plutôt tendance à diminuer avec l'âge chez les enfants autistes, et ce, jusqu'à l'âge de 10 ans (Travers et al., 2015). Bref, la distinction au niveau des trajectoires développementales de connectivité cérébrale observées entre les autistes et les non-autistes semble se manifester à la fois sur le plan fonctionnel, tel qu'observé dans notre deuxième étude (Chapitre 3), et sur le plan structurel.

Qu'est-ce qui pourrait expliquer ce développement cérébral atypique en autisme? À un niveau plus microscopique, des processus de développement cellulaire, soit la synaptogenèse, l'élagage synaptique, l'apoptose et la myélinisation, sous-tendent le développement cérébral typique (Ecker et al., 2017). L'optimisation du développement cérébral repose sur un équilibre entre l'augmentation

des cellules et des connexions synaptiques et l'élagage spécifique des neurones et des synapses. Il semble que cet équilibre soit altéré chez les enfants autistes (Muhle et al., 2018), mais très peu d'études sont parvenues à documenter avec précision le déploiement de ces processus cellulaires dans la population autistique. Néanmoins, des relations indirectes peuvent être établies entre les stades de maturation cellulaire au niveau cérébral et le développement cérébral atypique des autistes, tel qu'il a été exposé par les résultats des études de connectivité structurelle. En effet, une période de croissance excessive précoce et une meilleure intégrité de matière blanche dans le cerveau autistique dès un très jeune âge coïncideraient avec les stades de développement cellulaire suivants : la synaptogenèse, la myélinisation, l'élagage axonal et synaptique. Des auteurs émettent donc l'hypothèse que ces processus de développement cellulaire seraient dérégulés précocement dans le développement des autistes, possiblement en raison de variations sur le plan de la génétique (Motttron et al., 2014), ce qui aboutirait à un développement cérébral structurel et fonctionnel atypique (Ecker et al., 2017). En résumé, la sur-connectivité observée chez les enfants autistes par rapport aux enfants typiques pendant le raisonnement visuospatial pourrait être attribuée à la présence de sur-connectivité au niveau structurel.

#### **4.2.5 Adolescence et puberté**

Les changements fonctionnels et structurels qui se produisent entre l'enfance et l'âge adulte chez les individus autistes, lorsqu'ils sont superposés aux changements survenant pendant le développement typique, se caractérisent par une interaction à l'adolescence. Cette interaction entre le développement cérébral des autistes et des typiques pendant l'adolescence pourrait être expliquée par les effets de la puberté. Avant toute chose, l'adolescence constitue une période critique sur le plan développemental, marquée par une croissance accélérée du corps et du cerveau (Viner et al., 2017), qui corrèle avec les processus déclenchés par la puberté. Alors que l'adolescence réfère à une maturation sur le plan cognitif, comportemental et social, la puberté désigne l'activation de processus physiologiques conduisant à la maturité des gonades (Sisk & Foster, 2004). Plus précisément, la puberté correspond au développement neuroendocrinologique des grandes surrénales, aboutissant à cette maturité chez l'individu. Le principal processus physiologique qui marque la puberté est l'augmentation significative des taux d'hormones stéroïdiques sexuelles, c'est-à-dire des androgènes (p. ex. testostérone, œstrogène) et des progestatifs. Bien que le début de la puberté puisse varier considérablement entre les individus,

avec des écarts allant jusqu'à 5 ans (Goddings et al., 2019), celle-ci tend à débiter généralement entre l'âge de 8 ans et 13 ans (Corbett et al., 2022; Crone & Dahl, 2012). Des preuves croissantes dans la littérature établissent un lien entre les changements cérébraux observés, sur le plan structurel et fonctionnel, au cours du développement typique, et les processus physiologiques sous-tendant la puberté (Goddings et al., 2019). L'augmentation des taux d'hormones sexuelles pendant la puberté serait associée à des modifications neuroanatomiques et neurocognitives importantes pendant l'adolescence (Blakemore et al., 2010; Goddings, 2015; Peper et al., 2011; Viner et al., 2017).

D'un point de vue neuroanatomique, un grand nombre d'études tend à montrer que les hormones associées à la puberté exerceraient une influence sur la matière grise et la matière blanche du cerveau. Une corrélation négative a été observée entre les taux d'hormones et la matière grise corticale ; celle-ci tend à diminuer avec le développement pubertaire, principalement au niveau des lobes frontaux et temporaux (Vijayakumar et al., 2018). En revanche, une corrélation positive a été mise en évidence entre les taux d'hormones et la matière blanche ; celle-ci tend à augmenter au cours de l'adolescence, de concert avec l'augmentation des hormones. Ce changement se produirait principalement dans les lobes frontaux et temporaux, mais aussi au sein des voies cortico-corticales et des voies cortico-sous-corticales (Goddings et al., 2019; Vijayakumar et al., 2018). Plusieurs études mettent en avant l'importante croissance des régions du cortex préfrontal et de l'augmentation de leur connectivité avec le reste du cerveau pendant l'adolescence (Dumontheil et al., 2008). D'un point de vue neurocognitif, les capacités cognitives de haut niveau, telles que les fonctions exécutives, la régulation des émotions et le raisonnement, seraient sous-tendues par ces changements neuroanatomiques (Viner et al., 2017). La maturité cérébrale reposerait sur une interconnectivité plus spécialisée entre les régions (Goddings, 2015). Les résultats de ces études portant sur le rôle de la puberté dans la maturation cérébrale permettent de mieux comprendre les résultats obtenus chez les enfants typiques dans le contexte de la présente thèse. Le développement accru de la connectivité fonctionnelle associée au raisonnement observé dans notre deuxième étude peut s'expliquer par les effets de la maturation provoqués par le stade pubertaire.

Il est encore peu compris comment le déroulement de la puberté diffère chez les individus autistes. Certaines études rapportent un début de puberté plus précoce chez les autistes par rapport aux typiques (Corbett et al., 2022), tandis que d'autres ne constatent aucune différence entre les deux

groupes (May et al., 2017). À notre connaissance, l'impact des hormones sexuelles sécrétées pendant cette phase développementale sur les structures cérébrales et leur fonctionnement n'est toujours pas bien connu (Dooley et al., 2022; Uddin, 2021). Étant donné la tendance observée dans les études quant à une possible perturbation de ce stade développemental chez les autistes en comparaison aux typiques, il est plausible de supposer l'existence d'une association entre la puberté et le développement cérébral atypique des autistes. En lien avec les résultats de la présente thèse, cette hypothèse pourrait potentiellement expliquer la courbe développementale de connectivité fonctionnelle associée au raisonnement au sein du groupe autiste, laquelle diffère grandement de celle observée chez le groupe typique.

## **4.2.6 Rôle de la perception**

### *4.2.6.1 Liens avec le modèle de surfonctionnement perceptif*

Les résultats rapportés dans la présente thèse confirment le rôle central que joue la perception dans le fonctionnement cognitif et cérébral des autistes. Sur le plan comportemental, il était déjà largement établi que les personnes autistes présentent de meilleures performances aux sous-tests perceptifs d'outils conventionnels (Dawson et al., 2007; Nader et al., 2016; Nader et al., 2015; Oliveras-Rentas et al., 2012), ainsi que des performances supérieures aux tâches perceptives (p. ex., recherche visuelle, raisonnement visuospatial) par rapport aux tâches conventionnelles (p. ex., échelles de Wechsler, Mullen) (Charman et al., 2011; Courchesne et al., 2019; Courchesne et al., 2015; Dawson et al., 2007; Hayashi et al., 2008; Nader et al., 2016; Soulières et al., 2011). La perception occupe une place centrale dans la cognition des individus autistes, ce qui expliquerait leur meilleure performance non seulement dans des tâches perceptives, mais également dans des tâches cognitives de haut niveau telles que le raisonnement.

Dans notre première étude, les enfants autistes n'ont pas montré de performances supérieures aux enfants typiques, que ce soit en termes de pourcentage de bonnes réponses ou de temps de réponse. En revanche, les deux études menées dans le cadre de cette thèse ont trouvé une utilisation prédominante chez les autistes des régions cérébrales postérieures pendant le raisonnement. Cette observation confirme qu'à performances équivalentes entre les deux groupes, le cerveau des

autistes s'appuie davantage sur les régions perceptives pour effectuer des tâches de haut niveau, et ce, dès un jeune âge (nous y reviendrons dans la prochaine section).

Les résultats de la présente thèse appuient l'importance de la perception dans le fonctionnement cognitif des enfants autistes et concordent avec le modèle théorique de surfonctionnement perceptif (Mottron et al., 2006). Ce modèle apporte l'idée d'une perception visuelle supérieure et plus autonome chez les individus autistes, sur le plan comportemental et neuronal, expliquant donc la présence d'un surfonctionnement des régions perceptives chez ces derniers. Plus précisément, le recrutement plus important de ces régions pendant une tâche de raisonnement concorde avec l'hypothèse du modèle affirmant un recours privilégié chez les autistes au traitement de « bas niveau » ou de type local, peu importe le type de processus sollicité. Le traitement de l'information de « bas niveau » est sous-tendu par les régions cérébrales postérieures et est donc peu influencé par les connaissances antérieures, les attentes ou le contexte. Ainsi, l'utilisation accrue des régions perceptives chez les enfants autistes lors du raisonnement, tâche qui est normalement associée à un traitement de « haut niveau » impliquant des régions antérieures, confirme la prépondérance de l'utilisation de stratégies perceptives, même lors de tâches complexes (Mottron et al., 2006).

#### *4.2.6.2 Importance des régions perceptives en autisme*

En neuroimagerie, plusieurs études ont rapporté une surutilisation des régions perceptives, principalement des régions associées au traitement visuel, chez les enfants, adolescents et adultes autistes, traduisant l'importance de la perception visuelle et des stratégies visuelles lors de la complétion de diverses tâches chez cette population clinique (Chung & Son, 2020; Damarla et al., 2010; Jassim et al., 2021; Keehn et al., 2013; Lee et al., 2007; Sahyoun et al., 2010; Samson et al., 2012; Simard et al., 2015; Soulières et al., 2009; Yamada et al., 2012). Il est important de souligner que lorsqu'il s'agit de tâches nécessitant plus qu'un simple traitement visuel, comme une tâche de raisonnement, les autistes ont tendance à présenter une sous-activation ou une sous-connectivité des régions fronto-pariétales, alors que ces mêmes régions sont suractivées ou surconnectées chez les personnes typiques (Samson et al., 2012; Simard et al., 2015; Soulières et al., 2009; Yamada et al., 2012). Ainsi, les résultats de ces études indiquent que les personnes autistes ont recours à une surutilisation des régions perceptives pour atteindre des niveaux de performance équivalents à ceux



des individus au développement typique dans des tâches qui sollicitent habituellement un réseau fronto-pariétal étendu.

Les résultats de la présente thèse viennent ajouter à la littérature existante en appuyant l'utilisation prédominante des régions perceptives pendant le raisonnement, et ce, tôt dans le développement des autistes. En effet, ce sont strictement des régions jouant un rôle dans la perception visuelle, située dans le lobe occipital (c.-à-d., le gyrus occipital inférieur droit, l'aire visuelle secondaire gauche, le gyrus occipital moyen gauche), qui se sont révélées être des régions d'intérêt significativement plus connectées avec des régions frontales, temporales, pariétales et occipitales chez les enfants autistes, en comparaison aux enfants typiques (Chapitre 2). En effet, d'après les résultats de notre première étude, le cerveau des enfants autistes sollicite davantage des régions qui jouent un rôle dans l'analyse des objets et des détails spatiaux (c.-à-d., voie ventrale visuelle, reliant les régions occipitales-temporales) et dans le traitement visuel sélectif et attentionnel (c.-à-d., connexion occipitale-frontale) (Briggs et al., 2021; Matsuoka et al., 2020; Sheth & Young, 2016) en comparaison au cerveau des enfants typiques. Également, ce patron de recrutement plus important des régions postérieures tend à s'intensifier avec l'âge chez les autistes. Pendant le raisonnement sémantique, nous avons observé une diminution de la connectivité fronto-pariétale et fronto-occipitale avec l'âge chez les enfants autistes, couplée à une augmentation de la connectivité occipito-temporale (Chapitre 3). Cette interaction entre l'âge et le groupe concernant la connectivité avec une région d'intérêt frontale confirme le constat des précédentes études en montrant qu'avec le développement, les personnes autistes utilisent de moins en moins les régions frontales pour effectuer du raisonnement et davantage les régions occipitales.

Par le passé, des recherches ont soulevé l'existence de biais dans les études de connectivité associés au choix des régions analysées – certaines rapportant plus de sous-connectivité et d'autres davantage de sur-connectivité selon les régions d'intérêt choisies (Lynch et al., 2013; Müller et al., 2011). Bien qu'aucun des objectifs du projet ne visait à comparer directement l'effet de l'utilisation de régions d'intérêt distinctes sur les patrons de connectivité fonctionnelle, nous avons noté des différences importantes dans les comparaisons de groupe selon l'emplacement de ces régions (occipitale versus frontale) dans le cerveau. La région d'intérêt frontale (c.-à-d., le gyrus précentral/frontal inférieur) n'a mené à aucun résultat significatif lorsque les groupes étaient comparés pendant l'exécution des deux types de problèmes de raisonnement, alors que plusieurs

régions d'intérêt occipitales ont révélé des différences significatives entre les enfants autistes et typiques (c.-à-d., sur-connectivité chez les enfants autistes). Ce résultat concorde en partie avec les conclusions de l'étude de Simard et ses collègues (2015) qui ont observé de la sur-connectivité chez des adultes autistes seulement avec une région d'intérêt occipitale. Cependant, contrairement à notre étude, l'équipe avait également observé la présence de sous-connectivité chez ces adultes autistes avec l'utilisation de régions d'intérêt frontales et pariétales (Simard et al., 2015), un résultat que nous n'avons pas retrouvé, mais qui a pu être expliqué par un effet développemental.

Bref, il est possible de retenir deux messages supplémentaires avec les résultats de cette thèse, soit que 1) le choix de la région d'intérêt utilisée peut mener à des conclusions bien différentes, en l'occurrence à l'absence de différences entre les groupes avec une région frontale ou à la présence de sur-connectivité pendant le raisonnement visuospatial chez les enfants autistes avec une région occipitale, mais surtout que 2) les enfants et adolescents autistes recourent davantage aux régions perceptives pour exécuter une tâche de raisonnement visuospatial et sémantique en comparaison au groupe typique et que cette surutilisation au niveau cérébral augmente avec l'âge.

### **4.3 Implications de cette thèse**

Les résultats de la présente thèse démontrent que les différences de connectivité fonctionnelle retrouvées entre les personnes autistes et typiques peuvent grandement varier en fonction de différents facteurs. Par exemple, les études en neuroimagerie peuvent aboutir à des conclusions opposées en fonction du type de tâche utilisée et de l'âge moyen des participants. De plus, notre recherche met en lumière un aspect crucial lorsque vient le moment d'interpréter des résultats de connectivité en autisme ; ceux-ci sont toujours comparés à un groupe d'individus typiques qui, eux-mêmes, présentent des variations entre eux ainsi qu'au cours de leur développement. Ces éléments soulèvent donc l'importance d'être prudent quant à l'interprétation et la généralisation des différences obtenues en recherche.

Cette thèse contribue ainsi à remettre en question la pertinence du modèle de sous-connectivité en autisme (Just et al., 2004). Un modèle général qui tente d'expliquer l'ensemble du fonctionnement cérébral des autistes, sans prendre en considération les nuances liées au contexte et aux caractéristiques des individus composant les échantillons, comporte d'importantes limites, comme

le mettent en évidence les articles de cette thèse. Nos résultats confirment les critiques formulées par plusieurs chercheurs du domaine (Picci et al., 2016; Uddin et al., 2013) et soutiennent les études proposant la révision du modèle de connectivité en autisme. Pour mieux comprendre le fonctionnement cérébral atypique qui caractérise les autistes, il serait important d'adopter une approche plus nuancée, qui prendrait en considération de multiples variables, telles que les processus cognitifs sollicités par la tâche, les caractéristiques individuelles, ainsi que le développement cérébral des personnes autistes versus typiques.

Dans la littérature, très peu d'études en neuroimagerie avaient utilisé des échantillons d'enfants autistes, en raison des contraintes et de la complexité de leur faire passer ce type de protocoles (c.-à-d., un IRMf avec tâche). Avec nos résultats, nous sommes parvenus à montrer que les connexions entre les régions cérébrales des enfants autistes semblent se développer différemment de celles des enfants au développement typique. De manière plus détaillée, nos résultats laissent entendre que les enfants et adultes autistes présenteraient des patrons de connectivité fonctionnelle similaires pendant le raisonnement visuospatial, étant donné l'absence de variations de connexions cérébrales avec l'âge. Comme il existe un lien direct entre le fonctionnement cérébral et cognitif, ces résultats suggèrent que le développement des capacités cognitives des enfants autistes pourrait être lié à un développement atypique sur le plan cérébral. Ainsi, les résultats permettent d'ajouter des connaissances pertinentes à la compréhension de l'autisme, principalement d'un point de vue développemental.

Également, le fait d'avoir étudié comment les régions du cerveau des autistes communiquent entre elles pendant le raisonnement nous renseigne sur les corrélats neurofonctionnels sous-jacents à l'exécution d'une tâche représentant une force chez ces derniers. Plusieurs travaux au sein de notre groupe de recherche ont mis en lumière les forces perceptives et la présence d'habiletés visuospatiales supérieures chez les personnes autistes (Caron et al., 2006; Courchesne et al., 2015; Girard et al., 2022; Meilleur et al., 2014). Nos résultats appuient la présence d'un fonctionnement cérébral typiquement retrouvé en autisme qui se caractérise par l'utilisation préférentielle des régions perceptives qui sous-tendraient leurs forces, tel qu'il avait été précédemment retrouvé chez des adultes autistes (Simard et al., 2015; Soulières et al., 2009; Thérien et al., 2022, 2023). Sur le plan comportemental, plusieurs recherches avaient déjà confirmé la présence de forces perceptives en autisme dès un très jeune âge (Girard et al., 2023). La présente thèse permet d'ajouter à la

littérature existante en confirmant le déploiement de mécanismes cérébraux associés à ces forces perceptives tôt dans le développement des enfants autistes, soit dès l'âge de 6 ans. En cherchant à davantage documenter le fonctionnement cérébral sous-jacent aux forces perceptives des autistes, à différentes périodes développementales, il sera possible éventuellement de mieux comprendre leur provenance.

Sur le plan des implications cliniques, la présente thèse appuie l'importance d'évaluer les forces perceptives lors du processus diagnostique, étant donné leur valeur prédictive face au potentiel intellectuel global, leur facilité d'administration auprès d'une plus large proportion du spectre autistique (c.-à-d., enfants non-verbaux) et leur manifestation hâtive au niveau cérébral. Sur le plan des interventions, notre recherche renforce la pertinence d'utiliser les forces perceptives des autistes pour aider au perfectionnement d'interventions existantes ou à l'élaboration de nouvelles stratégies d'apprentissage qui miseraient sur leurs habiletés supérieures, et ce, dès un jeune âge.

Finalement, les résultats obtenus soulignent la nécessité de faire preuve de prudence lors des choix méthodologiques établis pour réaliser une étude en neuroimagerie. Lorsqu'une étude est réalisée en utilisant plusieurs cohortes de participants issues de vastes bases de données, comprenant des enfants et des adultes autistes avec divers profils cognitifs, il existe un risque élevé d'aboutir à des interprétations erronées concernant le fonctionnement cérébral autistique. Les conclusions tirées de telles études, composées de larges bassins d'individus autistes, peuvent manquer de nuances et induire des biais dans notre compréhension du fonctionnement cérébral de cette population clinique. Il est désormais bien établi que la présentation autistique est très hétérogène, et il est impératif de prendre des précautions pour étudier les patrons de connectivité des autistes afin de mieux cerner les différences existant au sein même de cette population clinique, et ce, pour les différents stades développementaux. Les résultats de la présente thèse incitent donc à être prudent dans les interprétations et les généralisations établies, ainsi qu'à prendre en considération les multiples variables influençant les conclusions en autisme. En optant pour une approche plus nuancée, il sera possible de mieux cerner la complexité du fonctionnement cérébral des personnes autistes.

## 4.4 Limites de la thèse et perspectives futures

Bien que les deux études de cette thèse apportent de nombreuses avancées sur le plan théorique et clinique, il demeure que des limites sont à soulever et des perspectives de recherches futures sont à proposer.

### 4.4.1 Limites associées à l'échantillon

Tout d'abord, la taille de l'échantillon étudié a restreint les possibilités d'analyses liées aux diverses particularités des individus autistes (p. ex., avec ou sans retard de langage, avec ou sans trouble du déficit de l'attention, etc.), ce qui aurait pu permettre de mieux comprendre la variabilité observée sur le plan de la connectivité fonctionnelle. Dans le deuxième article de la présente thèse, l'analyse comparant les participants autistes et typiques en fonction de leur sous-groupe d'âge (c.-à-d., enfants et adolescents) a été réalisée avec un petit échantillon (c.-à-d., 11 à 13 enfants par groupe). Néanmoins, la taille de notre échantillon complet (c.-à-d., 23 enfants par groupe) n'était pas inférieure à ce qui est souvent rapporté dans les études en neuroimagerie reliées à une tâche (*task-based studies*), celles-ci comprenant en moyenne entre 15 et 25 participants par groupe (Keehn et al., 2013; Simard et al., 2015; Thérien et al., 2022, 2023; Urbain et al., 2016; Yamada et al., 2012). Il n'en demeure pas moins que cette caractéristique de notre méthodologie a limité grandement nos possibilités de comparaisons en fonction de diverses caractéristiques liées à l'autisme.

Il est important de mentionner que la population étudiée dans cette thèse, soit les enfants autistes, est un groupe sous-représenté dans les études d'activité et de connectivité fonctionnelle liées à une tâche. Cette sous-représentativité s'explique par la difficulté de faire passer une séquence d'IRMf à de jeunes enfants autistes. Lorsqu'une tâche est effectuée dans un IRM, celle-ci est composée de plusieurs blocs d'acquisition, ce qui rend le temps passé dans l'appareil considérable, en plus de certaines acquisitions de base qui sont nécessaires (p. ex., images anatomiques). L'acquisition d'images anatomiques et fonctionnelles dans un IRM exige de demeurer immobile, dans un espace clos et bruyant pendant environ une heure ; un protocole qui peut s'avérer difficile à respecter pour plusieurs enfants autistes (Yerys et al., 2009). À titre d'information, 35 enfants autistes ont été recrutés pour ce projet, mais seulement 28 enfants autistes ont complété la séquence dans l'appareil d'IRM (c.-à-d., les autres enfants n'ont soit pas voulu entrer dans le simulateur, bougeaient trop

lors de la pratique, n'ont pas voulu revenir après la pratique dans le simulateur ou n'ont pas voulu entrer dans l'IRM). Par la suite, parmi ces 28 enfants, nous avons dû exclure les données de cinq d'entre eux en raison de mouvements considérables pendant l'acquisition. Notre recherche appuie le fait qu'il est laborieux d'entreprendre un projet en IRMf auprès d'enfants autistes et explique pourquoi très peu d'études existent sur le sujet. Il n'en demeure pas moins que ce type de projet doit voir le jour pour mieux comprendre comment leur cerveau fonctionne pendant l'enfance et tout au long de leur développement.

De plus, nous sommes conscients que les enfants qui ont réussi à compléter l'acquisition dans l'IRM représentent seulement une partie du spectre autistique. Dû aux exigences entourant la collecte de données, les enfants autistes qui ont participé au projet devaient être suffisamment verbaux pour pouvoir communiquer avec nous et comprendre les consignes entourant l'appareil d'imagerie. Par conséquent, les enfants autistes non-verbaux ne sont pas représentés dans les résultats de cette thèse, bien que leur fonctionnement cérébral puisse être différent de celui des enfants verbaux (Lenroot & Yeung, 2013). Également, bien que l'hétérogénéité du spectre autistique soit connue, et ce, tant au plan cognitif (Audras-Torrent et al., 2020) qu'au plan cérébral (Hong et al., 2022; Hong et al., 2020), il n'a pas été possible d'inclure des enfants au profil cognitif distinct (c.-à-d., fonctionnement intellectuel de bas niveau versus de haut niveau), pour les mêmes raisons qui nous ont poussés à exclure les enfants non-verbaux. À simple titre d'exemple, notre récente étude a permis de mettre en évidence la présence de différences significatives en termes de connectivité fonctionnelle pendant une tâche de rotation mentale lorsqu'un groupe d'autistes présentant un pic de performance aux tâches de Blocs du Wechsler (i.e. avec expertise visuospatiale) était comparé à un groupe d'autistes ne présentant pas ce pic de performance ; les autistes avec expertise visuospatiale montraient plus de connectivité fonctionnelle occipito-pariétale et occipito-frontale avec l'augmentation de la complexité, alors que les autistes sans pic présentaient une diminution de la connectivité occipito-pariétale avec l'augmentation de la complexité des problèmes (Thérien et al., 2022). Notre résultat confirme l'importance de considérer les différents profils cognitifs des autistes lorsque les mécanismes cérébraux sont documentés. Ainsi, l'exclusion d'une portion importante du spectre est considérée comme une limite importante de notre recherche, ce qui rend nos résultats difficilement généralisables à l'ensemble de la population autistique. Bien qu'il s'avère difficile d'imaginer effectuer une étude

comme la nôtre avec des enfants autistes non-verbaux, il pourrait être intéressant de documenter la connectivité fonctionnelle au repos ou la connectivité structurelle associée à leurs habiletés de raisonnement dans de futures recherches, comme il s'agit de séquences d'acquisition plus courtes, pouvant être réalisées avec l'utilisation de médication.

Une troisième limite pouvant être soulevée concerne la sous-représentativité des filles autistes dans l'échantillon de cette thèse. En effet, notre échantillon était composé de 22 garçons autistes et d'une seule fille autiste. Le ratio de l'autisme est de 4 garçons pour 1 fille (Werling & Geschwind, 2013), mais celui-ci n'a pu être respecté dans le présent échantillon, rendant les résultats peu représentatifs de l'ensemble du spectre autistique. Les études de neuroimagerie tendent à montrer que le cerveau des hommes et des femmes autistes diffère (Walsh et al., 2021). Plus précisément, les régions cérébrales qui montrent des différences selon le sexe des autistes concorderaient avec les régions connues pour présenter des différences de sexe chez les individus au développement typique. De plus, les femmes autistes présenteraient des trajectoires cérébrales développementales distinctes des hommes autistes (Walsh et al., 2021). Des facteurs génétiques et endocriniens ayant lieu pendant le développement (c.-à-d., période pubertaire, transition hormonale) pourraient être à la source de ces différences sexuelles observées au niveau cérébral (Picci & Scherf, 2015). En considérant ces différences retrouvées dans la littérature, il serait important de documenter les patrons de connectivité fonctionnelle associés au raisonnement dans un plus grand échantillon, comprenant un bassin plus important de filles autistes, pour examiner la présence de différences en fonction du sexe, à travers le développement.

Finalement, le fait de ne pas avoir inclus un groupe d'adultes dans le présent projet limite les comparaisons et les conclusions que nous pouvons établir. En ce sens, il serait essentiel de mener des études longitudinales couvrant plusieurs temps de mesures, passant de l'enfance à l'adolescence et à l'âge adulte, afin de mieux cerner l'effet du développement sur la connectivité fonctionnelle des autistes pendant le raisonnement. Cela permettrait de faire la lumière sur les particularités cognitives et cérébrales, en distinguant les aspects compensatoires des aspects intrinsèques se trouvant au cours du développement atypique du cerveau autistique.

#### **4.4.2 Limites associées aux outils utilisés**

Certaines limites sont à aborder concernant la question des outils utilisés. Tout d'abord, le niveau intellectuel d'une partie importante de l'échantillon de cette thèse a été évalué uniquement avec les Matrices progressives de Raven. Ainsi, avant de procéder aux analyses, il n'a pas été possible de vérifier que les deux groupes étaient équivalents en termes de quotient intellectuel (QI), à l'aide des échelles de Wechsler. Nous n'avons pas pu effectuer d'analyses avec cette variable d'intérêt également. En revanche, plusieurs recherches ont montré que le QI a tendance à sous-estimer les capacités intellectuelles des individus autistes (Courchesne et al., 2019; Dawson et al., 2007; Soulières et al., 2011). Ainsi, l'utilisation de leur performance aux RPM a permis de contourner cette sous-estimation des autistes et ainsi de potentiellement inclure un plus large éventail d'enfants autistes.

Une deuxième limite concernant les outils de mesure porte sur la tâche de raisonnement que nous avons développée. Bien qu'il s'agisse d'une tâche de raisonnement adaptée aux enfants qui possède une structure similaire à ce qui est retrouvé dans les tests standardisés visant à évaluer le raisonnement fluide (c.-à-d., RPM ou sous-test des Matrices du Wechsler), il demeure que notre tâche expérimentale ne possède pas le même niveau de complexité que le RPM, le test de raisonnement fluide ayant été utilisé dans les études portant sur les adultes (Simard et al., 2015; Yamada et al., 2012). Les performances des enfants autistes et typiques dans notre tâche de raisonnement atteignent un plateau. Cette tâche semble donc relativement facile pour des enfants âgés de 6 à 15 ans, ce qui a pu limiter les possibilités de différenciation entre les deux groupes. En revanche, sa structure, composée de deux types de contenu et de trois niveaux de complexité, a permis d'étudier plus en détail les différences sur le plan cérébral liées aux processus de raisonnement spécifiques à chaque type de problèmes. Dans une future étude, il pourrait être intéressant de documenter le raisonnement fluide à l'aide des RPM chez des enfants, adolescents et adultes autistes, pour déterminer si les patrons de connectivité fonctionnelle observés pour les deux types de tâches diffèrent à travers le développement, sachant que le niveau de complexité influence les résultats de connectivité (Chung & Son, 2020).

Une dernière limite propre à ce projet concerne l'utilisation exclusive d'une séquence d'acquisition fonctionnelle pendant la tâche pour documenter le fonctionnement cérébral sous-jacent au



raisonnement des enfants. Cela a été abordé précédemment, mais il est établi qu'un lien étroit existerait entre la connectivité fonctionnelle et structurelle, mais encore peu d'études ont documenté ce lien au sein d'un même échantillon. De futures recherches devraient donc combiner la connectivité fonctionnelle et structurelle pour tenter de mieux cerner les corrélats neuroanatomiques qui pourraient être à l'origine de la connectivité fonctionnelle atypique retrouvée chez les enfants autistes, tout en utilisant une approche développementale. Ces études pourront ainsi confirmer le lien existant entre la connectivité fonctionnelle et structurelle des autistes, dans le but d'expliquer de façon plus approfondie comment les régions cérébrales interagissent entre elles, mais aussi l'origine des divergences de résultats observées en connectivité.

#### **4.4.3 Limites associées aux analyses**

Des limites importantes liées à l'interprétation de nos résultats proviennent des analyses effectuées. Il a été montré que selon le type d'analyses (p. ex., gPPI vs independent component analysis (ICA)) et les paramètres sélectionnés, des variations importantes de résultats peuvent être observées (Müller et al., 2011). Ainsi, il faut prendre en considération que les résultats observés dans la présente thèse sont propres aux types d'analyses choisis (c.-à-d., gPPI). Dans de futures recherches, il pourrait être intéressant de vérifier si les résultats obtenus dans cette thèse peuvent être reproduits avec d'autres types d'analyses.

Comme abordé dans la section sur les régions perceptives en autisme, la présente thèse a permis de mettre en évidence que dépendamment de la région d'intérêt choisie pour effectuer les analyses de connectivité (c.-à-d., *seed-to-voxels*) des résultats de connectivité fonctionnelle opposés peuvent être obtenus (Lynch et al., 2013), même chez les enfants autistes. Néanmoins, la présente thèse a tenté de réduire les biais associés au choix des régions d'intérêt de deux façons : 1) en sélectionnant les régions d'intérêt communes aux deux groupes qui étaient activées tant pendant les problèmes visuospatiaux que les problèmes sémantiques et 2) en effectuant des analyses sur le cerveau en entier (c.-à-d., *whole-brain* ou *seed-to-voxels*). Ainsi, ce ne sont pas des régions connues comme étant impliquées dans le raisonnement chez les individus typiques qui ont été utilisées, ni même des régions étant plus sollicitées chez les personnes autistes, mais bel et bien des régions activées pendant la tâche de raisonnement de notre projet, à la fois par les enfants autistes et les enfants typiques de notre échantillon. Il n'en demeure pas moins que les résultats obtenus dans les deux

études se limitent aux six régions d'intérêt sélectionnées et que des résultats différents pourraient être observés en utilisant d'autres régions comme point de départ.

En somme, de nombreuses pistes d'études futures sont prometteuses pour parvenir à mieux comprendre les mécanismes cérébraux sous-jacents au raisonnement au cours du développement des personnes autistes.

## CONCLUSION

Le raisonnement est considéré comme l'une des forces qui caractérisent le profil cognitif d'une grande proportion de personnes autistes. Pourtant, les deux études de cette thèse sont parmi les premières à avoir documenté les patrons de connectivité fonctionnelle sous-tendant le raisonnement d'enfants et d'adolescents autistes, alors qu'il s'agit d'une condition neurodéveloppementale qui est connue pour suivre des trajectoires développementales distinctes. Les résultats indiquent que la nature de la tâche, soit le contenu des items et la complexité des problèmes, ainsi que l'âge des participants font varier les patrons de connectivité fonctionnelle associés au raisonnement des autistes. Plus particulièrement, cette thèse a permis de mettre en évidence que les enfants autistes présentent plus de connectivité cérébrale que les enfants typiques pendant le raisonnement visuospatial, contrairement à ce qui avait été établi avec les adultes autistes. Également, aucune différence de groupe n'est observée pendant le raisonnement sémantique. Ce premier résultat contredisant les études antérieures s'explique par un effet développemental. En effet, la deuxième étude indique que l'âge ne semble pas avoir le même effet sur la connectivité fonctionnelle des enfants autistes et typiques. Alors que la connectivité fonctionnelle augmente avec l'âge chez les enfants typiques, aucune corrélation avec l'âge n'est observée chez les enfants autistes. Il semble donc que les enfants autistes présentent plus de sur-connectivité par rapport aux enfants typiques, alors que les adolescents autistes présentent peu de différences avec les adolescents typiques en matière de connectivité durant le raisonnement. Les trajectoires développementales opposées des autistes et des typiques permettent probablement d'expliquer les résultats divergents entre les enfants et les adultes. Il n'en demeure pas moins que tant chez les enfants que chez les adultes autistes, le rôle de la perception est central dans le fonctionnement cognitif et cérébral. En définitive, les résultats de cette thèse remettent en question la validité du modèle de sous-connectivité en autisme en soulevant la pertinence de prendre en considération le type de tâche utilisée, mais surtout l'âge des participants dans les études de connectivité en autisme. Ultimement, en utilisant des approches centrées sur la nature de la tâche, les caractéristiques individuelles et le développement, nous pourrions parvenir à mieux comprendre les particularités du fonctionnement cérébral des personnes autistes dans toute leur complexité.

## ANNEXE A

### AUTRES PUBLICATIONS DURANT LE DOCTORAT

#### Articles scientifiques

Thérien, V. D., **Degré-Pelletier, J.**, Barbeau, E. B., Samson, F., & Soulières, I. (2023). Different levels of visuospatial abilities linked to differential brain correlates underlying visual mental segmentation processes in autism. *Cerebral Cortex*, 1-26.

Thérien, V. D., **Degré-Pelletier, J.**, Barbeau, E. B., Samson, F., & Soulières, I. (2022). Differential neural correlates underlying mental rotation processes in two distinct cognitive profiles in autism. *NeuroImage: Clinical*, 36, 1-23.

Danis, E., Nader, A. M., **Degré-Pelletier, J.**, & Soulières, I. (2022). Semantic and Visuospatial Fluid Reasoning in School-Aged Autistic Children. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-12.

Cruces, R. R., Royer, J., Herholz, P., Larivière, S., de Wael, R. V., Paquola, C., Benkarin, O., Park, B-Y., **Degré-Pelletier, J.**, ... & Bernhardt, B. C. (2022). Micapipe: a pipeline for multimodal neuroimaging and connectome analysis. *NeuroImage*, 263, 1-15.

Hong, S-J., Mottron, L., Park, B-Y., Benkarim, O., Valk, S., Paquola, C., Larivière, S., Vos de Wael, R., **Degré-Pelletier, J.**, Soulières, I., Ramphal, B., Margolis, A., Milham, M., Di Martino, A. & Bernhardt, B. (2022). A convergent structure-function substrate of cognitive imbalances in autism. *Cerebral Cortex*, 1-15.

Girard, D., Courchesne, V., **Degré-Pelletier, J.**, Letendre, C., & Soulières, I. (2022). Assessing global developmental delay across instruments in minimally verbal preschool autistic children: The importance of a multi-method and multi-informant approach. *Autism Research*, 15(1), 103-116.

Nader, A.M., Tullo, D., Bouchard, V., **Degré-Pelletier, J.**, Bertone, A., Dawson, M. & Soulières, I. (2021). Category Learning in Autism: Are some Situations Better than Others? *Journal of Experimental Psychology : General*, 151(3), 578-596.

**Degré-Pelletier, J.**, Nader, A-N., Bouchard, V. & Soulières, I. (2018). La capacité à générer des catégories dans le trouble du spectre de l'autisme : Critères perceptifs ou conceptuels ? *Revue neuropsychologie clinique et appliquée*, 2, 68-80.

## RÉFÉRENCES

- Agence de la santé publique du Canada. (2018). *Trouble du spectre de l'autisme chez les enfants et les adolescents au Canada 2018*. Retrieved from <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/publications/maladies-et-affections/infographie-trouble-spectre-autisme-enfants-adolescents-canada-2018.html>
- American Psychiatric Association. (1980). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (3rd edn) DSM-III*. APA. Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (1987). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Health Disorders (DSM-III-R)*. American psychiatric association.
- American Psychiatric Association. (1994). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV (Vol. 4)*. American psychiatric association Washington, DC.
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5 (Vol. 5)*. American psychiatric association Washington, DC.
- Asperger, H. (1944). Die autistischen psychopathen im kindersalter. *Archive fur psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 117(1), 76-136.
- Assaf, M., Jagannathan, K., Calhoun, V. D., Miller, L., Stevens, M. C., Sahl, R., O'Boyle, J. G., Schultz, R. T., & Pearlson, G. D. (2010). Abnormal functional connectivity of default mode sub-networks in autism spectrum disorder patients. *NeuroImage*, 53(1), 247-256.
- Audras-Torrent, L., Miniarikova, E., Couty, F., Dellapiazza, F., Berard, M., Michelon, C., Picot, M. C., & Baghdadli, A. (2020). WISC-V profiles and their correlates in children with autism spectrum disorder without intellectual developmental disorder: Report from the ELENA cohort. *Autism Research*, 14(5), 997-1006.
- Barbeau, E. B., Lewis, J. D., Doyon, J., Benali, H., Zeffiro, T. A., & Mottron, L. (2015). A greater involvement of posterior brain areas in interhemispheric transfer in autism: fMRI, DWI and behavioral evidences. *Neuroimage Clin*, 8, 267-280.
- Barnea-Goraly, N., Menon, V., Eckert, M., Tamm, L., Bammer, R., Karchemskiy, A., Dant, C. C., & Reiss, A. L. (2005). White matter development during childhood and adolescence: a cross-sectional diffusion tensor imaging study. *Cerebral Cortex*, 15(12), 1848-1854.
- Baxter, A. J., Brugha, T., Erskine, H. E., Scheurer, R. W., Vos, T., & Scott, J. G. (2015). The epidemiology and global burden of autism spectrum disorders. *Psychological medicine*, 45(3), 601-613.
- Bazargani, N., Hillebrandt, H., Christoff, K., & Dumontheil, I. (2014). Developmental changes in effective connectivity associated with relational reasoning. *Human brain mapping*, 35(7), 3262-3276.

- Belmonte, M. K., Allen, G., Beckel-Mitchener, A., Boulanger, L. M., Carper, R. A., & Webb, S. J. (2004). Autism and abnormal development of brain connectivity. *J Neurosci*, *24*(42), 9228-9231.
- Ben Bashat, D., Kronfeld-Duenias, V., Zachor, D. A., Ekstein, P. M., Hendler, T., Tarrasch, R., Even, A., Levy, Y., & Sira, L. B. (2007). Accelerated maturation of white matter in young children with autism: a high b value DWI study. *NeuroImage*, *37*(1), 40-47.
- Bertone, A., Mottron, L., Jelenic, P., & Faubert, J. (2005). Enhanced and diminished visuo-spatial information processing in autism depends on stimulus complexity. *Brain*, *128*(10), 2430-2441.
- Blair, C. (2006). How similar are fluid cognition and general intelligence? A developmental neuroscience perspective on fluid cognition as an aspect of human cognitive ability. *Behavioral and brain sciences*, *29*(2), 109-125.
- Blakemore, S. J., Burnett, S., & Dahl, R. E. (2010). The role of puberty in the developing adolescent brain. *Human brain mapping*, *31*(6), 926-933.
- Bos, D. J., van Raalten, T. R., Oranje, B., Smits, A. R., Kobussen, N. A., van Belle, J., Rombouts, S. A., & Durston, S. (2014). Developmental differences in higher-order resting-state networks in Autism Spectrum Disorder. *NeuroImage: Clinical*, *4*, 820-827.
- Botha, M., & Gillespie-Lynch, K. (2022). Come as you are: Examining autistic identity development and the neurodiversity movement through an intersectional lens. *Human Development*, *66*(2), 93-112.
- Briggs, R. G., Lin, Y.-H., Dadario, N. B., Kim, S. J., Young, I. M., Bai, M. Y., Dhanaraj, V., Fonseka, R. D., Hormovas, J., & Tanglay, O. (2021). Anatomy and white matter connections of the middle frontal gyrus. *World Neurosurg*, *150*, e520-e529.
- Bullmore, E., & Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature reviews neuroscience*, *10*(3), 186-198.
- Caron, M.-J., Mottron, L., Berthiaume, C., & Dawson, M. (2006). Cognitive mechanisms, specificity and neural underpinnings of visuospatial peaks in autism. *Brain*, *129*(7), 1789-1802.
- Cattell, R. B. (1963). Theory of fluid and crystallized intelligence: A critical experiment. *Journal of educational psychology*, *54*(1), 1.
- Cattell, R. B. (1987). *Intelligence: Its structure, growth and action*. North-Holland, Oxford, England.
- Charman, T., Pickles, A., Simonoff, E., Chandler, S., Loucas, T., & Baird, G. (2011). IQ in children with autism spectrum disorders: data from the Special Needs and Autism Project (SNAP). *Psychological medicine*, *41*(3), 619-627.

- Chen, Z., De Beuckelaer, A., Wang, X., & Liu, J. (2017). Distinct neural substrates of visuospatial and verbal-analytic reasoning as assessed by Raven's Advanced Progressive Matrices. *Scientific reports*, 7(1), 16230.
- Cheng, Y., Chou, K.-H., Chen, I.-Y., Fan, Y.-T., Decety, J., & Lin, C.-P. (2010). Atypical development of white matter microstructure in adolescents with autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 50(3), 873-882.
- Cherkassky, V. L., Kana, R. K., Keller, T. A., & Just, M. A. (2006). Functional connectivity in a baseline resting-state network in autism. *Neuroreport*, 17(16), 1687-1690.
- Cheung, C., Bedford, R., Johnson, M. H., Charman, T., & Gliga, T. (2018). Visual search performance in infants associates with later ASD diagnosis. *Developmental cognitive neuroscience*, 29, 4-10.
- Christoff, K., Prabhakaran, V., Dorfman, J., Zhao, Z., Kroger, J. K., Holyoak, K. J., & Gabrieli, J. D. (2001). Rostrolateral prefrontal cortex involvement in relational integration during reasoning. *NeuroImage*, 14(5), 1136-1149.
- Chuderski, A., & Necka, E. (2012). The contribution of working memory to fluid reasoning: Capacity, control, or both? *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 38(6), 1689.
- Chung, S., & Son, J.-W. (2020). Visual perception in autism spectrum disorder: a review of neuroimaging studies. *J Korean Acad Child Adolesc Psychiatry*, 31(3), 105.
- Ciarrusta, J., Dimitrova, R., Batalle, D., O'Muircheartaigh, J., Cordero-Grande, L., Price, A., Hughes, E., Kangas, J., Perry, E., & Javed, A. (2020). Emerging functional connectivity differences in newborn infants vulnerable to autism spectrum disorders. *Translational psychiatry*, 10(1), 131.
- Colom, R., Karama, S., Jung, R. E., & Haier, R. J. (2010). Human intelligence and brain networks. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Corbett, B. A., Muscatello, R. A., Kim, A., Vandekar, S., Duffus, S., Sparks, S., & Tangueturi, Y. (2022). Examination of pubertal timing and tempo in females and males with autism spectrum disorder compared to typically developing youth. *Autism Research*, 15(10), 1894-1908.
- Cormier, D. C., Bulut, O., McGrew, K. S., & Frison, J. (2016). The role of Cattell–Horn–Carroll (CHC) cognitive abilities in predicting writing achievement during the school-age years. *Psychology in the Schools*, 53(8), 787-803.
- Courchesne, V., Girard, D., Jacques, C., & Soulières, I. (2019). Assessing intelligence at autism diagnosis: Mission impossible? Testability and cognitive profile of autistic preschoolers. *Journal of autism and developmental disorders*, 49, 845-856.

- Courchesne, V., Meilleur, A.-A. S., Poulin-Lord, M.-P., Dawson, M., & Soulières, I. (2015). Autistic children at risk of being underestimated: school-based pilot study of a strength-informed assessment. *Mol Autism*, *6*, 1-10.
- Crone, E. A., & Dahl, R. E. (2012). Understanding adolescence as a period of social–affective engagement and goal flexibility. *Nature reviews neuroscience*, *13*(9), 636-650.
- Crone, E. A., Wendelken, C., Van Leijenhorst, L., Honomichl, R. D., Christoff, K., & Bunge, S. A. (2009). Neurocognitive development of relational reasoning. *Developmental science*, *12*(1), 55-66.
- Damarla, S. R., Keller, T. A., Kana, R. K., Cherkassky, V. L., Williams, D. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2010). Cortical underconnectivity coupled with preserved visuospatial cognition in autism: Evidence from an fMRI study of an embedded figures task. *Autism Res*, *3*(5), 273-279.
- Danis, E., Nader, A.-M., Degré-Pelletier, J., & Soulières, I. (2022). Semantic and Visuospatial Fluid Reasoning in School-Aged Autistic Children. *J Autism Dev Disord*, 1-12.
- Dawson, M., Soulières, I., Ann Gernsbacher, M., & Mottron, L. (2007). The level and nature of autistic intelligence. *Psychol Sci*, *18*(8), 657-662.
- Degenne-Richard, C., Wolff, M., Fiard, D., & Adrien, J.-L. (2014). Les spécificités sensorielles des personnes avec autisme de l'enfance à l'âge adulte. *ANAE—Approche Neuropsychologique des Apprentissages de l'Enfant*, *128*.
- Dehn, M. J. (2017). How working memory enables fluid reasoning. *Applied Neuropsychology: Child*, *6*(3), 245-247.
- Delmonte, S., Gallagher, L., O'hanlon, E., McGrath, J., & Balsters, J. H. (2013). Functional and structural connectivity of frontostriatal circuitry in Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 430.
- Di Martino, A., Kelly, C., Grzadzinski, R., Zuo, X.-N., Mennes, M., Mairena, M. A., Lord, C., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2011). Aberrant striatal functional connectivity in children with autism. *Biol Psychiatry*, *69*(9), 847-856.
- Dichter, G. S. (2012). Functional magnetic resonance imaging of autism spectrum disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*.
- Dooley, N., Ruigrok, A., Holt, R., Allison, C., Tsompanidis, A., Waldman, J., Auyeung, B., Lombardo, M. V., & Baron-Cohen, S. (2022). Is there an association between prenatal testosterone and autistic traits in adolescents? *Psychoneuroendocrinology*, *136*, 105623.
- Dumontheil, I. (2014). Development of abstract thinking during childhood and adolescence: The role of rostralateral prefrontal cortex. *Developmental cognitive neuroscience*, *10*, 57-76.



- Dumontheil, I., Burgess, P. W., & Blakemore, S. J. (2008). Development of rostral prefrontal cortex and cognitive and behavioural disorders. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(3), 168-181.
- Ecker, C., Schmeisser, M. J., Loth, E., & Murphy, D. G. (2017). Neuroanatomy and neuropathology of autism spectrum disorder in humans. *Translational Anatomy and Cell Biology of Autism Spectrum Disorder*, 27-48.
- Engle, R. W., Kane, M. J., & Tuholski, S. W. (1999). Individual differences in working memory capacity and what they tell us about controlled attention, general fluid intelligence, and functions of the prefrontal cortex. *Models of working memory: Mechanisms of active maintenance and executive control*, 4, 102-134.
- Eslinger, P. J., Blair, C., Wang, J., Lipovsky, B., Realmuto, J., Baker, D., Thorne, S., Gamson, D., Zimmerman, E., & Rohrer, L. (2009). Developmental shifts in fMRI activations during visuospatial relational reasoning. *Brain and cognition*, 69(1), 1-10.
- Fan, L. Y., Booth, J. R., Liu, M., Chou, T. L., & Gau, S. S. F. (2021). Developmental differences in neural connectivity for semantic processing in youths with autism. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 62(9), 1090-1099.
- Ferrer, E., O'Hare, E. D., & Bunge, S. A. (2009). Fluid reasoning and the developing brain. *Frontiers in neuroscience*, 3, 481.
- Fombonne, E. (2009). Epidemiology of pervasive developmental disorders. *Pediatric research*, 65(6), 591-598.
- Friedman, N. P., Miyake, A., Corley, R. P., Young, S. E., DeFries, J. C., & Hewitt, J. K. (2006). Not all executive functions are related to intelligence. *Psychological science*, 17(2), 172-179.
- Friston, K. J. (2011). Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect*, 1(1), 13-36.
- Friston, K. J., Buechel, C., Fink, G. R., Morris, J., Rolls, E., & Dolan, R. J. (1997). Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *NeuroImage*, 6(3), 218-229.
- Frith, U., & Happé, F. (1994). Autism: Beyond "theory of mind". *Cognition*, 50(1-3), 115-132.
- Gentner, D. (1983). Structure-mapping: A theoretical framework for analogy. *Cognitive science*, 7(2), 155-170.
- Giorgio, A., Santelli, L., Tomassini, V., Bosnell, R., Smith, S., De Stefano, N., & Johansen-Berg, H. (2010). Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *NeuroImage*, 51(3), 943-951.

- Giorgio, A., Watkins, K. E., Douaud, G., James, A., James, S., De Stefano, N., Matthews, P. M., Smith, S. M., & Johansen-Berg, H. (2008). Changes in white matter microstructure during adolescence. *NeuroImage*, *39*(1), 52-61.
- Girard, D., Courchesne, V., Cimon-Paquet, C., Jacques, C., & Soulières, I. (2023). Visual abilities and exploration behaviors as predictors of intelligence in autistic children from preschool to school age. *Autism*, 13623613231166189.
- Girard, D., Courchesne, V., Degré-Pelletier, J., Letendre, C., & Soulières, I. (2022). Assessing global developmental delay across instruments in minimally verbal preschool autistic children: The importance of a multi-method and multi-informant approach. *Autism Research*, *15*(1), 103-116.
- Goddings. (2015). The role of puberty in human adolescent brain development. In *Brain crosstalk in puberty and adolescence* (pp. 75-83). Springer.
- Goddings, Beltz, A., Peper, J. S., Crone, E. A., & Braams, B. R. (2019). Understanding the role of puberty in structural and functional development of the adolescent brain. *Journal of Research on Adolescence*, *29*(1), 32-53.
- Goswami, U. (1989). Relational complexity and the development of analogical reasoning. *Cognitive development*, *4*(3), 251-268.
- Goswami, U., Leavers, H., Pressley, S., & Wheelwright, S. (1998). Causal reasoning about pairs of relations and analogical reasoning in young children. *British Journal of Developmental Psychology*, *16*(4), 553-569.
- Gray, J. R., Chabris, C. F., & Braver, T. S. (2003). Neural mechanisms of general fluid intelligence. *Nature neuroscience*, *6*(3), 316-322.
- Green, Bunge, S., Chiongbian, V., Barrow, M., & Ferrer, E. (2017). Fluid reasoning predicts future mathematical performance among children and adolescents. *Journal of experimental child psychology*, *157*, 125-143.
- Green, Kenworthy, L., Gallagher, N. M., Antezana, L., Mosner, M. G., Krieg, S., Dudley, K., Ratto, A., & Yerys, B. E. (2017). Social analogical reasoning in school-aged children with autism spectrum disorder and typically developing peers. *Autism*, *21*(4), 403-411.
- Green, Kenworthy, L., Mosner, M. G., Gallagher, N. M., Fearon, E. W., Balhana, C. D., & Yerys, B. E. (2014). Abstract Analogical Reasoning in High-Functioning Children with Autism Spectrum Disorders. *Autism Res*, *7*(6), 677-686.
- Greiff, S., Wüstenberg, S., Goetz, T., Vainikainen, M.-P., Hautamäki, J., & Bornstein, M. H. (2015). A longitudinal study of higher-order thinking skills: working memory and fluid reasoning in childhood enhance complex problem solving in adolescence. *Frontiers in psychology*, *6*, 1060.

- Halford, G. S., Wilson, W. H., & Phillips, S. (1998). Processing capacity defined by relational complexity: Implications for comparative, developmental, and cognitive psychology. *Behavioral and brain sciences*, *21*(6), 803-831.
- Hampshire, A., Thompson, R., Duncan, J., & Owen, A. M. (2011). Lateral prefrontal cortex subregions make dissociable contributions during fluid reasoning. *Cerebral Cortex*, *21*(1), 1-10.
- Happé, F., & Frith, U. (2006). The weak coherence account: detail-focused cognitive style in autism spectrum disorders. *Journal of autism and developmental disorders*, *36*(1), 5-25.
- Hayashi, M., Kato, M., Igarashi, K., & Kashima, H. (2008). Superior fluid intelligence in children with Asperger's disorder. *Brain and cognition*, *66*(3), 306-310.
- Hobeika, L., Diard-Detoeuf, C., Garcin, B., Levy, R., & Volle, E. (2016). General and specialized brain correlates for analogical reasoning: A meta-analysis of functional imaging studies. *Hum Brain Mapp*, *37*(5), 1953-1969.
- Holyoak, K. J. (2012). Analogy and relational reasoning. *The Oxford handbook of thinking and reasoning*, 234-259.
- Hong, S.-J., Mottron, L., Park, B.-y., Benkarim, O., Valk, S. L., Paquola, C., Larivière, S., Vos de Wael, R., Degré-Pelletier, J., & Soulieres, I. (2022). A convergent structure–function substrate of cognitive imbalances in autism. *Cerebral Cortex*, *33*(5), 1566-1580.
- Hong, S.-J., Vogelstein, J. T., Gozzi, A., Bernhardt, B. C., Yeo, B. T., Milham, M. P., & Di Martino, A. (2020). Toward neurosubtypes in autism. *Biological psychiatry*, *88*(1), 111-128.
- Huettel, S. A., Song, A. W., & McGCarthy, G. (2009). *Functional Magnetic Resonance Imaging, Second Edition*. Sinauer Associates, Sunderland, Massachusetts, USA.
- Hull, J. V., Dokovna, L. B., Jacokes, Z. J., Torgerson, C. M., Irimia, A., & Van Horn, J. D. (2017). Resting-state functional connectivity in autism spectrum disorders: a review. *Front Psychiatry*, *7*, 1-17.
- Jassim, N., Baron-Cohen, S., & Suckling, J. (2021). Meta-analytic evidence of differential prefrontal and early sensory cortex activity during non-social sensory perception in autism. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *127*, 146-157.
- Jung, R. E., & Haier, R. J. (2007). The Parieto-Frontal Integration Theory (P-FIT) of intelligence: converging neuroimaging evidence. *Behav Brain Sci*, *30*(2), 135-154.
- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., Kana, R. K., & Minshew, N. J. (2007). Functional and anatomical cortical underconnectivity in autism: evidence from an fMRI study of an executive function task and corpus callosum morphometry. *Cereb Cortex*, *17*(4), 951-961.

- Just, M. A., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Minshew, N. J. (2004). Cortical activation and synchronization during sentence comprehension in high-functioning autism: evidence of underconnectivity. *Brain*, *127*(8), 1811-1821.
- Kaldy, Z., Kraper, C., Carter, A. S., & Blaser, E. (2011). Toddlers with autism spectrum disorder are more successful at visual search than typically developing toddlers. *Developmental science*, *14*(5), 980-988.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2006). Sentence comprehension in autism: thinking in pictures with decreased functional connectivity. *Brain*, *129*(9), 2484-2493.
- Kana, R. K., Keller, T. A., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2007). Inhibitory control in high-functioning autism: decreased activation and underconnectivity in inhibition networks. *Biol Psychiatry*, *62*(3), 198-206.
- Kane, M. J., & Engle, R. W. (2002). The role of prefrontal cortex in working-memory capacity, executive attention, and general fluid intelligence: An individual-differences perspective. *Psychonomic bulletin & review*, *9*(4), 637-671.
- Kanner, L. (1943). Autistic disturbances of affective contact. *Nervous child*, *2*(3), 217-250.
- Karimi, P., Kamali, E., Mousavi, S. M., & Karahmadi, M. (2017). Environmental factors influencing the risk of autism. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, *22*.
- Keehn, B., Brenner, L., Palmer, E., Lincoln, A. J., & Mueller, R.-A. (2008). Functional brain organization for visual search in ASD. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *14*(6), 990-1003.
- Keehn, B., Shih, P., Brenner, L. A., Townsend, J., & Müller, R. A. (2013). Functional connectivity for an “island of sparing” in autism spectrum disorder: An fMRI study of visual search. *Hum Brain Mapp*, *34*(10), 2524-2537.
- Kéïta, L., Guy, J., Berthiaume, C., Mottron, L., & Bertone, A. (2014). An early origin for detailed perception in Autism Spectrum Disorder: biased sensitivity for high-spatial frequency information. *Scientific reports*, *4*(1), 5475.
- Kenny, L., Hattersley, C., Molins, B., Buckley, C., Povey, C., & Pellicano, E. (2016). Which terms should be used to describe autism? Perspectives from the UK autism community. *Autism*, *20*(4), 442-462.
- Keown, C. L., Shih, P., Nair, A., Peterson, N., Mulvey, M. E., & Müller, R.-A. (2013). Local functional overconnectivity in posterior brain regions is associated with symptom severity in autism spectrum disorders. *Cell reports*, *5*(3), 567-572.

- Keyes, K. M., Susser, E., Cheslack-Postava, K., Fountain, C., Liu, K., & Bearman, P. S. (2012). Cohort effects explain the increase in autism diagnosis among children born from 1992 to 2003 in California. *International journal of epidemiology*, *41*(2), 495-503.
- Kievit, R. A., Scholte, H. S., Waldorp, L. J., & Borsboom, D. (2016). Inter-and intra-individual differences in fluid reasoning show distinct cortical responses. *bioRxiv*, 039412.
- Koshino, H., Carpenter, P. A., Minshew, N. J., Cherkassky, V. L., Keller, T. A., & Just, M. A. (2005). Functional connectivity in an fMRI working memory task in high-functioning autism. *NeuroImage*, *24*(3), 810-821.
- Koshino, H., Kana, R. K., Keller, T. A., Cherkassky, V. L., Minshew, N. J., & Just, M. A. (2008). fMRI investigation of working memory for faces in autism: visual coding and underconnectivity with frontal areas. *Cereb Cortex*, *18*(2), 289-300.
- Krawczyk, D. C. (2012). The cognition and neuroscience of relational reasoning. *Brain Res*, *1428*, 13-23.
- Krawczyk, D. C., McClelland, M. M., & Donovan, C. M. (2011). A hierarchy for relational reasoning in the prefrontal cortex. *Cortex*, *47*(5), 588-597.
- Kroger, J. K., Sabb, F. W., Fales, C. L., Bookheimer, S. Y., Cohen, M. S., & Holyoak, K. J. (2002). Recruitment of anterior dorsolateral prefrontal cortex in human reasoning: a parametric study of relational complexity. *Cereb Cortex*, *12*(5), 477-485.
- Larson, C., Thomas, H. R., Crutcher, J., Stevens, M. C., & Eigsti, I.-M. (2023). Language Networks in Autism Spectrum Disorder: A systematic review of connectivity-based fMRI studies. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, 1-28.
- Lebel, C., & Beaulieu, C. (2011). Longitudinal development of human brain wiring continues from childhood into adulthood. *Journal of Neuroscience*, *31*(30), 10937-10947.
- Lee, J. E., Bigler, E. D., Alexander, A. L., Lazar, M., DuBray, M. B., Chung, M. K., Johnson, M., Morgan, J., Miller, J. N., & McMahon, W. M. (2007). Diffusion tensor imaging of white matter in the superior temporal gyrus and temporal stem in autism. *Neuroscience letters*, *424*(2), 127-132.
- Lenroot, R. K., & Yeung, P. K. (2013). Heterogeneity within autism spectrum disorders: what have we learned from neuroimaging studies? *Frontiers in human neuroscience*, *7*, 733.
- Léveillé, C., Barbeau, E. B., Bolduc, C., Limoges, É., Berthiaume, C., Chevrier, É., Mottron, L., & Godbout, R. (2010). Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study. *Autism Research*, *3*(5), 280-285.
- Luo, Q., Perry, C., Peng, D., Jin, Z., Xu, D., Ding, G., & Xu, S. (2003). The neural substrate of analogical reasoning: an fMRI study. *Cognitive Brain Research*, *17*(3), 527-534.

- Lynch, C. J., Uddin, L. Q., Supekar, K., Khouzam, A., Phillips, J., & Menon, V. (2013). Default mode network in childhood autism: posteromedial cortex heterogeneity and relationship with social deficits. *Biological psychiatry*, *74*(3), 212-219.
- Lynn, A. C., Padmanabhan, A., Simmonds, D., Foran, W., Hallquist, M. N., Luna, B., & O'Hearn, K. (2018). Functional connectivity differences in autism during face and car recognition: Underconnectivity and atypical age-related changes. *Dev Sci*, *21*(1), e12508.
- Maenner, M. J., Shaw, K. A., Bakian, A. V., Bilder, D. A., Durkin, M. S., Esler, A., Furnier, S. M., Hallas, L., Hall-Lande, J., & Hudson, A. (2021). Prevalence and characteristics of autism spectrum disorder among children aged 8 years—autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2018. *MMWR Surveillance Summaries*, *70*(11), 1.
- Manjaly, Z. M., Bruning, N., Neufang, S., Stephan, K. E., Brieber, S., Marshall, J. C., Kamp-Becker, I., Remschmidt, H., Herpertz-Dahlmann, B., & Konrad, K. (2007). Neurophysiological correlates of relatively enhanced local visual search in autistic adolescents. *NeuroImage*, *35*(1), 283-291.
- Mash, L. E., Reiter, M. A., Linke, A. C., Townsend, J., & Müller, R. A. (2018). Multimodal approaches to functional connectivity in autism spectrum disorders: an integrative perspective. *Developmental neurobiology*, *78*(5), 456-473.
- Matsuoka, K., Makinodan, M., Kitamura, S., Takahashi, M., Yoshikawa, H., Yasuno, F., Ishida, R., Kishimoto, N., Yasuda, Y., & Hashimoto, R. (2020). Increased dendritic orientation dispersion in the left occipital gyrus is associated with atypical visual processing in adults with autism spectrum disorder. *Cereb Cortex*, *30*(11), 5617-5625.
- Maximo, J. O., Cadena, E. J., & Kana, R. K. (2014). The implications of brain connectivity in the neuropsychology of autism. *Neuropsychology review*, *24*, 16-31.
- May, & Kana. (2020). Frontoparietal network in executive functioning in autism spectrum disorder. *Autism Res*, *13*(10), 1762-1777.
- May, Pang, K. C., O'Connell, M. A., & Williams, K. (2017). Typical pubertal timing in an Australian population of girls and boys with autism spectrum disorder. *Journal of autism and developmental disorders*, *47*, 3983-3993.
- McArdle, J. J., Ferrer-Caja, E., Hamagami, F., & Woodcock, R. W. (2002). Comparative longitudinal structural analyses of the growth and decline of multiple intellectual abilities over the life span. *Developmental psychology*, *38*(1), 115.
- McGrath, J., Johnson, K., Ecker, C., O'Hanlon, E., Gill, M., Gallagher, L., & Garavan, H. (2012). Atypical visuospatial processing in autism: insights from functional connectivity analysis. *Autism Res*, *5*(5), 314-330.
- Meilleur, A.-A. S., Berthiaume, C., Bertone, A., & Mottron, L. (2014). Autism-specific covariation in perceptual performances: “g” or “p” factor? *PloS one*, *9*(8), e103781.

- Minschew, N. J., & Keller, T. A. (2010). The nature of brain dysfunction in autism: functional brain imaging studies. *Current opinion in neurology*, 23(2), 124.
- Monk, C. S., Peltier, S. J., Wiggins, J. L., Weng, S.-J., Carrasco, M., Risi, S., & Lord, C. (2009). Abnormalities of intrinsic functional connectivity in autism spectrum disorders. *NeuroImage*, 47(2), 764-772.
- Morrison, R. G., Doumas, L. A., & Richland, L. E. (2011). A computational account of children's analogical reasoning: Balancing inhibitory control in working memory and relational representation. *Developmental science*, 14(3), 516-529.
- Morsanyi, K., & Holyoak, K. J. (2010). Analogical reasoning ability in autistic and typically developing children. *Dev Sci*, 13(4), 578-587.
- Morsanyi, K., Stamenković, D., & Holyoak, K. J. (2019). Analogical reasoning in autism: A systematic review and meta-analysis. In *Thinking, reasoning, and decision making in autism* (pp. 59-87).
- Mottron, L., Belleville, S., Rouleau, G. A., & Collignon, O. (2014). Linking neocortical, cognitive, and genetic variability in autism with alterations of brain plasticity: the Trigger-Threshold-Target model. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 47, 735-752.
- Mottron, L., Dawson, M., Soulières, I., Hubert, B., & Burack, J. (2006). Enhanced perceptual functioning in autism: An update, and eight principles of autistic perception. *J Autism Dev Disord*, 36, 27-43.
- Mueller, S., Keeser, D., Samson, A. C., Kirsch, V., Blautzik, J., Grothe, M., Erat, O., Hegenloh, M., Coates, U., & Reiser, M. F. (2013). Convergent findings of altered functional and structural brain connectivity in individuals with high functioning autism: a multimodal MRI study. *PloS one*, 8(6), e67329.
- Muhle, R. A., Reed, H. E., Stratigos, K. A., & Veenstra-VanderWeele, J. (2018). The emerging clinical neuroscience of autism spectrum disorder: a review. *JAMA psychiatry*, 75(5), 514-523.
- Müller. (2007). The study of autism as a distributed disorder. *Mental retardation and developmental disabilities research reviews*, 13(1), 85-95.
- Müller, Shih, P., Keehn, B., Deyoe, J. R., Leyden, K. M., & Shukla, D. K. (2011). Underconnected, but how? A survey of functional connectivity MRI studies in autism spectrum disorders. *Cerebral Cortex*, 21(10), 2233-2243.
- Myers, S. M., Challman, T. D., Bernier, R., Bourgeron, T., Chung, W. K., Constantino, J. N., Eichler, E. E., Jacquemont, S., Miller, D. T., & Mitchell, K. J. (2020). Insufficient evidence for "autism-specific" genes. *The American Journal of Human Genetics*, 106(5), 587-595.
- Nader, A.-M., Courchesne, V., Dawson, M., & Soulières, I. (2016). Does WISC-IV underestimate the intelligence of autistic children? *J Autism Dev Disord*, 46, 1582-1589.

- Nader, A.-M., Jelenic, P., & Soulières, I. (2015). Discrepancy between WISC-III and WISC-IV cognitive profile in autism spectrum: what does it reveal about autistic cognition? *PloS one*, *10*(12), e0144645.
- Ng, M., de Montigny, J. G., Ofner, M., & Docé, M. T. (2017). Environmental factors associated with autism spectrum disorder: a scoping review for the years 2003–2013. *Health promotion and chronic disease prevention in Canada: research, policy and practice*, *37*(1), 1.
- Nomi, J. S., & Uddin, L. Q. (2015). Developmental changes in large-scale network connectivity in autism. *Neuroimage Clin*, *7*, 732-741.
- Noonan, S. K., Haist, F., & Müller, R.-A. (2009). Aberrant functional connectivity in autism: evidence from low-frequency BOLD signal fluctuations. *Brain research*, *1262*, 48-63.
- O'Reilly, C., Lewis, J. D., & Elsabbagh, M. (2017). Is functional brain connectivity atypical in autism? A systematic review of EEG and MEG studies. *PloS one*, *12*(5), e0175870.
- O'Riordan, M. A. (2004). Superior visual search in adults with autism. *Autism*, *8*(3), 229-248.
- Oliveras-Rentas, R. E., Kenworthy, L., Roberson, R. B., Martin, A., & Wallace, G. L. (2012). WISC-IV profile in high-functioning autism spectrum disorders: impaired processing speed is associated with increased autism communication symptoms and decreased adaptive communication abilities. *Journal of autism and developmental disorders*, *42*, 655-664.
- Otero, T. M. (2017). Brief review of fluid reasoning: Conceptualization, neurobasis, and applications. *Applied Neuropsychology: Child*, *6*(3), 204-211.
- Ouyang, M., Kang, H., Detre, J. A., Roberts, T. P., & Huang, H. (2017). Short-range connections in the developmental connectome during typical and atypical brain maturation. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *83*, 109-122.
- Peper, J. S., van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C., Pol, H. E. H., & van Honk, J. (2011). Sex steroids and connectivity in the human brain: a review of neuroimaging studies. *Psychoneuroendocrinology*, *36*(8), 1101-1113.
- Picci, G., Gotts, S. J., & Scherf, K. S. (2016). A theoretical rut: revisiting and critically evaluating the generalized under/over-connectivity hypothesis of autism. *Dev Sci*, *19*(4), 524-549.
- Picci, G., & Scherf, K. S. (2015). A two-hit model of autism: Adolescence as the second hit. *Clinical Psychological Science*, *3*(3), 349-371.
- Prabhakaran, V., Smith, J. A., Desmond, J. E., Glover, G. H., & Gabrieli, J. D. (1997). Neural substrates of fluid reasoning: an fMRI study of neocortical activation during performance of the Raven's Progressive Matrices Test. *Cognitive psychology*, *33*(1), 43-63.
- Prince, P. (2017). From play to problem solving to Common Core: The development of fluid reasoning. *Applied Neuropsychology: Child*, *6*(3), 224-227.



- Rattermann, M. J., & Gentner, D. (1998). More evidence for a relational shift in the development of analogy: Children's performance on a causal-mapping task. *Cognitive development*, *13*(4), 453-478.
- Raven, J., Raven, J. C., & Court, J. H. (1998). *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales:(including the Parallel and Plus Versions)*. Standard Progressive Matrices. Oxford Psychologists Press.
- Richland, L. E., & Burchinal, M. R. (2013). Early executive function predicts reasoning development. *Psychological science*, *24*(1), 87-92.
- Richland, L. E., Morrison, R. G., & Holyoak, K. J. (2006). Children's development of analogical reasoning: Insights from scene analogy problems. *Journal of experimental child psychology*, *94*(3), 249-273.
- Rødgaard, E.-M., Jensen, K., Vergnes, J.-N., Soulières, I., & Mottron, L. (2019). Temporal changes in effect sizes of studies comparing individuals with and without autism: a meta-analysis. *JAMA psychiatry*, *76*(11), 1124-1132.
- Rogers, S. J., & Ozonoff, S. (2005). Annotation: What do we know about sensory dysfunction in autism? A critical review of the empirical evidence. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *46*(12), 1255-1268.
- Sahyoun, C. P., Belliveau, J. W., Soulières, I., Schwartz, S., & Mody, M. (2010). Neuroimaging of the functional and structural networks underlying visuospatial vs. linguistic reasoning in high-functioning autism. *Neuropsychologia*, *48*(1), 86-95.
- Sahyoun, C. P., Soulières, I., Belliveau, J. W., Mottron, L., & Mody, M. (2009). Cognitive differences in pictorial reasoning between high-functioning autism and Asperger's syndrome. *J Autism Dev Disord*, *39*, 1014-1023.
- Samson, F., Mottron, L., Soulières, I., & Zeffiro, T. A. (2012). Enhanced visual functioning in autism: An ALE meta-analysis. *Hum Brain Mapp*, *33*(7), 1553-1581.
- Sandin, S., Lichtenstein, P., Kuja-Halkola, R., Hultman, C., Larsson, H., & Reichenberg, A. (2017). The heritability of autism spectrum disorder. *Jama*, *318*(12), 1182-1184.
- Santaracchi, E., Emmendorfer, A., & Pascual-Leone, A. (2017). Dissecting the parieto-frontal correlates of fluid intelligence: A comprehensive ALE meta-analysis study. *Intelligence*, *63*, 9-28.
- Sato, J., Safar, K., Vogan, V. M., & Taylor, M. J. (2023). Functional connectivity changes during working memory in autism spectrum disorder: A two-year longitudinal MEG study. *Neuroimage Clin*, *37*, 103364.
- Schipul, S. E., Keller, T. A., & Just, M. A. (2011). Inter-regional brain communication and its disturbance in autism. *Front Syst Neurosci*, *5*, 10.

- Sepulcre, J., Liu, H., Talukdar, T., Martincorena, I., Yeo, B. T., & Buckner, R. L. (2010). The organization of local and distant functional connectivity in the human brain. *PLoS computational biology*, *6*(6), e1000808.
- Shen, M. D., Shih, P., Öttl, B., Keehn, B., Leyden, K. M., Gaffrey, M. S., & Müller, R.-A. (2012). Atypical lexicosemantic function of extrastriate cortex in autism spectrum disorder: evidence from functional and effective connectivity. *NeuroImage*, *62*(3), 1780-1791.
- Sheth, B. R., & Young, R. (2016). Two visual pathways in primates based on sampling of space: exploitation and exploration of visual information. *Front Integr Neurosci*, *10*, 37.
- Shin, M., & Jeon, H.-A. (2021). A cortical surface-based meta-analysis of human reasoning. *Cerebral Cortex*, *31*(12), 5497-5510.
- Simard, I., Luck, D., Mottron, L., Zeffiro, T. A., & Soulières, I. (2015). Autistic fluid intelligence: Increased reliance on visual functional connectivity with diminished modulation of coupling by task difficulty. *Neuroimage Clin*, *9*, 467-478.
- Simmons, D. R., Robertson, A. E., McKay, L. S., Toal, E., McAleer, P., & Pollick, F. E. (2009). Vision in autism spectrum disorders. *Vision research*, *49*(22), 2705-2739.
- Sisk, C. L., & Foster, D. L. (2004). The neural basis of puberty and adolescence. *Nature neuroscience*, *7*(10), 1040-1047.
- Solomon, M., Ozonoff, S. J., Ursu, S., Ravizza, S., Cummings, N., Ly, S., & Carter, C. S. (2009). The neural substrates of cognitive control deficits in autism spectrum disorders. *Neuropsychologia*, *47*(12), 2515-2526.
- Soulières, I., Dawson, M., Gernsbacher, M. A., & Mottron, L. (2011). The level and nature of autistic intelligence II: what about Asperger syndrome? *PloS one*, *6*(9), e25372.
- Soulières, I., Dawson, M., Samson, F., Barbeau, E. B., Sahyoun, C. P., Strangman, G. E., Zeffiro, T. A., & Mottron, L. (2009). Enhanced visual processing contributes to matrix reasoning in autism. *Hum Brain Mapp*, *30*(12), 4082-4107.
- Soulières, I., Zeffiro, T., Girard, M., & Mottron, L. (2011). Enhanced mental image mapping in autism. *Neuropsychologia*, *49*(5), 848-857.
- Supekar, K., Uddin, L. Q., Khouzam, A., Phillips, J., Gaillard, W. D., Kenworthy, L. E., Yerys, B. E., Vaidya, C. J., & Menon, V. (2013). Brain hyperconnectivity in children with autism and its links to social deficits. *Cell reports*, *5*(3), 738-747.
- Taylor, B. K., Heinrichs-Graham, E., Eastman, J. A., Frenzel, M. R., Wang, Y.-P., Calhoun, V. D., Stephen, J. M., & Wilson, T. W. (2022). Longitudinal changes in the neural oscillatory dynamics underlying abstract reasoning in children and adolescents. *NeuroImage*, *253*, 119094.

- Thérien, V. D., Degré-Pelletier, J., Barbeau, E. B., Samson, F., & Soulières, I. (2022). Differential neural correlates underlying mental rotation processes in two distinct cognitive profiles in autism. *Neuroimage Clin*, *36*, 1-23.
- Thérien, V. D., Degré-Pelletier, J., Barbeau, E. B., Samson, F., & Soulières, I. (2023). Different levels of visuospatial abilities linked to differential brain correlates underlying visual mental segmentation processes in autism. *Cereb Cortex*, bhad195.
- Thompson, A., & Steinbeis, N. (2020). Sensitive periods in executive function development. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *36*, 98-105.
- Tick, B., Bolton, P., Happé, F., Rutter, M., & Rijdsdijk, F. (2016). Heritability of autism spectrum disorders: a meta-analysis of twin studies. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *57*(5), 585-595.
- Travers, B. G., Adluru, N., Ennis, C., Tromp, D. P., Destiche, D., Doran, S., Bigler, E. D., Lange, N., Lainhart, J. E., & Alexander, A. L. (2012). Diffusion tensor imaging in autism spectrum disorder: a review. *Autism Research*, *5*(5), 289-313.
- Travers, B. G., Tromp, D. P., Adluru, N., Lange, N., Destiche, D., Ennis, C., Nielsen, J. A., Froehlich, A. L., Prigge, M. B., & Fletcher, P. T. (2015). Atypical development of white matter microstructure of the corpus callosum in males with autism: a longitudinal investigation. *Molecular autism*, *6*(1), 1-15.
- Uddin, L. Q. (2021). Brain mechanisms supporting flexible cognition and behavior in adolescents with autism spectrum disorder. *Biological psychiatry*, *89*(2), 172-183.
- Uddin, L. Q., Supekar, K., & Menon, V. (2013). Reconceptualizing functional brain connectivity in autism from a developmental perspective. *Front Hum Neurosci*, *7*, 1-11.
- Urbain, C., Vogan, V. M., Ye, A. X., Pang, E. W., Doesburg, S. M., & Taylor, M. J. (2016). Desynchronization of fronto-temporal networks during working memory processing in autism. *Hum Brain Mapp*, *37*(1), 153-164.
- Vakhtin, A. A., Ryman, S. G., Flores, R. A., & Jung, R. E. (2014). Functional brain networks contributing to the Parieto-Frontal Integration Theory of Intelligence. *NeuroImage*, *103*, 349-354.
- Valenti, M., Pino, M. C., Mazza, M., Panzarino, G., Di Paolantonio, C., & Verrotti, A. (2020). Abnormal structural and functional connectivity of the corpus callosum in autism spectrum disorders: A review. *Review Journal of Autism and Developmental Disorders*, *7*, 46-62.
- Vasa, R. A., Mostofsky, S. H., & Ewen, J. B. (2016). The disrupted connectivity hypothesis of autism spectrum disorders: time for the next phase in research. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, *1*(3), 245-252.

- Vijayakumar, N., de Macks, Z. O., Shirtcliff, E. A., & Pfeifer, J. H. (2018). Puberty and the human brain: Insights into adolescent development. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *92*, 417-436.
- Viner, R. M., Allen, N. B., & Patton, G. C. (2017). Puberty, developmental processes, and health interventions. In *Child and Teenager Health and Development* (pp. 1841).
- Visser, M. E., Cohen, M. X., & Geurts, H. M. (2012). Brain connectivity and high functioning autism: a promising path of research that needs refined models, methodological convergence, and stronger behavioral links. *Neurosci Biobehav Rev*, *36*(1), 604-625.
- Walsh, M. J., Wallace, G. L., Gallegos, S. M., & Braden, B. B. (2021). Brain-based sex differences in autism spectrum disorder across the lifespan: A systematic review of structural MRI, fMRI, and DTI findings. *NeuroImage: Clinical*, *31*, 102719.
- Wang, Wang, X., Wang, X., Zhang, H., Zhou, Y., Chen, L., Li, Y., & Wu, L. (2020). Increased EEG coherence in long-distance and short-distance connectivity in children with autism spectrum disorders. *Brain and Behavior*, *10*(10), e01796.
- Wang, T., Li, C., Wei, W., & Schweizer, K. (2020). An investigation on how inhibition in cognitive processing contributes to fluid reasoning. *Advances in Cognitive Psychology*, *16*(3), 176.
- Washington, S. D., Gordon, E. M., Brar, J., Warburton, S., Sawyer, A. T., Wolfe, A., Mease-Ference, E. R., Girton, L., Hailu, A., & Mbwana, J. (2014). Dysmaturation of the default mode network in autism. *Hum Brain Mapp*, *35*(4), 1284-1296.
- Wechsler, D. (2008). *WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale-fourth edition*. Pearson, TX, San Antonio.
- Wechsler, D. (2013). *WPPSI-IV; Wechsler Preschool & Primary Scale of Intelligence-fourth edition*. Psychological Corporation, TX, San Antonio.
- Wechsler, D. (2014). *WISC-V: Wechsler intelligence scale for children-fifth edition*. Psychological Corporation.
- Weinstein, M., Ben-Sira, L., Levy, Y., Zachor, D. A., Itzhak, E. B., Artzi, M., Tarrasch, R., Eksteine, P. M., Hendler, T., & Bashat, D. B. (2011). Abnormal white matter integrity in young children with autism. *Human brain mapping*, *32*(4), 534-543.
- Wendelken, C. (2015). Meta-analysis: how does posterior parietal cortex contribute to reasoning? *Frontiers in human neuroscience*, *8*, 1042.
- Wendelken, C., Chung, D., & Bunge, S. A. (2012). Rostrolateral prefrontal cortex: Domain-general or domain-sensitive? *Hum Brain Mapp*, *33*(8), 1952-1963.
- Wendelken, C., Ferrer, E., Ghetti, S., Bailey, S. K., Cutting, L., & Bunge, S. A. (2017). Frontoparietal structural connectivity in childhood predicts development of functional

- connectivity and reasoning ability: A large-scale longitudinal investigation. *Journal of Neuroscience*, 37(35), 8549-8558.
- Wendelken, C., Ferrer, E., Whitaker, K. J., & Bunge, S. A. (2016). Fronto-parietal network reconfiguration supports the development of reasoning ability. *Cerebral Cortex*, 26(5), 2178-2190.
- Wendelken, C., O'Hare, E. D., Whitaker, K. J., Ferrer, E., & Bunge, S. A. (2011). Increased functional selectivity over development in rostralateral prefrontal cortex. *J Neurosci*, 31(47), 17260-17268.
- Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current opinion in neurology*, 26(2), 146.
- Wertheim, J., & Ragni, M. (2018). The neural correlates of relational reasoning: a meta-analysis of 47 functional magnetic resonance studies. *Journal of cognitive neuroscience*, 30(11), 1734-1748.
- Whitaker, K. J., Vendetti, M. S., Wendelken, C., & Bunge, S. A. (2018). Neuroscientific insights into the development of analogical reasoning. *Developmental science*, 21(2), e12531.
- Wolff, J. J., Gu, H., Gerig, G., Elison, J. T., Styner, M., Gouttard, S., Botteron, K. N., Dager, S. R., Dawson, G., & Estes, A. M. (2012). Differences in white matter fiber tract development present from 6 to 24 months in infants with autism. *American journal of Psychiatry*, 169(6), 589-600.
- Wright, S. B., Matlen, B. J., Baym, C. L., Ferrer, E., & Bunge, S. A. (2008). Neural correlates of fluid reasoning in children and adults. *Frontiers in human neuroscience*, 2, 135.
- Xiao, F., Li, P., Long, C.-Q., Lei, Y., & Li, H. (2014). Relational complexity modulates activity in the prefrontal cortex during numerical inductive reasoning: An fMRI study. *Biol Psychol*, 101, 61-68.
- Yamada, T., Ohta, H., Watanabe, H., Kanai, C., Tani, M., Ohno, T., Takayama, Y., Iwanami, A., Kato, N., & Hashimoto, R. (2012). Functional alterations in neural substrates of geometric reasoning in adults with high-functioning autism. *PloS one*, 7(8), 1-11.
- Yerys, B. E., Jankowski, K. F., Shook, D., Rosenberger, L. R., Barnes, K. A., Berl, M. M., Ritzl, E. K., VanMeter, J., Vaidya, C. J., & Gaillard, W. D. (2009). The fMRI success rate of children and adolescents: typical development, epilepsy, attention deficit/hyperactivity disorder, and autism spectrum disorders. *Human brain mapping*, 30(10), 3426-3435.
- Yoon, S. H., Choi, J., Lee, W. J., & Do, J. T. (2020). Genetic and epigenetic etiology underlying autism spectrum disorder. *Journal of clinical medicine*, 9(4), 966.
- Zeidan, J., Fombonne, E., Scora, J., Ibrahim, A., Durkin, M. S., Saxena, S., Yusuf, A., Shih, A., & Elsabbagh, M. (2022). Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Research*, 15(5), 778-790.