HAL
open science

Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie

Aurély Ameller

To cite this version:

Aurély Ameller. Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie. Médecine humaine et pathologie. Université du Droit et de la Santé - Lille II, 2014. Français. NNT : 2014LIL2S005 . tel-01061407

HAL Id: tel-01061407

https://theses.hal.science/tel-01061407

Submitted on 5 Sep 2014

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

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

Université Lille 2 droit et santé

Ecole doctorale Biologie & Santé

THESE

Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie

Aurély Ameller

Soutenue publiquement le 28 janvier 2014 en vue de l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE EN NEUROSCIENCES COGNITIVES

Devant la commission d'Examen :

Dr Franck LARØI	Université de Liège, Belgique	rapporteur
Dr Arnaud CACHIA	INSERM/UMR 840, Paris	rapporteur
Pr Caroline Dubertret	Université Paris 7 Denis Diderot	examinatrice
Pr Pierre THOMAS	Université Lille 2 droit et santé	examinateur
Dr Delphine PINS	CNRS/Université Lille 2 droit et santé	directrice

Remerciements

Aux Docteurs Arnaud Cachia et Franck Larøi

Je vous remercie de l'honneur que vous m'avez fait en acceptant d'évaluer ce travail de thèse. Je tiens à vous témoigner de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Pierre Thomas

Je vous remercie de m'avoir donné le goût de la recherche et de m'avoir toujours encouragée. Vous êtes et resterez un exemple pour moi autant sur le plan de la psychiatrie que de la recherche. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Au Professeur Caroline Dubertret

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Tu m'as accueillie dans ton service et tu m'as toujours encouragée à poursuivre la recherche et à mener à bien cette thèse et je t'en suis profondément reconnaissante. J'admire ta pertinence clinique et ton engagement dans la recherche qui sont des modèles pour moi.

Au Docteur Delphine Pins

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse et de m'avoir fait confiance pour le mener à bien. Nos échanges riches et passionnants ainsi que ton soutien sans faille ont contribué à me faire persévérer dans la voie de la recherche. Merci pour ta disponibilité, ta bienveillance et tes conseils avisés. Tes encouragements sont et ont toujours été précieux !

A tous mes collègues du Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies

Notamment aux Docteurs Renaud Jardri et Fabien D'Hondt merci pour vos précieux conseils méthodologiques qui m'ont aidé à avancer et les réflexions théoriques et bienveillantes que vous avez pu apporter à ce travail.

Et à Thaddée Thierny, Julien Delannoy pour leur aide méthodologique en de grands moments de détresse !

A l'équipe d'imagerie de recherche du CHRU de Lille

Notamment Julien Dumont et Renaud Lopes pour leur soutien et leur aide pour la tâche en IRMf

A Lille, puisque la familiarité touche également les lieux

Cette ville m'a permis de m'enrichir humainement et professionnellement afin de devenir ce que je suis dans la recherche et dans la psychiatrie au travers de rencontres fondamentales dans ma vie : à Sophie et Julien pour leur accueil chaleureux et leur soutien permanent, Anne, Catherine, Béa, Mathilde, Armelle, Maxime, Frédérique, tous les médecins, infirmiers, aides-soignants, secrétaires (mention spéciale à celles qui sont passées dans l'IRM et à Elisabeth !), psychologues, assistants sociaux, éducateurs et ceux que j'oublie. A tous ceux qui ont participé de près ou de loin au recrutement des sujets pour les études.

Aux amis fidèles

Qui me supportent et me soutiennent et sont des piliers de ma vie : Romain, Aurélia, Sonia, Greg, Janie, Marion B&C, Sophie, Bérénice, Marie-Aude, Karine, Louise, Nadra, Julie, Gwen, Leslie, Kristina, Diane, Sophie & Julien, Anne, Béa, Mathilde, Joachim et Antoine.

A ma famille

Sans elle, rien n'existe…

A mes nouveaux collègues

Qui ont su m'accueillir et être indulgents pour que je puisse poursuivre et continuer la recherche : Professeur Caroline Dubertret, Laurence, Véronique, Marion, Yann, Hélène, Mélanie, Marie, Véronique, Antoine, Joachim et tous les autres.

A Samuel

Le plus familier d'entre tous.

Résumé

Les troubles de la familiarité se divisent en deux polarités : l'hyper et l'hypo familiarité. Dans l'hyperfamiliarité, les sujets atteints pensent que des proches prennent l'apparence d'inconnus pour les persécuter. Le syndrome le plus décrit dans l'hyperfamiliarité est le syndrome de Frégoli. A l'opposé, dans l'hypofamiliarité, les sujets reconnaissent leurs proches sur les traits de visage mais pensent que ce ne sont pas leurs proches mais des imposteurs qui ont pris leur apparence. Le syndrome de Capgras est le plus décrit dans l'hypofamiliarité et le plus étudié des troubles de la familiarité. Ces troubles de la familiarité concernent les proches mais également le sujet qui peut voir ses doubles chez des inconnus, par exemple. Bien que les troubles de la familiarité aient été décrits dans de nombreuses pathologies, ils sont très fréquents et ont été largement décrits dans la schizophrénie. Bien que source d'anomalie de la cognition sociale, ces troubles restent peu étudiés. Ainsi, les mécanismes sous-tendant les troubles de la familiarité dans la schizophrénie sont encore bien mal connus.

L'objectif de ce travail de cette thèse a été de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents aux troubles de la familiarité dans la schizophrénie au moyen d'études comportementales utilisant la conductance cutanée et d'une étude en imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf).

Dans un premier temps, nous avons cherché à développer une échelle clinique permettant le diagnostic des troubles de la familiarité. En effet, aucun outil n'est actuellement validé, à notre connaissance. Il est alors difficile de caractériser ces troubles et les données épidémiologiques sont manquantes. Cette échelle a été construite d'après la proposition d'items par des experts des troubles de la familiarité, puis par la sélection des items les plus pertinents par d'autres experts. Elle est actuellement en cours de validation. Elle explore 4 dimensions de la familiarité : le soi, les proches, les lieux et les objets et cote ces dimensions successivement selon l'hypofamiliarité et l'hyperfamiliarité.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la réponse électrodermale (RED) engendrée par la présentation de visages de soi, familiers, célèbres et inconnus. En effet, les hypothèses sont que les troubles de la familiarité résulteraient d'une anomalie émotionnelle lors d'une reconnaissance normale d'un visage connu et la RED permet d'étudier l'émotion inconsciente générée lors de la présentation d'un stimulus (ici un visage). Les principaux résultats des 2 études sont : alors que chez les sujets sains, l'amplitude de la RED est faible pour la condition « inconnu », elle augmente pour la condition « célèbre » et est encore plus grande pour les conditions « soi » et « familier », l'amplitude de la RED est faible pour toutes les conditions chez les patients schizophrènes. Plus spécifiquement, les patients schizophrènes ayant des troubles de la familiarité ont une RED avec une amplitude similaire dans les différentes conditions : familier, célèbre et inconnu. Cela suggère une atteinte émotionnelle du même ordre pour le soi et la familiarité dans la schizophrénie.

Enfin, dans une étude en IRMf, nous avons pu mettre en évidence une anomalie de fonctionnement des circuits neuronaux du soi et de la familiarité dans la schizophrénie. Ces résultats suggèrent une demande cognitive plus importante chez les patients pour résoudre l'ambigüité créée par la présentation de visages hautement familiers (c'est à dire le soi et le familier difficiles à distinguer chez les patients).

Ainsi, il apparaît que, dans la schizophrénie, les troubles de la familiarité sont présents chez tous les patients à divers degrés avec une atteinte de la reconnaissance de soi et autrui qui compromettent les relations interpersonnelles et permettent l'émergence du délire dans la maladie. Ainsi, les processus émotionnels inconscients sont défaillants dans la schizophrénie. De plus, ces processus sont communs au soi et à la familiarité.

Mots clés : Familiarité, Soi, Self, Schizophrénie, Réponse électrodermale.

Abstract

Familiarity disorders in schizophrenia

Familiarity disorders are divided into two polarities: hyper and hypo familiarity. In hyperfamiliarity , subjects think relatives take appearance of strangers to persecute them. Fregoli syndrome is the most described of hyperfamiliarity. In contrast, in hypofamiliarity, subjects recognize his relatives on their facial features but think they are not relatives but imposters who took their appearance. Capgras syndrome is described the most as hypofamiliarity and the most studied in familiarity disorders. These disorders concern close familiarity but also the subject who can see his double in unknown, for example. Although familiarity disorders have been described in numerous pathologies, they are very common and have been extensively described in schizophrenia. Although source of abnormal social cognition, these disorders remain poorly studied. Thus, the mechanisms underlying familiarity disorders in schizophrenia are still poorly known.

The objective of the work of this thesis was to better understand the mechanisms underlying familiarity disorders in schizophrenia using behavioral studies using skin conductance (SCR) and a study in functional magnetic resonance imaging (fMRI).

As a first step, we sought to develop a clinical scale for the diagnosis of familiarity disorders. Indeed, no tool is currently validated, to our knowledge. It is difficult to characterize these disorders and epidemiological data are missing. This scale has been built according to items proposed by experts in familiarity disorders, and then other experts have selecting the most relevant items. It is currently being validated. It explores four dimensions of familiarity: self, familiar persons, places and objects and the score is rated according to these dimensions successively hypofamiliarity and hyperfamiliarity.

In a second step, we were interested in the SCR generated by the presentation of faces of self, familiar, famous and unknown. Indeed, the assumptions were that familiarity disorders result from an abnormal emotion in regard to a normal recognition of a familiar face and SCR allows studying unconscious emotion generated during the presentation of a stimulus (here a face). The main results of the two studies were: while in healthy subjects, the amplitude of the SCR is low for the condition "unknown", it increases for the "famous" status and is even greater for conditions "self" and "familiar", the amplitude of the RED is low for all conditions in schizophrenic patients. More specifically, schizophrenia patients with familiarity disorders have a similar SCR magnitude in different conditions: self, familiar, famous and unknown. This suggests an emotional involvement of the same order for self and familiarity in schizophrenia.

Finally, in an fMRI study, we were able to identify a dysfunction of neural circuits of self and familiarity in schizophrenia. These results suggest a greater cognitive demand for patients to resolve the ambiguity created by the introduction of highly familiar faces (i.e. the self and familiar are difficult to distinguish for patients).

Thus, it appears that, in schizophrenia, familiarity are present in all patients with varying degrees of impairment in recognition of self and others that undermine interpersonal relationships and allow the emergence of delirium in the disease. Thus, unconscious emotional processes are failing in schizophrenia. In addition, these processes are common to self and familiarity.

Key words: schizophrenia, familiarity disorders, self, Skin Conductance Response.

Si je n'existais pas, toi non plus tu n'existerais pas, puisque moi c'est toi avec ce besoin que tu as de moi.

Angelus silisius

Table des matières

PREAMBULE 12

PARTIE THEORIQUE 12

HISTORIQUE DU CONCEPT 15

LA SCHIZOPHRENIE 16

DESCRIPTIONS CLINIQUES 18

EPIDEMIOLOGIE DES TROUBLES 20

MODELES NEUROCOGNITIFS FONCTIONNELS DE RECONNAISSANCE DES VISAGES 22

RAPPEL INTRODUCTIF 22
LES DIFFERENTS MODELES DE RECONNAISSANCE DES VISAGES 24
MODELE DE BRUCE & YOUNG (1986) 24
MODELE DE BAUER (1984) 25
LE MODELE D'ELLIS & LEWIS (2001) 28
LE MODELE DE HAXBY (2000) 29

SOI ET FAMILIARITE 31

UNE ATTEINTE EMOTIONNELLE DES FAMILIERS SPECIFIQUES 31
LE SOI 37
LE CONCEPT DE SOI 38
SOI ET FAMILIARITE : UNE CONSTRUCTION COMMUNE ? 39
SOI ET FAMILIARITE : 2 ENTITES DISTINCTES ? 40
SOI ET FAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE 45

SYNTHESE DE LA PARTIE THEORIQUE ET OBJECTIFS EXPERIMENTAUX 51

SYNTHÈSE DE LA PARTIE THÉORIQUE 51
OBJECTIFS EXPERIMENTAUX 52

PARTIE EXPERIMENTALE 51

RECONNAISSANCE IMPLICITE DES VISAGES FAMILIERS DANS LA SCHIZOPHRENIE : ETUDE DE LA REPONSE ELECTRODERMALE 55

LA REPONSE ELECTRODERMALE (RED) 55
ETAT DE LA LITTERATURE 56
HYPOTHESES 57

IMPLICIT RECOGNITION OF FAMILIAR AND UNFAMILIAR FACES IN SCHIZOPHRENIA: A STUDY OF SKIN CONDUCTANCE RESPONSE IN FAMILIARITY DISORDERS 57

ABSTRACT 58
INTRODUCTION 59
MATERIAL AND METHOD 63
PARTICIPANTS 63
STIMULI 64
PROCEDURE 64

DATA RECORDING 65
DATA ANALYSIS 65
RESULTS 66
DEMOGRAPHIC DATA 66
BEHAVIORAL DATA 67
SCR DATA 68
DISCUSSION 69
ACKNOWLEDGEMENTS 74
REFERENCES 74

QUOI DE PLUS FAMILIER QUE MOI ? SOI, AUTRUI ET FAMILIARITE DANS LA SCHIZOPHRENIE 78

RATIONNEL DE L'ETUDE 78
HYPOTHESES 78

WHAT IS MORE FAMILIAR THAN I? SELF, OTHER AND FAMILIARITY IN SCHIZOPHRENIA 78

ABSTRACT 80
INTRODUCTION 81
EXPERIMENTAL/MATERIALS AND METHODS 83
PARTICIPANTS 83
STIMULI 84
PROCEDURE 84
DATA RECORDING 85
DATA ANALYSIS 85
RESULTS 86
DEMOGRAPHIC DATA 86
BEHAVIOURAL DATA 87
SCR DATA 88
DISCUSSION 89
AUTHOR DISCLOSURE 92

LE SOI FRANCHIT LA FRONTIERE DE LA FAMILIARITE : UNE ETUDE EN IRMF DANS LA SCHIZOPHRENIE 94

RATIONNEL DE L'ETUDE 94
HYPOTHESES 94

SELF CROSSING THE LINE OF FAMILIARITY : AN FMRI STUDY IN SCHIZOPHRENIA 94

ABSTRACT 96
INTRODUCTION 97
MATERIAL AND METHOD 99
PARTICIPANTS 99
STIMULI 99
TASK 100
MRI ACQUISITION 101
DATA PROCESSING AND ANALYZING 101
RESULTS 103
DEMOGRAPHIC DATA 103
BEHAVIORAL DATA 103
FMRI DATA 104
DISCUSSION 110
REFERENCES 114

DISCUSSON GENERALE 115

RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS 119

DISCUSSION 121

LE DELIRE COMME RECONSTRUCTION DE LA REALITE 121
LA CONSTRUCTION DES REPRESENTATIONS DE SOI ET D'AUTRUI 127
APPORT DE L'IMAGERIE 130
UN MODELE INTEGRATIF DU DELIRE DANS LA SCHIZOPHRENIE 132

CONCLUSION 130

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 132

COMMUNICATIONS ASSOCIEES A CE TRAVAIL DE THESE 136

ORALES 136
AFFICHEES 136
ARTICLES PUBLIÉS 136

BIBLIGRAPHIE GENERALE 137

ANNEXES 144

ANNEXE 1. VALIDATION D'UNE ECHELLE DES TROUBLES DE LA FAMILIARITE 148

METHODOLOGIE 148
POPULATION ET RECUEIL DES DONNEES 149
ANNEXE 2. EMAIL ADRESSE AUX EXPERTS LOCAUX POUR LA PROPOSITION DES ITEMS DE L'ECHELLE DE FAMILIARITE. 150
ANNEXE 3. ECHELLE DE FAMILIARITE EN COURS DE VALIDATION 151

Préambule

Les troubles de la familiarité sont des facteurs possibles de perturbation des cognitions sociales dans la schizophrénie. En effet, comment interagir avec quelqu'un qu'on pense remplacé par un imposteur persécutant ? Les troubles de la familiarité peuvent atteindre les proches et le sujet lui-même. Il n'existe pas, à notre connaissance, de modèle du traitement des visages qui distingue le soi et les familiers spécifiques des autres personnes que l'on peut rencontrer tous les jours. Ainsi, on peut se demander d'une part pourquoi seuls les familiers spécifiques et le soi sont touchés dans les troubles de la familiarité ? D'autre part, est-ce que le soi et les familiers spécifiques sont touchés de manière équivalente puisque, cliniquement, les troubles de la familiarité touchent le soi et les familiers ? En d'autres termes, existe t'il un substrat fonctionnel commun entre le soi et la familiarité et est-ce ce substrat commun qui est touché dans la schizophrénie ? Les neurosciences permettent une approche comportementale, du fonctionnement du cerveau ainsi que des bases neurales de ce fonctionnement. Le travail de cette thèse s'inscrit dans ce champ de recherche et se propose de répondre à ces questions.

Au cours de la partie théorique, nous examinerons la littérature faisant état des connaissances actuelles sur les modèles explicatifs des troubles de la familiarité. Nous présenterons également les études comportementales et en imagerie chez le sujet sain et chez le patient schizophrène concernant la familiarité. La familiarité est considérée comme un processus inconscient faisant partie de la reconnaissance des visages en parallèle du traitement visuel des visages. Il s'agit d'une émotion inconsciente générée à la vue d'un visage. Plus ce visage est connu et investi affectivement par le sujet, plus cette émotion sera forte et permettra une reconnaissance rapide de la personne. La vision dans le miroir ou sur une photographie de son propre visage activerait également cette émotion liée à la familiarité. Les différentes études ne permettent pas de conclure à 2 processus distincts entre le traitement de son propre visage et de celui d'un familier spécifique.

Dans la partie expérimentale, nous analyserons une série d'expériences utilisant les modèles neuroanatomiques et comportementaux, présentée sous la forme de trois

articles scientifiques rédigés en anglais et soumis, ou en cours de préparation pour une soumission à des revues internationales. Dans un premier temps, nous avons voulu étudier les mécanismes en jeu dans les troubles de la familiarité dans la schizophrénie et leur spécificité concernant les familiers particulièrement investis affectivement par les patients. Pour cela, nous avons utilisé la Réponse ElectroDermale (RED), qui permet d'accéder à la réponse émotionnelle liée à la familiarité, lors de la présentation de visages familiers spécifiques, célèbres et inconnus (étude 1). à des patients schizophrènes sans et avec trouble de la familiarité. Dans un second temps, nous avons cherché à déterminer si le soi et le familier étaient touchés de manière identique dans la schizophrénie. L'enregistrement de la RED avait lieu pendant la présentation de visages familiers spécifiques, soi et inconnus (étude 2), à des sujets sains comparés à des patients schizophrènes. Enfin, nous avons cherché dans un premier temps à vérifier l'existence d'un chevauchement entre les réseaux du soi et du familier chez le sujet sain puis à tester l'hypothèse d'une atteinte commune du soi et de la familiarité dans la schizophrénie. Nous avons alors associé l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) à une procédure comportementale avec présentation de visages appartenant à 4 conditions : soi, familiers spécifiques, inconnus et visages brouillés (étude 3).

Les recherches présentées dans cette thèse, conduites sur la base d'une association originale et intégrée de méthodologies et de techniques, ont permis d'obtenir des résultats encourageants et novateurs, discutés dans le dernier chapitre. Leur discussion renforce les théories de représentation de soi et autrui dans la schizophrénie et permet d'envisager des perspectives nouvelles sur la compréhension des mécanismes et troubles dans la schizophrénie, enjeu majeur de santé mentale.

Partie théorique

Historique du concept

Amphitryon est une pièce de théâtre écrite par Plaute en 187 avant Jésus Christ. Elle est inspirée des mythes du cycle thébain sur Amphitryon. Il s'agit d'une tragi-comédie composée de 5 actes. Cette pièce est une farce qui inspirera Amphitryon de Molière. Amphitryon est le général en chef du peuple argien et Sosie est son esclave. Pendant qu'Amphitryon part mener la guerre aux téléboens, Jupiter vient duper sa femme Alcmène, en prenant les traits d'Amphitryon. Le fils de Jupiter Mercure, prend, lui, les traits de Sosie. Ainsi au retour de la guerre, Amphitryon et Sosie subissent d'étranges épreuves et des querelles risibles entre époux. Alcmène accouchera de jumeaux, fils chacun d'Amphitryon et de Jupiter. Mercure confie en prologue qu'il sera semblable à Amphitryon seule une petite différence permettra à l'assistance de le reconnaître. Le terme de « sosie » découle directement du nom propre de l'esclave de la pièce de Plaute.

Plaute touche du doigt les troubles de la familiarité en évoquant les sosies quasiment semblables mais reconnaissables par de petites différences, ce qui résonne avec les propos des patients atteint d'un syndrome de Capgras qui reconnaissent leurs proches tout en postulant d'une différence ténue qui les amène à conclure qu'il s'agit d'un clone ou d'un imposteur.

La première description du syndrome de Capgras est à attribuer à Capgras et Reboul-Lachaux(Capgras & Reboul-Lachaux, 1923). Ils décrivent au bulletin de la société des maladies mentales le cas clinique d'une patiente de 53 ans qui rencontre la psychiatrie pour la première fois suite à une plainte déposée à la police, par elle-même, en 1918 pour le « *confinement illégal de nombreuses personnes, surtout des enfants dans la cave de sa maison et partout dans Paris* ». Elle demande à 2 policiers de l'accompagner pour vérifier ses dires et les libérer. Les policiers vont la conduire à l'hôpital Sainte Anne chez le Professeur Dupré.

Elle a pour antécédent une typhoïde développée à l'âge de 12 ans et aucun antécédent familial. Son mode de vie repose sur une éducation classique jusqu'à l'âge de 14 ans, âge auquel elle intègre un apprentissage de couturière. Elle se marie en 1898, accouche d'un premier enfant en 1899 qui mourra (enlevé, selon elle) puis elle a un 2nd fils qui a 20 ans au moment de son hospitalisation. Elle a également eu deux garçons, des jumeaux, morts

en bas âge (elle dit que l'un d'eux a été empoisonné, l'autre enlevé). Le mari rapportera le début des troubles à 3-4 ans auparavant.

A son entrée à Sainte Anne, elle est décrite comme présentant une psychose chronique avec un délire de mécanisme hallucinatoire, interprétatif, imaginatif avec des thèmes fantastiques et des délires de grandeur et de substitution de gens autour d'elle, accompagnés d'un état d'excitation psychique. Elle sera dans la suite réhospitalisée à Maison Blanche.

Le diagnostic proposé par Capgras et son interne (Reboul-Lachaux) est celui de mégalomanie paranoïde associée à une agnosie d'identification visuelle. Leur hypothèse est que ce syndrome d'agnosie d'identification visuelle repose sur « la conclusion erronée d'un jugement affectif ». Il s'agit de la première description clinique du syndrome de Capgras avec la richesse clinique descriptive propre aux aliénistes français du début du 20ème siècle.

Quelques années plus tard Courbon et fail(Courbon & Fail, 1927) dans le même bulletin de la société des maladies mentales décrivent le cas d'une patiente de 27 ans, schizophrène, qui avait pour habitude de se rendre fréquemment au théâtre voir Sarah Bernard et Robine. Elle était convaincue que ces 2 comédiennes la poursuivaient dans la rue et prenaient l'apparence d'inconnus. Ils donnèrent le nom de Syndrome de Frégoli à ce trouble, en référence à un transformiste italien célèbre de l'époque, Leopoldo Fregoli (1867-1936).

La schizophrénie

La schizophrénie est une maladie fréquente qui touche environ 1% de la population quelles que soient les régions du globe. Elle a un sex ratio de 1, même si les hommes débutent plus précocement la maladie (entre 20 et 24 ans) que les femmes (entre 29 et 32 ans)(Stilo & Murray, 2010). Il s'agit d'une maladie très invalidante qui perturbe grandement les interactions sociales rendant difficile, de fait, l'interaction avec le monde extérieur. L'indice standardisé de mortalité indique un risque de 2.6 supérieur au reste de la population, principalement en raison de suicide et de maladies cardiovasculaires(Stilo & Murray, 2010). Par ailleurs, il s'agit également d'une

pathologie ayant un fort retentissement sur l'entourage du patient à la fois pour la charge de supporter le patient mais aussi par les troubles eux-mêmes qui sont souvent dirigés sur l'entourage, renforçant par la même la charge des proches d'un patient schizophrène. Selon l'OMS la schizophrénie est la 9ème cause d'invalidité dans le monde avec un coût de prise en charge estimé autour de 15 millions d'euros par an en France.

La schizophrénie est une maladie psychiatrique chronique qui se traduit par un délire caractérisé par une rupture de contact avec la réalité, un isolement social et une bizarrerie du contact et du comportement. Elle peut être décrite de manière dimensionnelle, on distingue alors 3 dimensions différentes : le délire, le retrait (ou symptômes négatifs) et la désorganisation. Le délire est la perte de contact avec la réalité. Les thèmes de délires les plus fréquents sont persécutifs, mystiques, mégalomaniaques, cosmiques… Les mécanismes du délire sont principalement hallucinatoires, interprétatifs et intuitifs. Les symptômes négatifs sont surtout le retrait social, l'émoussement des affects, le repli autistique. Enfin la désorganisation se traduit par le syndrome dissociatif avec dissociation intellectuelle (barrages dans le langage, fading, etc.), ambivalence affective, dissociation comportementale (bizarrerie du contact, maniérisme gestuel). Les différents sous-types de schizophrénie sont décrits fonction de l'importance de l'une ou l'autre des dimensions dans la clinique du patient. Schématiquement, lors d'une présence importante du délire on évoque la forme paranoïde, l'importance des symptômes négatifs est décrite dans la schizophrénie hébéphrénique et on parle de schizophrénie désorganisée en cas de syndrome dissociatif majeur. On pourrait donc parler des schizophrénies dans la mesure où la clinique est très hétérogène : variété du délire, prédominance des troubles cognitifs, présence de troubles affectifs, etc. L'étiologie de la maladie est encore incertaine, on peut cependant affirmer une interaction Gène x Environnement. Devant tant d'incertitudes persistantes, il est important de pouvoir mieux appréhender les troubles dans la schizophrénie de manière soit à prévenir la survenue de la maladie (prévention primaire), soit à en limiter le retentissement (prévention secondaire) ou encore à réhabiliter les patients atteints (prévention tertiaire). En raison de l'hétérogénéité de la schizophrénie, beaucoup des études à la fois clinique ou en recherche plus fondamentale ne s'attachent pas aujourd'hui à approcher la schizophrénie dans sa globalité mais plutôt au niveau de symptômes ou de syndromes avec l'idée en arrière plan que la

modification (en terme de diminution ou de guérison) de symptômes permettrait l'amélioration de l'état général des malades.

Le délire dans la schizophrénie coupe le malade de la réalité du monde extérieur. On décrit différent type de délires, notamment le délire des troubles de la familiarité qui est peu étudié et pourtant un obstacle majeur à la communication interpersonnelle avec un retentissement important en termes de handicap social et de passage à l'acte hétéro-agressif. En effet, comment aller travailler si l'on pense être persécuté par des proches qui prennent les traits d'inconnus ? Et comment ne pas passer à l'acte sur ces mêmes inconnus qui vous poursuivent et vous persécutent ?

Descriptions cliniques

On évoque les troubles de l'identification (cf. figure 1) lorsque sont décrits les délires de patients neurologiques (surtout dans les démences), cependant ce terme ne reflète pas la réalité dans la mesure où il ne s'agit pas d'un défaut d'identification (littéralement « nommer un objet ») mais plutôt du sentiment de familiarité. En effet, ces troubles reposent soit sur la présence d'un sentiment de familiarité devant des inconnus (hyperfamiliarité) ou au contraire, sur l'absence de sentiment de familiarité malgré la reconnaissance des traits physiques d'un individu familier (hypofamiliarité). Nous reviendrons plus en détail sur ces concepts dans le prochain chapitre.

Les troubles de la familiarité ont donc été caractérisés selon 2 polarités : l'hypofamiliarité et l'hyperfamiliarité. Ces troubles touchent principalement les personnes mais elles peuvent également toucher les lieux familiers ainsi que les objets quotidiens et les animaux de compagnie(Abed & Fewtrell, 1990). Ainsi, dans l'hypofamiliarité est décrit le syndrome de Capgras où le patient regarde une personne familière, reconnaît ses traits de visage mais est persuadé qu'il s'agit d'un clone ou d'un imposteur qui a emprunté les traits du familier pour, le plus souvent, persécuter le patient. Le patient trouve des petits changements physiques (par exemple la couleur des pupilles) ou des changements de caractère de la personne, expliquant sa conviction délirante du remplacement du proche par l'imposteur. Luauté (2009) évoque également la méconnaissance systématique comme hypoidentification (cf. figure 1) mais elle ne

peut pas être considérée comme un trouble de la familiarité dans la mesure où il s'agit uniquement du refus d'identifier quelqu'un.

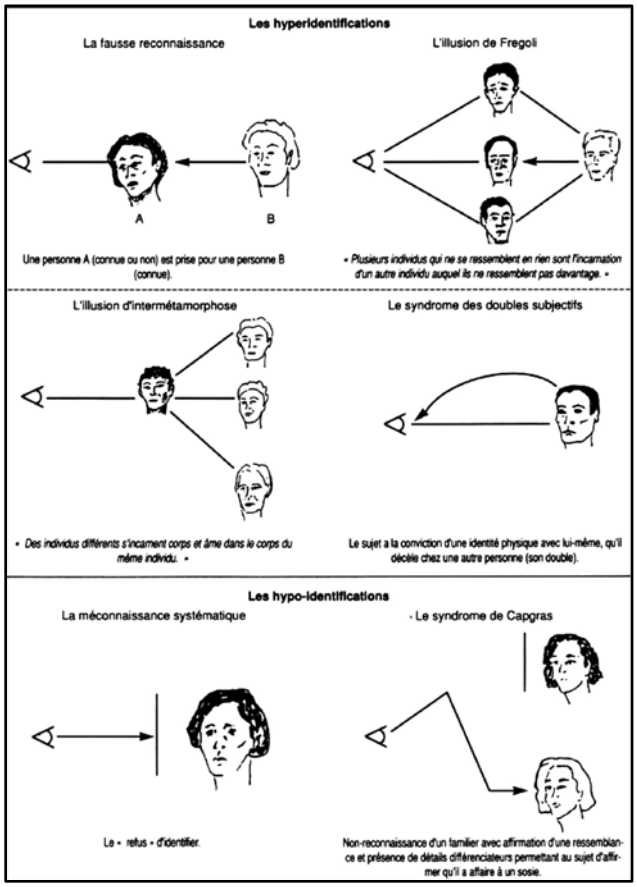


Figure 1. Les délires d'identification des personnes, d'après (Luauté, 2009). « En noir, la ou les personnes présentes ; en clair la ou les personnes identifiées ».

Dans l'hyperfamiliarité, on décrit le syndrome de Frégoli, l'illusion d'intermétamorphose et le syndrome des doubles subjectifs. Dans le syndrome de Frégoli , le patient reconnaît des familiers s'incarnant dans des inconnus. Il a une conviction inébranlable d'être face à des personnes qu'il connait et qui sont capables de prendre les traits d'inconnus pour le suivre et le persécuter. Dans l'illusion d'intermétamorphose, le patient reconnaît plusieurs personnes proches dans une même personne, inconnue. Enfin dans le syndrome des doubles subjectifs, le patient voit en des inconnus des personnes physiquement semblables à lui-même (des doubles). Il est intéressant de noter que le trouble de la familiarité concerne également le patient lui-même.

Enfin, la fausse reconnaissance (illustrée dans la figure 1) est également à éliminer des troubles de la familiarité dans la mesure où il s'agit d'un trouble de la mémoire (la traduction anglaise en est d'ailleurs « false memories » littéralement mémoires ou souvenirs fictifs). La fausse reconnaissance intervient lors de l'atteinte de l'un des 3 processus de la mémoire (ce qui peut arriver même chez le sujet sain) : l'encodage, la récupération ou la consolidation des souvenirs(Straube, 2012) et elle peut être corrigée lorsque le patient est aidé pour la récupération des informations mises en mémoire.

Comme nous l'avons décrit, dans la grande majorité des cas le trouble de la familiarité s'accompagne d'un vécu délirant, le plus souvent à type de persécution. Enfin, il est à noter qu'au centre de la présentation clinique des troubles de la familiarité est l'atteinte des proches du patient, particulièrement investis affectivement et non uniquement des personnes que le patient connaît(Bourget & Whitehurst, 2004; Capgras & Reboul-Lachaux, 1923, 1994).

Epidémiologie des troubles

Malheureusement, on ne peut que déplorer l'absence d'instrument standardisé pour dépister les troubles de la familiarité. Il n'en existe d'ailleurs pas non plus pour les troubles de l'identification si l'on reprend les définitions du chapitre précédent. En dépit de cette absence, quelques études ont cherché à donner les premiers chiffres de prévalence en se basant sur le diagnostic clinique des troubles de la familiarité.

Les troubles de la familiarité ont été décrits dans différentes affections neurologiques. La maladie d'Alzheimer est le plus grand pourvoyeur de troubles de la familiarité parmi les maladies neurologiques, il existe un syndrome de Capgras chez 20 à 30% des patients atteints de la maladie d'Alzheimer(Ballard, Bannister, Graham, Oyebode, & Wilcock, 1995; Förstl, Almeida, Owen, Burns, & Howard, 1991; Förstl, Burns, Jacoby, & Levy, 1991; Merriam, Aronson, Gaston, Wey, & Katz, 1988). On retrouve un syndrome de Capgras possiblement associé à une épilepsie(Drake, 1987; Lewis, 1987), à un traumatisme crânien sévère(Alexander, Stuss, & Benson, 1979; Todd, Dewhurst, & Wallis, 1981), à une tumeur pituitaire(Anderson, 1988; Sumners, 1984), à une maladie cérébrovasculaire(Bouckoms, Martuza, & Henderson, 1986; Collins, Hawthorne, Gribbin, & Jacobson, 1990), à une démence à Corps de Lewy(Marantz & Verghese, 2002), à la

sclérose multiple(Edelstyn & Oyebode, 1999), à la maladie de Parkinson(Hermanowicz, 2002; Roane, Rogers, Robinson, & Feinberg, 1998), ou encore au SIDA(Crichton & Lewis, 1990).

On retrouve également une description de troubles de la familiarité dans l'alcoolisme(MacCallum, 1973; Quinn, 1981), dans les effets secondaires dus à la toxicité du lithium(Canagasabey & Katona, 1991; McPhillips & Moscovich, 1992; Potts, 1992) et dans la migraine(Bhatia, 1990; MacCallum, 1973).

En psychiatrie, les troubles de la familiarité sont le plus fréquents dans la schizophrénie. D'ailleurs, les descriptions princeps des troubles de la familiarité que nous avons évoqué plus haut, l'ont été dans le champ de la schizophrénie. Malheureusement, il n'existe pas à l'heure actuelle d'outil validé pour le diagnostic clinique des troubles de la familiarité. Ils sont donc très peu recherchés et mis en avant alors qu'il apparaît évident qu'ils représentent un facteur de risque majeur de passage à l'acte hétéro-agressif chez les patients schizophrènes(De Pauw & Szulecka, 1988; Silva, Harry, Leong, & Weinstock, 1996; Silva et al., 1996; Silva, Leong, Weinstock, & Wine, 1993; Silva, Leong, Weinstock, Sharma, & Klein, 1994a, 1994b; Silva, Leong, & Weinstock, 1992; Silva, Sharma, Leong, & Weinstock, 1992; Silva, Leong, Garza-Treviño, et al., 1994).

Très peu d'études épidémiologiques sont recensées. Elles montrent néanmoins, dans la schizophrénie, une prévalence des troubles de la familiarité allant de 4% à 15% (Cutting, 1987; Kirov, Jones, & Lewis, 1994) et jusqu'à 41%(Odom-White, de Leon, Stanilla, Cloud, & Simpson, 1995). Ils apparaissent le plus souvent chez des patients ayant une schizophrénie paranoïde(Berson, 1983; Christodoulou, 1977, 1991; Kimura, 1986; Walter-Ryan, 1986). Les troubles de la familiarité se retrouvent également dans les troubles schizoaffectifs(Förstl, Burns, et al., 1991; Haslam, 1973; Odom-White et al., 1995) ainsi que dans les troubles de l'humeur(Kimura, 1986; Nilsson & Perris, 1971), dans le trouble obsessionnel compulsif(Melca et al., 2013) et dans le syndrome de stress post-traumatique(Miller & Silva, 2003; Silva, Leong, Harry, Ronan, & Weinstock, 1998). Une étude rétrospective sur 5 ans(Tamam, Karatas, Zeren, & Ozpoyraz, 2003) retrouve une prévalence de 1.3% du syndrome de Capgras chez des patients hospitalisés en psychiatrie, dans 50% des cas les patients atteints du syndrome de Capgras étaient schizophrènes. Cependant, il s'agissait d'une étude rétrospective sur dossier qui recherchait des signes de syndrome de Capgras dans les observations. Cette étude sous

estime probablement les troubles, puisque, comme nous l'avons déjà mentionné, les troubles de la familiarité sont très peu investigués même en pratique clinique courante. Par ailleurs, les troubles de la familiarité ne sont pas mentionnés dans la classification internationale des maladies Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (DSM) (4ème version, révisée, American Psychiatric Association, 2000), mais peuvent faire partie des délires de la schizophrénie, dont les thèmes ne sont pas précisés.

Modèles neurocognitifs fonctionnels de reconnaissance des visages

Ainsi nous avons vu que les troubles de la familiarité sont fréquents et ont commencé à être étudié depuis plusieurs décennies ce qui a permis de mieux comprendre la psychopathologie des troubles et proposer des modèles explicatifs de cette pathologie.

Les modèles que nous allons présenter en détail ci-dessous font tous appel à la reconnaissance des visages. En préambule s'impose un rappel de chaque notion de manière à ce que la suite de ce travail puisse être compris au travers de notions clairement définies.

Rappel introductif

Pour reconnaître quelqu'un (pour revue voir (Yonelinas, Aly, Wang, & Koen, 2010)), 2 processus distincts seraient mis en jeu et coopèreraient : le rappel des souvenirs ('recollection' en anglais, traduit en français par « souvenir », selon le Larousse qui rend imparfaitement compte du processus cognitif, d'où le choix de "rappel des souvenirs") et la familiarité. Une fois qu'on a pu reconnaître quelqu'un, on a accès à toutes les informations concernant la personne et il est alors possible de l'identifier (c'est à dire la nommer). Le rappel des souvenirs est un processus conscient permettant d'avoir accès aux expériences précédentes vécues et donc à la récupération d'évènements ou d'épisodes. En parallèle, la familiarité est un processus subjectif d'attribution de récence à un élément avec génération d'une émotion inconsciente. Ainsi, la familiarité est un processus préconscient qui contribue à la reconnaissance d'un individu mais sans récupération de qui est cette personne et où elle a été vue auparavant. Il existe des possibilités de familiarité sans reconnaissance, c'est l'effet «*tartle*» (terme anglais intraduisible en français)(G. Young, 2010) dont l'illustration parfaite est la situation

du « boucher dans le bus », décrite par Mandler (Mandler, 1981) : *"Imagine taking a seat on a crowded bus. You look to your left and notice a man. Immediately, you are overcome with this sense that you've seen this man before, but you cannot remember who he is. This automatically elicited feeling is familiarity. While trying to remember who this man is, you begin retrieving specific details about your previous encounter. For example, you might remember that this man handed you a fine chop of meat in the grocery store. Or perhaps you remember him wearing an apron. This search process is recollection. "* Ainsi, lorsqu'on prend le bus avec son boucher (sans savoir que c'est le boucher), il y a un sentiment qui irradie la conscience de connaître la personne, sans avoir un accès conscient à l'épisode de rencontre précédente. Il faut alors pouvoir faire un effort cognitif permettant de retrouver dans sa mémoire des éléments pour reconnaître la personne(G. Young, 2010). Certains auteurs proposent que la familiarité serait la mesure globale de la force de la mémoire du stimulus ou de la récence du stimulus(Yonelinas et al., 2010) dans un modèle qui est, en apparence, cohérent avec ce que l'on vient de proposer puisque la reconnaissance est basée, dans ce modèle, sur le rappel des souvenirs et la familiarité. Cependant, il nous apparaît qu'il manque une donnée dans cette définition de la familiarité puisque, ici, la familiarité est la marque du fait d'avoir déjà vu le stimulus ce qui voudrait dire que chaque item déjà rencontré viendrait susciter l'émergence d'une familiarité. D'ailleurs, de nombreux auteurs utilisent des paradigmes de Remember/know où les participants ont à apprendre, dans un premier temps, une liste d'items (mots, visages, etc.), puis dans un second temps, les mêmes items que ceux appris sont présentés à nouveau, mélangés avec des objets nouveaux. Les participants ont pour tâche de classer les objets selon qu'ils se souviennent avoir vu cet item lors de la phase d'apprentissage (réponse « remember » : se souvenir) ou qu'ils ont simplement le sentiment d'avoir vu cet item auparavant (réponse « know » : savoir). Ce type de paradigme repose sur le principe que le souvenir est basé sur le rappel d'informations contextuelles alors que la familiarité évalue la similitude entre items perçus et items déjà vus et ces 2 mécanismes contribueraient à la reconnaissance de quelqu'un(Eichenbaum, Yonelinas, & Ranganath, 2007; Guillaume et al., 2007). La familiarité est définie ainsi comme l'évaluation quantitative de la mémoire(Yonelinas et al., 2010). Ce paradigme théorique ne permet donc pas d'appréhender les troubles de la familiarité au sens où nous l'entendons dans la mesure où cela ne fait pas la différence entre le familier spécifiquement proche, avec un investissement affectif, du familier

appris sans investissement affectif. Cela a d'ailleurs été testé dans une méta-analyse(Horn et al., In prep.) en imagerie fonctionnelle sur la familiarité. Cette méta analyse propose de distinguer 2 types de stimulus familier de manière à tester cette hypothèse de différents types de familiarité : la familiarité « affective » (qui est celle qui nous intéresse dans ce travail) et la familiarité « apprise » au sens de Yonelinas. Ainsi, les résultats vont dans le sens de 2 processus distincts sous tendus par des réseaux distincts avec des structures limbiques impliquées dans la familiarité affective, et des structures cognitives impliquées dans la familiarité acquise.

Les différents modèles de reconnaissance des visages

Pour des raisons d'intrication de deux modèles, la présentation des modèles ne respecte pas complètement la chronologie de ceux-ci puisque le premier modèle proposé date de 1986 et le second de 1984. En effet, le troisième modèle que nous présenterons découle du second et des études faites pour valider ces modèles, il nous est donc apparu plus clair de présenter les modèles de cette façon. Cette liste n'est pas exhaustive mais présente les principaux modèles de reconnaissance des visages choisis pour leur pertinence et leur importance dans la littérature de la familiarité.

Modèle de Bruce & Young (1986)

Le modèle de Bruce et Young(Bruce & Young, 1986), dérivé des modèles de reconnaissance des mots et des objets, repose sur des modules de reconnaissance puis d'identification des visages (cf. figure 3). Il s'agit d'un système fonctionnel qui n'a pas la prétention de se baser sur les structures anatomiques. Dans ce modèle, les auteurs décrivent différents « codes » qui résultent de l'extraction des différents types d'informations fournis par un visage. Ils sont au nombre de sept : pictural (description d'une image), structural (aspects changeants du visage), semantique dérivé de la vision (inférence sur l'âge, le sexe, l'honnêteté ou l'intelligence de la personne), sémantique spécifique de l'identité (le travail, les amis, où la personne habite,etc.), nom (permet de générer le nom de la personne), expression (traitement de l'expression faciale), langage du visage (représentation dérivée des mouvements des lèvres et de la langue qui partage au moins quelques propriétés avec les représentations du discours entendu).

Ces codes sont produits suite au traitement des visages par les composants fonctionnels du modèle présenté en figure 3.

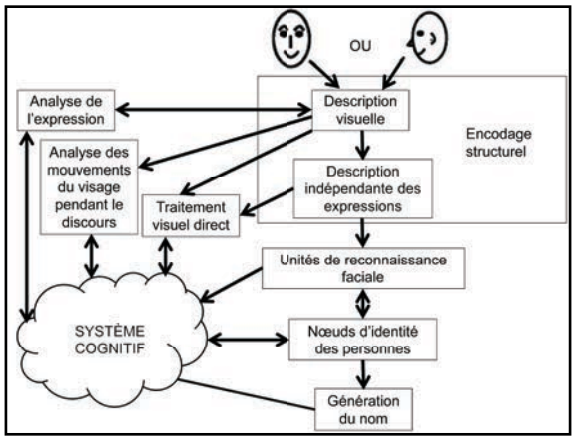


Figure 2. Le système de reconnaissance des visages, selon (Bruce & Young, 1986).

Lorsqu'on regarde un visage, un encodage structurel est d'abord effectué, c'est à dire le traitement des traits physiques du visage. Cette information est transmise aux unités de reconnaissance faciale (FRU) qui contiennent le stock des codes structuraux décrivant les visages familiers. Le niveau d'activation des FRU dépend du niveau de ressemblance entre les descriptions stockées et l'input généré par l'encodage structurel. Les nœuds d'identité des personnes (PIN) sont une portion de la mémoire associative et ils contiennent les codes sémantiques spécifiques de l'identité. L'accès aux noms des personnes ne se fait qu'à travers les PIN. Enfin le système cognitif interagit avec chaque composant du système et en module l'activité.

Cependant ce modèle ne permet pas d'expliquer toutes les données et notamment les travaux sur la prosopagnosie qui indiquent la persistance d'une réaction émotionnelle inconsciente à la vue d'un visage familier pourtant non reconnu consciemment(Bauer, 1984; Tranel & Damasio, 1985). Pour rendre compte de ces données, un modèle de reconnaissance des visages devrait alors faire intervenir 2 systèmes distincts liés l'un à la réponse émotionnelle à un visage et l'autre à sa reconnaissance à proprement parler. D'autres modèles ont donc suggéré l'existence de 2 voies parallèles, permettant de reconnaître en partie un visage par une des voies, lorsque l'autre est endommagée.

Modèle de Bauer (1984)

Bauer(Bauer, 1984) est le premier à avoir proposé un modèle impliquant 2 systèmes parallèles (cf. figure 4). Celui-ci est dérivé du modèle de la vision à 2 voies (Mishkin & Ungerleider, 1982). Le traitement des stimuli visuels se propage du cortex visuel primaire vers le lobe inféro-temporal pour la voie ventrale (voie du « what » qui permet la catégorisation des stimuli) et vers le lobe pariétal pour la voie dorsale (voie du « where » qui serait, en fait, une voie permettant l'action dirigée par la vision, le traitement dans cette voie serait en grande partie inconscient).

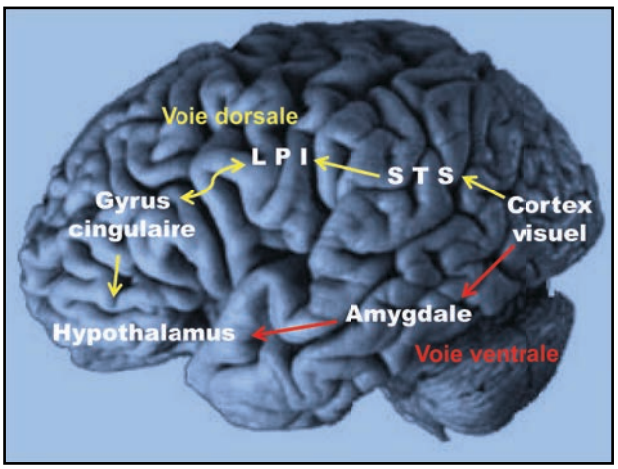


Figure 3. Les Voies visuelles. D'après (Ellis & Lewis, 2001). LPI= Lobule pariétal Inférieur, STS= sillon temporal supérieur.

Ce sont les travaux sur la prosopagnosie(Bauer, 1984) qui ont amené Bauer à proposer un modèle du traitement des visages ancré sur ce modèle neuroanatomique (cf. figure 5). La prosopagnosie est une affection neurologique dans laquelle le sujet présente une lésion dans la jonction temporo-pariétale droite (ou bilatérale), le plus souvent suite à un accident cérébro-vasculaire (mais également dans l'épilepsie, la démence, des tumeurs ou des traumatismes crâniens, ou encore congénitale). Dans cette maladie, le patient n'est plus capable de reconnaître ses proches. Cependant, Bauer a mis en évidence la persistance d'une reconnaissance inconsciente chez ces patients, grâce à un paradigme utilisant l'enregistrement de la RED. Le patient testé dans cette étude avait une prosopagnosie, suite à un traumatisme crânien après un accident de la route ayant endommagé la jonction occipito-temporale bilatérale. Il ne reconnaissait consciemment plus ni les personnes célèbres, ni les familiers. Bauer a utilisé une variante du Guilty Knowledge Test(Lykken, 1959, 1960), en montrant au patient des photographies de gens célèbres et de familiers spécifiques. La présentation de chaque photographie était

associée à la lecture, par un examinateur, de 5 noms appartenant à la même catégorie sémantique (noms de personnes célèbres si visage célèbre ou encore noms d'autres membres de la famille si visage de la famille du patient). Le sujet devait indiquer pour chaque mot si celui-ci pouvait s'appliquer au visage sur la photo.

Les résultats de cette étude(Bauer, 1984) ont montré que les performances du sujet atteint de prosopagnosie étaient au-dessus du niveau de la chance (62.5%) pour les 2 types de stimuli (célèbres et familiers spécifiques), qui par ailleurs n'étaient pas reconnus consciemment. En outre, les 2 types de visages provoquaient une RED chez ce patient, suggérant une persistance de la reconnaissance affective, inconsciente. En reprenant les travaux post mortem de patients ayant eu une prosopagnosie, Bauer évoque une atteinte de la voie ventrale qui permettrait le lien entre le système visuel avec la mémoire alors que la voie dorsale serait intacte et ce serait son activité qui explique les résultats de l'étude.

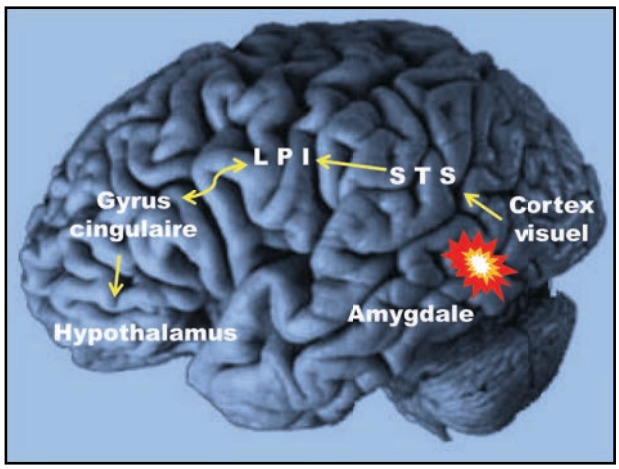


Figure 4. Illustration de l'atteinte de la voie ventrale dans la prosopagnosie, d'après (Ellis & Lewis, 2001). LPI= Lobule pariétal Inférieur, STS= sillon temporal supérieur.

A la suite de ces travaux, Ellis et Lewis(Ellis & Lewis, 2001), se basant sur le modèle de Bauer(Bauer, 1984) ont suggéré que le syndrome de Capgras soit le miroir de la prosopagnosie. Ainsi en regard de l'atteinte de la voie ventrale dans la prosopagnosie, le syndrome de Capgras découlerait d'une atteinte fonctionnelle de la voie dorsale. Cette hypothèse est basée sur une étude en RED(Ellis, Young, Quayle, & De Pauw, 1997) réalisée sur 5 patients psychiatriques avec un syndrome de Capgras comparés à des

patients psychiatriques sans syndrome de Capgras et à des sujets contrôles. Dans cette étude, les auteurs présentaient passivement aux sujets des photos de visages de personnes célèbres (qu'ils nomment *familiers* dans cette étude) et d'inconnus, pendant l'enregistrement de la RED. Les résultats ont montré que les amplitudes des RED des sujets contrôles (psychiatriques ou non) étaient plus importantes pour les visages célèbres que pour les visages inconnus, alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les 2 conditions chez les sujets avec un syndrome de Capgras. C'est cette anomalie de la réponse émotionnelle dans le Capgras qui a amené Ellis et Lewis a proposer le syndrome de Capgras comme un miroir de la prosopagnosie.

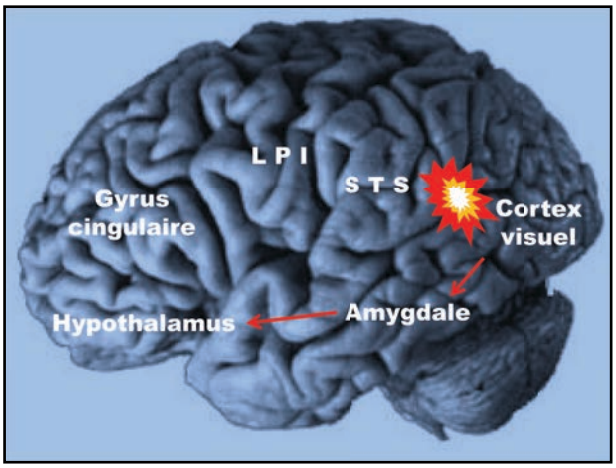


Figure 5. Illustration du siège probable de l'atteinte du syndrome de Capgras sur la voie visuelle dorsale, d'après (Ellis & Lewis, 2001). LPI= Lobule pariétal Inférieur, STS= sillon temporal supérieur.

Cependant, le modèle de Bauer(Bauer, 1984) ne rend pas compte de différents aspects cliniques décrits dans le syndrome de Capgras. En effet, le syndrome de Capgras, de même que la prosopagnosie, touche les proches du patient. La localisation supposée des anomalies ne permet pas de rendre compte de l'atteinte spécifique de ces visages. Un nouveau modèle neurocognitif (cf. figure 7) a donc été proposé, construit sur une variation du modèle de Bruce et Young(Bruce & Young, 1986).

Le modèle d'Ellis & Lewis (2001)

Le modèle cognitif proposé par Bruce et Young (Bruce & Young, 1986) ne permet pas de rendre compte des anomalies de la RED observées dans le syndrome de Capgras et ainsi

de la perte d'informations affectives. Ellis et Lewis(Ellis & Lewis, 2001) ont donc implémenté le modèle de Bruce et Young en y incluant un module prenant en compte les informations affectives. Dans ce nouveau modèle, les FRU envoient en parallèle des informations aux PIN et à un module de génération de réponse affective aux stimuli familiers. La prosopagnosie consisterait en une atteinte de la communication entre les FRU et les PIN alors que le syndrome de Capgras, en miroir, impliquerait un défaut de communication entre les FRU et la réponse affective aux stimuli familiers.

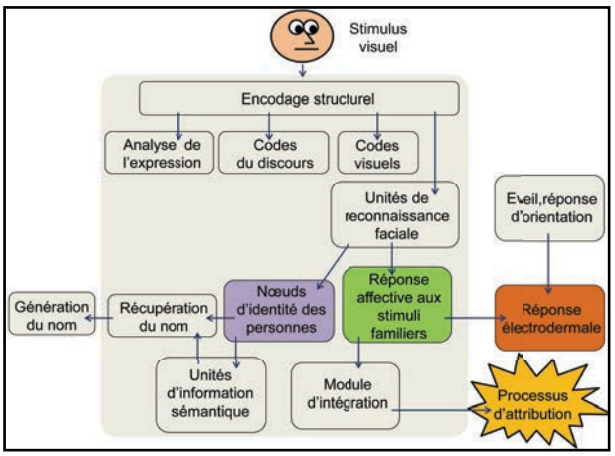


Figure 6. Modèle de reconnaissance des visages, selon (Ellis & Lewis, 2001).

Le modèle de Haxby (2000)

En 2000, Haxby(Haxby, Hoffman, & Gobbini, 2000) a proposé un nouveau modèle reposant une synthèse des travaux réalisés sur la reconnaissance des visages et qui présente l'avantage d'être un modèle à la fois anatomique et fonctionnel.

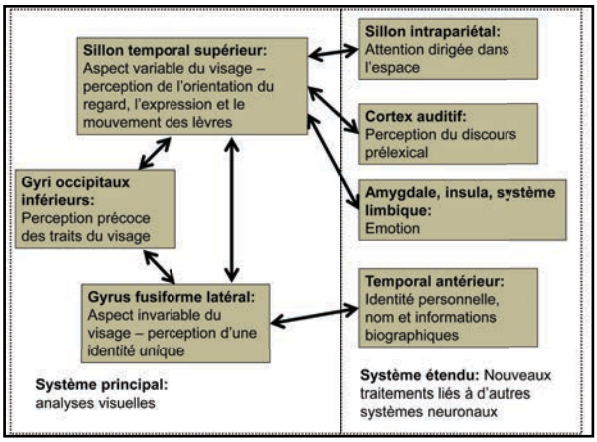


Figure 7. Le modèle de reconnaissance des visages, d'après(Haxby et al., 2000).

Ce modèle repose sur deux systèmes (cf. figure 8) : le système principal qui est nécessaire à l'analyse visuelle des stimuli et le système étendu qui coopère avec le premier pour un traitement plus complexe du visage. Le système principal comprend 3 régions: le gyrus occipital inférieur permet la perception précoce des traits du visage, le gyrus latéral fusiforme (ou aire visuelle des visages) décode les aspects invariants du visage et le sillon temporal supérieur traite les aspects variables des visages (expressions faciales, mouvements des lèvres ou les mouvements oculaires). Le système étendu comprend le sillon intrapariétal impliqué dans l'orientation de l'attention spatiale. Par exemple, pour éviter un danger, il peut être nécessaire d'orienter son attention dans la direction du regard du visage nous faisant face. Ce système étendu comprend également le cortex auditif, impliqué dans la perception du langage, l'amygdale, l'insula et le système limbique qui sont impliqués dans le traitement des émotions. Enfin le lobe temporal antérieur permet de se souvenir de l'identité de la personne, de son nom et des informations biographiques la concernant.

Cependant, ce modèle ne permet pas de rendre compte de la particularité clinique du syndrome de Capgras et donc de préciser ce qu'est exactement la familiarité, comme le soulignaient les auteurs eux-mêmes à la fin de leur article : « comment les représentations du visage d'un individu deviennent de plus en plus intégrées selon différents angles de vue et en intégrant les mouvements faciaux ? Comment les représentations des visages deviennent-elles plus distinctes à mesure qu'elles deviennent plus familières ? Est-ce que les représentations des visages familiers, comparées aux nouveaux visages, sont distribuées dans des régions différentes. Ce qui pourrait expliquer une dissociation entre les représentations de l'information biographique et autobiographique et les représentations de ces visages ? »(Haxby et al., 2000).

Ainsi, malgré des modèles de plus en plus proches des systèmes neuronaux fonctionnels, le mystère du syndrome de Capgras demeure : pourquoi est-ce les familiers proches des patients que touche le syndrome et non tous les familiers, incluant les personnes célèbres ou les commerçants de la rue, par exemple ? En outre, les troubles de la

familiarité peuvent toucher le patient lui-même avec un vécu d'étrangeté face à son propre visage observé sur une photographie ou dans un miroir(Luauté & Bidault, 1994; Luauté, 2009). Qu'en est-il quand il s'agit de sa propre familiarité?

Soi et familiarité

Une atteinte émotionnelle des familiers spécifiques

Selon les modèles présentés ci-dessus la familiarité serait donc une trace affective qui, liée au souvenir de la personne en mémoire, en permettrait la reconnaissance. Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie seraient alors une anomalie de cette trace affective.

Peu d'études ont permis de rendre compte des troubles de la familiarité dans la schizophrénie. Les premières études sont principalement des études de séries de cas(Christodoulou, 1977; Ellis et al., 1997; Papageorgiou et al., 2004) ou d'un seul cas clinique(Hirstein & Ramachandran, 1997; Papageorgiou, Lykouras, Ventouras, Uzunoglu, & Christodoulou, 2002). La majorité des études portent sur des patients schizophrènes avec un syndrome de Capgras, ou sur des sujets « mixtes », présentant à la fois les symptômes de Capgras et de Frégoli. Cependant, aucune étude n'a étudié les troubles de la familiarité dans une population générale de patients schizophrènes.

Il apparaît, dans ces études antérieures, que les patients présentant un syndrome de Capgras ont une anomalie de ressenti émotionnel devant des visages familiers. Cependant, ces études comportent des imprécisions, même si elles ont le mérite d'avoir été les premières à s'intéresser à ce sujet et ont permis d'avancer dans la compréhension du traitement de la familiarité chez les sujets sains et dans la pathologie. Nous allons ici discuter des conclusions et de la méthodologie de ces études.

Papageorgiou a réalisé deux études en électrophysiologie pour étudier les troubles de la familiarité dans la schizophrénie(Papageorgiou et al., 2004; Papageorgiou et al., 2002). L'une reposait sur un cas clinique d'une patiente schizophrène de 36 ans présentant un syndrome de Capgras, l'autre est une série de neuf patients schizophrènes dont quatre avaient un syndrome de Capgras, deux un syndrome de Frégoli, deux présentaient des symptômes des deux syndromes (Capgras et Frégoli) et enfin un patient avait un syndrome de Frégoli associé à un syndrome d'intermétamorphose. Dans la série de cas(Papageorgiou et al., 2004), les patients schizophrènes étaient comparés à onze sujets

contrôles. Dans ces deux études, les auteurs ont enregistré les potentiels évoqués des patients dans un paradigme « oddball » consistant à présenter des stimuli auditifs déviants occasionnels pendant la présentation d'une série de stimuli auditifs répétés de la même catégorie. Un tel paradigme permet de mettre en évidence la P300, une onde positive qui apparaît 300 ms après une stimulation inattendue, lorsque celle-ci est présentée parmi des stimulations répétitives. La mémoire des patients était évaluée avec la Wechsler digit span test (échelle de mémoire de travail extraite de la Wechsler Adult Intelligence Scale - WAIS(Wechsler, 1939), permettant de mesurer le quotient intellectuel). Dans ces 2 études, il a été mis en évidence une diminution de l'amplitude de l'onde P300 ainsi qu'un allongement de sa latence chez les patients schizophrènes comparés aux sujets sains. Les auteurs ont conclu à une connexion défaillante entre le cortex frontal, les aires associatives multimodales et les structures paralimbiques qui donnerait lieu à une dissonance cognitivo-perceptivo-affective qui, sous certaines conditions, pourrait mener à l'émergence d'une activité délirante. Remis dans le contexte des troubles de la familiarité aux visages, cette dissonance s'accorderait avec le fait qu'un patient avec un trouble de la familiarité peut reconnaître correctement une personne sur laquelle il délire, sans accéder aux informations affectives correspondantes(Ellis et al., 1997; Ellis & Young, 1990; W Hirstein & Ramachandran, 1997). On ne peut que rapprocher cette hypothèse de la dissonance cognitivo-perceptivo-affective proposée par Andreasen(Andreasen, Paradiso, & O'Leary, 1998). En effet, cette dernière a fait l'hypothèse, dans la schizophrénie, d'une dysconnexion du circuit cortico-sous-cortico-cérébelleux dont la résultante est ce qu'elle a appelé la dysmétrie cognitive. Cependant, on voit ici les limites de ces études, qui testent en réalité la mémoire de travail des patients schizophrènes dont l'anomalie dans la schizophrénie est désormais bien documentée (pour revue (Bramon, Rabe-Hesketh, Sham, Murray, & Frangou, 2004)). De plus, la mémoire de travail est un processus qui n'est pas spécifique aux troubles de la familiarité.

Une autre étude de cas, assez complète, s'est intéressée à différentes hypothèses concernant le syndrome de Capgras organique(Hirstein & Ramachandran, 1997). Il s'agissait d'un patient de 30 ans après un accident de la voie publique, ayant entrainé une fracture de l'os pariétal droit compliquée d'un coma de trois semaines. Les auteurs ont tout d'abord testé l'hypothèse du syndrome de Capgras comme miroir de la prosopagnosie(Ellis & Young, 1990). Ils ont pour cela enregistré la RED du patient et de

6 sujets sains exposés à des photographies de visages familiers (mélange entre photographies de proches sur lesquels se cristallise le délire et de personnes célèbres) et à des photographies de visages inconnus. Les résultats ont montré que le patient ne présentait pas de différence d'amplitude de la RED entre la condition familier et inconnu, alors que chez les sujets sains, cette amplitude était plus importante pour la condition familier que pour la condition inconnu, suggérant un ressenti émotionnel affaibli chez les patients ayant un syndrome de Capgras. Les auteurs ont ensuite testé l'hypothèse d'une anomalie de jugement de la direction du regard, en utilisant des photos d'inconnus comprenant différents angles de direction du regard. En effet, il a été montré d'une part que l'amygdale, impliquée dans le réseau de reconnaissance des visages, joue un rôle dans la détection de l'orientation du regard(A. W. Young et al., 1995) et d'autre part que l'on juge plus facilement, de manière erronée, qu'un familier nous regarde(Anstis, Mayhew, & Morley, 1969). Les sujets (le patient atteint d'un syndrome de Capgras et 7 sujets contrôles) devaient indiquer si la personne (sur la photo répétée) les regardait ou non selon 3 différentes procédures: pour les 30 premières photos il s'agissait du même modèle selon différents angles de vue, les 30 suivantes il s'agissait de différents modèles selon le même angle de vue et étaient représentées 2 semaines plus tard. Lors de la première session de 30 photos, le patient répondait quasiment systématiquement qu'il était regardé. Dans les 2 séries suivantes, l'angle de direction du regard augmentait et les résultats du patient s'améliorait pour des angles très importants ce qui suggère une difficulté à juger de la direction du regard. Les sujets contrôles étaient beaucoup plus précis pour discriminer la direction du regard et de plus en plus précis à mesure que l'angle de direction du regard augmentait, suggérant une anomalie spécifique de jugement de la direction du regard dans le syndrome de Capgras. Les auteurs ont ensuite testé l'hypothèse d'une anomalie de d'identification. Les stimuli présentés étaient des paires de photographies de visages inconnus, pris selon différents angles de vue. Aucune différence n'a été mise en évidence entre le patient et les 4 sujets contrôles, montrant ainsi que le syndrome de Capgras n'est pas une anomalie d'identification. Enfin, la dernière hypothèse testée était celle d'une anomalie de perception des émotions d'autrui. Cette hypothèse pourrait expliquer pourquoi l'amplitude de la RED n'augmente pas lors de la perception de visages familiers. Les stimuli étaient deux photographies de visages, avec soit le même visage, soit 2 visages différents, qui pouvaient exprimer soit la même émotion, soit des

émotions différentes. Le patient devait indiquer pour chaque visage quelle était l'émotion exprimée par les visages et si c'était la même émotion sur les 2 visages. Le patient qui présentait un syndrome de Capgras n'a eu aucune difficulté à reconnaître les émotions, qu'elles soient les mêmes sur les 2 visages ou non et que les 2 visages soient les mêmes ou non, suggérant une reconnaissance des émotions préservée dans le syndrome de Capgras. Ainsi, tous ces résultats plaident pour une anomalie des processus émotionnels lors de la perception d'un visage familier, associée à une anomalie de discrimination de la direction du regard, alors que l'identification et la reconnaissance émotionnelle des visages seraient intactes. Cependant, on ne peut que déplorer le fait que cette étude ait été réalisée uniquement sur un patient avec un syndrome de Capgras organique, suite à un traumatisme crânien, laissant supposer la présence de troubles cognitifs secondaires à celui-ci, qui rendent difficilement généralisables les résultats obtenus. Par ailleurs, le fait qu'un seul patient ait été testé rend également impossible la généralisation des résultats, sans des études systématisées ultérieures.

Une autre étude, assez complète également, a étudié les troubles de la familiarité chez cinq patients psychiatriques avec syndrome de Capgras (patients schizophrènes ou avec trouble schizoaffectif), comparés à cinq patients psychiatriques sans syndrome de Capgras prenant les mêmes traitements (dépression, schizophrénie, trouble délirant organique) et à cinq sujets contrôles(Ellis et al., 1997). Dans cette étude, comme dans la précédente(Hirstein & Ramachandran, 1997), les auteurs ont testé différents processus: l'identification de visages, la réponse émotionnelle en réponse à des visages (RED). Pour évaluer les processus d'identification des visages, les auteurs ont utilisé des tests cognitifs bien connus (identification des visages familiers, le Benton test de reconnaissance des visages(Benton, 1994), le Warrington recognition Memory test(Warrington, 1996) et le National Adult Reading Test-Revised(Nelson, n.d.)). Ces différents tests ont permis de mettre en évidence qu'au moins quatre sujets sur cinq présentant un syndrome de Capgras échouaient à au moins un des tests. Cependant aucune statistique n'est montrée et les résultats de ces tests sont présentés par sujet et comparés à la moyenne obtenue pour les contrôles. On ne sait d'ailleurs pas ici si les contrôles sont l'ensemble des sujets sans syndrome de Capgras ou uniquement les sujets non patients psychiatriques. Il apparaît alors difficile de tirer des conclusions claires à partir des résultats à ces tests d'identification de visages. Enfin, dans la dernière partie

de cette étude, Ellis et collaborateurs ont enregistré la RED en réponse à des photographies de visages de personnes familières (célèbres) et d'inconnus dans une tâche de vision passive (Ellis et al., 1997). Tous les sujets de l'étude ont complété cette tâche. Il apparaît que les sujets sains et les patients contrôles psychiatriques sans syndrome de Capgras avaient une RED plus forte pour la condition familier que pour la condition inconnu, alors que les patients avec un syndrome de Capgras avaient une RED identique quelle que soit la condition. Ces résultats suggèrent que les patients avec un syndrome de Capgras réagissent émotionnellement à leurs proches comme à des inconnus.

Plusieurs points sont à soulever dans ces études. D'abord deux études ont enregistré la RED de patients ayant un syndrome de Capgras pendant la vision passive de visages(Ellis et al., 1997;Hirstein & Ramachandran, 1997). On sait que ce type de tâche ne permet pas de juger de l'attention dirigée vers la tâche, ce qui est dommageable pour l'interprétation des résultats, notamment dans la mesure où des troubles attentionnels peuvent être suspectés dans le cas d'un traumatisme crânien avec syndrome de Capgras secondaire(Hirstein & Ramachandran, 1997) comme dans la schizophrénie(Ellis et al., 1997). De plus, la clinique même du syndrome de Capgras vient interroger la validité des études présentant des photographies de visages célèbres comme des personnes dites « familières ». En effet, les patients ont un délire qui touche uniquement les proches, investis affectivement, ce qui n'est pas le cas des personnes célèbres.

A notre connaissance, aucune étude ne s'est intéressée, dans la schizophrénie aux visages familiers spécifiques, hormis l'étude de cas précédente présentée par Hirstein et Ramachandran(Hirstein & Ramachandran, 1997), mais dans laquelle ils ont utilisé de manière équivalente un mélange de photos de visages familiers spécifiques associés à des visages de personnalités célèbres. Le familier spécifique pourrait être défini comme un membre de la famille ou un ami ou encore, dans le cas de patients institutionnalisés, un membre du personnel soignant, que le sujet rencontre plusieurs fois par semaine depuis plusieurs mois(Carbon, 2008; Gobbini, Leibenluft, Santiago, & Haxby, 2004). Ainsi, le degré de familiarité avec ce type de visages est qualitativement et quantitativement important et équivalent. En effet, les personnes sont régulièrement et intensément exposées à ces visages familiers spécifiques dans la vie de tous les jours, selon différentes conditions de vue (différents angles de vue, notamment). Etre familier suppose un contact personnel et direct. En effet, les personnes familières spécifiques

font référence à un attachement social et émotionnel(Gobbini et al., 2004; Uddin, Kaplan, Molnar-Szakacs, Zaidel, & Iacoboni, 2005). Ainsi, cela va de pair avec des liens affectifs forts. Les visages célèbres partagent avec les familiers spécifiques une familiarité visuelle. Cependant, ils diffèrent en terme de force d'attachement social et de connaissance de la personnalité et des informations biographiques de la personnes(Gobbini et al., 2004). De plus, utiliser des familiers spécifiques dans les études permet d'homogénéiser, entre les participants, le degré de familiarité avec les visages. En effet, différents personnages célèbres ne sont pas investis de la même manière par un sujet donné. Il peut les avoir vus plus ou moins souvent, s'y être plus ou moins attaché ou identifié… Par exemple, un sujet pourrait juger comme très familiers des visages d'acteurs mais pas les visages de politiciens(Gobbini et al., 2004). A l'inverse, une personne célèbre donnée n'est pas investie affectivement de la même manière par tous les sujets. Ainsi, les résultats obtenus résulteraient ainsi du « moyennage » entre les RED à de personnes bénéficiant d'un fort investissement affectif de la part de certains sujets et de l'absence d'investissement pour d'autres. De plus, les photographies de visages célèbres sont le plus souvent reprises de magazines ou du web et sont devenues des images typiques, iconiques de ces personnes célèbres. Ainsi, il est possible de reconnaître ces personnes sur la pose particulière qu'elles prennent sur une photographie donnée (par exemple les photos bien connues de Che Guevara ou encore de Marilyn Monroe). Il a d'ailleurs été suggéré que la reconnaissance de ces photographies de personnes célèbres ne reposait pas sur les mêmes processus de reconnaissance des visages que la reconnaissance de visages spécifiquement familiers(Carbon, 2008; Knappmeyer, Thornton, & Bülthoff, 2003; Tong & Nakayama, 1999). La reconnaissance d'une personne familière impliquerait davantage la mémoire autobiographique et le déclenchement de réponses émotionnelles tandis que celle de visages célèbres recruterait davantage la mémoire sémantique(Gillihan & Farah, 2005). Ces différences dans les processus recrutés ont été mises en évidence dans différentes études, tant sur le plan comportemental que neuronal (Gobbini et al., 2004; Leibenluft, Gobbini, Harrison, & Haxby, 2004; Sugiura et al., 2009; Zhu, Zhang, Fan, & Han, 2007). Par exemple, une étude en imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf)(Gobbini et al., 2004) chez des sujets sains a étudié l'activité cérébrale pour différents niveaux de familiarité (familier spécifique, célèbre et inconnu). Les résultats ont mis en évidence la présence d'un gradient de familiarité dans certaines régions

cérébrales. En effet, au niveau du cortex paracingulaire antérieur, l'amplitude du signal BOLD était plus importante lors de la présentation de photos de personnes spécifiquement familières que lors de la présentation de photos de visages célèbres. En outre, aucune activation dans cette région n'était retrouvée lors de la présentation de photos de visages inconnus.

Certains auteurs proposent une interprétation intéressante des troubles de la familiarité(Cutting, 1991; Margariti & Kontaxakis, 2006) en terme de perte du sens de l'unicité. Ainsi cela explique l'atteinte possible des proches, de soi, des lieux et des objets. Le processus d'identification d'une manière générale serait sous tendu par la capacité à reconnaître le caractère unique de soi, des gens alentour ainsi que des objets ou des lieux. Ce qui représente une matrice permettant le guidage de la reconnaissance et de l'identification et serait une propriété essentielle d'un esprit flexible.

Ce sens de l'unicité permet de comprendre la perturbation du soi décrite dans les troubles de la familiarité. Nous allons ci-dessous examiner les liens entre soi et familiarité.

Le soi

L'habilité à distinguer soi et autrui est une fonction essentielle chez l'être humain. Celle-ci se développe au cours de l'enfance. D'ailleurs, on sait d'abord se différencier d'autrui avant de se reconnaître soi même. En effet, dès 4 mois le nourrisson peut distinguer soi et autrui alors qu'il faut attendre 2 ans pour que l'enfant puisse se reconnaître dans le miroir(Amsterdam, 1972). Il s'agit du stade du développement où les pronoms « je » et « moi » commencent à être utilisés par l'enfant(Brigaudiot, Morgenstern, & Nicolas, 1994). Les seules autres espèces à pouvoir développer ce sens du soi sont les chimpanzés(Gallup, 1970). Les premiers travaux ont permis de mettre en évidence que l'exposition à son propre reflet, chez les chimpanzés, permettait d'acquérir la capacité à se reconnaître, sous tendant un accès à la construction du soi dépendant du développement intellectuel. Se reconnaître soi même dépend intrinsèquement, mais pas seulement, de sa capacité à se différencier d'autrui. Ainsi, une théorie intéressante propose que le développement de l'enfant a lieu par un processus de « comme moi »(Meltzoff, 2007a, 2007b). La construction des représentations de soi se fait via des expériences primordiales « semblables à moi ». En effet, le fondement de cette théorie

est que les enfants se construisent sur l'appréhension que les autres sont « comme moi » en observant les autres et débutent les relations interpersonnelles avec la perception basique « ici il y a quelque chose comme moi ». Les enfants contrôlent leurs propres actions corporelles via la proprioception et peuvent détecter les équivalents crossmodaux entre leurs propres actions ressenties ou vues comme celles des autres. Ces fonctions sont permises, en partie, grâce aux neurones miroirs qui sont un ensemble de neurones qui s'activent lorsqu'on fait une action, de la même manière que lorsqu'on regarde quelqu'un faire cette action ou quand on simule en pensée faire cette action(Rizzolatti, Fadiga, Gallese, & Fogassi, 1996). En effet, ils permettent de simuler l'action et de se mettre à la place de l'autre, générant les prémices de l'empathie. Par ailleurs, l'enfant se construit dans l'imitation, la simulation des actions d'autrui qui permettent, parallèlement à la maturation de ces neurones miroirs, de comprendre l'action, puis l'esprit d'autrui dans ce processus de « comme moi » et donc, progressivement, de se créer une théorie de l'esprit. On voit bien que cette distinction entre soi et autrui fait surtout intervenir en premier lieu les proches (parents, etc.) dans les premiers moments de vie d'un être humain.

Le concept de Soi

Le soi (self en anglais) est la dénomination que nous prendrons dans ce travail. En effet, la traduction n'est pas unanime et certains auteurs français conservent la notion de « self » pour parler du même concept. Nous avons choisi de parler du « soi ».

Ainsi, le soi peut être divisé en plusieurs dimensions : le soi minimal et le soi narratif(Gallagher, 2000, 2013). Le soi minimal représente une expérience de conscience de soi-même, instantanée alors que le soi narratif permet de lier ces expériences instantanées pour en faire une représentation cohérente, stable et durable dans le temps. Par ailleurs, on peut également proposer une autre vision du soi qui se diviserait en 2 dimensions : le soi physique et le soi psychologique(Gillihan & Farah, 2005). Le soi physique représente la connaissance de son corps dans son ensemble ainsi que des parties de son corps (telles que les jambes ou encore les bras). Le concept de soi psychologique reflète les connaissances enchâssées dans la mémoire épisodique (les expériences passées), dans la mémoire sémantique (les traits de quelqu'un) ainsi que les expériences en première personne. Ainsi le soi serait un agent résultant de l'intégration

de ces 2 dimensions. Cependant, on peut également voir une définition plus large du soi, incluant, outre les dimensions du soi psychologique et du soi physique, les relations de la personne avec des stimuli spécifiques de l'environnement(Qin & Northoff, 2011). Ainsi, les représentations qu'on se fait de soi-même sont en lien avec les interactions avec autrui. Dès le plus jeune âge, nous l'avons dit, l'enfant se construit dans la différenciation entre soi et autrui mais aussi dans l'empathie, l'intérêt pour autrui qui est celui qui m'a porté, soigné, aimé. Ce portage, ces soins apportés à l'enfant lui permettent d'apprendre la distinction entre l'intérieur et l'extérieur, lui et les autres. Ainsi, toute construction de représentation des autres se fait en point de vue de première personne, ainsi qu'en perspective de troisième personne.

Soi et familiarité : une construction commune ?

Les représentations sont les constructions cérébrales des stimuli avec lesquels on interagit, sur lesquelles le cerveau peut appliquer un traitement cognitif. Les représentations que l'on se fait des personnes que l'on rencontre peuvent se faire de manière allocentrique et égocentrique(Hirstein, 2010). Les représentations allocentrées sont des représentations de l'aspect physique, corporel externe d'une personne indépendamment du point de vue. Les représentations égocentrées sont elles en lien avec notre point de vue, puisqu'elles codent la position des choses et de l'espace en rapport avec notre « égo » central. Quand je me représente une personne depuis ma perspective, je la représente de manière allocentrique. Quand je me représente une personne de sa propre perspective, j'utilise les fonctions de simulation qui permettent de me la représenter de manière égocentrique. Ainsi, nous nous représentons les personnes en position égocentrée en simulant leurs expériences courantes de leur propre point de vue. Le cerveau peut accéder à la simulation pour autrui grâce à un système de représentations égocentrées qui fonctionne pour représenter un esprit situé dans un corps, lui-même dans un environnement, selon cette théorie des représentations(Hirstein, 2010). Ainsi, le système des représentations égocentrées est responsable, au moins en partie, de notre conscience d'être un esprit dans un corps bougeant dans un environnement. En outre, il a 2 modes de fonctionnement qu'on peut appeler le mode « soi » et le mode « autrui ». Dans les 2 modes, le système peut être égocentrique avec différents individus occupant la position « ego » du système. Ainsi dans le mode « soi », « je » est l'égo central du système alors que dans le mode « autrui »,

au travers de simulations, on met autrui au centre de l'égo du système, selon une perspective en 3ème personne. Le système égocentrique simule ou représente le système égocentrique d'une personne d'intérêt. Le système allocentrique représente les gens selon leur aspect externe incluant les détails des représentations faciales, aussi bien que de leur corps entier ou les caractéristiques de leur façon de s'habiller ou leur mouvement. De la même manière que pour créer des représentations de soi, les représentations des autres se créent dans l'interaction de soi avec l'environnement. D'ailleurs, il n'est pas étonnant que des études retrouvent un chevauchement important des réseaux du soi et de la familiarité spécifique(Qin & Northoff, 2011), puisque la familiarité se construit au contact du soi et inversement. En effet, dans cette méta-analyse, les auteurs ont repris les études sur le soi et celles sur la familiarité (au sens où nous l'avons défini dans ce travail). Ils ont cherché à trouver les réseaux spécifiques du soi, de la familiarité et voir leur lien. Ainsi, on retrouve un chevauchement important des réseaux neuronaux du soi et de la familiarité qui diffèrent pour le soi sur le cortex cingulaire antérieur périgénual et pour la familiarité sur le cortex cingulaire postérieur. Ainsi, dans la vision des visages, il y aurait des processus communs au soi et à la familiarité avec 2 régions spécifiques pour l'une ou l'autre des conditions.

Soi et familiarité : 2 entités distinctes ?

Depuis le début des années 2000, il existe une littérature grandissante souhaitant individualiser les processus et réseaux de reconnaissance du soi et de la familiarité.
Ainsi, plusieurs études ont permis de montrer l'existence d'un biais de familiarité. En utilisant des visages qui étaient soit des cibles soit des distracteurs. Il y avait 3 types de visages: soi, familier ou inconnu, une étude(Devue, Van der Stigchel, Brédart, & Theeuwes, 2009) a suggéré un biais attentionnel dirigé vers le soi. Il semble effectivement que l'on regarde plus longuement son propre visage que celui des autres (inconnus, surtout), même s'il n'existe pas de différence significative entre soi et familier. Cet effet pourrait alors tout aussi bien être interprété en terme de biais de familiarité au sens large et non spécifiquement de soi. La composante familière (dans le sens apprise, investie et très connue) du soi serait impliquée dans ce processus. On pourrait ainsi suggérer que le soi partage des processus communs avec la familiarité et que ce sont ceux-ci qui seraient mis en jeu dans cette étude. Ce biais vers la familiarité a été mis en évidence également dans une étude étudiant la reconnaissance crossmodale

de soi(Tsakiris, 2008). Dans cette étude, les sujets avaient une exposition à un visage morphés avec 50% de soi, 50% d'inconnu. L'image obtenue se faisait toucher la joue par un pinceau et le participant se faisait également toucher la joue avec une localisation synchrone ou asynchrone. Avant et après cette exposition multisensorielle, les participants voyaient des visages morphés soit dans le sens soi vers inconnu ou dans le sens inverse inconnu vers soi, sous la forme de films (séquence des visages morphés de 0 à 100% de soi, par pas de 1% et inversement). La tâche des sujets était de stopper le film lorsque le visage ressemblait plus à eux ou inversement plus à un inconnu. Les résultats montrent que les sujets avaient plus de facilité à juger qu'un visage semble plus comme inconnu que comme soi. La stimulation synchrone permet de réduire le nombre de pas nécessaires à répondre que le visage ressemble plus à soi. Cela suggère que les représentations de soi intègrent des informations multisensorielles. Ce qui nous intéresse d'autant plus c'est qu'en pré test et après chaque présentation des films avec le morphing de soi et autrui, les auteurs présentaient aux participants des films avec des morphing de photographies de Georges Bush et de Tony Blair. La tâche des sujets consistait de nouveau à arrêter le film s'ils voyaient davantage Georges Bush (ou inversement, Tony Blair). Les résultats de la tâche principale et de cette tâche de « familiarité » (avec toutes les précautions dues à l'utilisation de visages célèbres et non de familiers spécifiques, comme nous l'avons déjà expliqué plus haut) montraient un biais vers autrui : c'est à dire une plus grande facilité à juger qu'un visage ressemble à un inconnu que de juger qu'un visage ressemble à soi. Selon l'auteur(Tsakiris, 2008), il s'agirait ainsi davantage d'un biais général de familiarité car les participants sont plus sensibles au changement de visages familiers (que ce soit son visage ou celui de personnes célèbres dans cette tâche) plutôt que d'un biais spécifique vers soi, comme cela était proposé dans des études précédentes(Keenan, Freund, Hamilton, Ganis, & Pascual-Leone, 2000; Keenan, Nelson, O'Connor, & Pascual-Leone, 2001). Néanmoins, ces études qui reposaient sur le même type de protocole en utilisant des visages morphés entre familiers et soi, ne permettaient pas de conclure à un biais de familiarité. En effet, la dissociation entre soi et familier n'a été rendue possible, dans l'étude de Tsakiris, que grâce à l'ajout de la tâche contrôle impliquant des visages célèbres, qui a ainsi permis de conclure à un biais, plus général, de familiarité. Les participants seraient plus sensibles aux changements qui affectent les familiers (soi ou célèbres). Mais ce biais est modulé par la stimulation tactile synchrone, ce qui suggère l'accès à la

représentation de soi via une intégration multisensorielle qui, dans ce cas, serait spécifique du soi.

Le morphing de visages est un moyen intéressant de tester la reconnaissance de soi et d'autrui en utilisant l'ambigüité générée par l'image morphée. Surtout le morphing de soi avec des visages familiers spécifiques permet de contrôler les aspects hautement appris de son propre visage. Une étude(Kircher et al., 2001) en IRMf a utilisé deux types de morphing : le sujet avec un inconnu et le partenaire amoureux du sujet avec un inconnu. Les morphs étaient présentés un par un et le sujet devait indiquer si le visage perçu était plus proche de lui ou de son partenaire en pressant un bouton ou plus proche d'un inconnu en poussant un autre bouton. Au niveau comportemental, il apparaît qu'il n'y avait pas de différence de traitement entre son propre visage et celui de son partenaire. Cependant, les activations cérébrales différaient entre les 2 conditions. En effet, se reconnaître soi activait les régions limbiques droites et préfrontales gauches alors que reconnaître son partenaire activait l'insula droite.

Dans le même sens, 2 études conduites par la même équipe, utilisant toujours la technique de morphing ont été réalisées en IRMf(Uddin et al., 2005) et pendant une session de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)(Uddin, Molnar-Szakacs, Zaidel, & Iacoboni, 2006). Dans la première étude(Uddin et al., 2005), les stimuli étaient des morphs de visages de soi et de familiers spécifiques (hautement spécifiques : collègues, amis, famille). La tâche du sujet consistait à appuyer sur un bouton s'il se reconnaissait et sur un autre s'il reconnaissait quelqu'un d'autre. Cette étude a mis en évidence un réseau de reconnaissance de soi, principalement dans l'hémisphère droit, et impliquant le gyrus frontal inférieur, les lobules pariétaux inférieur et supérieur et le gyrus occipital inférieur. Ainsi, ce réseau mettrait en jeu des aires impliquées dans la perception de son propre corps (gyrus angulaire qui fait partie du lobule pariétal inférieur), dans la distinction soi/autrui (cortex pariétal inférieur et cortex préfrontal), dans l'attention dirigée vers les visages (gyrus occipital inférieur) et les neurones miroirs (lobules pariétaux inférieur et supérieur). La condition « familier », au contraire, mettait en jeu des aires davantage impliquées dans les représentations sociales variées comme le gyrus temporal supérieur. Par ailleurs, les auteurs ont mis en évidence une déactivation du réseau de repos dans la condition familier (précuneus, cortex préfrontal ventromédian, cortex préfrontal dorsomedial et gyrus temporal supérieur et postérieur) alors que celui-ci partageait des similitudes avec le réseau de

reconnaissance de soi. Ainsi, on peut suggérer que le réseau de repos serait la conscience de soi puisqu'il est activé, par définition, lorsqu'on laisse le sujet ne penser à rien. Pour aller plus loin, les mêmes auteurs ont cherché à créer une lésion fonctionnelle transitoire du lobule pariétal inférieur droit, grâce à la rTMS, pour vérifier son implication dans la distinction entre soi et autrui(Uddin et al., 2006). La tâche des sujets et les stimuli étaient les mêmes que dans l'étude précédente. Les résultats ont mis en évidence un biais vers la réponse « autrui » plutôt que vers la réponse « soi », soulignant l'importance du lobule pariétal inférieur droit dans la distinction soi/autrui. Ce résultat a été confirmé par une étude crossmodale de reconnaissance de soi en IRMf, menée, encore une fois, par la même équipe(Kaplan, Aziz-Zadeh, Uddin, & Iacoboni, 2008). Les stimuli utilisés étaient les voix des sujets et de leurs amis ainsi que des photographies des visages des sujets et de leurs amis. La tâche était d'identifier le stimulus présenté ou son origine (soi/ami). Les résultats ont mis en évidence une activation du gyrus frontal inférieur droit lors du contraste soi versus familier (quel que soit le stimulus : voix/photographie) suggérant son implication dans les représentations crossmodales du soi. L'existence de représentations crossmodales du soi avait déjà été montrée dans une tâche d'amorçage par l'odeur de soi(Platek, Thomson, & Gallup, 2004) qui facilitait ensuite la reconnaissance de son propre visage. Ainsi, il existerait des représentations crossmodales du soi et pas de la familiarité, ce qui fait une différence entre soi et familier.

Il semble que le soi et plus généralement le familier capte l'attention des sujets(Devue et al., 2009). Ces auteurs ont construit avec des photos d'inconnus, de familiers spécifiques et de soi même prononçant des phonèmes « o » et « m » (facilement reconnaissables), ces différents visages sont présentés en même temps et le sujet doit soit retrouver le « o » soit le « m ». Les résultats montrent de plus grands temps de réaction lors de la présence de son visage ou de celui d'un familier. Devue et ses collaborateurs suggèrent une capture attentionnelle par le familier (se basant sur les résultats pour inférer des processus communs) pour expliquer que le soi et le familier retiennent l'attention(Devue et al., 2009).

Une autre étude en IRMf(Platek et al., 2006) a cherché à mettre en évidence des réseaux cérébraux distincts entre soi et familier (chez des étudiants membres des fraternité de collège américain, très investis affectivement) et reproduit les résultats comportementaux présentés ci-dessus(Devue et al., 2009). Ils ont présenté des

photographies de visages que les sujets devaient catégoriser en soi, familier ou inconnu. Comme cela pouvait être attendu, les sujets répondaient plus vite pour les inconnus que pour le soi et le familier(Devue let al., 2009). Ces résultats mettent en avant l'importance de la charge cognitive nécessaire pour classer des visages comme soi ou familier, plutôt que pour classer des visages inconnus comme inconnus. Les données d'imagerie ont mis en évidence des régions cérébrales distinctes entre soi et familier. Le contraste entre familier et soi fait apparaitre des activations dans le cingulaire antérieur gauche, qui pourrait participer à l'attention émotionnelle demandée par la reconnaissance d'un visage familier. Au contraire, le contraste entre soi et familier a mis en évidence une activation dans le gyrus frontal supérieur droit, le gyrus frontal moyen droit, le lobule pariétal inférieur droit et le gyrus temporal moyen gauche. Le gyrus frontal supérieur droit et le lobule pariétal inférieur droit font partie du modèle fronto-pariétal de l'hémisphère droit de la conscience de soi(Keenan et al., 2001) ce qui relie la reconnaissance de son propre visage à la conscience de soi, de manière plus générale. Cependant, la bilatéralité du réseau révélée dans cette étude plaide pour un réseau complexe, plus étendu du soi, qui ferait partie d'un système cognitif social. Il existerait ainsi un traitement bilatéral des aspects à la fois perceptifs et cognitifs relatifs à soi et impliquant le système des neurones miroirs.
Toutes les études présentées plaident pour une représentation intégrée multimodale du soi plus complexe que la représentation des familiers.

Il est intéressant d'évoquer ici des travaux datant de plus de 30 ans(Preilowski, 1979) et réalisés chez des sujets sains et des patients avec une déconnexion interhémisphérique. Les sujets de l'étude se sont vus enregistrer leur RED lors de la présentation, dans un hémichamp, de visages d'eux mêmes, de familiers spécifiques, de scènes émotionnelles et d'objets pendant 100 ms. Le nombre de RED provoquées par la présentation de leur propre visage à l'hémisphère droit était plus important que pour n'importe quel autre stimulus dans les 2 hémichamps, dans les 2 groupes. Ce résultat plaide en faveur d'un traitement spécifique à droite pour le soi et témoigne de l'importance de la réponse émotionnelle lors de la reconnaissance de son propre visage.

On peut prendre un problème par différents angles d'approche. Ici, on peut se dire que le soi et le familier impliquent des réseaux cérébraux différents comme cela a été démontré par les différentes études présentées ci-dessus. Ou alors, on peut se dire que

les réseaux partagent un certain point de chevauchement avec quelques distinctions à préciser. Une récente méta-analyse nous permet de conclure cette partie en reprenant les différents travaux en imagerie fonctionnelle sur le soi et la familiarité(Qin & Northoff, 2011) et en particulier les contrastes entre le soi, le familier spécifique ainsi que le réseau de repos. Il apparaît ainsi, dans cette étude(Qin & Northoff, 2011), que le soi et la familiarité partagent de nombreuses aires communes et se différencient pour le soi par le cingulaire antérieur périgénual et pour la familiarité par le cingulaire postérieur. Ainsi, le soi fait appel à des représentations intégrées et crossmodales, ce qui n'est pas pour le familier. Cependant, dans le champ de la reconnaissance des visages il apparaît que la familiarité pourrait inclure le soi et le familier spécifique car cela ne concerne pas la conscience de soi dans son ensemble.

En gardant en tête cette hypothèse de réseaux ou mécanismes partagés entre le soi et le familier, nous allons maintenant nous intéresser aux troubles du soi et de la familiarité dans la schizophrénie.

Soi et familiarité dans la schizophrénie

A notre connaissance très peu d'études ont été conduites sur les relations entre soi et familiarité dans la schizophrénie. En revanche, il est bien établi qu'il existe une perturbation du soi dans la schizophrénie(Nelson, Whitford, Lavoie, & Sass, 2013a, 2013b). Ce vaste domaine de recherche concerne principalement l'agentivité, le sens de propriété du corps, et la reconnaissance de son propre visage. Ce qui nous intéresse en premier lieu ici concerne le lien entre soi et familiarité à travers la reconnaissance des visages, pour chercher à mieux comprendre les anomalies des patients.

D'abord on peut se poser la question d'une anomalie anatomique du cerveau des patients schizophrènes, qui pourrait être responsable des troubles de la familiarité en général. Ainsi, des auteurs se sont intéressés à la taille du gyrus fusiforme chez des patients bipolaires et schizophrènes au cours d'un premier épisode(Lee et al., 2002). L'aire fusiforme du visage (FFA) est une partie du gyrus fusiforme ; il s'agit d'une aire cérébrale stratégique pour la perception visuelle des visages. S'il existe une réduction de son volume dans la schizophrénie, celle-ci pourrait expliquer les anomalies de reconnaissance visuelle des visages observées dans la pathologie(Frith, Stevens, Johnstone, Owens, & Crow, 1983; Walker, McGuire, & Bettes, 1984; Williams, Loughland,

Gordon, & Davidson, 1999) et ainsi, au moins en partie, les troubles de la familiarité. Il apparaît que seuls, les patients schizophrènes montraient une réduction bilatérale de volume du gyrus fusiforme. Cependant, chez le sujet sain, les données mettaient en évidence une latéralisation du gyrus fusiforme, avec un volume plus important à droite qu'à gauche. Ainsi, cette perte de latéralisation au niveau du gyrus fusiforme, chez le patient schizophrène dès le premier épisode, pourrait être uniquement due à la perte plus générale de latéralisation du cerveau chez les patients schizophrènes dès le premier épisode(Freitag et al., 2013). On peut cependant supposer un dysfonctionnement de FFA chez les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains, ce qui prédisposerait les patients schizophrènes aux troubles de la familiarité. On peut d'ailleurs rapprocher les résultats de perte de volume de FFA d'études ayant retrouvé une perte de volume bilatéral du gyrus de Heschl et du planum temporal chez les patients schizophrènes(Kwon et al., 1999) et en particulier au court d'un premier épisode également(Hirayasu et al., 2000). Cela laisse supposer que ces pertes de volume induiraient des dysfonctions perceptives qui pourraient être à l'origine d'hallucinations auditives et visuelles ainsi que de délire, par reconstruction d'une réalité distordue par les troubles perceptifs de bas niveau. Cependant, ces résultats sont à nuancer. En effet, une étude utilisant une tâche en « 1-back » de catégorisation visuelle d'images appartenant à 4 catégories (visages, objets de la vie quotidienne, scènes, et images brouillées d'objets), a suggéré que la fonctionnalité de FFA serait préservée (Yoon, D'Esposito, & Carter, 2006). Il n'est donc pas bien clair s'il existe ou non une anomalie cérébrale préexistante qui pourrait expliquer les troubles de la familiarité et/ou du soi dans la schizophrénie.

Le soi est hautement familier par essence : son propre visage est très connu, très appris(Tong & Nakayama, 1999) et est relié à soi(Zhang, Zhu, Xu, Jia, & Liu, 2012). De cette observation simpliste issue du bon sens découle 2 hypothèses distinctes qui ont guidé un certain nombre d'études réalisées. Soit le trouble de la reconnaissance de soi serait dû à un défaut de reconnaissance de la familiarité du soi(Caharel et al., 2007; Irani et al., 2006; Zhang et al., 2012). Soit le trouble de reconnaissance de soi émergerait d'une rupture de la conscience de soi(Kircher, Seiferth, Plewnia, Baar, & Schwabe, 2007; Larøi, D'Argembeau, Brédart, & van der Linden, 2007; Lee, Kwon, Shin, Lee, & Park, 2007; Platek, Myers, Critton, & Gallup, 2003; Yun et al., 2013).

Des données comportementales obtenues dans un paradigme de détection de visages de

soi et de personnes célèbres au milieu de visages inconnus(J. Lee et al., 2007), ont mis en évidence une précision identique chez les patients schizophrènes quelle que soit la condition. En revanche, alors que les patients mettaient plus de temps que les sujets contrôles pour détecter les visages dans toutes les conditions, leurs temps de réponse étaient moins élevés dans la condition soi, suggérant un défaut de traitement spécifique en référence à soi. Cependant, le matériel utilisé suggère de prendre avec précaution ces résultats, dans la mesure où l'hypothèse d'un trouble touchant le soi et non pas la familiarité ne permet pas réellement d'être étayée ici puisque, comme nous l'avons discuté plus haut, les visages célèbres ne peuvent être considérés comme des visages familiers.

Une étude en Tomographie par Emission de Positon scanner (TEP scan) s'est intéressée à la connectivité du réseau de la reconnaissance de soi et de la familiarité(Yun et al., 2013), dans une tâche de discrimination de visages de soi, de familiers et d'inconnus. Les patients schizophrènes montraient une précision dans leurs réponses identique à celle des sujets contrôles. Cependant, leurs temps de réaction étaient globalement plus longs que ceux des contrôles, mais dans toutes les conditions, ce qui traduisait simplement un ralentissement général, bien connu chez les patients schizophrènes. Les résultats ne permettaient donc pas de mettre en évidence d'anomalie comportementale liée au soi ou au familier dans la schizophrénie. Cependant, les auteurs rapportaient un défaut de connectivité entre le gyrus supramarginal droit et le gyrus temporal inférieur gauche, ainsi qu'entre le cuneus et le gyrus médial préfrontal droit lors de la tâche de reconnaissance de son propre visage. Alors qu'il n'y avait pas de différence de connectivité lors de la tâche de reconnaissance des visages familiers. Cette étude plaide donc à nouveau en faveur d'un défaut relié spécifiquement au soi.

Dans une étude comportementale, Kircher et collaborateurs ont présenté, à des patients schizophrènes, des visages de soi, d'inconnus et de familiers dans une tâche de discrimination où les sujets devaient appuyer sur un bouton si il y avait du soi et un autre s'il y avait du familier parmi 2 visages présentés soit en vision centrale, soit dans un hémichamp(Kircher et al., 2007). Les résultats ont montré que les patients faisaient davantage d'erreurs que les sujets témoins dans toutes les conditions. Néanmoins, une dissociation apparaissait entre patients et témoins, puisque les sujets contrôles étaient moins bons dans la détection de soi quand les visages étaient présentés dans l'hémichamp gauche alors que c'était l'inverse pour les patients. Ces résultats ne

s'accordent pas avec toutes les théories et études présentées plus haut et qui proposent une latéralisation du soi dans l'hémisphère droit chez le sujet sain(Kaplan et al., 2008; Keenan et al., 2000, 2001; Preilowski, 1979; Uddin et al., 2005, 2006). Les mêmes auteurs avaient déjà proposer que les sujets sans trouble de la personnalité schizoptypique ont des temps de réaction plus courts pour classer des adjectifs en référence à soi lorsqu'ils répondent avec leur main gauche plutôt qu'avec leur main droite, suggérant également la spécialisation de l'hémisphère droit pour la référence à soi(Platek et al., 2003). Alors que les sujets avec personnalité schizotypique n'ont pas cette latéralisation. Cette étude reproduit des résultats concordants avec des études montrant une reconnaissance des visages moins efficiente pour le soi dans la personnalité schizoptypique(Larøi et al., 2007; Platek & Gallup, 2002). Ainsi, les résultats chez le patient et dans la personnalité schizoptypique plaident pour un continuum des troubles schizophréniformes avec le trouble de la reconnaissance de soi comme marqueur trait de ces troubles.

De plus, toujours dans le principe d'un continuum dans les troubles schizophréniformes, une étude comparant des sujets sains, des sujets avec trouble de la personnalité schizoptypique et des patients schizophrènes(Irani et al., 2006) a montré un lien entre déficit de l'attribution d'états mentaux et reconnaissance de soi, de familiers et d'inconnus. Il apparaît que, lors d'un test de reconnaissance de son propre visage, dans lequel sont également présentés des visages familiers et des visages inconnus, les patients schizophrènes montraient un biais de familiarité en répondant plus souvent « familier » pour les inconnus et pour leur propre visage. En outre, les sujets avec schizotypie se comportaient comme les patients schizophrènes. Ainsi, cette étude plaiderait pour un déficit du soi avec préservation de la familiarité car les patients se classaient plus souvent eux même dans la catégorie familier (ou encore inconnu), comme s'ils ressentaient une certaine étrangeté devant leur visage qui leur paraît familier mais ne peuvent se l'attribuer à eux.

Cependant dans ces études(Irani et al., 2006; Platek et al., 2003), les tâches portaient sur des jugements d'attribution. Ainsi, l'allongement des temps de réaction dans les troubles schizophréniformes pourrait s'expliquer également par un déficit attentionnel plus général. Celui-ci rendrait compte de l'atteinte globale lors de l'utilisation de la main droite comme de la main gauche dans l'étude sur les adjectifs(Platek et al., 2003) et des anomalies de catégorisation dans le test de reconnaissance de son propre visage(Irani et

al., 2006), d'autant plus que l'on peut conclure à un défaut de saillance des images familières qui sont plus souvent classées comme « inconnu ».

Certaines études plaident donc pour une atteinte de la reconnaissance du soi dans la schizophrénie par le biais d'un trouble plus général de la familiarité. Une étude en PE(Caharel et al., 2007) – utilisant la présentation de visages de soi, familiers et inconnus a montré que les patients schizophrènes présentaient une diminution de l'amplitude de l'onde P1 quelles que soient les conditions. Ce défaut précoce du traitement des visages pourrait alors en fait être attribué à un défaut plus général d'attention. De plus, il a été montré chez ces patients une augmentation de l'amplitude de l'onde N170 pour les visages inconnus, alors que les sujets contrôles montraient une amplitude plus grande pour le soi et le familier. Ces résultats pourraient traduire un défaut d'encodage des visages familiers, associé à un effort cognitif lié à la difficulté de retrouver des représentations pour les visages familiers.

Un tel biais plus général de familiarité a également pu être mis en évidence dans une étude utilisant le morphing de visages de soi, familiers (en fait célèbres) et inconnus(Zhang et al., 2012). Il apparaît que les patients schizophrènes attribuaient moins de familiarité aux visages morphés que les contrôles. Mais, de nouveau, le matériel utilisé ne respecte pas les critères de familiarité, bien que les auteurs affirment que les visages des acteurs sont des familiers. On peut ici évoquer une méta analyse à paraître, en imagerie fonctionnelle chez le sujet sain (Horn et al., In prep.), qui a pointé la distinction entre la familiarité affective et la familiarité acquise, apprise. En effet, les réseaux neuronaux activés dans ces 2 types de familiarité ne sont pas les mêmes. La familiarité affective met en jeu des aires plus émotionnelles comme le système limbique (amygdale, hippocampe) et le cortex cingulaire (cingulaire antérieur et postérieur) alors que la familiarité apprise met en jeu des aires plus cognitives, spécifiquement le cortex préfrontal.

A la lecture des études présentées dans ce chapitre, il apparaît que peu d'études sont disponibles permettant de répondre à la question d'une atteinte, dans la schizophrénie, de la reconnaissance spécifique de soi ou d'une atteinte de la familiarité de manière plus générale, qui engloberait le soi. De plus, les études que nous avons recensées et présentées sont construites avec des biais qui ne permettraient pas de répondre à la question de manière robuste. Nous allons dans la suite de ce travail tâcher de répondre à

cette question.

Synthèse de la partie théorique et objectifs expérimentaux

Synthèse de la partie théorique

Tout au long de cette partie théorique, nous avons pu décrire les différents modèles cognitifs et neurocognitifs des troubles de la familiarité qui décrivent les processus de traitement du visage à la fois au niveau perceptif puis au niveau cognitif, de manière à aboutir à la reconnaissance et à l'identification des visages familiers. Les études dans la schizophrénie montrent que les patients reconnaissent les traits physiques des visages célèbres mais ressentent une émotion inappropriée comme face à des inconnus. Cependant les troubles de la familiarité touchent les familiers proches des patients ce qui n'est pas expliqué par les modèles présentés ici.

Nous avons également suggéré, à travers les études antérieures, que le traitement de son propre visage et le traitement des visages familiers feraient appel à des mécanismes et corrélats neuronaux communs, tout en différant sur certains points. Ces différences sont surtout pointées par les études en imagerie qui montrent notamment une spécificité du cingulaire antérieur pour la familiarité et du cingulaire postérieur pour le soi. A l'heure actuelle, néanmoins, les processus neurocognitifs spécifiques ou communs à la reconnaissance du soi et des familiers ne sont pas clairement établis.

Il semble d'une part que des troubles de la familiarité aient été objectivés dans la schizophrénie. Mais les études sont peu nombreuses et ne concernent que les patients atteints de troubles cliniques avérés de familiarité. Ces études ne permettent donc pas de généraliser les résultats obtenus à la maladie dans son ensemble. Par ailleurs, aucun argument théorique ou expérimental n'a été avancé pour expliquer pourquoi ces troubles de la familiarité étaient centrés sur les proches des patients.

Par ailleurs, on sait de longue date qu'il existe, dans la schizophrénie, un défaut du soi de manière générale. Cependant, les études portant sur la reconnaissance du soi restent peu nombreuses et ne permettent pas de déterminer si les mêmes processus que chez les sujets sains sont en jeu. Enfin et surtout il reste à déterminer si le chevauchement, suggéré chez les sujets sains, entre les réseaux cérébraux du soi et de la familiarité est identique chez les patients schizophrènes. Deux hypothèses s'opposent dans la littérature à ce sujet. Certains suggèrent que le défaut de reconnaissance de soi dans la

schizophrénie est du à un déficit plus général du traitement de la familiarité, qui par extension atteint donc la familiarité du soi. Une autre hypothèse suggère que l'anomalie du soi émerge plutôt d'une rupture de la conscience de soi. Les études conduites jusqu'à présent n'ont pas permis de trancher entre ces 2 hypothèses.

Objectifs expérimentaux

Nous avons pu souligner, dans la partie théorique, l'absence d'échelle validée permettant de faire un diagnostic consensuel des troubles de la familiarité, que ce soit en pratique clinique ou lors d'études épidémiologiques ou de neurosciences. Ainsi, le premier objectif de ce travail a été de construire un outil validé permettant le diagnostic des troubles de la familiarité dans la schizophrénie. A ce jour, l'échelle a été construite, mais reste en cours de validation. Nous présenterons alors, en annexe (Annexe 1) les différentes étapes ayant mené à la construction de l'échelle ainsi que le plan d'analyse établi pour la validation.

L'atteinte des cognitions sociales est très importante dans la schizophrénie et génère un handicap majeur pour les patients. Ne pas reconnaître quelqu'un comme familier ou croire être persécuté par des familiers qui prennent les traits d'inconnus affecte, comme le sens commun nous le dicte, les relations interpersonnelles et peut amener à des troubles médico-légaux. Ainsi, les objectifs principaux de ce travail ont été de répondre à cette question cruciale, en déterminant :

1) les mécanismes en jeu dans les troubles de la familiarité dans la schizophrénie et leur spécificité concernant les familiers particulièrement investis affectivement par les patients. Nous avons pour cela comparé les RED de patients schizophrènes sans ou avec troubles de la familiarité et de sujets sains en réponse à des visages de familiers proches, de personnes célèbres et d'inconnus.

2) les liens existant entre les mécanismes générant les troubles du traitement de la familiarité et les troubles de la reconnaissance du soi dans la schizophrénie. Nous avons donc cherché à savoir si les anomalies émotionnelles décrites dans les troubles de la familiarité affectaient de la même manière le soi. Nous avons pour cela comparé les RED de patients schizophrènes et de sujets sains en réponse à des visages de soi, de familiers proches et d'inconnus.

3) les réseaux cérébraux impliqués dans les troubles de la familiarité pour son propre visage d'une part et pour les visages familiers d'autre part, puis les défauts d'activation

dans les régions communes aux 2 processus. Nous avons pour cela, dans une étude en IRMf, comparé les activations cérébrales chez des patients schizophrènes et des sujets sains en réponse à des visages de soi, de familiers proches, d'inconnus et de visages brouillés (« scrambled »).

Ces différentes études expérimentales sont présentées dans la prochaine section. La première de ces études a d'ores et déjà été soumise sous forme de publication dans une revue scientifique à comité de lecture (Plos One). La deuxième étude a également été soumise à une autre revue scientifique à comité de lecture (Schizophrenia Research), la troisième est en fin de préparation et devrait être soumise prochainement. En outre, les résultats de ces travaux ont fait l'objet de communications orales (et affichées) qui seront présentées en début de la section des références bibliographiques.

Partie expérimentale

Reconnaissance implicite des visages familiers dans la schizophrénie : étude de la réponse électrodermale

Dans les deux premières études présentées dans ce travail de thèse nous avons utilisé la réponse électrodermale comme outil permettant d'accéder à l'éveil émotionnel suscité par la vue d'un visage.

La Réponse Electrodermale (RED)

La RED s'obtient lors de l'enregistrement de l'Activité ElectroDermale (AED), en toute innocuité. Le recueil de l'AED se fait au moyen de 2 électrodes posées sur la face palmaire de la main du sujet. Le principe repose sur l'enregistrement des différences de potentiel dues à l'activité des glandes sudoripares eccrines de la peau(D'Hondt, 2011; Dawson, Schell, & Filion, 2000) (cf. figure 2). Cette activité se modifie tout au long de la journée en fonction des stimulations significatives pour l'individu. Ces stimulations peuvent être d'ordre émotionnel, attentionnel ou de nouveauté (pour revue(Dawson et al., 2000)).

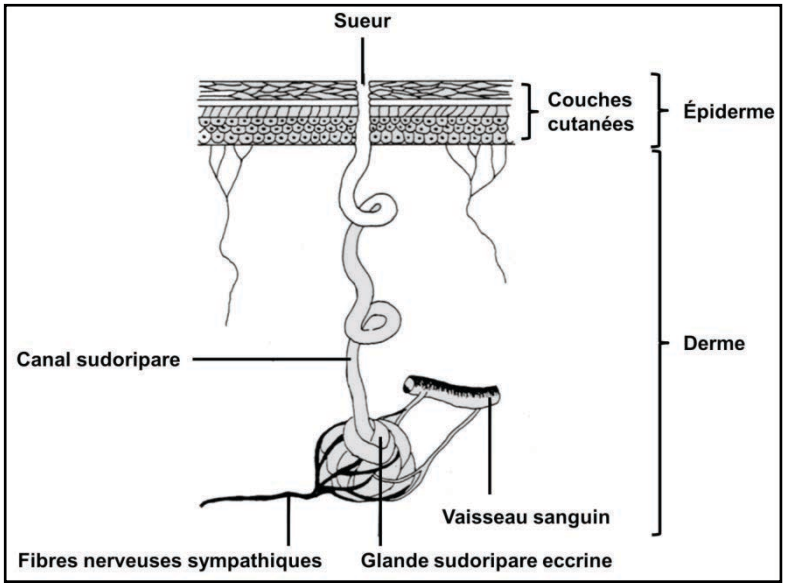


Figure 8. Représentation schématique d'une coupe de peau permettant de visualiser une glande sudoripare eccrine et son innervation sympathique. D'après (D'Hondt, 2011).

L'activité électrodermale comprend 2 composants : la conductance cutanée et la RED. La conductance cutanée est le rythme basal qui varie au cours de la journée avec un phénomène d'habituation aux stimuli répétés et qui peuvent donc être attendus. Les RED quand à elles surviennent spontanément ou en réponse à un stimulus particulier quand elles surviennent entre 1 et 4 secondes (s) après le stimulus spécifique (Boucsein et al., 2012). Il existe un phénomène d'habituation observé sur la RED lorsque les stimuli sont présentés de manière répétée, et régulière permettant d'attendre le stimulus(Dawson et al., 2000).

La RED permet d'avoir accès au système sympathique(Critchley, 2002). En effet, les glandes sudoripares sont innervées par des neurones sudomoteurs postganglionnaires situés dans les ganglions des chaines sympathiques, positionnées latéralement par rapport à la moelle épinière. Ces neurones sont sous le contrôle de la formation réticulée. Au niveau central, cette activité sympathique serait sous le contrôle d'un réseau fronto-pariéto-limbique incluant le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex temporal médian(Critchley, 2002). En outre, lors de la présentation d'un stimulus à signification émotionnelle le cortex ventromédial préfrontal, le cortex orbitofrontal, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex cingulaire antérieur, le cortex pariétal inférieur droit et l'amygdale participeraient à la génèse de la RED(Dawson et al., 2000). La RED constitue un marqueur fiable de l'éveil émotionnel ainsi que de son retentissement somatoviscéral(Sequeira, Hot, Silvert, & Delplanque, 2009). Elle permet donc de mesurer de manière indirecte l'éveil émotionnel généré par des stimuli familiers. C'est donc ce qui sera utilisé dans les études décrites ci-dessous : la RED comme moyen d'étudier l'éveil émotionnel en réponse à des stimuli familiers ou non.

Etat de la littérature

Les études déjà réalisées dans le syndrome de Capgras portent soit sur un seul cas(W Hirstein & Ramachandran, 1997) et dans ce cas précis il s'agit d'un Capgras lésionnel, post traumatique, soit sur 5 cas(Ellis et al., 1997). Ces études ont permis d'ouvrir la voie dans la compréhension du syndrome de Capgras. Elles ont montré que les troubles de la familiarité affectaient l'éveil émotionnel lié à la vue de visages familiers spécifiques pour le patient avec un capgras lésionnel et de visages célèbres pour les 5 cas de patients

psychiatriques avec syndrome de Capgras. Cependant, la question de savoir pourquoi les familiers spécifiques sont atteints par les troubles de la familiarité demeure.

Hypothèses

Nous faisons les hypothèses d'une atteinte de la familiarité dans la schizophrénie et d'une atteinte spécifique chez les patients schizophrènes avec trouble de la familiarité.

Nous faisons, en outre, l'hypothèse que l'atteinte porte sur l'éveil émotionnel suscité spécifiquement par les visages familiers spécifiques.

Implicit recognition of familiar and unfamiliar faces in schizophrenia: A study of skin conductance response in familiarity disorders

Aurely Ameller[a,b,c*], Aline Picard[a,b,c], Fabien D'Hondt[a,c], Guillaume Vaiva[a,b,c], Pierre Thomas[a,b,c], Delphine Pins[a,c,d].

a. Université Lille Nord de France, F-59000 Lille, France.

b. Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHULille), Hôpital Fontan, Lille, F-59037 France.

c. Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (LNFP), Université Droit et Santé Lille (UDSL), F-59000 Lille, France.

d. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), F-75794 Paris, France

* To whom correspondence should be addressed

Aurely AMELLER

Telephone +33 320 44 59 62 / 39534 fax: +33 320 44 67 32.

aurelyameller@gmail.com

Abstract

Background: Familiarity disorders in schizophrenia may lead to impairment in social interactions and may disrupt social cognition. Studies have suggested that familiarity disorders may be accompanied by overt emotional impairments. However, Capgras syndrome affects familiarity related to the faces of individuals close to the person, whereas previous studies have focused on the identification of famous people.

Method: To explore the core defect of familiarity disorders in schizophrenia, skin conductance response (SCR) was used to test the emotional hypothesis with specific familiar materials for each subject. Forty-eight subjects were divided into 3 matched groups of 16 subjects each: control subjects, schizophrenia patients with familiarity disorder and schizophrenia patients without familiarity disorder. The task was to indicate the gender of faces presented randomly on a screen among 3 conditions: specific familiar faces, famous faces and unknown faces.

Results: Control subjects experienced higher SCR along a gradient from specific familiar faces to unknown faces. Schizophrenia patients without familiarity disorder experienced a higher SCR for specific familiar faces compared to unknown faces, but showed a weaker SCR compared to control subjects. Schizophrenia patients with familiarity disorder experienced no significant difference in SCR regardless of the condition.

Conclusion: Overall, schizophrenia patients have an emotional default characterized by weaker arousal of emotion compared to control subjects. Moreover, schizophrenia patients with familiarity disorder show an extinction of emotion linked to familiarity, leading to delusions that may serve to make sense of the absence of normal recognition.

Key words: Familiarity disorder, schizophrenia, Capgras, skin conductance response, implicit recognition

Introduction

The experience of not recognizing someone you know or thinking someone you know may be represented as another person trying to persecute you is a core feature of misidentification disorders. These disorders may induce heteroagressivity leading to potentially significant consequences for the lives of schizophrenia patients and their relatives. Misidentification disorders may lead to dramatic issues with forensic consequences(1–3). These disorders include a broad range of subtypes(4–6), including prosopagnosia (patients are unable to identify their friends or relatives), Capgras syndrome (patients recognize their friends or relatives, but feel as though they are strangers), and Fregoli syndrome (patients recognize strangers as being their friends or relatives). To access all information corresponding to an individual person, both recognition and identification are useful components. They are 2 different processes that operate independently but also cooperate in the recognition of an individual. Identification refers to what is the person, e.g., “This is my mother in front of me”. Recognition is a cognitive process linked to memory, e.g., “Have I already seen this face before?” Recognition may also be split into 2 different cognitive processes (for a review see Yonelinas(7)): recollection and familiarity. Recollection corresponds to the conscious remembrance of a prior experience that allows access to details of an event or an episode, i.e., “It’s my neighbor. I held the door open for her yesterday”. Familiarity is a subjective sensation that occurs when fluent processing of a stimulus is unconsciously attributed to past experience. Hence, familiarity is a pre-conscious process that contributes to recognition of an individual, but without recollection of who the person is and where you have seen him or her before.

Haxby et al.(8) proposed a model of face perception inspired from neuroimaging studies and recording of neurons in monkeys. According to this model, two systems cooperate altogether: a core system and an extended one. When looking at a face, the core system first would process, at an early level, facial features. Such a process would take place in the inferior occipital gyri. Then, specialized modules in extraction of face invariant and in recognition of changing aspects of faces (including eye gaze, lip movements, and expression) would be activated. These modules would involve

respectively the lateral fusiform gyrus or fusiform face area and the superior temporal sulcus. In a second stage, the extended system modules would cooperate with the core system to extract additional information from faces or activate processes involved in the interaction between persons: shifting attention to objects or to what others are looking at (intraparietal sulcus), perceiving prelexical speech (auditory cortex), extracting face emotion (amygdala, insula and limbic system) or retrieving biographical information, identity and name of the person (anterior temporal regions). In this model, the familiarity is part of the extended system(4,9,10): first, familiarity modules would be activated if the appearance of the face match with a face stored in memory, together with the emergence of an emotional covert response. In a second step, familiarity involves activation of semantic knowledge about the person. The feeling of familiarity pervades consciousness when the affective state in memory is coherent with the actual affective response. Thus, familiarity is an emotion-based memory-trace of the previous recognitions(11,12) and acts as a facilitator(13). The more times you meet someone, the easier it is to recognize him or her and the faster the processes described above occur. Hence, misidentification disorders may be a core default in familiarity. Therefore, the ambiguous name “misidentification” should be reconsidered. In this paper, we refer to the term familiarity disorders (FD), which is a more accurate term than misidentification disorders based on the neurocognitive processes we described.

FD could be described with 2 polarities. Hypofamiliarity refers to a lack of familiarity for individuals close to the person, whereas hyperfamiliarity refers to an increased sense of familiarity for unknown people(14–17). Fregoli syndrome, a *hyperfamiliarity* disorder, has been described in schizophrenia(20). Some schizophrenia patients recognize unknown people by thinking they are friends or relatives who have assumed the face of strangers. They often have persecutory delusions centered on these relatives or friends. On the contrary, in prosopagnosia, a neurological syndrome caused by damage in the ventral pathway and more precisely in the temporal lobe, patients can no longer visually identify and recognize familiar people. These patients seem unable to access a feeling of familiarity because they no longer recognize the person. This phenomenon represents a *hypofamiliarity* because patients no longer recognize specific familiar people. In fact, they no longer have the ability to compare the perceived face with faces in memory. Nevertheless, patients

with prosopagnosia still have covert affective responses to their specific familiar faces as suggested by the recording of a sustained skin conductance response (SCR) when looking at familiar faces, despite being unable to identify them(18,19). However, this information does not link to the semantic memory, making it impossible to recollect the individual's name or to identify the person. Finally, in schizophrenia, the most described familiarity disorder in the literature is Capgras syndrome(5,20–25), which is also a *hypofamiliarity* disorder. Patients with Capgras syndrome do recognize specific familiar faces, but they have delusions and believe that the person in front of them is an impostor or a clone with the appearance of who they claim to be. When Capgras' patients are asked why the person is not the person familiar to them, the patients argue that there is something weird in their personality and/or minor physical features (e.g., color of pupils) have changed. Sometimes, patients may not even have a rationale, but claim it robustly, thereby endorsing an unshakeable delusional conviction. This syndrome was first described as the Prosopagnosia's mirror because it appeared in neurological disorders when the dorsal pathway was damaged(18). However, this argument is still under debate as both syndromes are *hypofamiliarity ones*(11). Moreover, the frontier between hypo- and hyperfamiliarity appears to be weak because the co-occurrence of Capgras and Fregoli syndromes has been described in patients with schizophrenia(26). Indeed, patients may first present with Capgras and then develop Fregoli in the course of their disease, but they may also have some Capgras symptoms associated with Fregoli symptoms at the same time(6,26–28). If both syndromes co-exist, it may be that the same common failure goes from one polarity (hypofamiliarity) to another (hyperfamiliarity) and acts as a different expression of a same trouble.

Hypofamiliarity disorder has been studied in 5 schizophrenia patients with Capgras syndrome(4). Patients were required to look passively at pictures of famous and unknown faces during recording of their SCR. The core results indicated that patients with Capgras syndrome had no difference in their SCR between both conditions (famous and unknown faces), whereas control subjects and patients without familiarity disorders had a larger SCR for famous compared to unknown faces. In fact, the responses indicated that all faces (famous or unknown) were considered unfamiliar to Capgras patients. Capgras delusion rebuilds reality when the patient does not have the feeling he has already met the person, despite being able to

extract familiar physical features. The authors hypothesized a plausible functional default of the dorsal pathway. Nevertheless, the sample size was too small for definitive conclusions. Moreover, Capgras syndrome is described as affecting close people who are affectively related to the patient, whereas famous people are not always associated with a strong emotional investment (even if they are recognized by more than 80% of the population).

In the present study, we characterized affective processing involved in familiarity disorder in schizophrenia patients. To this end, SCR was recorded in a gender decision task, using a set of specific, highly familiar and homogeneous faces of the subjects' specific familiar faces. Indeed, SCR is a reliable autonomic marker of central activation indexing emotional arousal and its somatovisceral impact (29). An implicit task was preferred to avoid patients focusing on face recognition while ensuring that their attention was directed to the faces. The choice of the specific familiar person for each participant was driven by clinical relevance. Indeed, hypo- or hyperfamiliarity in schizophrenia concerns patients' specific familiar faces and, to our knowledge, no study has investigated specific familiar faces in schizophrenia. In our study, specific familiar faces were family members or close friends of the subjects who they met several times a week for several months. Thus, the subjects' degree of familiarity with the faces was both quantitatively and qualitatively more important and more controlled than it would be with recently learned faces of unfamiliar people. Subjects were repeatedly and extensively exposed to these specific familiar faces in real life under various viewing conditions. Thus, strong affective bounds were formed. Moreover, exposure amount and familiarity degree of the subject with these specific familiar faces was roughly equal between the different faces. Finally, the use of specific familiar faces allowed us to accurately explore the essence of the familiarity disorders described in schizophrenia. Indeed, the fact that Capgras or Fregoli syndromes focus mainly on people close to the patient is not explained by the recognition and identification model of Ellis and Lewis(10). Our aim was to test this model using subjects' specific familiar faces to better understand familiarity disorders in schizophrenia. We tested the hypothesis that familiarity disorders are emotional disorders rather than recognition disorders and that this defect would be more pronounced when the level of familiarity was high and included emotion associated with the person. We compared SCR to specific familiar, famous and unknown faces between control subjects, schizophrenia patients without familiarity disorder (FD-)

and schizophrenia patients with familiarity disorder (FD+). Given that patients may experience both Capgras and Fregoli during their lifetime or even have symptoms of both syndromes at the same time(30), we hypothesized that emotional response to specific familiar faces would decrease from control to FD+ patients regardless of the polarity of their disorders (hypo or hyper familiarity). In fact, unlike controls and FD- patients, the magnitude of the affective response of FD+ patients would not be different regardless of the familiarity status of the faces.

Material and method

Participants

Thirty eight patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (9 women) according to DSM IV (APA, 2000) were matched on age and gender to 18 healthy controls (8 women) with no psychiatric disorders, as assessed by the MINI(31). Exclusion criteria were another axis I diagnosis or an axis II diagnosis according to the DSM IV. Teenagers under the age of 18 and elders above the age of 55 were not included in this study. Subjects with a history of drug or alcohol misuse and/or dependence within 6 months were excluded. Medical history of sensory or neurological disorders was also an exclusion criterion.

Thirty two schizophrenia patients and 16 healthy controls completed the entire study, due to a lack of SCR recording for 6 patients and 2 controls, as already described in the SCR literature (for review, see (32)). Patients were assigned to 2 different groups based on the clinical relevance after a clinical interview (e.g., do not recognize people they know or over-recognize strangers as people they are close to): schizophrenia patients without familiarity disorders [FD- (N=16)] and schizophrenia patients with familiarity disorders [FD+ (N=16)]. FD+ patients showed at least one symptom of familiarity disorder. FD- patients had no history of symptoms of familiarity disorders. Symptom severity in patients was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)(33,34). All subjects provided written consent before participation. Guardian were systematically informed and had to give an oral consent for patients with guardianship, no patients with tutors were included. The study received approval by the local ethics committee (CPP Nord-Ouest IV, France).

Stimuli

Thirty static stimuli consisting of digital pictures were built from 10 specific familiar faces, 10 famous faces, and 10 unknown faces (5 males, 5 females per group); all faces had a neutral expression (mouth closed). Famous faces were chosen from the internet and unknown faces were chosen from the neutral faces of the Karolinska Directed Emotional Faces(35,36). Specific familiar stimuli were individually tailored to each subject. Family members, personal friends, colleagues, or nurses that the patients had contact with several times a week for at least 6 months were selected as familiar faces and photographed with a neutral expression (Canon Ixus860IS digital camera).

All stimuli were edited using Adobe Photoshop 7.0. Pictures were transformed in grayscale and external features (hair, ears) of the faces were removed. The modified faces were then placed on a uniform gray background. Face size (300x462 pixels), background size (800x600 pixels), and mean luminance were made equal between all stimuli.

Procedure

The experimental procedure included two steps. The whole task took approximately 15 minutes to complete. In the first step, SCR data were gathered during the presentation of the 30 photographs (10 specific familiar, 10 famous and 10 unknown). Stimuli were displayed on a computer screen (Intel computer, Sony screen, resolution1280x1024 pixels, refresh rate 60 Hz) in random order using E-Prime software (Psychology Software Tools, 2002). At each trial, participants had to indicate the gender of the face displayed as quickly as possible. A response was entered by pressing one of two keys on a keyboard: “1” if the stimulus was a man and “2” if it was a woman. During each trial, a central fixation cross was presented for 200 ms, alerting the participant to the imminent arrival of the stimulus. The photograph was then displayed until the participant responded. To avoid SCR habituation effects, the interval between two successive stimuli was randomly varied between 6 and 12 seconds (s). Thus, a trial lasted approximately between 7 and 15 s.

The second step was run to ensure all participants recognized the specific familiar and famous people and did not recognize the unknown people. Participants were

presented with the same pictures as in step one in a random order until an oral response was given. Participants had to indicate the name of each person they recognized. The examiner quoted the recognition as follows: “1” when the participant gave the name of the people they recognized and said that the people they did not know were unfamiliar, and “0” if the participant did not recognize someone they should have known or if they mistook strangers for people they knew. The percentage of correct responses was calculated for each condition.

Data recording

Behavioral data

In the gender task (step 1), the response accuracy (man/woman) and response time were recorded for each stimulus. In the recognition task (step 2), responses were recorded as “correct” or “false” for each face.

SCR data

SCR were recorded using the constant-voltage method (0.5 V) at a sampling rate of 600 Hz; using a commercial skin conductance sampling device (BiopacMP35, Biopac systems Inc., Goleta, Canada). Ag-AgCl electrodes (8 mm diameter active area) filled with 0.05-M NaCl electrolyte were attached to the palm side of the middle phalanges of the second and third fingers of the participants’ hands. The time frame of analysis was 1–4 s after the stimulus onset. The amplitude and the latency of the SCR were measured.

Data analysis

Behavioral data

Normality of the data (Levene test) was confirmed prior to using a parametric test; all variables assumed equal variance ($p>0.05$). All statistical analyses were performed using SPSS 15.0 and the level of significance was set at $p=0.05$.

A Greenhouse-Geisser corrected repeated measures ANOVA was applied to correct responses in both steps of the experiment. The 3 groups (healthy controls, schizophrenia patients without familiarity disorders ‘FD-’, schizophrenia patients with familiarity disorders ‘FD+’) were selected as the between-subject factor and the

familiarity conditions (specific familiar, famous, and unknown) were selected as the within-subject factor.

SCR data

First, SCR were extracted using BSL-pro software©. All SCR data were low-pass filtered at 50 Hz. SCR were determined using the standard latency criterion of 1-4 s(19,37–39). The first peak of amplitude within this latency window was recorded.

Trials for which the stimulation did not produce SCR were included in the mean data for each participant (in this case, we considered SCR value as zero). To normalize the data, the amplitude of SCR measurement was logarithmically transformed [log(1 + amplitude)](38,39). Statistical analyses were conducted on the magnitude based on the average of SCR amplitude calculated afterwards including those without responses as recommended for SCR analyses(38,39).

A Greenhouse-Geisser corrected repeated measures ANOVA was applied to SCR ratings with the 3 groups (healthy controls, schizophrenia patients without familiarity disorders ‘FD-‘, schizophrenia patients with familiarity disorders ‘FD+’) as the between-subject factor and familiarity conditions (specific familiar, famous, and unknown) as the within-subject factor. If ANOVA was significative, we conducted intra-group and inter-group comparison using Student test.

Spearman’s correlations were run between SCR magnitude and age, treatments and symptom severity.

Results

Demographic data

Results for the 3 groups are shown in table 1. The 3 groups did not differ on gender and age. Symptom severity did not differ between patient groups. All patients received second-generation antipsychotic medication with a similar mean dose in chlorpromazine between patient groups.

Table 1. Demographic data for the 3 groups

	Controls	FD-	FD+	*p*
AGE	37.2 ± 10.7 yo	37.2 ± 10,7 yo	33.3 ± 9.6 yo	>0.5
SEX	9♂ 7♀	15♂ 1♀	12♂ 4♀	>0.5
PANSS+		18.3 ± 3.3	22.2 ± 3.9	>0.5
PANSS-		18.17 ± 2.9	21.18 ± 4.1	0.14
CHLORPROMAZINE EQUIVALENT		1033.4 ± 1117.5 mg	857.3 ± 526.5 mg	0.69

The 3 groups were described in the table as control subjects (controls), schizophrenia patients without familiarity disorders (FD-) and schizophrenia patients with familiarity disorders (FD+).

Behavioral data

Participants in all 3 groups were able to categorize faces as male or female (correct responses listed as a percentage for the control, FD- and FD+ groups, respectively, were: specific familiar faces 92±8, 92±10 and 91±7; famous faces 96±7, 95±7 and 94±9; and unknown faces 95±5, 94±12and 97±6). Moreover, there was no significant group effect on accuracy ($F_{(2,45)}$= 0.03; p>0.05), familiarity condition ($F_{(2,90)}$= 2.16; p>.05), or an interaction group x familiarity condition ($F_{(4,90)}$= 0.41; p>.05).

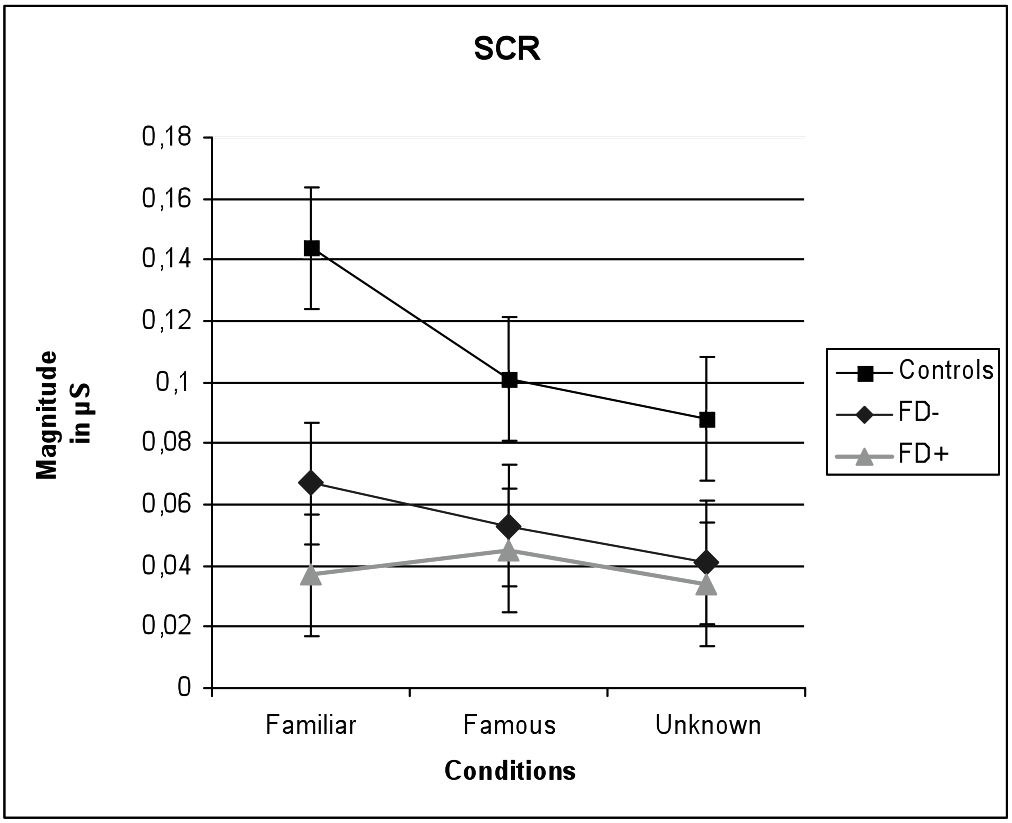
Response times were not significant between groups ($F_{(2,45)}$= 3.45; p>0.05), familiarity condition ($F_{(2,90)}$= 0.08; p>0.05), or an interaction group x familiarity condition ($F_{(4,90)}$= 0.73; p>0.05) (response times in ms for control, FD- and FD+ groups, respectively, were: specific familiar faces 1051±338, 1517±536, and 1423±454; famous faces 915±327, 1517±571 and 1520±703; and unknown faces 1004±334, 1517±833 and 1496±455).

In the second part of the experiment participants in all 3 groups were able to name faces of specific familiar or famous people and to identify unknown people (correct responses as a percentage for control, FD- and FD+ groups, respectively, were: specific familiar faces 92±8, 92±10and 91±7; famous faces 96±7, 95±7, and 94±9; and unknown faces 95±5, 94±12 and 97±6). Moreover, there was no significant group effect on accuracy ($F_{(2,45)}$= 2.90; p>0.05), familiarity condition ($F_{(2,90)}$= 0.95; p>0.05), or an interaction group x familiarity condition ($F_{(4,90)}$=0.69; p>0.05).

SCR data

Results are presented in Figure 1. Global results showed significant effects of familiarity condition ($F_{(2,90)}$=16.18; p=9.86.10^{-7}), group ($F_{(2,45)}$=6.09; p=0.005) on SCR magnitude, and a significant interaction group x condition ($F_{(4,90)}$=6.03; p= 0.0002).

Figure 1. Magnitude of the Skin Conductance Response in µS for the 3 conditions (familiar, famous and unknown) for the 3 groups: control subjects in black square, schizophrenia patients without familiarity disorders (FD-) in dark grey diamond and schizophrenia patients with familiarity disorders (FD+) in light grey triangle.



A significant effect of familiarity condition on SCR amplitude was found in the control group ($F_{(2,30)}$=30.99; p=1.34.10^{-7}). Controls had a gradient of familiarity with higher SCR for specific familiar faces (0.144±0.062 µS) compared to famous faces (0.101±0.063 µS) compared to unknown faces (0.088±0.070 µS; specific familiar vs. famous: $t_{(16)}$=5.70; p=4.15.10^{-5}, specific familiar vs. unknown: $t_{(16)}$=6.80; p=5.97.10^{-6}, famous vs. unknown: $t_{(16)}$=2.01; p=0.06). For controls, the more familiar the faces were, the higher the SCR (Figure 1).

In the FD- patient group, there was a trend towards an effect of familiarity condition on SCR amplitude ($F_{(2,30)}$=20.96; p=0.07). The same profile of amplitude as controls

was found in this subject group, with decreasing SCR from specific familiar faces (0.067±0.083 µS) to unknown faces (0.04±0.049 µS), with famous faces in an intermediate position (0.053±0.071 µS). Nevertheless, the only significant effect was found between specific familiar and unknown faces ($t_{(16)}$=2.82; p=0.01). Thus, for FD- patients, similar to controls, the more familiar the faces were, the higher the SCR. However, the SCR amplitude of FD- patients was globally weaker compared to the SCR of control subjects with a significant group effect ($F_{(1,30)}$=6.47; p=0.016). Moreover, comparison between controls and FD- groups showed a significant interaction group x familiarity condition ($F_{(2,60)}$=3.45; p=0.03).

In the FD+ patient group, the global effect of familiarity condition on SCR amplitude was not significant ($F_{(2,30)}$=1.12; p=0.33) and no significant effect was found when conditions were compared between them. SCR amplitude did not differ between specific familiar faces (0.037±0.049 µS), famous faces (0.045±0.072 µS), and unknown faces (0.034±0.053 µS). For FD+ patients, SCR amplitude did not differ regardless of the degree of familiarity of the faces.

The SCR amplitude of FD+ patients was globally weaker than the SCR of control subjects with a significant group effect ($F_{(1,30)}$=11.44; p=0.002). Moreover, comparison between control and FD+ groups showed a significant interaction group x condition ($F_{(2,60)}$=16.18; p=2.39.10^{-6}).

Global SCR of FD+ patients was not significantly different from FD- patients ($F_{(1,30)}$=0.46; $p>0.05$). However, FD+ patients differed from FD- patients only on the specific familiar condition ($t_{(16)}$=6.72; p=0.01).

No significant correlations were found between SCR amplitude in the 3 familiarity conditions and age, treatment or PANSS scores in patients.

Discussion

In the current experiment, we explored familiarity disorders in schizophrenia using a 3 conditions task that allowed us to discriminate SCR response to specific familiar, famous, and unknown faces. Our results demonstrated that for healthy subjects, the more familiar the person is, the stronger the emotional response that is linked to the feeling of familiarity (as measured by the amplitude of the SCR). The same process

occurs for FD- patients, although with a weaker emotional response across all conditions as indicated by lower SCR amplitude. However, FD+ patients experienced an absence of emotional response linked to the feeling of familiarity, regardless of the familiarity status of the faces that were presented (known or unknown).

Our results are consistent with those found in previous studies in healthy individuals(4,40). These previous studies using SCR measures have shown that control subjects have a greater emotional response when looking at familiar people compared to strangers. As in our study, SCR responses for famous faces were greater than responses for unknown faces. Nevertheless, in these studies, familiar faces were identical for all participants as familiar faces used were those of famous people.

Our study addressed the critical question as to whether familiarity disorders in schizophrenia focus more on individuals close to the patient, given the well-documented clinical description of this delusion(14,15,41). To our knowledge, the present study is the first to investigate SCR properties in schizophrenia according to the familiarity status using personally specific familiar faces, and thereby, ecologically valid face stimuli. This raises two interesting points. First, using pictures of personally familiar people increases the homogeneity of the familiarity degree between faces. Indeed, when using famous faces, an observer could, for instance, be highly familiar with faces of actors but not politicians, as found in previous studies(4,42). Moreover, pictures of famous faces are often taken from magazines or from the web and have become typical, 'iconic' pictures of famous people. As these individuals can often be recognized based on the particular pose they have in a given photograph (i.e., the iconic photographs of Bob Marley or Marilyn Monroe), it has been suggested that recognizing these pictures of famous faces does not call upon normal face recognition processes compared with the recognition of personally familiar faces(43–45). Being a specific familiar face to someone implies meeting regularly and building a specific representation that may be more flexible and more linked to emotion generated from the person.

Indeed, our study shows that the feeling of familiarity to familiar faces is associated with a stronger emotional response than to famous faces. The more homogeneous stimuli, the lack of an iconic image, or the more flexible representations may be responsible for this stronger emotional response. Thus, to be close to these people

and to meet them often may exacerbate the feeling of familiarity, which in turn may result in larger amplitude of the SCR. Such a result was supported by an fMRI study(46) in healthy subjects using different levels of familiarity (specific familiar, famous and unknown faces). In this experiment, a gradient of activation in the anterior paracingulate cortex was found, e.g., specific familiar faces elicited the greatest activity in this region while famous faces also activated this region but to a smaller extent. This type of activation was not found when subjects looked at unknown faces. This finding sheds light on the importance of emotion in specific familiar face processing compared to other types of faces (famous or unknown people). The processing of famous faces may be mainly based on basic or general representations, which would elicit more memory processes than emotional ones linked to the feeling of familiarity.

A comparable result was found for schizophrenia patients without familiarity disorders (FD-) and healthy subjects, even though SCR recording of FD- patients had a global decrease in amplitude over all familiarity conditions. Thirty years of research has robustly indicated that schizophrenia patients have a global hyporesponsiveness (for review see(38)). The mechanism of this hyporesponsiveness in SCR is attributed not only to medication but also to the disease itself, as a trait-like indicator. Given that our 2 patients groups did not differ on positive and negative PANSS and that they all showed a decrease of SCR, they may be considered to be in the same psychotic state. In our results, the emotional response of FD- patients does not disappear, as a difference in SCR amplitude persists between specific familiar and unknown faces. Thus, even when results indicate a blunted emotional response, the feeling of familiarity elicited by specific familiar faces still shows the involvement of greater emotional processes. However, the differences of SCR amplitude between famous and unknown faces disappear. Indeed, these core results are different than those described by Ellis and Young(4). These authors used famous people as the familiar faces. In fact, in our data, we observed that some famous people sometimes elicited large SCR amplitudes, whereas sometimes they elicited weak SCR amplitudes according to the participant, despite equal recognition in the 3 groups. The feeling of familiarity was weaker for famous faces in general, which may explain the absence of a difference in SCR with strangers in FD- compared to control subjects.

Schizophrenia patients with familiarity disorders (FD+) showed an absence of difference in SCR amplitude between familiarity conditions. Everything happened as if patients experienced no difference of emotion in front of specific familiar people, famous people or unknown people. The feeling of familiarity elicited by emotional processes is not modulated by the degree of familiarity of the perceived faces. Such a result cannot be attributed to a lack of face recognition that would be specific to the FD+ patients. Indeed, all 3 groups exhibit the same pattern of results when asked to recognize and name faces presented during the experiment. Moreover, the percent of correct responses in naming the faces was over 90%, both when faces were specific familiar or famous people. These results suggest that schizophrenia patients do recognize famous or specific familiar people at least based on visual features of the pictures. The gradient of SCR does not, in fact, reflect cognitive or perceptual processes, but only emotional responses to faces.

Some authors have proposed 2 dysfunctional levels to develop a familiarity disorder with delusions (as Capgras and Fregoli syndromes)(12,47,48). This is called the 2-factor theory for familiarity disorders. Any individual may have trouble with familiarity at a given point in time, e.g., “I think this person walking on the street is my friend”. This stage corresponds to the emotional level that is necessary to produce familiarity disorder, but it is still an insufficient condition to develop a delusion. Any individual in daily life may experience a strange experience looking at people on the street. However, usually people reorient their error, e.g., “this is not my friend because I am going out of his house”. Individuals with a frank familiarity disorder present a problem in conflict resolution (2nd step of the model). Delusions may then be linked to a deficit in rejecting strange experiences. This is the core defect of the schizophrenia spectrum. Patients are unable to correct this misperception and to switch their view to more plausible explanations (“I made a mistake on this person”), thereby resulting in the development of delusions. Some authors have linked this problem to a dysfunction in the prefrontal cortex(13).

A model proposed by Hirstein(12) suggests we represent people we know in two different perspectives: the allocentric and the egocentric representations. The allocentric representation is built at each appointment with the person and stored in semantic memory, whereas the egocentric representation is a simulated representation of the person from his or her own point of view. General

representations, built by autobiographic memory aggregating information into concepts about people or objects, are activated for strangers. In Hirstein's perspective, prior to affective failure, patients with Capgras syndrome (hypofamiliarity disorder) could no longer use the egocentric representation of a relative. This may create an ambiguity in the feeling regarding the person because the 2 types of representations do not match and the activation of the generic representation is elicited for strangers. The absence of simultaneous activation of ego and allocentric representations of someone close to the patient may cause the lack of feeling of familiarity and the subsequent decrease of SCR observed for patients with familiarity disorder. This theory, which is based on representations, may explain why the delusion of Capgras syndrome does not affect famous people despite the absence of feeling of familiarity (recorded by the lack of SCR). In actuality, representations for famous people are not as strong as for close people as we do not interact with them with real life. If representations of famous people cannot be used by patients with familiarity disorders, they will activate their representations for strangers, which are, in fact, not too far from what they know about famous people.

To our knowledge, our study was the first controlled study to explore two groups of schizophrenia patients. This allows questioning whether a continuum from normal to pathological functioning may exist in familiarity disorders. Our results fit particularly well with this continuum hypothesis(30). Indeed, all schizophrenia patients presented lower SCR, but patients with and without familiarity disorders presented different profile of emotional responses to faces. The first stage of the disorder was captured by FD- patients, who showed a global decrease of the feeling of familiarity by means of their lower SCR amplitudes compared to controls; however, FD- patients still maintained differences in emotional feeling depending on familiarity status. Thus, at this stage, patients may have emotional disturbances, as shown by a decreased of SCR in schizophrenia patients without familiarity disorders, which may lead to the weird feeling about others. Regarding our results, we could hypothesize that the lower feeling of familiarity in schizophrenia may be a premise for enabling the emergence of a familiarity disorder in this pathology. It would be a necessary, albeit insufficient, condition to develop a familiarity disorder. At the second stage, the familiarity disorder may be expressed in FD+ patients, which in turn show an extinction of the feeling of familiarity (as measured by an absence of a gradient of

SCR between familiarity conditions). It is important to note that our results based on SCR are specific to the familiarity disorder and independent of medication doses or schizophrenia symptom severity.

In this study, one limitation is the absence of a standardized clinical evaluation of familiarity disorders. To the best of our knowledge, no psychometric instrument has been validated to date. To illustrate the need for a psychometric scale, the prevalence of Capgras syndrome in schizophrenia in the literature is very heterogeneous, ranging from 4,1%(49) it raises 28%(50) and up to 40%(51) for the same population (schizophrenia). A better categorization for familiarity disorders is a critical issue for future studies.

This study suggests that all schizophrenia patients experience a disruption of emotional feeling in situations of familiarity, with a specific deficit for FD+ patients in the extinction of the feeling of familiarity regardless of the degree of face familiarity. Within the Haxby and colleagues model(8), the representations of faces stored in memory could not be matched to an covert emotional response, generating the emergence of general representations for strangers and subsequent delusions in schizophrenia patients. Future studies should target the brain circuitry involved in this process, especially in schizophrenia.

Acknowledgements

We would like to thank Laetitia Delbos and Anne-Laure Cote who helped in recruiting participants and conducting the study. We would also like to thank Renaud Jardri for reading a previous version of the manuscript.

References

1. Silva JA, Leong GB, Weinstock R. The dangerousness of persons with misidentification syndromes. Bull Am Acad Psychiatry Law. 1992;20(1):77-86.

2. Silva JA, Leong GB, Shaner AL. A classification system for misidentification syndromes. Psychopathology. 1990;23(1):27-32.

3. Silva JA, Leong GB, Weinstock R, Ferrari MM. Misidentified political figures: an underappreciated danger. J Forensic Sci. juill 1991;36(4):1170-1178.

4. Ellis HD, Young AW. Accounting for delusional misidentifications. Br J Psychiatry. août 1990;157:239-248.

5. Weinstein EA. The classification of delusional misidentification syndromes. Psychopathology. 1994;27(3-5):130-135.

6. Feinberg TE, Roane DM. Delusional misidentification. Psychiatr Clin North Am. sept 2005;28(3):665-683, 678-679.

7. Yonelinas AP. Components of episodic memory: the contribution of recollection and familiarity. Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci. 29 sept 2001;356(1413):1363-1374.

8. Haxby, Hoffman, Gobbini. The distributed human neural system for face perception. Trends Cogn Sci (Regul Ed). juin 2000;4(6):223-233.

9. Breen N, Caine D, Coltheart M. Models of face recognition and delusional misidentification: a critical review. Cogn Neuropsychol. 1 févr 2000;17(1):55-71.

10. Ellis HD, Lewis MB. Capgras delusion: a window on face recognition. Trends Cogn Sci (Regul Ed). 1 avr 2001;5(4):149-156.

11. Young G. In what sense « familiar »? Examining experiential differences within pathologies of facial recognition. Conscious Cogn. sept 2009;18(3):628-638.

12. Hirstein W. The misidentification syndromes as mindreading disorders. Cogn Neuropsychiatry. janv 2010;15(1):233-260.

13. Young G. Capgras delusion: an interactionist model. Conscious Cogn. sept 2008;17(3):863-876.

14. Capgras J, Reboul-Lachaux J. L'illusion des sosies dans un délire systématisé chronique. Bulletin de la société clinique de médecine mentale. 1923;6-16.

15. Capgras J, Reboul-Lachaux J. L'Illusion Des « sosies » Dans Un Délire Systématisé Chronique. History of Psychiatry. 3 janv 1994;5(17):119-133.

16. Jean-Pierre L. Neuropsychiatrie cognitive des délires d'identification des personnes. Une revue historico-critique. L'Évolution Psychiatrique. mars 2009;74(1):93-121.

17. Luauté JP, Bidault E. Capgras syndrome: agnosia of identification and delusion of reduplication. Psychopathology. 1994;27(3-5):186-193.

18. Bauer RM. Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: a neuropsychological application of the Guilty Knowledge Test. Neuropsychologia. 1984;22(4):457-469.

19. Tranel D, Damasio AR. Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. Science. 21 juin 1985;228(4706):1453-1454.

20. Young AW, Leafhead KM, Szulecka TK. The Capgras and Cotard delusions. Psychopathology. 1994;27(3-5):226-231.

21. Courbon P, Fail G. Syndrome d'illusion de Frégoli et schizophrénie. Bulletin de la société clinique de médecine mentale. 1927;121-125.

22. Woytassek LE, Atwal SS. Capgras syndrome in court. Nebr Med J. nov 1985;70(11):392-394.

23. Wolff G, McKenzie K. Capgras, Fregoli and Cotard's syndromes and Koro in folie à deux. Br J Psychiatry. déc 1994;165(6):842.

24. Thompson MI, Silk KR, Hover GL. Misidentification of a city: delimiting criteria for Capgras syndrome. Am J Psychiatry. oct 1980;137(10):1270-1272.

25. Stip E, Lecomte T, Bruno J. Capgras syndrome and erotomanic type delusional disorder. Aust N Z J Psychiatry. avr 1996;30(2):299.

26. Feinberg TE, Eaton LA, Roane DM, Giacino JT. Multiple fregoli delusions after traumatic brain injury. Cortex. juin 1999;35(3):373-387.

27. Mann J, Foreman DM. Homo-erotomania for a delusional parent: erotomania with Capgras and Fregoli syndromes in a young male with learning difficulties. J Intellect Disabil Res. juin 1996;40 (Pt 3):275-278.

28. Hicks PS. Capgras syndrome as a symptom. Am J Psychiatry. avr 1981;138(4):539-540.

29. D'Hondt F, Lassonde M, Collignon O, Dubarry A-S, Robert M, Rigoulot S, et al. Early Brain-Body Impact of Emotional Arousal. Front Hum Neurosci [Internet]. 19 avr 2010 [cité 19 sept 2012];4. Disponible sur: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2859881/

30. Sno HN. A continuum of misidentification symptoms. Psychopathology. 1994;27(3-5):144-147.

31. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. Journal of clinical psychiatry. 1998;59:22-33.

32. Dawson ME, Schell AM, Hazlett EA, Nuechterlein KH, Filion DL. On the clinical and cognitive meaning of impaired sensorimotor gating in schizophrenia. Psychiatry Res. 20 nov 2000;96(3):187-197.

33. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13(2):261-276.

34. Lançon C, Auquier P, Llorca PM, Martinez JL, Bougerol T, Scotto JC. [Psychometric properties of PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) in the French version in a sample of schizophrenic patients]. Encephale. févr 1997;23(1):1-9.

35. D Lundqvist, Flykt A, Öhman A. The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF. Karolinska Institutet; 1998.

36. Goeleven E, De Raedt R, Leyman L, Verschuere B. The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study. Cognition & Emotion. 2008;22(6):1094-1118.

37. Critchley HD. Electrodermal responses: what happens in the brain. Neuroscientist. avr 2002;8(2):132-142.

38. Dawson ME, Schell AM, Filion DL. The Electrodermal System. Handbook of psychophysiology. 2nd ed. Cambridge University Press. John T. Cacioppo, Louis G. Tassinary and Gary G. Berntson; 2000. p. 200-223.

39. Boucsein W, Fowles DC, Grimnes S, Ben-Shakhar G, roth WT, Dawson ME, et al. Publication recommendations for electrodermal measurements. Psychophysiology. août 2012;49(8):1017-1034.

40. Tranel D, Damasio H. Neuroanatomical correlates of electrodermal skin conductance responses. Psychophysiology. sept 1994;31(5):427-438.

41. Bourget D, Whitehurst L. Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. Can J Psychiatry. nov 2004;49(11):719-725.

42. Gobbini MI, Leibenluft E, Santiago N, Haxby JV. Social and emotional attachment in the neural representation of faces. Neuroimage. août 2004;22(4):1628-1635.

43. Tong F, Nakayama K. Robust representations for faces: evidence from visual search. J Exp Psychol Hum Percept Perform. août 1999;25(4):1016-1035.

44. Knappmeyer B, Thornton IM, Bülthoff HH. The use of facial motion and facial form during the processing of identity. Vision Res. août 2003;43(18):1921-1936.

45. Carbon C-C. Famous faces as icons. The illusion of being an expert in the recognition of famous faces. Perception. 2008;37(5):801-806.

46. Gobbini MI, Leibenluft E, Santiago N, Haxby JV. Social and emotional attachment in the neural representation of faces. Neuroimage. août 2004;22(4):1628-1635.

47. Coltheart M, Langdon R, McKay R. Schizophrenia and monothematic delusions. Schizophr Bull. mai 2007;33(3):642-647.

48. Coltheart M, Menzies P, Sutton J. Abductive inference and delusional belief. Cogn Neuropsychiatry. janv 2010;15(1):261-287.

49. Kirov G, Jones P, Lewis SW. Prevalence of delusional misidentification syndromes. Psychopathology. 1994;27(3-5):148-149.

50. Odom-White A, de Leon J, Stanilla J, Cloud BS, Simpson GM. Misidentification syndromes in schizophrenia: case reviews with implications for classification and prevalence. Aust N Z J Psychiatry. mars 1995;29(1):63-68.

51. Cutting J. Delusional misidentification and the role of the right hemisphere in the appreciation of identity. Br J Psychiatry Suppl. nov 1991;(14):70-75.

Quoi de plus familier que moi ? Soi, autrui et familiarité dans la schizophrénie

Rationnel de l'étude

Dans la schizophrénie, peu d'études se sont intéressées à la différence entre soi et familiarité en ce qui concerne le traitement des visages. Ces études proposent soit une atteinte de la reconnaissance du soi dans la schizophrénie par le biais d'un trouble plus général de la familiarité(Caharel et al., 2007; Irani et al., 2006; Zhang et al., 2012) soit une atteinte spécifique du soi liée à un défaut plus général de la conscience de soi(Kircher et al., 2007; J. Lee et al., 2007; Yun et al., 2013).

Nous avons choisi d'utiliser de nouveau la RED pour établir si les atteintes du soi et de la familiarité suivaient le même profil de réponse chez les sujets sains et chez les patients schizophrènes. Cela suggèrerait des mécanismes communs de traitement des visages du soi et du familier.

Hypothèses

Nous posons donc l'hypothèse d'un profil de réponse similaire dans le traitement des visages dans la familiarité et vis à vis du soi.

De plus, nous posons l'hypothèse d'une atteinte commune du soi et de la familiarité dans la schizophrénie.

What is more familiar than I? Self, Other and Familiarity in schizophrenia

Aurely Ameller[a, b*,c], Antoine Dereux[a, b, c], Caroline Dubertret[c, e], Guillaume Vaiva[a,c,d], Pierre Thomas[a,c,d], Delphine Pins[a, b, f]

a. Université Lille Nord de France, F-59000 Lille, France
b. Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (LNFP), Université Droit et Santé Lille (UDSL), F-59000 Lille, France

c. Centre Hospitalier Universitaire de Colombes (CHU Colombes), Hôpital Louis Mourier, Colombes, F-92700 France
d. Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHULille), Hôpital Fontan, Lille, F-59037 France
e. INSERM U675-U894, Centre de Psychiatrie et Neurosciences, F-75014 Paris, France
f. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), F-75794 Paris, France

* To whom correspondence should be addressed

AurelyAmeller

Laboratory of Functional Neurosciences and Pathologies

Service EFV

Hôpital Roger Salengro

CHRU de Lille – CS 700001 - 59037 Lille Cedex

Telephone +33 320 44 59 62 / 39534 fax: +33 320 44 67 32

Permanent address

Hôpital Louis Mourier

178 rue des Renouillers – 92700 Colombes

Telephone +33 1 47 60 64 09 fax: +33 1 47 6067 40

aurely.ameller@lmr.aphp.fr

Abstract

Background: Familiarity disorders crucially impact social cognition in schizophrenia. The core defect of familiarity is described as hypofamiliarity (patients recognise individuals who are close to them, but they are absolutely sure that they are impostors) and hyperfamiliarity (patients think that individuals close to them are embodied in strangers). Familiarity disorders result in delusions, most commonly persecution delusions. These disorders re clinically described as affecting a specific individual familiar to the patient, but they can also affect the patient himself as a self disorder. Self disturbances are well documented as a core defect in schizophrenia. Specific familiar faces elicit the same emotional response as unknown faces in schizophrenia patients with familiarity disorders, as shown by a Skin Conductance Response (SCR). Our aim in this study was to examine whether self and familiar face recognition are symmetrically impaired in schizophrenia, and whether the mechanisms of perturbation are linked. We hypothesised that self faces as specific familiar faces would elicit the same level of emotional arousal as unknown faces in schizophrenia patients.

Method: Twenty-eight schizophrenia patients were compared to twenty control subjects. Three face conditions were used: specific familiar, self and unknown. The task was to indicate the gender of the faces presented randomly on a screen during SCR recording. Face recognition was evaluated afterwards.

Results: Control subjects exhibited a higher SCR for the familiar and self conditions, which were similar to each other, than for the unknown condition, whereas schizophrenia patients exhibited no significant differences between the three conditions. All participants were able to recognise the self and familiar faces and did not recognise strangers.

Conclusion: Schizophrenia patients have a core defect of both self and familiarity that is emphasised by the lack of an increasing SCR in front of self and familiar stimuli. This abnormality occurs in the same manner in regard to the SCR magnitude. Patients felt as if they were in front of strangers regardless of the familiarity of the face. Familiarity for specific familiar and self faces may be driven by the same mechanisms. This perturbation may predispose patients to delusions and, in particular, to a general familiarity disorder, to explain this dissociation between recognising facial features and not feeling as if they are familiar.

Key Words: Familiarity, Capgras, Self, schizophrenia, Skin Conductance Response

Introduction

Interacting with another individual requires to the ability to recognise whether the individual is familiar. It is a crucial ability in social cognition. Dysfunction in social cognition is a key component of the disability in schizophrenia. How do you interact with someone if you think your relatives have been replaced by an impostor (Capgras syndrome) or if you think your relatives have taken the place of strangers to persecute you (Fregoli syndrome)? These familiarity disorders (FD) have been described as a failure in affective judgment since the early 19th century(Capgras and Reboul-Lachaux, 1923). The literature on schizophrenia provides evidence of a defect in the feeling of familiarity in front of specific familiar individuals despite preserved recognition. Studies have used the Skin Conductance Response as a somatic marker for emotional arousal(Ellis et al., 1997; Hirstein and Ramachandran, 1997; Ameller et al., submitted). This recording technique enables the detection of a discrepancy between visual recognition and emotion linked to the faces with patients with FD. These studies have shown a lack of emotion in front of familiar faces in schizophrenia patients with FD and a decrease in patients without FD compared to healthy subjects.

FD have been described as a self-centred expression of the delusion as no feeling of familiarity of one's own face in a mirror or in photographs (comparable to Capgras syndrome) or as a subjective double syndrome (recognising a physical double of oneself in strangers) (Luauté, 2009; Luauté and Bidault, 1994). The face is the most distinctive physical marker of individuals(Tsakiris, 2008). Self faces are highly learned and familiar by essence as far as the interaction with them is permanent(Troje and Kersten, 1999). Face recognition involves recollection and familiarity(Yonelinas et al., 2010), and self processing studies have used self and familiar face recognition paradigms to study both familiarity and recollection processes. Some authors have shown a link between self-awareness and the ability to recognise oneself in a mirror or in a photograph(Butler et al., 2012; Platek et al., 2004). Nevertheless, despite the growing literature over decades of research suggesting that schizophrenia is a self disease by essence (for review see(Nelson et al., 2013a, 2013b)), few studies have focused on self face recognition compared to familiar faces in schizophrenia (or in schizotypy)(Caharel et al., 2007; Kircher et al.,

2007; Lee et al., 2007; Platek et al., 2003; Yun et al., 2013; Zhang et al., 2012). The limited published research supports 2 different hypotheses. First, some studies suggest an impairment in self face recognition unrelated to familiarity, but dependent on a general deficit in self-awareness. Patients were less long to detect self faces among famous and unknown faces(Lee et al., 2007), exhibited a specific abnormal self-connectivity in a PETscan study(Yun et al., 2013), and were laterally impaired only in the detection of self faces, but not for unknown and familiar faces(Kircher et al., 2007). Other studies support a general defect of familiarity that affects the familiarity of the self, instead of the self process alone. A study revealed an increase of N170 in front of self and familiar faces in schizophrenia patients, whereas controls had a decrease of N170 in front of unknown faces(Caharel et al., 2007). Another study suggested a bias towards familiarity in schizophrenia patients and schizotypy subjects, wherein patients responded more familiar than self to faces(Irani et al., 2006). Furthermore, one study used morphing of familiar, self and unknown faces and revealed an impairment in detecting the familiarity of faces(Zhang et al., 2012).

Nevertheless, these studies have biases. These paradigms required an implicit judgment of the self or familiarity(Caharel et al., 2007; Kircher et al., 2007; Zhang et al., 2012), that is not experiencing familiarity and imply conscious processes. Moreover, these studies used famous materials instead of specific familiar faces(Lee et al., 2007; Yun et al., 2013; Zhang et al., 2012). This is a core psychopathological point: (1) patients do not meet FD with famous or widely known individuals, (2) they do not have a familiar face-recognition defect in the way they process visual features of the self or specific familiar faces and recognise them(Ameller et al., in Press; Joshua and Rossell, 2009), even if they claim they are a double or a clone. Moreover, different memories are involved in both types of stimulus processing: specific personal familiarity, such as the self, involves more autobiographical memories and emotional responses, whereas famous individuals should recruit semantic memories(Gillihan and Farah, 2005).

In the present study, a gender task was used to avoid explicit recognition but to ensure participants were looking at the faces. The SCR was recorded to access emotional arousal to the self, specific familiar and unknown faces, in avoiding awareness involvement. Using participant specific familiar faces enabled the assessment of more ecological conditions to better explore the psychopathology of FD in schizophrenia. Given that self and familiarity involve similar memory and

emotional responses(Gillihan and Farah, 2005) and they strongly overlap in neuroimagery(Qin and Northoff, 2011), we hypothesised that in the process of face recognition, the self shares part of the familiarity process. Consequently, we expected schizophrenia patients to emphasise a lack of emotional arousal in front of themselves and specific familiar individuals (as elicited by the same SCR level recorded for specific familiar, self and unknown faces) that would lead to a vanished feeling of familiarity.

Experimental/Materials and methods

Participants

Twenty-eight patients with schizophrenia or schizoaffective disorder (10 women) according to the DSM IV(APA, 2000) were compared to 20 healthy controls (12 women) with no psychiatric disorders, assessed by the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)(Sheehan et al., 1998).

Exclusion criteria included another axis I or an axis II diagnosis according to the DSM IV. Teenagers under the age of 18 and elders above the age of 55 were not included in this study. Subjects with a history of drug or alcohol misuse and/or dependence within the previous 6 months were excluded. A medical history of sensory or neurological disorders was an exclusion criterion. All subjects provided written consent prior to participation. Guardians were systematically informed and had to provide an oral consent for patients with guardianship; no patients with tutors were included. The study received approval by the local ethics committee (CPP Nord-Ouest IV, France). All patients received second-generation antipsychotic medication.

Symptom severity in patients was assessed with the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)(Kay et al., 1987; Lançon et al., 1997). Self disorder was assessed in schizophrenia patients using the Self Face Recognition Questionnaire (SFRQ), a scale initially validated for schizotypy(Larøi et al., 2007). Finally, global functioning of patients was assessed with the Clinical Global Impression (CGI) scale (Haro et al., 2003).

Stimuli

Stimuli were individually tailored for each participant and consisted of a series of full-frontal high-quality colour photographs of neutral-emotion faces. Two relatives' faces were acquired on a numeric camera (iPhone 4S camera, 8 megapixel). A face was considered "Familiar" for someone encountered by participants each week for a minimum of 6 months. A photograph of each subject was taken as the "Self" picture. Unfamiliar faces were chosen from the Karolinska Directed Emotional Faces(Lundqvist et al., 1998; Goeleven et al., 2008).

Using Adobe Photoshop, all original photographs were processed to meet the experimental requirements. The faces were cropped along the face contour, so that minimal hair or external cues were visible, with the resulting images subtending approximately 250 pixels in width and 335 pixels in height (4.56 x 6.11° of visual angle). Faces were displayed in grayscale on a grey background. The average luminosity and contrast were equalised across faces. A total of 5 static grayscale pictures were presented, 2 in both the familiar and unknown conditions and one in the self condition.

Procedure

The experimental procedure included two steps. In the first step, the SCR data were recorded during the picture presentation. Each photograph of the 2specific familiar or the 2 unknown faces was displayed 4 times, whereas the self face was displayed 8 times, in a random order. Participants were told to indicate as fast as possible the gender of the face on the screen. They had to press "1" if it was a man and "2" if it was a woman. During each trial, a central fixation cross was presented for 200 milliseconds (ms), alerting the participant to the imminent arrival of the picture, which was projected for as long as the participants took to respond. To avoid SCR habituation effects, the interval between 2 successive stimuli was randomly varied between 6 and 12 seconds (s). Consequently, a trial lasted approximately 7s and 15s.

The second step of the experiment ensured that all participants recognised the familiar and self pictures and did not recognise the unknown individuals. Participants were presented with the same pictures as in step 1 in a new random order. They

were required to indicate the name of each individual they recognised. The entire task lasted approximately 15 minutes.

Data recording

Behavioural data

In the gender task (step 1), the response accuracy (man/woman) was recorded for each stimulus. In the recognition task (step 2), the identification responses were recorded as “correct” or “false” for each face.

SCR data

The SCRs were recorded during the gender task only, using the constant-voltage method (0.5 V) at a sampling rate of 600 Hz; a commercial skin conductance sampling device (BiopacMP35, Biopac systems Inc., Goleta, Canada) was used. Ag-AgCl electrodes (8 mm diameter active area) filled with 0.05-M NaCl electrolyte were attached to the palm side of the middle phalanges of the second and third fingers of the participants’ hands. The time frame of analysis was 1–4 s after the stimulus onset. The magnitude and the latency of the SCR were measured.

Data analysis

Behavioural data

Normality of the data (Levene test) was confirmed prior to using a parametric test; all variables assumed equal variance ($p>0.05$). All statistical analyses were performed using SPSS 15.0 and the level of significance was set at $p=0.05$.

A Greenhouse-Geisser corrected repeated measures ANOVA was applied to correct responses in both steps of the experiment. The 2 groups (healthy controls, schizophrenia patients) were selected as the between-subject factor and the familiarity conditions (specific familiar, self, and unknown) were selected as the within-subject factor.

SCR data

First, the SCRs were extracted using BSL-pro software©. All SCR data were low-pass filtered at 50 Hz. SCRs were determined using the standard latency criterion of 1-4 s(Boucsein et al., 2012; Critchley, 2002; Dawson et al., 2000; Tranel and Damasio, 1985). The first peak of amplitude within this latency window was recorded.

Trials for which the stimulation did not produce a SCR were included in the mean data for each participant (in this case, we considered the SCR value as zero). To normalise the data, the amplitude of the SCR measurement was logarithmically transformed [log(1 + amplitude)](Boucsein et al., 2012; Dawson et al., 2000). Statistical analyses were conducted on the magnitude based on the average SCR amplitude calculated afterwards, including those without responses as recommended for SCR analyses(Boucsein et al., 2012; Dawson et al., 2000).

Data were checked for normality (Levene test) before using a parametric test, and all variables assumed equal variances ($p<0.05$). A Greenhouse-Geisser corrected repeated measures ANOVA was applied to the SCR ratings with the 2 groups (healthy controls, schizophrenia patients) as a between-subject factor and the 3 conditions (specific familiar, self and unknown) as a within-subject factor. Specific group or condition comparisons were conducted using Student t-tests. Spearman's correlations were run between the SCR magnitude and age, treatments, symptom severity, the CGI and the SFRQ.

Results

Demographic data

Results for the 2 groups are shown in table 1. The 2 groups did not differ on gender and age. Table 1 also presents the mean scores obtained by patients for the different clinical scales (the PANSS, the SFRQ, and the CGI). All patients received second-generation antipsychotic medication;half of the patients (N=14) were on benzodiazepine medication. The mean dosages of psychotropic medication are presented in table 1.

Table 1. Demographic data for the 2 groups. The 3 groups were described in the table as control subjects (controls) and schizophrenia patients (patients).

	Controls	Patients	*p*
AGE	34.5 ± 9.5 yo	39.5 ± 10,9 yo	>0.5
SEX	8♂ 12♀	18♂ 10♀	>0.5
PANSS+		13.8 ± 4.6	
PANSS-		15.1 ± 5.8	
PANSS G		28.8 ± 6.8	
PANSS TOTAL		57.8 ± 13.4	
SFRQ		7.1 ± 7.5	
HYPO SCORE		25.5 ± 10.8 (n=28)	
HYPER SCORE		26.6 ± 9.2 (n=28)	
TOTAL FAMILIARITY		52.2 ± 16.1	
CGI		3.3 ± 1.1	
DIAZEPAM EQUIVALENT		10.4 ± 15.5 mg (n=12)	
CHLORPROMAZINE-EQ		463.9 ± 346.3 mg	

Behavioural data

Participants in both groups were able to categorise faces as male or female. The percent of correct responses for the control and schizophrenia patient groups, respectively, were: specific familiar faces 97±6 and 89±11, self faces 97±7 and 99±3, unknown faces 97±13 and 86±3.There was no significant group effect for the accuracy ($F(_{1,46})$= 3.49; p>0.05) or the familiarity condition ($F(_{2,92})$= 2.49; p>0.05), or an interaction for the group x familiarity conditions ($F(_{2,92})$=2.68; p>0.05).

In the second part of the experiment, both participant groups were equally able to identify specific familiar or self faces and to not identify unknown individuals. Indeed, there was no significant group effect for the accuracy ($F(_{1,46})$= 2.90; p>0.05) or the familiarity condition ($F(_{2,92})$= 0.95; p>0.05), or an interaction for the group x familiarity conditions ($F(_{2,92})$=0.69; p>0.05).The percent of correct responses for the control and

schizophrenia patient groups, respectively, were: specific familiar faces 92±8 and 91±7, self faces 96±7 and 94±9, and unknown faces 95±5 and 97±6.

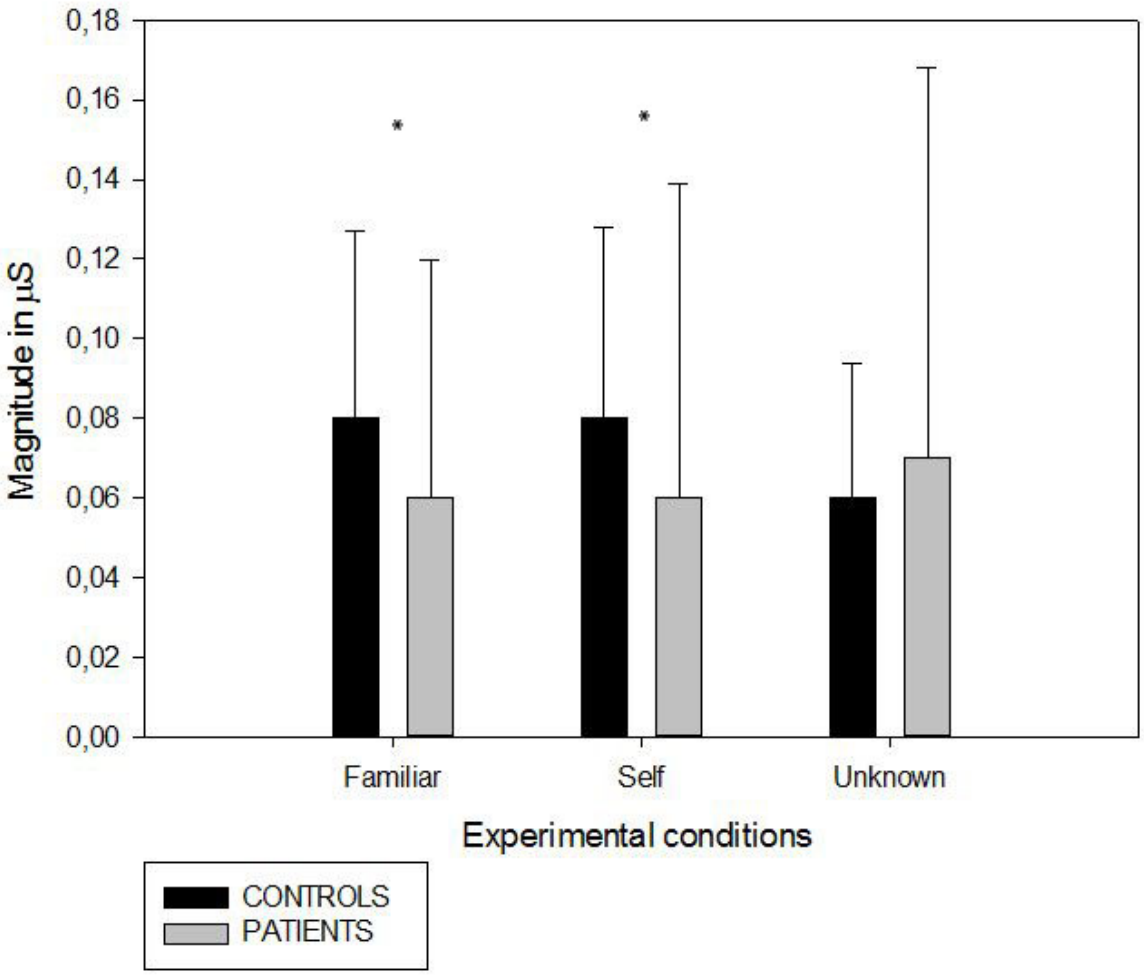
SCR data

Results are presented in Figure 1. Global results did not show an effect for the familiarity conditions ($F_{(2,92)}$=0.22; p=0.07), but an effect of group ($F_{(1,46)}$=10.08; p=0.003) on the SCR magnitude and a significant interaction for the group x familiarity conditions ($F_{(2,92)}$=3.91; p= 0.02) were observed. These results are explained by a significant difference between controls and schizophrenia patients on the SCR magnitude for specific familiar faces ($t_{(46)}$=1.946; p=0.05) or self faces ($t_{(46)}$=3.336; p=0.002), but not for unknown faces ($t_{(46)}$=-0.566; p=0.623).

Control subjects showed an overall significant effect for the familiarity conditions ($F_{(2,38)}$=3.725; p=0.03). Control subjects had significantly higher SCR magnitudes in the specific familiar condition (0.08±0.044 µS) than in the unknown condition (0.06±0.034 µS) ($t_{(19)}$=2.514; p=0.02). The SCR amplitudes in the control group were also significantly higher for the self condition (0.08±0.047 µS) than for the unknown condition ($t_{(19)}$=-2.153; p=0.04). However, no difference was found between the specific familiar and the self conditions ($t_{(19)}$=0.113; p=0.912).

In the schizophrenia patient group, no global effect for the familiarity conditions was found ($F_{(2,54)}$=1.370;p=0.263). Thus, the SCR magnitude exhibit no difference whatever the condition: specific familiar (0.05±0.05 µS) ; self (0.04±0.042 µS) and unknown (0.07±0.098 µS) conditions.

Figure 1. Magnitude of the Skin Conductance Responses in µS for the 3 conditions (familiar, self and unknown) for the 2 groups: control subjects in black, schizophrenia patients in grey.



No significant correlations were found between the SCR amplitude in the 3 familiarity conditions and age, treatment, or the PANSS, SFRQ or CGI scores of patients.

Discussion

To our knowledge, this is the first study, to date, to assess the SCR for familiar and self faces in both control and schizophrenia groups. Our data have emphasised a reduced SCR in schizophrenia patients for self and familiar faces compared to control subjects. In control subjects, the self and familiar faces elicited a higher SCR than the unknown faces. In contrast, in schizophrenia patients, there was no difference between the 3 conditions, as if all faces were emotionally unknown. No difference between control subjects and patients was shown for the unknown condition.

The lack of difference in the amplitude of the RED for the patients and healthy subjects to unknown faces suggests that our group of schizophrenia patients could have preserved the ability of an emotional response to any face. Yet, some studies have described a global hypo-responsiveness of the SCR in schizophrenia patients or a non-response, whereas other studies have reported a high responsiveness of the SCR in schizophrenia (For review see Dawson et al., 2000). Our data are not consistent with these studies, suggesting that the base level of the SCR can be the same in some conditions between patients and healthy subjects.

The SCR reflects the emotional arousal mediated by the sympathetic nervous system(Critchley, 2002). While the amplitude of the RED increased in healthy subjects for familiar and self faces, the lack of difference between the 3 conditions in the amplitude of the RED in schizophrenia patients suggests an emotional numbing in patients despite being able to recognise and correctly identify the faces. These results are consistent with our previous study(Ameller et al., in Press) showing an absence of a SCR difference between familiar, famous and unknown conditions, despite a high accuracy in recognising faces.

As suggested by the high accuracy in the recognition task, patients do recognise physical features of the self and familiar faces. It has previously been described that schizophrenia patients have a relatively preserved ability to recognise facial features(Joshua and Rossell, 2009). Thus, the core defect in schizophrenia is the dissociation between their conscious recognition and the absence of emotion linked to faces, as emphasised by our results. This could explain the emergence of the delusion in FD. The 2-step theory proposed by Coltheart and collaborators(Coltheart et al., 2011, 2010) may comprehensively explain this disorder. According to this theory, a defect at a low step level (in opposition to a complex, integrated high step level) would reflect the discrepancy between recognising the visual features of faces and not feeling the emotion linked to this recognition. Such a disorder would be necessary but insufficient to have delusions. Indeed, it leads to an ambiguity that could happen even in control individuals who could reorient their feelings to the more plausible way: “I feel weird in front of this face that must be my father, so it’s my father”. However, schizophrenia patients have an impairment in correcting their errors, leading to a delusion to resolve the ambiguity: “he is a double who has taking

features of my father to bother me”. This is the second step of the 2-step theory authorising the emergence of a delusion.

According to our results, familiarity is affected by a lack of autonomic arousal in schizophrenia, as suggested by the absence of an increasing SCR in front of familiar faces. The familiarity results are in concordance with previous SCR studies using familiar and unknown faces(Ameller et al., in Press; Ellis et al., 1997; Hirstein and Ramachandran, 1997), which have suggested that emotional arousal is defeated in schizophrenia patients. Such an effect is more severe when patients have a FD, but all schizophrenia patients experience a lower level of emotional arousal in front of specific familiar faces compared to controls(Ameller et al., in Press). Nevertheless, some studies exploring familiarity and the self(Lee et al., 2007; Yun et al., 2013; Zhang et al., 2012) have used famous faces as familiar materials. However, specific familiar stimuli mean that an individual has been in direct, real and personal contact with another person. This excludes the notion of familiarity for famous individuals with whom the individual has no real relationship. Thus, specific familiarity may involve more autobiographical memories and emotional responses, while a familiarity with a famous individual may recruit semantic memories(Gillihan and Farah, 2005). These differences have been supported by both behavioural and neural activity data in previous studies(Gobbini et al., 2004; Leibenluft et al., 2004; Sugiura et al., 2009; Zhu et al., 2007). In particular, it is interesting to note that studies indicated that activations related to personal familiarity strongly overlapped with the regions implicated in the self(Qin et al., 2012; Zhu et al., 2007), which, in contrast, do not overlap with the brain regions recruited during the presentation of widely known/famous people(Zhu et al., 2007).

In schizophrenia, patients have a disturbance of self-experiences recognised in the first description of the disease(Bleuler, 1911), either in terms of self recognition(Kircher et al., 2007; Lee et al., 2007; Yun et al., 2013; Zhang et al., 2012) or self awareness(Bulot et al., 2007; Thakkar et al., 2011) and, above all, self-related tasks (for review see Hur et al., 2013). In this study, we demonstrated a defect of self-face processing in terms of the lack of emotional arousal in front of self faces. The self faces elicited the same amount of RED as unknown faces. This result could explain a core defect of the self in terms of minimal self (i.e., feeling oneself as experiencing the now and here) (Gallagher, 2004).

Moreover, our results in the control individuals indicated the same emotional arousal for both familiar and self faces, whereas both conditions elicited higher emotional arousal than unknown faces. Schizophrenia patients had the same emotional arousal in the 3 conditions. The emotion elicited by the self and familiar faces dropped out at the same level.

This same variation of emotion in the self and familiar conditions plaids for an identical process, abnormal for schizophrenia patients. The self is familiar as highly known and learned with everyday social interactions, suggesting that we have explored the familiar component of the self that is a broader, multimodal and integrated process (Jardri et al., 2011; Tsakiris, 2008; Uddin et al., 2005). The concept of the Self(Gillihan and Farah, 2005) includes a physical related Self (e.g., body, faces) and a psychological Self. The psychological Self contains both semantic and episodic memories and the first-person perspective experience. A broader definition of the Self not only includes these physical and psychological dimensions but also the individual's relationship to other individuals. Thus, the repetitive interactions with close individuals allow more and more strong representations of these close individuals to be built and, in the same time, improve an individual's own representation of oneself. This link between familiarity and self is supported by results of neuroimaging studies. A fMRI meta-analysis on healthy subjects suggested an overlap between the supposed familiarity networks and the self networks(Qin et al., 2012), notably within the temporo-parietal junction (bilateral), involved (in the right part) in the distinction between the self and others and in empathy. Our hypothesis is that this study emphasises a possible damage of the distinction between the self and others; further studies are needed to validate this hypothesis and could be useful to link this abnormality in the temporo-parietal junction.

In our results, the self and familiarity were defeated to the same extent. This may be a core defect in schizophrenia: a functional impairment in the overlap between the self and familiar networks predisposing schizophrenia patients to have delusions either in the familiarity or in the self (i.e., first-rank symptoms) (Lake, 2012).

Author disclosure

Aurely Ameller and Delphine Pins planned the study. Aurely Ameller designed the study and wrote and programmed the protocol. Aurely Ameller and Antoine Dereux

screened controls and patients groups and ensured that they finished the task. Aurely Ameller conducted the data analysis. Aurely Ameller and Delphine Pins discussed the results. All authors contributed and have approved the final manuscript.

No authors have conflicts of interest.

Le soi franchit la frontière de la familiarité : une étude en IRMf dans la schizophrénie

Rationnel de l'étude

Les 2 précédentes études ont établi que les patients schizophrènes ont une anomalie de l'éveil émotionnel pour les visages familiers spécifiques et le soi. Cette anomalie affecterait la familiarité et le soi de manière similaire. Nous avons souhaité aller plus loin en recherchant les corrélats neuronaux impliqués dans les processus de traitement des visages familiers et du soi au moyen d'une étude en IRMf. Cette étude tire profit de la méta-analyse(Qin & Northoff, 2011) tant pour les analyses en région d'intérêt que pour la construction des hypothèses. Les résultats de cette étude montrent un fort chevauchement des structures cérébrales impliquées dans la familiarité et dans le soi avec, cependant, une spécificité du cingulaire postérieur pour la familiarité et du cingulaire antérieur périgénual du soi.

Hypothèses

Nous supposons que les réseaux impliqués dans la tâche correspondront aux réseaux décrits dans la méta-analyse(Qin & Northoff, 2011).

Par ailleurs, nous supposons que les patients schizophrènes auront une anomalie d'activation des réseaux avec un défaut plus important des réseaux impliqués dans la distinction soi/autrui.

Self crossing the line of familiarity : an fMRI study in schizophrenia

Aurely Ameller[a,b*,c], Antoine Dereux[a,b,c], Renaud Jardri[a,c,d], Renaud Lopez[,d], Patrice Jissendi[a,d],Guillaume Vaiva[a,c,d], Pierre Thomas[a,c,d] , Delphine Pins[a,c,e]

a. Université Lille Nord de France, F-59000 Lille, France.

b. Centre Hospitalier Universitaire de Colombes (CHU Colombes), Hôpital Louis Mourier, Colombes, F-92700 France.

c. Laboratoire de Neurosciences Fonctionnelles et Pathologies (LNFP), Université Droit et Santé Lille (UDSL), F-59000 Lille, France.

d. Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHULille), Hôpital Fontan, Lille, F-59037 France.

e. Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), F-75794 Paris, France

* To whom correspondence should be addressed

Aurely Ameller

Telephone +33 1 47 60 64 09 fax: +33 1 47 60 67 40.

aurely.ameller@lmr.aphp.fr

Abstract

Background: Familiarity disorders crucially impact social cognition in schizophrenia. The core defect of familiarity is described in hypofamiliarity (patients recognize their close people but are absolutely sure that it's impostors) and hyperfamiliarity (patients think that close people are embodied in strangers). Familiarity disorders provide delusion with mostly persecution delusion. They are clinically described as affecting specific familiar person to the patient and they could affect the patient himself as self disorder. Self disturbances are well documented as a core defect in schizophrenia. Some studies plaid for an overlap between familiarity and self recognition networks. Our aim in this study was to examine this overlap between self and familiar face recognition networks and to check if the same networks were engaged in schizophrenia.

Materiel and methods: 20 patients and 19 healthy controls were scanned in an 3T-fMRI during the presentation of pictures (1 of themselves, 2 of specific familiar, 2 of unknown persons and 2 of scrambled faces). Their task was to indicate, by pressing a key, the gender of the face. We used ROI from a meta-analysis to contrast fMRI data with SPM8.

Conclusion: Both groups showed similar pattern of activation for familiarity, involving cingulate posterior, medial frontal gyrus and medial temporal gyrus. The control group only showed a difference of activation between familiarity and self, with a higher activation precentral gyrus for the familiar condition and no difference in activated regions in self versus familiarity. This result agrees with a strong overlap between self and familiarity. Schizophrenia patients have, in comparison with controls, in the contrast of self minus unknown an activation of left insula suggesting abnormalities in self-attribution and it plaids for an defect in self/other distinction in face processing.

Key words : schizophrenia, familiarity disorders, self, familiarity, fMRI

Introduction

Familiarity disorder (FD) is one possible delusion in schizophrenia, which affects social cognition.FD could be described with 2 polarities. Hypofamiliarity refers to a lack of familiarity for individuals close to the person, whereas hyperfamiliarity refers to an increased sense of familiarity for unknown people(1–4). Fregoli syndrome, a *hyperfamiliarity* disorder, has been described in schizophrenia patients(4) when they recognize unknown people by thinking they are friends or relatives who have assumed the face of strangers. They often have persecutory delusions centered on these relatives or friends. The most described familiarity disorder in schizophrenia patients is Capgras syndrome(5–11), which is a *hypofamiliarity* disorder. Patients with Capgras syndrome do recognize specific familiar faces, but they have delusions and believe that the person in front of them is an impostor or a clone with the appearance of who they claim to be. When Capgras' patients are asked why the person is not the person familiar to them, the patients argue that there is something weird in their personality and/or minor physical features (e.g., color of pupils) have changed. Sometimes, patients may not even have a rationale, but claim it robustly, thereby endorsing an unshakeable delusional conviction. In FD, it has also been described self-centered symptoms(3,4). Self face is by essence highly familiar and over learned day by day(12). One hypothesis to explain the damage in FD of both specific familiar and self is that self is part of a general familiar process. This hypothesis is still controversial. A meta analysis(13) pointed out the strong overlap between self and familiar faces recognition in neuroimagery. In this study, the self activates specifically medial prefrontal cortex (MPFC) and anterior cingulate cortex (ACC), left insula, right inferior frontal gyrus (IFG), posterior cingulate cortex (PCC). Then, the familiarity activates posterior cingulate cortex (PCC), MPFC, left temporo-parietal junction (TPJ) and right temporal lobe. Moreover, the distinction between self and familiarity seems to take place in perigenual ACC for self and in PCC for familiarity. Moreover, several studies have shown a fronto-parietal circuitry, including mirror neurons, involved in differentiating self and other(14–16), suggesting a distinct network for self and other. However, mirror neurons can be activated at a higher extent when other is close to self(14,17,18). Besides, construction of oneself is made, in early childhood, in interacting with familiar person, nourishing

representations of self and other with the “make others like me” process(19,20). Moreover, as proposed in 1980s(21), the recognition of kin is based upon self-reference, using facial familiarity from oneself. Altogether, these assumptions could suggest the existence of an extending self, that is to say, person close to ones are in between self and familiar explaining the strong overlap find in the meta analysis(13).

In schizophrenia, only few studies are concerning with both self and familiar faces processing(22–27) and they could be split according to 2 different hypothesis: self related to self awareness independently of familiarity processes(23,24,26) or self as a part of a general familiarity process(22,27,28). Either patients were quicker to detect self faces among famous and unknown faces (24), or patients exhibited a specific abnormal self connectivity in a Positon Emission Tomography scan (PETscan) study(26), or patients were left-hand responses impaired only in categorizing of self faces but not for unknown and familiar faces(23). In the other hand, some studies support a general defect of familiarity affecting the familiarity of the self instead of the self process by itself. A study revealed an increase of N170 in front of self and familiar faces in schizophrenia patients, whereas controls showed a decreased N170 in front of unknown faces(22). Another one pointed out a bias toward familiarity in schizophrenia patients and schizotypy subjects; patients responded more familiar than self to self, familiar and unknown faces(28). The last one used morphing of familiar, self and unknown faces and revealed an impairment in judging the familiarity of faces(27). However some bias were implemented in these studies either requiring implicit judgment(22,23,27) that implies more attributive process than covert emotional process, and/or using famous materials instead of specific familiar(24,26,27). Specific personal familiarity may involve more autobiographical memories and emotional responses while a familiarity with famous individuals may rather recruit semantic memories(29).

We previously conducted a study (Ameller et al., in prep) using Skin Conductance Response (SCR) in schizophrenia patients compared to controls during the presentation of self, specific familiar and unknown faces. Our study has shown an extinguish SCR in patients for self and specific familiar faces whilst controls exhibited a stronger SCR for self and specific familiar, with a similar amplitude. It happens as if schizophrenia patients feel like in front of strangers whatever the status of familiarity of the face.

In the present study, we wanted to explore self and familiarity in functional magnetic resonance imagery, which allows in vivo monitoring of brain activity, using ecological stimuli of specific familiar and self. Our hypothesis was that self and familiar networks will overlap in schizophrenia patients reflecting our SCR data. Data were analyzed using regions of interest (ROI) for self and familiarity networks obtained from a meta-analysis(13). Then, we checked whether similar networks were activated for self and familiar conditions that will robustly validate our paradigm if same regions as in meta-analysis are implied in our paradigm. Finally, we compared activations between groups within these networks to explore the specificity of schizophrenia.

Material and method

Participants

The study received approval by the local ethical committee (CPP Nord-Ouest IV, France) and 39 participants were included. They were split in 2 groups: 20 patients with a diagnosis of schizophrenia or schizoaffective disorder according to DSM IV-TR (APA, 2000) and 19 matched controls with no psychiatric disorders, assess by the MINI(30).The fMRI data of 2 schizophrenia patients were removed due to excessive head movements(>3mm or >3°). Exclusion criteria for the whole population were the presence of an axis I or an axis II diagnosis, history of drug or alcohol misuse and/or dependence within 6 months and medical history of sensory or neurological disorders. Teenagers under 18 and elders above 55 were not included in this study. The main medical, social and demographic characteristics of these subjects are presented in table 1 below.

All patients received second-generation antipsychotic medication. A quantitative assessment of the symptoms was performed using Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) (31,32). Self disorder was assessed in schizophrenia patients using Self Face Recognition Questionnaire (SFRQ), a scale initially validated for schizoptypy(33). Finally, we rated clinical global functioning of patients using Clinical Global Impression (CGI)(34).

Stimuli

Stimuli were individually tailored for each participant and consisted of a series of full-frontal high-quality color photographs with neutral expression. Two faces of subjects'

relatives were acquired on a numeric camera (Panasonic DMC-TZ7, 10 megapixel) and a photograph of each subject was taken as “Self” picture. A face was considered as “Familiar” for someone encountered by participants each week since 6 months, at least. Unfamiliar faces were chosen from Karolinska Directed Emotional Faces (35,36). Two scrambled faces were created using real photographs with Adobe Photoshop.

Using Adobe Photoshop 7.0, all the original photographs were processed to meet the experimental requirements. The faces were cropped along the face contour, so that minimal hair or external cues were visible, with the resulting images subtending approximately 250 pixels in width and 335 pixels in height (4.56x6.11° of visual angle), and the faces were displayed in grayscale. The average luminosity and contrast levels across faces were equalized between each picture. Altogether 7 static grayscale pictures were presented, 2 in familiar, unknown and scrambled conditions and one in self condition.

Task

The experimental procedure included two steps. In the first step, MRI data were gathered during the presentation of the 7 photographs (2 specific familiar, 1 self, 2 unknown and 2 scrambled faces). Stimuli were displayed on a computer screen (Plug and play monitor on NVIDIA by invivio, resolution1600x900 pixels, refresh rate 60 Hz) seen by a mirror on the coil (sense-head 8). Stimuli were presented using Matlab software (MathWorks, Natick, MA) in an optimized random order elicited by a genetic algorithm in order to optimize the signal/noise ratio and maximize the significant MRI signal difference between the 4 conditions(37). Each condition was presented 20 times (10 time each, when 2 photo) and 2 runs were constructed with 80 photographs presented in 2 different random order each.

At each trial, participants had to indicate the gender of the face displayed as quickly as possible: they were asked to press a button with their right index finger or with their right major finger to indicate the gender of the face (index for man and major for woman). During each trial, a central fixation cross was presented for 200 milliseconds (ms), alerting the participant to the imminent arrival of the stimulus. The photograph was then displayed during 500 ms. Thus, a trial lasted 4.8 seconds (s).

Reaction times and percent correct were recorded. The entire task lasts around 25 minutes.

The second step was run to ensure all participants recognized the specific familiar and themselves and did not recognize the unknown people. Participants were asked to recall the person they saw in the scanner. Participants had to indicate the name of each person they recognized. The examiner quoted the recognition for each face as follows: “1” when the participant gave the name of the people they recognized and said that the persons they did not know were unfamiliar, and “0” if the participant did not recognize someone they should have known or if they mistook strangers for people they know. The rate of recognition was calculated for each condition as a measure of the recognition.

MRI acquisition

The scan was acquired on a 3 Tesla Philips scanner (MR systems Achieva release 3.2.2.0). Functional images of blood oxygenation level dependent (BOLD) contrast comprising 165 volumes and 40 axial slices were obtained with a T2*-weighted gradient echo planar imaging sense (EPI) sequence (TR = 2400 ms, TE = 30, flip angle = 90°, FOV 192 x 143 x 192 mm, matrix size 64x64, 0.6 mm gap, 3 x 3 x 3 mm voxel, ACPC) covering the whole brain. Anatomical images for each subject were acquired in order to incorporate the functional data(38) using 3-D T1-weighted images with high resolution (176 axial slices, isotropic voxel, MPRAGE sequence, TR = 7.2 ms, TE = 3.3 ms, matrix size 256 x 240, flip angle = 9°).

Data processing and analyzing

Behavioral data

Statistical analyses were performed using SPSS version 8.We checked for normality (Levene test) before using parametric test, and all our variables assumed equal variances (p>.05).

A Greenhouse-Geisser corrected repeated measures ANOVA was applied to correct responses (during scanning) and recognition rate (after scanning) and reaction time with the 2 groups (healthy controls, schizophrenia patients) as between-subject factor and with familiarity conditions (specific familiar, self, scrambled and unknown) as a

within-subject factor. If ANOVA was significative, intra- and inter-group comparisons were conducted using Student test.

Imaging data

Statistical analysis was performed using MATLAB (Mathworks, Natick, Massachusetts, USA) with SPM8 (Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK, http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/). Each individual analysis was performed with a fixed-effect model, whereas group analyses were performed with a random-effect model. For each participant's data, images were realigned and corrected to adjust within volume-time differences and smoothed using an isotropic Gaussian kernel of 8.0-mm full width half maximum. Data were normalized according to the Montreal Neurological Institute (MNI) template. For each participant, we computed an individual statistical parametric map based on the general linear model(39) and an event related approach. We thus computed a convolution of each stimulus onset with the canonical haemodynamic response function to create regressors of interest. Motion parameters (three translations and three rotations) determined from the initial realignment procedure were included as regressors of non-interest. Statistical parametric maps of t-statistics were calculated to identify voxels with event-related signal changes. The resulting t-statistics were transformed to z-score maps of normal unit distribution. Individual contrast images for the conditions familiar versus unknown ([F-U]) ; self versus unknown ([S-U]) ; self versus familiar ([S-F]) ; familiar versus self ([F-S]) ; familiar versus scrambled ([F-Scram]) ; self versus scrambled ([S-Scram]) and unknown versus scrambled ([U-Scram]) were then generated. As regards the main effects of the conditions (i.e. familiarity and self versus unknown), we used a false discovery rate (FDR) corrected threshold of $p<0.05$(40).

To look for between group in the brain regions implied in familiarity and self(41), we have constructed *a priori* regions of interest (ROI) based on the contrast of self and the contrast of familiarity the meta-analysis of Qin and colleagues(13). These regions were: MPFC, ACC, left insula, PCC, right IIFG, left TPJ and right temporal pole. Then 10-mm spherical ROIs were exctracted. Group analyses were performed for each condition with the region of interest described above(41), in either patients or controls, separately, with a statistical threshold of $p<0.05$, FDR-corrected. We then looked for between-group differences within these regions. In a second-level

analysis, we tested the main effects of contrasts [F-U] ; [S-U] ; [S-F] ; [F-S] ; [F-Scram] ; [S-Scram] ; [U-Scram], combining an extent threshold of 10 voxels, with a statistical threshold of $p<0.001$, uncorrected(42). We then evaluated the location and volume of the activated areas using Ginger Ale and Talairach software to replace coordinates in Talairach space.

Results

Demographic data

Different information collected for controls and patients are presented in table 1.

Table 1. Demographic information of the participants of the study

	Schizophrenia patients N=20; mean ±sd	Healthy controls N=19; mean ±sd	Group comparison	Significance
Age (yr)	37.65 ± 10.22	31.55 ± 7.52	0.254	ns
Sex ratio (M/F)	16/4	13/6	- 1.999	ns
FD ratio (without/with)	13/7	NA	NA	NA
PANSS total score	61.4 ± 15.36	NA	NA	NA
PANSS positive subscale	13.95 ± 4.34	NA	NA	NA
PANSS negative subscale	17.6 ± 5.74	NA	NA	NA
PANSS general subscale	30.25 ± 8.45	NA	NA	NA
CGI	4.2 ± 1.47	NA	NA	NA
Antipsychotic dosage (mg/day CPZ-Eq)	587.31 ± 400.26	NA	NA	NA

The score shown in this table come from test; Sd: Standard Deviation; Yr: year; FD: familiarity disorder; PANSS: Positive and Negative Symptom Scale; CGI:Clinical Global Impression; CPZ-eq: Chlorpromazine equivalent, NA: Not Applicable.

Behavioral data

All participants without exception performed successfully the gender task during the MRI scanning. However, the ANOVA revealed an effect of group ($F_{(1,35)}=24.67$; $p=1.89.10^{-5}$), condition ($F_{(3,105)}=20.93$; $p=1.45.10^{-5}$) and an interaction group x condition ($F_{(3,105)}=10.02$; $p=0.02$). Indeed, controls were more accurate for indicate gender for familiar faces ($t_{(35)}=5.66$; $p=2.12.10^{-6}$) and for scrambled faces (that is to

say they correctly pushed a button)($t_{(35)}$=2.44 ; p=8.50.10^{-5}) but not for self face ($t_{(35)}$=1.43 ; ns), neither for unknown faces ($t_{(35)}$=1.88 ; ns).

Controls had significantly different correct response rates between familiar (93.5±0.05%) and self (100±0.6%) faces ($t_{(19)}$=1.43 ; p=0.0001), between self and unknown (91.3±2.9%) faces ($t_{(19)}$=-11.77 ; p=1.34.10^{-9}), but not for other contrasts. They correctly did the task for scrambled with 94±20.6% of correct answering. In contrary, patients exhibited differences between all conditions: between familiar (78.3±10.5%) and self (96±10%) faces ($t_{(17)}$=-11.77 ; p=1.34.10^{-9}), familiar and unknown (84.2±9.9%) faces ($t_{(17)}$=-3.63 ; p=0.002) and between self and unknown faces ($t_{(17)}$=-37.04 ; p=1.06.10^{-7}). Patients were a bit disappointed in front of scrambled faces and their accuracy (70±13.7%) was lower than in other conditions, as observed in the following contrasts: familiar vs scrambled faces ($t_{(17)}$=2.55 ; p=0.02), scrambled vs unknown faces ($t_{(17)}$=6.26 ; p=8.60.10^{-6}), and self vs scrambled faces ($t_{(17)}$=-11.39 ; p=2.22.10^{-9}).

Moreover, post-session interviews revealed that subjects from both groups well identified all faces with no effect of condition ($F_{(,3,105)}$= 2.45 ; p=ns), nor group effect ($F_{(1,35)}$= 2.29 ; p=ns), or groupxcondition interaction ($F_{(3,105)}$= 0.45 ; p=ns). Percents of correct responses were respectively for controls and for patients of 94±16% and 94±17% for familiar faces, 100±0% and 94±22% for self faces, 94±16% and 94±15% for unknown faces.

It's interesting to note that one patient with severe delusion interpreted scrambled faces as a person.

fMRI data

Activation network for faces

Face activations (cf. table 2), tested by contrasts analysis between scrambled and other faces [F-Scram], [U-Scram], [S-Scram], revealed an extensive bilateral network for both patient and control groups (p<0.05, FDR-corrected).

Table 2. Cortical areas involved in the control contrasts with scrambled faces in both control and schizophrenia patient groups, separately (False Discovery Rate, *p*<0.05).

Regions	Side	BA	Coordinate in Talairach space x	y	z	t-values	P (corrected values)
Activations for the contrast [F-SCRAM]							
Controls							
Medial frontal gyrus	R	10	1.96	53.62	4.89	11.71	<0.0001
Superior frontal gyrus	L	8	-20.97	18.29	49.8	4.98	0.007
Posterior cingulate gyrus	L/R	23	-1.45	-57.98	21.28	8.16	<0.0001
Parahippocampal gyrus	R	28	24.16	-4.14	-11.02	4.67	0.011
Middle temporal gyrus	R/L	21, 39	51.93	-4.02	-13.24	5.60	0.002
Sub gyral temporal	R	21	46.32	-10.11	-8.51	4.70	0.011
Superior occipital gyrus	L	19	-43.25	-78.11	26.77	4.24	0.022
Anterior culmen	R	NA	15.77	-26.46	-13.28	3.08	0.006
Angular gyrus	L	39	-34.98	-73.08	32.8	4.67	0.011
Schizophrenia patients							
Medial frontal gyrus	L	9	-6.51	52.62	15.46	6.29	<0.0001
Cingulate gyrus	L	31	-7.06	-52.88	27.07	9.69	<0.0001
Anterior cingulate gyrus	R	32	1.93	45.23	4.09	4.63	<0.0001
Parahippocampal gyrus	R/L	34, 30	26.94	-15.07	-14.71	3.90	0.001
Middle temporal gyrus	L/R	19, 21, 39	-34.78	-60.6	20.47	5.47	<0.0001
Substania negra	R	NA	10.18	-26.69	-10.69	3.54	0.002
Activations for the contrast [U-SCRAM]							
Controls							
NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Schizophrenia patients							
Posterior cingulate	R	31, 23	4.07	-55.47	24.31	6.36	<0.0001
Precuneus	R	31	1.24	-61.31	26.42	5.62	<0.0001
Cerebellar lingual	R	NA	4.61	-48.76	-15.58	5.67	<0.0001
Superior parietal lobule	L	7	-24.16	-47.81	62.4	3.63	0.002
Medial frontal gyrus	R/L	10	1.89	53.1	10.24	2.93	0.007
Anterior cingulate	R	32	1.93	45.23	4.09	2.77	0.009
Activations for the contrast [S-SCRAM]							
Controls							
Medial frontal gyrus	R	10	4.73	50.81	4.67	6.96	0.010
Anterior cingular	L	24	-0.91	33.81	5.66	5.16	0.013
Posterior cingular	L	23	-1.45	-57.98	21.28	6.36	0.010
Precuneus	L	31, 19	-1.53	-47.58	30.37	6.24	0.010

Parahippocampal gyrus	L/R	30, 27, 28, 35	-9.55	-47.98	5.88	4.90	0.01
Middle temporal gyrus	R/L	39	45.78	-68.88	15.64	5.02	0.013
Superior temporal gyrus	L	38	-31.35	1.74	-11.4	4.23	0.026
Schizophrenia patients							
Precuneus	L	31	-1.54	-64.09	26.11	8.28	<0.0001
Posterior cingulate	R/L	23, 30	4.13	-57.74	18.7	7.38	<0.0001
Uncus	R	NA	24.28	-8.69	-22.26	4.98	<0.0001
Culmen	R	NA	15.69	-29.77	-8.19	3.20	0.005
Middle temporal gyrus	R	39	42.98	-66.33	18.54	4.52	<0.0001
Parahippocampal gyrus	L/R	35, 28	-20.32	-26.27	-13.87	4.20	0.001
Middle temporal gyrus	L	39	-37.61	-69.23	22.31	3.37	0.003
Anterior cingulate	R/L	32	1.93	45.23	4.09	3.26	0.004
Medial frontal gyrus	R	10	1.89	53.1	10.24	2.96	0.007

BA: Broadmann's areas; R/L: right or left side of the brain.

Control analysis for ROIs

We first make a whole brain analysis in the 2 groups, checking for clusters of activation coherent with our a priori ROI with a $p<0.05$ FDR-corrected threshold and k=10 (i.e. [F-U] and [S-U] contrasts). In an overall analysis of scans of patients and control subjects mixed together, we found activations in the left PCC (Broadmann's area (BA) 23), left medial frontal (BA 9), right cingulate gyrus (BA 32), left and medial frontal gyrus (BA 6), left middle temporal gyrus (BA 19). These results are consistent with our a priori mask defined by the meta-analysis previously mentioned above(13) which regroup extended areas: MPFC (BA 9), ACC (BA 32), left insula (BA 13), precuneus (BA 23), right IFG (BA 46), left TPJ (BA 39) and right temporal pole (BA 20).

Activation network for familiarity

Familiarity network was obtained by the contrast [F-U] analysis in each group (cf. table 3 and figure 1), with our a priori ROI with a $p<0.05$ FDR-corrected threshold and k=10.

Table 3. Brain regions activated duringfamiliarity processes, in both groups separately (False Discovery rate, *p*<0.05).

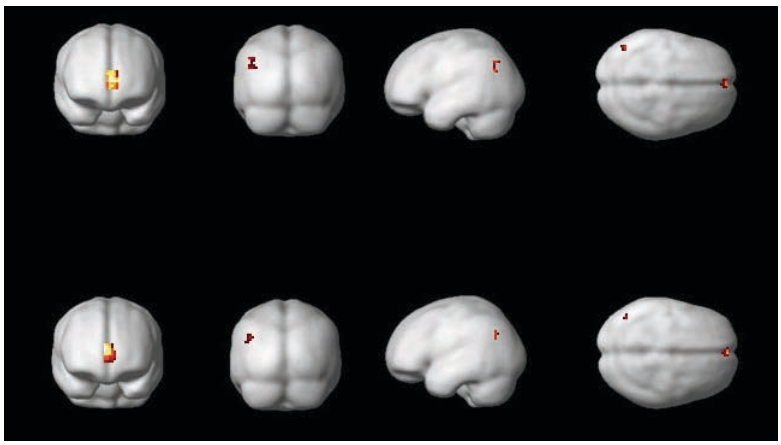
Regions	Side	BA	Coordinate in Talairach space x	y	z	t-values	P (corrected values)
Activations for the contrast [F-U]							
Controls							
Posterior Cingulate	L	31	-4.26	-55.43	24.18	5.01	0.005
Medial Frontal Gyrus	L	10	-6.53	47.03	14.93	5.00	0.005
Middle Temporal Gyrus	L	39	-43.12	-66.15	19.8	3.05	0.016
Angular Gyrus	L	39	-43.26	-67.19	30.51	2.64	0.026
Schizophrenia patients							
cingulate gyrus	L	31	-9.8	-52.61	24.35	6.11	0.001
Precuneus	R	31	6.8	-61.34	26.51	5.46	0.001
Precuneus	L	31	-4.32	-64.07	26.06	5.29	0.001
Medial Frontal gyrus	R	9	1.74	49.26	20.68	5.51	0.001
Middle temporal gyrus	L	39	-40.41	-66.68	25.2	2.78	0.022

BA: Broadmann's areas; R/L: right or left side of the brain.

In the control group, a distributed left network was pointing out with posterior cingulated (BA 31), medial frontal gyrus (BA 10), middle temporal gyrus (BA 39) and angular gyrus (BA 39).

In the patient group, we found a left network involving cingulate gyrus (Brodmann's area BA 31) and medial frontal gyrus (BA 9).

Figure 1. Brain regions activated during familiarity processes, in both groups separately (False Discovery rate, *p*<0.05). Controls are presented at the top and patients at the bottom.



Activation network for self

Self network was obtained by the contrast [S-U] analysis in each group using our a priori ROI with a $p<0.05$ FDR-corrected threshold and k=10. In both control and patient groups, the analysis showed no difference in cluster activation, despite explicit mask.

Difference in activation between self and familiarity

To specifically test the distinction between both networks for self and familiarity, we ran the contrasts [F-S] and [S-F] analysis in each group. Controls revealed a right region for the [F-S] analysis, involving precentral gyrus (BA 6; 40.2 -0.55 38.24; t=5.78; p=0.003). Schizophrenia patients [F-S] and [S-F] analysis did not reveal a difference between self and familiarity networks.

Difference in activation between control and patients for self and familiarity

We tested the different contrasts [F-U], [S-U] [F-S] and [S-F] between controls and schizophrenia patients, at the uncorrected level $p<0.001$, k=10. These analyses revealed some regions more active for controls than for patients (cf. table 4): in the right MFG in the [S-U] contrast and in the right precuneus and the left PCC in the [F-S] contrast (cf. figure 2).

Table 4. Brain regions displaying greater activation in controls than patients (k=10, $p<0.001$, uncorrected) among those regionsactivated during self and familiarity in Qin's meta-analysis ($p<0.05$, false discovery rate corrected).

Regions	Side	BA	Coordinate in Talairach space x	y	z	t-values
			[F-S] contrast			
Precuneus	R	7	12.06	-66.25	47.75	4.18
Cingulate posterior	L	23	-4.17	32.81	23.62	3.99
			[S-U] contrast			
Medial Frontal Gyrus	R	6	6.51	-11.36	63.67	4.30

BA: Broadmann's areas; R/L: right or left side of the brain.

Figure 2. Brain regions displaying greater activation for familiarity minus self contrast in controls than patients (k=10, *p*<0.001, uncorrected) among those regions activated during self and familiarity in Qin's meta-analysis (*p*<0.05, false discovery rate corrected).

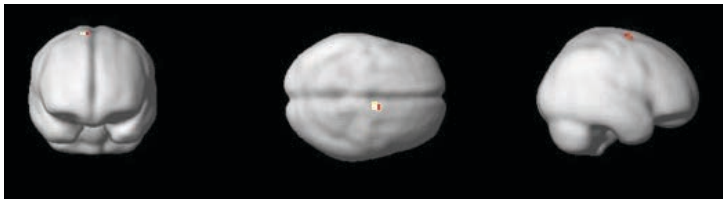
Some regions were more active for schizophrenia patients than for controls in the same contrasts (cf. table 5): in the left clostrum in the [S-U] contrast (k=5) and in the left insula in the [F-S] contrast.

Table 5. Brain regions displaying greater activation in patients than controls (k=10, *p*<0.001, uncorrected) among those regions activated during self and familiarity in Qin's meta-analysis (*p*<0.05, false discovery rate corrected).

Regions	Side	BA	Coordinate in Talayrach space			t-values
			x	y	z	
[F-S] contrast						
Insula	L	13	-31.69	4.71	15.9	3.93
Insula	L	13	-31.75	-3.93	17.78	3.51
[S-U] contrast (k=5)						
Claustrum	L		-20.47	24.74	12.58	4.85

BA: Broadmann's areas; R/L: right or left side of the brain.

Figure 3. Brain regions displaying greater activation for self minus unknown contrast in controls than patients (k=10, *p*<0.001, uncorrected) among those regions activated during self and familiarity in Qin's meta-analysis (*p*<0.05, false discovery rate corrected).



Discussion

Using fMRI, we investigated the neural correlates of self and familiar faces recognition, in normal adults and patients suffering from schizophrenia. First of all, we choose to use ROI analysis based on a meta-analysis coordinate of self and familiarity networks(13) and we validated our task by showing an overall activation of the same regions.

Schizophrenia patients as well as control subjects exhibit activations in a distributed neural network for familiarity. For controls it is an exclusive left network including cingulate posterior, middle frontal gyrus, middle temporal gyrus and angular gyrus. This distributed network is in concordance with previous studies (see meta-analysis(13)) and it involves cognitive region imply in executive processes and decisions making (middle frontal gyrus) as well as memory-linked regions (middle temporal gyrus and angular gyrus), area involved social cognition (middle temporal gyrus) and area that mediates interactions between emotion and memory-related processes (cingulate posterior). For schizophrenia patients, activated areas were almost identical with the bilateral precuneus more. It is interesting to note that precuneus is implied in default mode system as well as part of anterior and posterior cingulate(44), that is supposed to be less efficient in schizophrenia and more in competition with active mode(45) than in healthy subjects. It provides an increase sensitivity to both external environment and self-referential thoughts(45). This sheds light on a plausible explanation of the emergence of familiarity disorders in schizophrenia that could be a general low level of activity in the familiarity network exacerbated by a competition between default mode system and active mode that leads to an ambiguity and loss of attentional process. This is linked with our previous study that showed heightened SCR when presenting familiar faces compared to famous and unknown faces in schizophrenia patients as control subjects but schizophrenia patients had overall lower SCR than controls(46). We could hypothesize with the results of both studies that schizophrenia patients use the same network than control for familiarity but with a functional impairment that could explain sensitivity to familiarity disorder.

Moreover, default mode system is related to self processes(13). However, one could regret the absence of self activation in the [S-U] contrast for each sucject groups in this study, maybe because of a lack of sensibility of our task or a habituation process that could be in further studies. That could be made a link between default mode system and self activation. Nevertheless, we could infer no default in cognitive self-processes in regard to behavioral performances of both groups that are similar for self condition. That has been already mentioned in self and familiar faces processing studies(22,24,26,28). This suggests the defect of minimal self despite a preserved high level of self processing. Moreover, the absence of difference in pattern of activation when familiarity is excluded from self [S-F] in controls plaids for the self-face recognition as a part of familiarity process. However, self is a broader concept that uses more integrated and multimodal components(14,16). We could assess that we tested the minimal self in term of subject experiencing immediate self(47) looking at themselves in photographs without question “is it me in the photo?” and the whole concept of self includes narrative self that is a continuous, coherent representation of oneself during the time. To consider the concept of self you have to take together minimal and narrative self. Our task does not convoke the whole self as defined above. This is not absurd to consider that part of the self network shares processes with familiarity network with other different processes implemented in this one to achieve self in the whole.

Besides, differences in activation between familiar and self ([F-S]) in patients compared to controls exhibited a more activated left insula. There is a literature of the implication of insula in self and other distinction (for review see(48)). Indeed, insula is responding to viewing self faces compared to unknown faces(49) or to both unknown and partner’s portrait(50). Reading aloud with a distorted feedback compared to reading aloud with a distorted feedblack from other’s voice activates left insula(51). Activation of the left insula is associated with correct attribution when hearing speech from one own voice, distorted voice or another person distorted voice(52). Furthermore, insula is activated in self attribution of actions as emphasize by distorted feedback of action studies either with visual feedback(53), auditory feedback of one own action(54), when simulated action or speech in first person compared to simulated in third person perspective(55,56). Overall insula could be implied in the sense of agency that is a core defect in schizophrenia (for review

see(57)) leading to delusion and hallucinations. The higher activation of left insula in patients than in controls for familiar faces minus self faces plead for a core defect in the distinction between self and other. The inverse activation would be expect with regards to studies presented above. Indeed patients seem incorrectly self-attribute faces as if familiar faces were self faces. This is in link with our previous study too (Ameller et al., in prep). Indeed, we used the same paradigm as presented here to test familiarity and self, using SCR recording during presentation of self, familiar and unknown faces. Interestingly, we found no difference in SCR level for self, familiar and unknown faces. All faces elicited the same emotional arousal as in front of strangers. Putting together these results emphasize an ambiguous feeling in front of familiar and self faces: schizophrenia patients feel all as if they were the same.

Finally, control conditions (using contrasts analysis with scrambled faces) showed pattern of activation in both control and patient groups suggesting a relative preserved face recognition processing. However we didn't find any difference between scrambled and unknown faces in control groups. The task was explained as follow "please indicate by pressing the button in front of all photographs even though you are not sure of the sex or if you can not clearly see the face". We could hypothesize controls have taken all photographs as faces, in this hypothesis scrambled faces were the same as unknown faces that is to say strangers on photographs. In contrary, schizophrenia patients have differences in all scrambled contrasts. One plausible explanation is that patients often do not correctly do the task and didn't respond to scrambled faces. In this hypothesis, despite correct profile of activation, the pattern we observed implied activation for motor response (cerebellar lingual, Medial frontal gyrus and superior parietal lobule). Moreover, the correct response analyses plead for this hypothesis, because we have different profile between control and patient groups. Indeed for scrambled faces there is no correct response admitted unless have push a button (no matter which one). The correct responses analyses reflect that control have responded to scrambled more than patients.

Finally our study sheds light on a common process in familiarity and self face recognition even though self is a broader concept involving different processes that are not all imply in this study. This common process is impaired in schizophrenia

leading to a disturbed feeling of familiarity for other and for him/herself. Moreover we could hypothesis shared representations of self and familiar faces in healthy subjects that is not exactly the same in schizophrenia because of the involvement of different processes to disambiguate self and familiar conditions.

To go further it could be interesting to implement tractography to familiarity and self data in schizophrenia, because it could give more information about the involved mechanisms through network connectivity data in control subjects as well as in schizophrenia patients.

References

1. Capgras J, Reboul-Lachaux J. L'illusion des sosies dans un délire systématisé chronique. Bulletin de la société clinique de médecine mentale. 1923;6–16.

2. Capgras J, Reboul-Lachaux J. L'Illusion Des "sosies" Dans Un Délire Systématisé Chronique. History of Psychiatry. 1994 Mar 1;5(17):119–33.

3. Luauté J-P. Neuropsychiatrie cognitive des délires d'identification des personnes. Une revue historico-critique. L'Évolution Psychiatrique. 2009;74(1):93–121.

4. Luauté JP, Bidault E. Capgras syndrome: agnosia of identification and delusion of reduplication. Psychopathology. 1994;27(3-5):186–93.

5. Weinstein EA. The classification of delusional misidentification syndromes. Psychopathology. 1994;27(3-5):130–5.

6. Young AW, Leafhead KM, Szulecka TK. The Capgras and Cotard delusions. Psychopathology. 1994;27(3-5):226–31.

7. Courbon P, Fail G. Syndrome d'illusion de Frégoli et schizophrénie. Bulletin de la société clinique de médecine mentale. 1927;121–5.

8. Woytassek LE, Atwal SS. Capgras syndrome in court. Nebr Med J. 1985 Nov;70(11):392–4.

9. Wolff G, McKenzie K. Capgras, Fregoli and Cotard's syndromes and Koro in folie à deux. Br J Psychiatry. 1994 Dec;165(6):842.

10. Thompson MI, Silk KR, Hover GL. Misidentification of a city: delimiting criteria for Capgras syndrome. Am J Psychiatry. 1980 Oct;137(10):1270–2.

11. Stip E, Lecomte T, Bruno J. Capgras syndrome and erotomanic type delusional disorder. Aust N Z J Psychiatry. 1996 Apr;30(2):299.

12. Troje NF, Kersten D. Viewpoint-dependent recognition of familiar faces. Perception. 1999;28(4):483–7.

13. Qin P, Northoff G. How is our self related to midline regions and the default-mode network? Neuroimage. 2011 Aug 1;57(3):1221–33.

14. Uddin LQ, Kaplan JT, Molnar-Szakacs I, Zaidel E, Iacoboni M. Self-face recognition activates a frontoparietal "mirror" network in the right hemisphere: an event-related fMRI study. Neuroimage. 2005 Apr 15;25(3):926–35.

15. Uddin LQ, Molnar-Szakacs I, Zaidel E, Iacoboni M. rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. Soc Cogn Affect Neurosci. 2006 Jun;1(1):65–71.

16. Jardri R, Pins D, Lafargue G, Very E, Ameller A, Delmaire C, et al. Increased overlap between the brain areas involved in self-other distinction in schizophrenia. PLoS ONE. 2011;6(3):e17500.

17. Kaplan JT, Aziz-Zadeh L, Uddin LQ, Iacoboni M. The self across the senses: an fMRI study of self-face and self-voice recognition. Soc Cogn Affect Neurosci. 2008 Sep;3(3):218–23.

18. Liew S-L, Han S, Aziz-Zadeh L. Familiarity modulates mirror neuron and mentalizing regions during intention understanding. Hum Brain Mapp. 2011 Nov;32(11):1986–97.

19. Meltzoff AN. The "like me" framework for recognizing and becoming an intentional agent. Acta Psychol (Amst). 2007 Jan;124(1):26–43.

20. Meltzoff AN. "Like me": a foundation for social cognition. Dev Sci. 2007 Jan;10(1):126–34.

21. Daly M, Wilson MI. Whom are newborn babies said to resemble? Ethology and Sociobiology. 1982;3(2):69–78.

22. Caharel S, Bernard C, Thibaut F, Haouzir S, Di Maggio-Clozel C, Allio G, et al. The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research. 2007 Sep;95(1–3):186–96.

23. Kircher T, Seiferth NY, Plewnia C, Baar S, Schwabe R. Self-face recognition in schizophrenia. Schizophr Res. 2007 Aug;94(1-3):264–72.

24. Lee J, Kwon JS, Shin Y-W, Lee KJ, Park S. Visual self-recognition in patients with schizophrenia. Schizophrenia Research. 2007 Aug;94(1–3):215–20.

25. Platek SM, Myers TE, Critton SR, Gallup GG Jr. A left-hand advantage for self-description: the impact of schizotypal personality traits. Schizophr Res. 2003 Dec 15;65(2-3):147–51.

26. Yun J-Y, Hur J-W, Jung WH, Jang JH, Youn T, Kang D-H, et al. Dysfunctional role of parietal lobe during self-face recognition in schizophrenia. Schizophr Res. 2013 Jul 31;

27. Zhang L, Zhu H, Xu M, Jia H, Liu J. Selective impairment in recognizing the familiarity of self faces in schizophrenia. Chin Sci Bull. 2012 May 1;57(15):1818–23.

28. Irani F, Platek SM, Panyavin IS, Calkins ME, Kohler C, Siegel SJ, et al. Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. Schizophrenia Research. 2006 Dec;88(1–3):151–60.

29. Gillihan SJ, Farah MJ. Is self special? A critical review of evidence from experimental psychology and cognitive neuroscience. Psychol Bull. 2005 Jan;131(1):76–97.

30. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. Journal of clinical psychiatry. 1998;59:22–33.

31. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. Schizophrenia Bulletin. 1987;13(2):261–76.

32. Lançon C, Auquier P, Llorca PM, Martinez JL, Bougerol T, Scotto JC. [Psychometric

properties of PANSS (Positive and Negative Syndrome Scale) in the French version in a sample of schizophrenic patients]. Encephale. 1997 Feb;23(1):1–9.

33. Larøi F, D'Argembeau A, Brédart S, van der Linden M. Face recognition failures in schizotypy. Cogn Neuropsychiatry. 2007 Nov;12(6):554–71.

34. Haro JM, Kamath SA, Ochoa S, Novick D, Rele K, Fargas A, et al. The Clinical Global Impression-Schizophrenia scale: a simple instrument to measure the diversity of symptoms present in schizophrenia. Acta Psychiatr Scand Suppl. 2003;(416):16–23.

35. D Lundqvist, Flykt A, Öhman A. The Karolinska Directed Emotional Faces - KDEF. Karolinska Institutet; 1998.

36. Goeleven E, De Raedt R, Leyman L, Verschuere B. The Karolinska Directed Emotional Faces: A validation study. Cognition & Emotion. 2008;22(6):1094–118.

37. Wager TD, Nichols TE. Optimization of experimental design in fMRI: a general framework using a genetic algorithm. Neuroimage. 2003 Feb;18(2):293–309.

38. Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: an approach to medical cerebral imaging. Stuttgart [etc.]: Thieme; 1988.

39. Friston KJ, Fletcher P, Josephs O, Holmes A, Rugg MD, Turner R. Event-related fMRI: characterizing differential responses. Neuroimage. 1998 Jan;7(1):30–40.

40. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. Neuroimage. 2002 Apr;15(4):870–8.

41. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. Soc Cogn Affect Neurosci. 2007 Mar 1;2(1):67–70.

42. Lieberman MD, Cunningham WA. Type I and Type II error concerns in fMRI research: re-balancing the scale. Soc Cogn Affect Neurosci. 2009 Dec;4(4):423–8.

43. Haxby, Hoffman, Gobbini. The distributed human neural system for face perception. Trends Cogn Sci (Regul Ed). 2000 Jun;4(6):223–33.

44. Northoff G, Qin P, Nakao T. Rest-stimulus interaction in the brain: a review. Trends in Neurosciences. 2010 Jun;33(6):277–84.

45. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJS. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. Neuroscience & Biobehavioral Reviews. 2009 Mar;33(3):279–96.

46. Ameller A, Picard A, D'Hondt F, Vaiva G, Thomas P, Pins D. Implicit recognition of familiar and unfamiliar faces in schizophrenia: A study of skin conductance response in familiarity disorders. PLoS ONE. in Press;

47. Gallagher S. Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. Trends in Cognitive Sciences. 2000 Jan;4(1):14–21.

48. Wylie KP, Tregellas JR. The role of the insula in schizophrenia. Schizophr Res. 2010 Nov;123(2-3):93–104.

49. Sugiura M, Kawashima R, Nakamura K, Okada K, Kato,§ T, Nakamura,§ A, et al. Passive and Active Recognition of One's Own Face. NeuroImage. 2000 Jan;11(1):36–48.

50. Kircher TT., Senior C, Phillips ML, Benson PJ, Bullmore ET, Brammer M, et al. Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. Cognitive Brain Research. 2000 Sep;10(1-2):133–44.

51. McGuire PK, Silbersweig DA, Frith CD. Functional neuroanatomy of verbal self-monitoring. Brain. 1996;119(3):907–17.

52. Allen PP, Amaro E, Fu CHY, Williams SCR, Brammer M, Johns LC, et al. Neural correlates of the misattribution of self-generated speech. Human Brain Mapping. 2005;26(1):44–53.

53. Farrer C, Frith CD. Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. Neuroimage. 2002 Mar;15(3):596–603.

54. Blakemore SJ, Rees G, Frith CD. How do we predict the consequences of our actions? A functional imaging study. Neuropsychologia. 1998 Jun;36(6):521–9.

55. Ruby P, Decety J. Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. Nat Neurosci. 2001 May;4(5):546–50.

56. Shergill SS, Bullmore ET, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGUIRE PK. A functional study of auditory verbal imagery. Psychological Medicine [Internet]. 2001 Apr 9 [cited 2013 Dec 17];31(02). Available from: http://www-scopus-com.gate2.inist.fr/record/display.url?eid=2-s2.0-0035111240&origin=inward&txGid=B841850D469B13E22E31F3267C41159D.CnvicAmOODVwpVrjSeqQ%3a2

57. Jeannerod M. The sense of agency and its disturbances in schizophrenia: a reappraisal. Exp Brain Res. 2009 Jan;192(3):527–32.

Discussion générale

Dans ce dernier chapitre, nous présenterons et discuterons les résultats obtenus lors des études expérimentales. Nous évaluerons aussi les limites mais également les multiples apports méthodologiques et théoriques de ces études.

Résumé des principaux résultats

L'objectif principal de cette thèse était de déterminer les bases comportementales et cérébrales des troubles de la familiarité chez les patients schizophrènes.

Tout d'abord, notre première tâche a été de construire une échelle des troubles de la familiarité, car à l'heure actuelle, il n'existe pas d'outil pour dépister les troubles de la familiarité et pour mener à bien des travaux épidémiologiques ou de recherche en neurosciences dans ce domaine. Malheureusement, l'échelle que nous avons construite est encore en cours de validation. Nous présentons néanmoins les différentes étapes réalisées pour cette étude, en annexe 1. En effet, n'ayant pas réuni la totalité des données qui nous permettraient de réaliser les analyses statistiques de validation, ce travail ne nous a pas paru mériter une place dans le corps du travail de thèse. L'objectif de cette échelle est d'obtenir une évaluation qualitative et quantitative des troubles de la familiarité. Elle nous parait indispensable pour rendre plus systématique l'exploration de troubles que l'on pressent fréquents, à la fois par l'expérience clinique mais également par l'apport de quelques études préliminaires rétrospectives que nous avons discuté précédemment.

Dans une seconde étude, nous avons mis en évidence une atteinte spécifique, dans la schizophrénie, du traitement émotionnel inconscient des visages familiers, au moyen de la mesure de la RED à la présentation de visages familiers, célèbres et inconnus(Ameller et al., in Press). Tandis que les sujets devaient répondre si le visage présenté était un homme ou une femme, on enregistrait leur RED. Le déficit d'éveil émotionnel mis en évidence touchait tous les patients atteints de schizophrénie, qu'ils aient ou non un trouble de la familiarité associé. Les résultats suggéraient cependant un gradient d'atteinte selon la présence ou non du trouble de familiarité. Ainsi, une baisse générale du niveau d'éveil émotionnel a été objectivée par la mesure de la RED chez tous les patients schizophrènes, suggérant une atténuation du ressenti émotionnel. A l'extrême, les patients avec un trouble de la familiarité présentaient une réponse émotionnelle

identique que le visage soit familier, célèbre ou inconnu, suggérant une extinction de l'émotion implicite face aux familiers spécifiques.

La troisième étude a permis de montrer que ce déficit de traitement émotionnel des visages familiers était également présent lors de la perception de son propre visage(Ameller et al ., in prep). Dans cette étude, nous avons également utilisé la RED comme mesure de l'éveil émotionnel à la présentation de visages familiers, de soi et d'inconnus chez des patients schizophrènes. La tâche était identique à celle de la précédente étude : les participants devaient indiquer le genre de la personne représentée par la photo. Ainsi, les patients schizophrènes présentaient une RED identique quelle que soit la condition de familiarité du visage présenté tandis que la RED des sujets contrôles augmentait de façon identique lorsque les visages perçus étaient soi ou des familiers. Ces 2 études plaident donc pour une anomalie du ressenti émotionnel face aux visages familiers et à son propre visage qui serait un facteur favorisant l'émergence d'un trouble de la familiarité global.

Finalement, au cours de la quatrième et dernière étude, nous avons cherché à déterminer les réseaux neuronaux impliqués dans le sentiment de familiarité pour des visages familiers spécifiques ou son propre visage. Pour cela, des photos de visages familiers, de soi, d'inconnus ainsi que des visages brouillés ont été présentés à des sujets sains et à des patients schizophrènes(Ameller et al., in prep). La tâche des participants était toujours d'indiquer le genre de la personne représentée sur la photo. Cette tâche s'effectuait pendant une acquisition en IRMf, selon un paradigme en événementiel. Les sujets contrôles ont une activation pour la familiarité d'un réseau gauche, impliquant le cingulaire posterieur, gyrus frontal moyen, gyrus temporal moyen et le gyrus angulaire, qui est cohérent avec les données de la littérature. Les patients ont un réseau sensiblement identique avec adjonction du précunéus suggérant un défaut de déactivation du réseau de repos lié à la conscience de soi. De plus, les patients schizophrènes ont une activation de l'insula lors du contraste entre les conditions familiers et soi, par rapport aux sujets sains, suggérant de nouveau une anomalie de l'attribution en référence à soi. Cela renforce alors l'hypothèse suggérant un processus général de familiarité dans le traitement des visages : en effet le soi est familier comme le familier spécifique. De plus, cette étude ajoute des données concernant le défaut de distinction entre soi et autrui dans la schizophrénie.

Discussion

Le délire comme reconstruction de la réalité

Si l'on reprend l'aspect clinique du trouble de la familiarité décrit dans le syndrome de Capgras, les patients clament que la personne familière est en réalité un imposteur, un clone ou encore un sosie qui vient le persécuter suite à une anomalie physique quasiment indétectable. Cette anomalie physique est une conviction délirante inébranlable(Capgras & Reboul-Lachaux, 1923; Christodoulou, 1977; Luauté & Bidault, 1994; Luauté, 2009; A. W. Young, Leafhead, & Szulecka, 1994). On pourrait ainsi imaginer qu'il s'agisse d'abord d'une anomalie de perception du visage du proche, qui donnerait lieu ensuite à un délire.

D'abord, une étude en IRMf(Yoon et al., 2006) suggère une préservation de la fonctionnalité de l'aire fusiforme du visage lors de la reconnaissance de visages comparés à des objets. Il y avait 4 conditions (visages, scènes, objets, et images brouillées des objets). Cette tâche reprenait le principe du 1-back et les sujets devaient indiquer si l'image vue était la même que la précédente ou non. Les résultats comportementaux (analyses des temps de réaction et des pourcentages de réponses correctes) étaient identiques chez les patients schizophrènes et chez les sujets sains. Ces résultats suggèrent, ainsi, une reconnaissance visuelle normale chez les patients schizophrènes. Cependant, une grande partie de la littérature sur les troubles perceptifs visuels dans la schizophrénie plaide pour une anomalie de perception du visage des proches, donc de la reconnaissance (pour revue (Butler, Silverstein, & Dakin, 2008)). Cependant, les études de reconnaissance des visages chez les patients schizophrènes apportent des résultats mitigés, nous allons donc critiquer ces résultats et montrer que si les patients schizophrènes ont des troubles perceptifs, ceux-ci n'interfèrent pas dans la reconnaissance des visages. Plusieurs études(Chen, Norton, McBain, Ongur, & Heckers, 2009; Norton, McBain, Holt, Ongur, & Chen, 2009; Sachs, Steger-Wuchse, Kryspin-Exner, Gur, & Katschnig, 2004; Walther et al., 2009) plaident pour une atteinte de la reconnaissance des visages dans la schizophrénie. Nous souhaitons discuter ces études de manière à en nuancer les conclusions. En effet, toutes ces études portent sur des visages appris c'est à dire des photographies de visage d'inconnus présentées de manière à ce que les sujets les apprennent. Nous avons exposé précédemment que la

familiarité telle que nous la concevons dans ce travail ne concerne pas les visages appris mais les visages (et donc les personnes) investis affectivement. D'autre part, à la relecture des résultats de ces études, il apparait que l'aire fusiforme des visages montre une différence d'activation, dans l'hémisphère droit, uniquement lors de l'encodage et non lors de la reconnaissance du visage(Walther et al., 2009). Un tel résultat suggère alors davantage une anomalie du processus d'encodage en mémoire qu'une anomalie de reconnaissance des traits physiques des visages. Contrairement aux stimuli appris en laboratoire, lors d'une phase d'apprentissage avant rappel, la familiarité vis à vis des proches permet, par essence, de « contourner » ces anomalies de mémoire. En effet, le sujet est exposé jour après jour au visage, ce qui permet d'améliorer la mise en mémoire par la multiplication des expositions au même visage. Par ailleurs, nous pouvons nuancer ces études également car elles montrent surtout un déficit de discrimination des émotions des visages(Norton et al., 2009; Sachs et al., 2004), et un trouble de mise en mémoire des visages appris donc d'encodage probablement(Chen et al., 2009; Sachs et al., 2004). Il est intéressant de noter que les tâches proposées dans ces études introduisent des ambigüités dans les stimuli et que c'est lorsque les stimuli sont dégradés que les patients montrent des déficits. En effet, par exemple dans une étude, Norton et collaborateurs testent dans un premier temps la discrimination de visages puis dans un second temps la détection de contrastes(Norton et al., 2009). La tâche de discrimination consistait à présenter un visage immédiatement suivi par la présentation de 2 visages et la tâche du sujet était d'indiquer lequel de ces 2 visages était le même que celui présenté au départ. Les patients schizophrènes ne montraient pas de différence de performances avec les sujets contrôles. La tâche de détection de contrastes, consistait à présenter un réseau sinusoïdal cible (2 cycles/degré) dont le contraste variait entre les essais. Les sujets devaient indiquer pour quelle image la première ou la seconde, la cible était présente. Lorsque la cible était absente, l'image était un écran blanc. Cette tâche introduisait une ambigüité à résoudre pour les patients due au faible contraste, ils avaient alors de moins bonnes performances que les sujets contrôles. Ainsi, les différentes études sur la reconnaissance visuelle des visages dans la schizophrénie ne permettent pas d'affirmer l'existence d'une anomalie.

Par ailleurs, les différentes études sur des patients avec un syndrome de Capgras(Bhatia, 1990; Ellis et al., 1997; Haslam, 1973; Kimura, 1986; Lewis, 1987; Nilsson & Perris, 1971; Quinn, 1981) montrent que l'atteinte est la même pour les photos de familiers que

pour les familiers eux mêmes. En effet, bien que les patients reconnaissent les personnes sur les photos et qu'ils soient capables de les nommer, ils persistent à dire que ce sont des imposteurs. Même s'il s'agit de photos anciennes, pourtant connues du patient. Ces données suggèrent donc à nouveau que l'anomalie de départ n'est pas un trouble de la reconnaissance des visages, mais que la conviction des patients d'un changement mineur physique (ou d'ailleurs, de la personnalité du proche ou de son caractère) n'est qu'une reconstruction a posteriori, donc un rationalisme, de l'absence de sentiment de familiarité ressenti face à la personne familière. Par ailleurs, Calkins et collaborateurs ont montré(Calkins, Gur, Ragland, & Gur, 2005) dans une tâche de reconnaissance visuelle de visages et d'objets (avec apprentissage préalable), au moyen du Penn Face Memory Test et du Visual Object Learning Test, que les performances des patients schizophrènes et de leurs apparentés étaient anormaux. Les patients reconnaissaient moins de visages que les contrôles en rappel immédiat et différé et les sujets avec troubles schizoptypiques avaient des performances meilleures que les patients mais moins bonnes que les contrôles. Cependant pour les objets visuels les patients étaient moins performants que les contrôles et les sujets schizotypiques (qui n'étaient pas différents des contrôles). Les auteurs concluaient à un trouble de la familiarité plus qu'à d'un déficit cognitif majeur ou d'un déficit de mémoire visuelle globale puisque les objets visuels ne sont pas perturbés chez les sujets schizotypiques. Cependant, cette conclusion est à prendre avec précaution puisqu'il s'agit de familiarité acquise.

Par ailleurs, l'absence d'augmentation de RED face à un visage familier(Ameller et al., in Press; Ellis et al., 1997; Hirstein & Ramachandran, 1997) traduirait l'étrangeté ressentie par le patient. Face à des traits qu'il reconnaît et perçoit comme étant connus, il ne ressent pas l'émotion liée habituellement à la familiarité. On pourrait imaginer que si la personne familière est vécue comme étant un persécuteur, elle susciterait une émotion négative, de peur par exemple. Néanmoins, cela devrait alors se traduire par une augmentation de la RED, puisque celle-ci est le reflet de l'émotion suscitée en réponse à un stimulus particulier, quelle que soit la valence (positive ou négative) de cette émotion. Or, l'enregistrement de la RED chez les patients schizophrènes avec un trouble de la familiarité ne montre aucune augmentation face à un visage familier comparé à un visage inconnu. Cela constitue un argument supplémentaire pour une reconstruction a posteriori de l'anomalie physique du proche. Il y a donc d'abord une extinction de l'éveil émotionnel face à des visages familiers. Ainsi, le délire viendrait trouver une raison

rationnelle à l'absence de ressenti de familiarité devant les traits d'une personne pourtant familière. Certains auteurs(Coltheart, Langdon, & McKay, 2011; Coltheart, Menzies, & Sutton, 2010; William Hirstein, 2010) proposent que les patients feraient des inférences et des interprétations fausses qui les amèneraient à délirer. L'émergence du délire se ferait selon un processus en 2 phases. Selon les modèles proposés(Coltheart et al., 2011, 2010; Hirstein, 2010), il y aurait tout d'abord une anomalie de bas niveau soit, dans le cas des troubles de la familiarité, une anomalie émotionnelle de familiarité. Cette anomalie serait la première étape qui permettrait d'installer les conditions pour qu'un délire survienne. Cette étape serait nécessaire à l'émergence du délire, mais non suffisante. En effet, dans la vie de tous les jours, il arrive qu'on ne reconnaisse pas une personne pourtant familière qui vient vers nous dans la rue, ou au contraire qu'on pense à tort reconnaître quelqu'un qui nous est pourtant inconnu, sans pour autant se mettre ensuite à délirer. C'est lors d'une seconde étape qu'émergerait alors le délire, dû aux inférences faites par les patients psychotiques à partir de leur vécu émotionnel. En effet, dans différentes circonstances, n'importe qui peut ressentir une absence de familiarité face à un proche. Seulement, cette erreur sera corrigée pour résoudre la dissociation entre ressenti émotionnel et visage en mémoire, permettant ainsi de réaliser qu'il s'agit bien d'une personne familière. Les patients schizophrènes eux, vont avoir des difficultés à contrôler leurs erreurs et à les réorienter, car leur système de correction de l'erreur est défaillant(Alain, McNeely, He, Christensen, & West, 2002; Blakemore, Smith, Steel, Johnstone, & Frith, 2000; Malenka, Angel, Hampton, & Berger, 1982). Le système de correction de l'erreur se situerait au niveau du cortex médial préfrontal(Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004) et du cortex cingulaire antérieur(Dehaene, Posner, & Tucker, 1994). Or, les études montrent une anomalie fonctionnelle du cortex préfrontal(G. Young, 2008) et également du cortex cingulaire antérieur(Dehaene et al., 2003) chez les patients schizophrènes, qui pourrait alors expliquer la possible survenue du délire.

Le modèle de prise de décision ou modèle du comparateur est un modèle de correction des erreurs proposé dans le cadre de l'action (Figure 9) (Blakemore, Wolpert, & Frith, 2002; Frith, Blakemore, & Wolpert, 2000; Frith & Done, 1989). En effet, ce modèle a été élaboré, au départ, dans la schizophrénie, pour le contrôle des séquences motrices. Il se décompose en 2 sous-modèles: le modèle « forward »(Frith & Done, 1989) et le modèle « inverse »(Blakemore et al., 2002). Pour effectuer une action ajustée, en raison du délai

du retour des informations sensorielles, il est indispensable de créer une prédiction des conséquences de cette action. Le modèle « forward » repose sur la prédiction des conséquences de l'action, qui vont permettre d'ajuster celle-ci pour obtenir l'action voulue. Il permet la correction on line de l'action en cours de réalisation. Le modèle « inverse », lui, repose sur l'adéquation entre l'action réalisée et la prédiction de celle-ci en termes sensorimoteurs. Il y a, par ailleurs, une atténuation du ressenti sensoriel puisque, celui-ci intervient avec un délai et ne servirait donc pas à la correction de l'action.

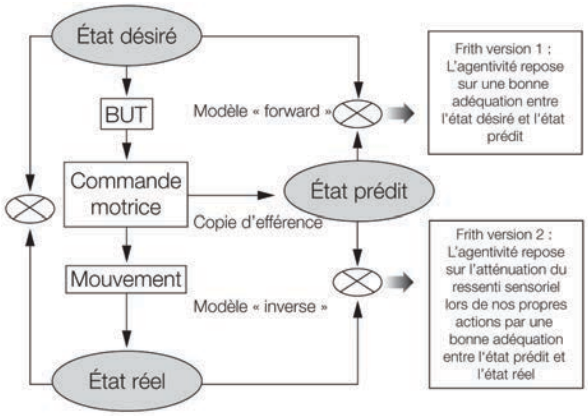


Figure 9. Modèle du comparateur d'après Bulot et collaborateurs(V Bulot, Thomas, & Delevoye-Turrell, 2007). Les ronds comprenant une croix correspondent à des systèmes comparateurs.

Ainsi, le modèle du comparateur propose schématiquement 2 processus : un utilitaire, de décision, où les décisions sont prises si le stimulus cible correspond à la référence standard(Frith et al., 2000). Dans le cas de la commande motrice, l'utilitaire de décision permet de décider si le mouvement produit correspond bien au mouvement prédit. Ensuite un utilitaire de vérification des erreurs et de modification des performances permet de réorienter les informations dans les cas ambigus. Cet utilitaire aurait un nombre limité de procédures de vérification. Ainsi, dans le cas de la commande motrice, cet utilitaire permet de réajuster le mouvement en fonction de la prédiction motrice et des retours sensoriels, conséquences de l'action. Adapté à la reconnaissance des visages, l'utilitaire de décision permettrait de décider si le visage vu correspond à un visage en mémoire (la référence standard). Il pourrait s'agir d'un équivalent des unités de reconnaissance faciale des modèles neurocognitifs présentés(Bruce & Young, 1986; Ellis & Lewis, 2001) en introduction. Puis l'utilitaire de vérification des erreurs et de correction des performances permettrait de corriger l'erreur d'attribution du visage à

un autre. Dans le modèle de Frith, les patients schizophrènes auraient des difficultés à utiliser les informations internes et les conséquences sensorielles de leurs actions pour ajuster leur mouvement. Il y aurait donc un décalage entre l'état désiré et l'état prédit à l'origine du trouble de l'agentivité, et responsable d'un délire d'influence. Ce trouble de l'agentivité dans l'action pourrait être transposée dans la reconnaissance des visages. Ce qui semble étayé par une étude de reconnaissance de visages, chez les patients schizophrènes, et utilisant des tests de reconnaissance faciale avec apprentissage préalable des visages. Cette étude n'étudie donc pas la familiarité au sens où elle a été définie dans ce travail, mais la familiarité acquise par apprentissage(Silver et al., 2006). Néanmoins, elle met en avant l'importance des anomalies de la correction des erreurs dans les anomalies de reconnaissance des visages, ce qui se rapporte à la deuxième phase du modèle de l'émergence du délire en 2 étapes(Coltheart et al., 2010; Hirstein, 2010). Les auteurs(Silver et al., 2006) ont utilisé un test de reconnaissance de visages cibles appris au milieu de visages inconnus. Ils ont classé les réponses des sujets en faux positifs (FP), faux négatifs (FN), vrais positifs (VP) et vrais négatifs (VN) puis ont calculé une variable appelée effort de monitoring des erreurs utilisant les temps de réaction (TR) selon la formule [((TR pour FP+TR pour FN)-(TR pour VP+TR pour VN)) / ((TR pour FP+TR pour FN)+(TR pour VP+TR pour VN)*100]. Les auteurs proposent d'appliquer le modèle de la correction d'erreur aux troubles de reconnaissance des visages. Ainsi, les difficultés des patients affleureraient dans le cas de situations d'ambigüité, puisqu'ils ont une difficulté à résoudre le conflit dans les situations ambigues. En effet, les temps de réaction des patients sont différents des contrôles uniquement pour les erreurs d'omission et de commission. Cette difficulté à corriger les erreurs mènerait à l'émergence du délire, comme tentative de résolution de l'erreur. Il est intéressant de noter qu'en psychanalyse, Freud(Freud, 2013) propose dans le cas du président Schreber en 1911, que l'émergence du délire chez le patient psychotique a une fonction de reconstruction de la réalité.

On peut donc voir aisément le lien entre le modèle de correction des erreurs et nos résultats. En effet, le patient voit un visage qui est reconnu comme la référence standard, mais il manque un composant émotionnel à cette reconnaissance. Ainsi, le patient a une difficulté à accéder aux indices internes (ici le sentiment de familiarité). Le système de correction des erreurs n'arrive pas à résoudre le conflit que représente l'ambigüité de reconnaître les traits physiques d'une personne tout en ne ressentant pas l'émotion qui

y est habituellement associée. Donc la correction de l'erreur ne se fait pas correctement avec, pour conséquence, l'émergence du trouble de la familiarité avec un état délirant, comme manière de résoudre l'erreur. Bien que ce modèle est toujours discuté comme étant applicable à l'action, à la pensée(Frith, 2012; Gallagher, 2004) et maintenant à la reconnaissance des visages ; il apparaît qu'il s'agirait d'un modèle permettant d'expliquer l'émergence de différents types de délire dans la schizophrénie dont les troubles de la familiarité.

Cependant cette anomalie du modèle du comparateur n'explique pas le trouble qui est à l'origine de l'anomalie de ce sentiment de familiarité. Finalement, le modèle du comparateur vient juste montrer comment l'anomalie du sentiment de familiarité intervient pour perturber le système de reconnaissance des visages. Plus généralement on a vu qu'on pourrait implémenter le système de reconnaissance des visages au sein du modèle du comparateur.

La construction des représentations de soi et d'autrui

Un modèle intéressant de la représentation de soi et autrui a été développé par Hirstein(Hirstein, 2010) pour rendre compte à la fois des troubles de la familiarité, de l'asomatognosie (trouble du schéma corporel avec absence de reconnaissance d'une partie de son corps, souvent un bras), des autres troubles de reconnaissance de soi et des autres ainsi que des délires touchant le corps (tel le membre fantôme, par exemple). Nous nous représentons les autres et nous-mêmes de manière soit allocentrée, soit égocentrée. Les représentations allocentrées sont des représentations indépendantes de l'angle de vue, pour preuve on reconnaît le visage de quelqu'un de n'importe quel point de vue. Lorsque l'on se représente quelqu'un de manière allocentrée, il s'agit du même type de représentation que pour se reconnaître soi même. Le système allocentré représente les personnes selon leur apparence physique. Il n'utilise pas la simulation, c'est comme si la peau marquait la limite de la représentation (puisqu'il ne prend pas en compte l'esprit de la personne). On voit donc ici que se reconnaître dans le miroir ou dans une photographie partage le même mode représentationnel que de reconnaître quelqu'un in vivo ou en photographie. Les représentations égocentrées sont les représentations d'une personne selon son propre point de vue, donc en se mettant en perspective à la première personne, c'est à dire en simulant ce que la personne se

représente d'elle-même. Ainsi, on utilise les capacités de simulation, d'empathie, pour représenter autrui de manière égocentrée. Représenter quelqu'un de son point de vue à lui, nous amène à simuler les pensées, actions et interactions d'autrui avec son environnement, de manière à mettre autrui au centre de l'ego du système représentationnel. Ce type de représentation serait le support de notre conscience de soi d'être un esprit dans un corps mouvant dans un environnement. Le système égocentré pourrait alors agir selon 2 modes différents : le mode-self et le mode-autrui(Hirstein, 2010). Dans le mode-self, on se représente soi comme un esprit dans un corps interagissant dans un environnement. Alors que dans le mode-autrui, on représente les autres comme des esprits dans des corps interagissant dans un environnement. Ainsi dans le mode égocentré mode-autrui, différentes personnes peuvent occuper le centre (l'égo) du système, grâce au processus de simulation. Le système égocentré représente l'état mental, ce qui se passe à l'intérieur de la peau, comme si c'était la perception de la personne à qui ce corps appartient. Les représentations égocentriques font intervenir les informations somatosensorielles ainsi que nos perceptions conscientes, nos pensées et émotions. Quand on rencontre un inconnu, il n'y a pas de représentations de celui-ci. Néanmoins, il existerait des représentations égocentrées génériques pour les inconnus, permettant de se mettre autant que possible à leur place pour interagir avec eux. Ces représentations vont se consolider et devenir des représentations individualisées au fur et à mesure des rencontres avec cette même personne.

Hirstein (Hirstein, 2010) postule une atteinte des représentations égocentrées dans les troubles de la familiarité. Ainsi, si les troubles de la familiarité sont dus à une anomalie de ce mode représentationnel, cela expliquerait la possibilité de coexistence entre l'atteinte de soi et des familiers. D'ailleurs, selon Hirstein, les patients atteints de trouble de la familiarité auraient un plus large désordre du système de « lecture des esprits » (« *mismindreading disorders* »), c'est à dire une difficulté à inférer les états mentaux d'autrui. Ils auraient donc une représentation allocentrée de la personne, de son aspect physique, qui ne serait pas en adéquation avec la représentation égocentrée de la personne. Dans le cas du syndrome de Frégoli, la représentation égocentrée de la personne inconnue serait celle d'un familier plutôt que la représentation générique, standard. C'est d'ailleurs ce type d'anomalies des représentations qui a été mis en évidence lors d'une étude en potentiels évoqués(Caharel et al., 2007). Pour mémoire, cette étude utilisait la présentation de visages appartenant à 3 conditions : familier, soi

et inconnu, pendant un enregistrement de l'EEG. Les résultats montraient, notamment (voir en introduction pour une discussion des résultats), une augmentation d'amplitude de l'onde N170 pour les visages inconnus alors que les sujets contrôles avaient une amplitude plus grande pour le soi et le familier. Cela traduirait un défaut d'encodage des visages familiers, accompagné d'un effort cognitif lié à la difficulté de retrouver des représentations pour les visages familiers. Ainsi, les patients schizophrènes activeraient, dans cette étude, des représentations égocentrées de familiers plutôt que les représentations génériques pour les inconnus. Ce qui est soutenu par leur propension à répondre plus souvent qu'un visage est familier quand celui-ci est inconnu. Il s'agissait ici d'un modèle de syndrome de Frégoli. A l'opposé, dans le cas du syndrome de Capgras, la représentation égocentrée activée pour une personne familière serait une représentation générique d'inconnus. Ainsi, il y aurait une absence d'éveil émotionnel, que l'on a pu mesurer en RED dans les 2 études présentées ici(Ameller et al., in Press, Ameller et al., in Prep). Selon le modèle du comparateur, le patient ne pourrait pas résoudre le conflit provoqué par cette inadéquation des représentations, entrainant le trouble de la familiarité.

En parallèle du modèle du comparateur, plusieurs auteurs ont proposé le « who system » puis le « whose system »(de Vignemont, 2013; Georgieff & Jeannerod, 1998; Tsakiris, 2010). Une fois encore, ce système a été initialement conçu pour l'action(Georgieff & Jeannerod, 1998), mais il a pu être étendu au sens de propriété du corps notamment(Tsakiris, 2010). Il s'agit d'un modèle de représentations partagées pour les représentations de soi et des autres, que l'on peut rapprocher des représentations égocentrées et allocentrées de Hirstein(Hirstein, 2010) présentées ci-dessus. Il y aurait des représentations partagées du corps et plus exactement, de la structure brute du corps entre soi et autrui, soit pour l'action soit pour la perception. Mais ces représentations devraient ensuite être complétées par des représentations spécifiques pour chaque personne, qui ne peuvent pas être partagées. Ainsi, une partie du traitement des informations corporelles constitue une ressource commune entre soi et autrui qui peut être utilisée pour l'un ou l'autre. Ce modèle de représentations partagées s'accorde ainsi tout à fait avec les résultats de la méta-analyse en imagerie fonctionnelle reprenant les études sur le soi et la familiarité(Qin & Northoff, 2011) . En

effet, celle-ci montre un chevauchement important des réseaux cérébraux du soi et du familier, mais sans qu'il existe pour autant une confusion totale entre ces réseaux.

Apport de l'imagerie

Ainsi, dans cette méta-analyse récente(Qin & Northoff, 2011), il apparaît que les réseaux de soi et du familier se chevauchent de façon importante, avec une spécificité du soi par rapport au familier qui se situe au niveau du cortex cingulaire antérieur périgénual, alors que la spécificité du familier par rapport au soi prend place dans le cortex cingulaire postérieur. Par ailleurs, il a été montré que le cortex cingulaire antérieur était impliqué dans le contrôle des erreurs(Dehaene et al., 1994). De plus, selon le modèle de correction des erreurs de Frith(Frith et al., 2000), le contrôle des erreurs est lié à la différenciation entre soi et autrui au niveau, tout au moins, de l'action. En effet, l'impossibilité de corriger son action entrainerait une inadéquation entre état prédit et état désiré qui serait à l'origine de la perte d'initiative de l'action avec l'impression de ne plus être agent de ses propres actions et donc perte du sentiment d'agentivité. Ainsi, il apparaît que le cortex cingulaire antérieur est impliqué à la fois dans le contrôle des erreurs et également dans la reconnaissance de son propre visage. Le cortex cingulaire antérieur semble donc être une région clé de la distinction soi et autrui.

Dans la schizophrénie, une étude(Dehaene et al., 2003) a cherché à examiner les relations entre la conscience et le cortex cingulaire antérieur au moyen d'un paradigme induisant un conflit moteur inconscient au moyen d'amorçages subliminaux. Ainsi, lors d'une tâche de comptage de lettres pendant une acquisition IRMf, les participants recevaient au préalable un amorçage conscient ou subliminal, indiquant un chiffre qui induisait une erreur pour le comptage des lettres à venir. Il est intéressant de noter que les patients schizophrènes avaient des difficultés pour corriger l'erreur lors de l'amorçage conscient, mais n'avaient pas d'augmentation de leurs erreurs par rapport aux sujets sains lors de l'amorçage subliminal. Par ailleurs, l'augmentation des erreurs lorsque l'amorçage était conscient était liée à un défaut d'activation du cortex cingulaire antérieur, qui n'a pas été mis en évidence lors de l'amorçage subliminal. On peut rapprocher ces résultats des études portant sur l'action et qui montrent une agentivité pré-réflexive préservée dans la schizophrénie(Bulot, Thomas, & Delevoye-Turrell, 2007). En effet, en utilisant un pendule les participants devaient amortir le choc entre

les 2 parties du pendule. Soit les participants lâchaient eux-mêmes la 2ème partie du pendule. Soit c'était l'examinateur qui le faisait. Les mesures de la force de préhension sur le pendule permettaient d'accéder à l'agentivité pré-réflexive dans le sens où il s'agit d'un réflexe non-conscient que d'ajuster sa force en fonction de la prédiction de la force avec laquelle le pendule va arriver. Les résultats montrent que les patients schizophrènes avaient des performances similaires aux sujets contrôles lorsqu'ils lâchent eux mêmes le pendule. Alors que leurs performances étaient altérées quand le pendule est lâché par l'examinateur. L'atteinte de l'agentivité préréflexive suggère des processus de bas niveau préservés avec des anomalies d'agentivité de haut niveau, lors du passage à la conscience(Bulot et al., 2007; Delevoye-Turrell, Giersch, & Danion, 2003). Par ailleurs, une étude sur le contrôle des erreurs de source dans la schizophrénie(Ragland, Valdez, Loughead, Gur, & Gur, 2006) montre que les patients schizophrènes ont une inversion de la connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal médial et le gyrus temporal supérieur gauche. En effet, cette connectivité est plus importante quand il s'agit de mots générés par d'autres que de mots générés par soi chez les contrôles, alors que pour les schizophrènes la connectivité est plus importante quand les mots sont générés par soi que par autrui, suggérant une anomalie d'attribution de la source avec un biais d'attribution à soi. Le cortex préfrontal médian est connu pour être une région de référence à soi(Fossati et al., 2003). Ainsi, le contrôle des erreurs serait lié à la conscience de soi et au cortex cingulaire antérieur, de même que la représentation de son propre visage. Cela suggère plus largement que le cortex cingulaire antérieur est une région de référence à soi.

De plus, le précuneus, le gyrus angulaire et le cortex cingulaire antérieur sont impliqués dans le réseau de repos. Le réseau de repos a de forts liens avec les réseaux du soi et il pourrait s'agir en fait, d'un réseau de la conscience de soi(Qin & Northoff, 2011; Uddin et al., 2005). Par exemple, l'activité dans le précuneus est la plus forte lorsque le sujet rêve les yeux fermés, ou regarde fixement une croix ou encore lorsqu'un sujet évoque ses souvenirs autobiographiques en première personne(Freton et al., 2013). Lors de notre 4ème étude, en IRMf, les patients activent le précuneus de manière bilatérale lors du contraste familier versus inconnu. On pourrait y voir de la même manière que dans l'étude sur la connectivité et le contrôle des erreurs de source dans la schizophrénie(Ragland et al., 2006), une anomalie de déactivation du réseau de repos dans la condition de familiarité.

Enfin, dans notre étude IRMf, les patients schizophrènes par rapport aux sujets sains ont une activation de l'insula gauche lors du contraste entre familier versus soi (4ème étude). L'insula semble impliquée dans l'attribution à soi. L'insula répond de manière plus importante à son propre visage qu'aux visages inconnus(Sugiura et al., 2000) et qu'aux partenaires amoureux(Kircher et al., 2000), à sa propre voix même avec un feedback distordu(Allen et al., 2005; McGuire, Silbersweig, & Frith, 1996), aux attributions à soi d'action avec feedback visuel distordu(Farrer & Frith, 2002) ou avec feedback auditif(Blakemore, Rees, & Frith, 1998) et à l'action(Ruby & Decety, 2001) ou au discours(Shergill et al., 2001) simulés en première personne plutôt qu'en troisième personne. On voit donc que les patients schizophrènes auraient une anomalie d'attribution des visages. Ainsi, cela valide bien notre hypothèse selon laquelle les patients schizophrènes ont une anomalie dans la différenciation de soi et autrui et dans le contrôle de leurs erreurs d'attribution à soi ou à autrui des visages.

Un modèle intégratif du délire dans la schizophrénie

Toutes ces données expérimentales, ces hypothèses et ces modèles théoriques nous amènent à proposer un modèle intégratif qu'il conviendra dans le futur de vérifier au moyen de paradigme testant les différents niveaux. Il existe des représentations de soi et des autres qui sont partagées, selon le « whose system », concernant le corps, le visage et l'action. Lors de l'utilisation des ces représentations dans l'interaction avec l'environnement, le module de correction des erreurs (ou du comparateur) vient réorienter l'action ou les cognitions pour permettre un ajustement en ligne afin d'atteindre le but initial. Tout cela contribue à construire un soi minimal c'est à dire à se vivre comme sujet immédiat de l'expérience.

Ainsi dans la schizophrénie, il existerait une anomalie des représentations partagées avec l'activation d'une représentation pour autrui au lieu de soi (et inversement). La correction des erreurs, qui devraient intervenir ici, est défaillante. La résultante en est l'émergence (selon la théorie en 2 étapes d'émergence du délire) de différents délires de type trouble de la familiarité ou encore symptômes de premier rang. Il reste encore à définir ce qui conduit vers l'un ou l'autre des délires.

Conclusion

Les principaux objectifs de ce travail issu de l'intégration de données actuelles sur les modèles de la reconnaissance des visages, nous semblent avoir été atteints.

Premièrement, nous avons mis en évidence les mécanismes en jeu dans les troubles de la familiarité dans la schizophrénie. En effet, les patients schizophrènes ont une atteinte de l'éveil émotionnel suscité par la vision d'un visage familier spécifique. Cette atteinte pourrait constituer une anomalie prédisposant au délire chez les patients schizophrènes qui ont déjà des difficultés à résoudre les conflits. L'atteinte est spécifique des familiers investis affectivement car les représentations de ceux-ci ne s'activeraient pas et activeraient des représentations génériques pour les inconnus.

Deuxièmement, nous avons mis en évidence que le soi et le familier ont un éveil émotionnel fort et identique chez les sujets contrôles alors que les patients schizophrènes ont un éveil émotionnel identique à celui suscité face à des inconnus dans la schizophrénie. Ces données plaideraient pour un même mécanisme impliqué dans le traitement de son propre visage et des visages familiers. L'atteinte de ce mécanisme serait à l'origine des troubles de la familiarité qui sont décrits cliniquement et reconnus comme atteignant à la fois les familiers mais aussi le soi.

Enfin, nous avons pu mettre en évidence les réseaux impliqués dans le traitement de son propre visage et des visages familiers. On retrouve un fort chevauchement des 2 réseaux, avec des résultats concordants avec les précédentes études. Nous avons pu mettre en évidence un défaut de déactivation du réseau de repos chez les patients schizophrènes au cours de la condition de familiarité, ce qui suggère une anomalie de la conscience de soi (liée au réseau de repos). Par ailleurs, l'activation de l'insula gauche dans le familier par rapport au self, laisse présager d'une anomalie de distinction entre soi et autrui dans le champ de la reconnaissance des visages.

En conclusion, ce travail de thèse a permis d'apporter des connaissances originales et novatrices sur les troubles de la familiarité et de manière plus large sur la familiarité et la reconnaissance de soi. Ce travail fournit également des perspectives nouvelles sur la compréhension des troubles de la familiarité et de la schizophrénie.

Références bibliographiques

Communications associées à ce travail de thèse

Orales

Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie. ***Séminaire de recherche***, Hôpital Louis Mourier, 14 mars 2012

Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie : apport de la réaction électrodermale. ***Valoriser votre recherche***, Lyon 1er février 2013

Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie : apport de la réaction électrodermale et de l'IRMf. ***Séminaire de recherche***, Hôpital Rennes, 10 octobre 2013

Les troubles de la familiarité dans la schizophrénie: apport de la réaction électrodermale et de l'IRMf. ***Séminaire de recherche***, Hôpital Louis Mourier, 17 octobre 2013

Affichées

AMELLER, PICARD, D'HONDT, VAIVA, THOMAS, PINS. ***Poster*** Covert recognition of familiar, famous and unfamiliar faces in schizophrenia. ***Schizophrenia International Research Society, Florence***, avril 2012.

Articles publiés

LOAS, MONESTES, AMELLER, BUBROVSZKY, YON, WALLIER, BERTHOZ, CORCOS, THOMAS, GARD***.*** Traduction et étude de validation de la version française de l'échelle d'expérience temporelle du plaisir (EETP, Temporal Experience of Pleasure Scale, TEPS, Gard et al., 2006) : Etude chez 125 étudiants et chez 162 sujets présentant un trouble psychiatrique. ***Annales médico-psychologiques, Nov 2009.***

WILQUIN, DELEVOYE-TURRELL, AMELLER, THOMAS. Production de rythmes dans la schizophrénie: un déficit de l'alternance de temps. ***L'année psychologique, 2010.***

AMELLER, DELEVOYE-TURREL, WILQUIN, THOMAS. Production de rythmes dans la schizophrénie: Rôle central de l'attention, ***L'encéphale, 2011***.

JARDRI, PINS, LAFARGUE, VERY, AMELLER, DELMAIRE, THOMAS. Mapping the neural substrates of verbal implicit self-other disctinction in schizophrenia. ***Plos One, 2011.***

Bibligraphie générale

Abed, R. T., & Fewtrell, W. D. (1990). Delusional misidentification of familiar inanimate objects. A rare variant of Capgras syndrome. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *157*, 915–917.

Alain, C., McNeely, H. E., He, Y., Christensen, B. K., & West, R. (2002). Neurophysiological Evidence of Error-monitoring Deficits in Patients with Schizophrenia. *Cerebral Cortex*, *12*(8), 840–846. doi:10.1093/cercor/12.8.840

Alexander, M. P., Stuss, D. T., & Benson, D. F. (1979). Capgras syndrome: a reduplicative phenomenon. *Neurology*, *29*(3), 334–339.

Allen, P. P., Amaro, E., Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Brammer, M., Johns, L. C., & McGuire, P. K. (2005). Neural correlates of the misattribution of self-generated speech. *Human Brain Mapping*, *26*(1), 44–53. doi:10.1002/hbm.20120

Ameller, A., Picard, A., D'Hondt, F., Vaiva, G., Thomas, P., & Pins, D. (in Press). Implicit recognition of familiar and unfamiliar faces in schizophrenia: A study of skin conductance response in familiarity disorders. *PLoS ONE*.

Ameller, A., Dereux, A., Dubertret, C., Vaiva, G., Thomas, P., & Pins, D. (In Prep). What is more familiar than I ? Self, other and familiarity in schizophrenia.

Ameller, A., Dereux, A., Lopes, R., Jissendi, P., Vaiva, G., Thomas, P., & Pins, D. (In Prep). Self crossing the line of familiarity: an fMRI study in schizophrenia

Amsterdam, B. (1972). Mirror self-image reactions before age two. *Developmental Psychobiology*, *5*(4), 297–305. doi:10.1002/dev.420050403

Anderson, D. N. (1988). The delusion of inanimate doubles. Implications for understanding the Capgras phenomenon. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *153*, 694–699.

Andreasen, N. C., Paradiso, S., & O'Leary, D. S. (1998). "Cognitive dysmetria" as an integrative theory of schizophrenia: a dysfunction in cortical-subcortical-cerebellar circuitry? *Schizophrenia Bulletin*, *24*(2), 203–218.

Anstis, S. M., Mayhew, J. W., & Morley, T. (1969). The perception of where a face or television "portrait" is looking. *The American Journal of Psychology*, *82*(4), 474–489.

Ballard, C., Bannister, C., Graham, C., Oyebode, F., & Wilcock, G. (1995). Associations of psychotic symptoms in dementia sufferers. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *167*(4), 537–540.

Bauer, R. M. (1984). Autonomic recognition of names and faces in prosopagnosia: a neuropsychological application of the Guilty Knowledge Test. *Neuropsychologia*, *22*(4), 457–469.

Benton, A. L. (1994). *Contributions to Neuropsychological Assessment: A Clinical Manual*. Oxford University Press.

Berson, R. J. (1983). Capgras' syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, *140*(8), 969–978.

Bhatia, M. S. (1990). Capgras syndrome in a patient with migraine. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *157*, 917–918.

Blakemore, S. J., Rees, G., & Frith, C. D. (1998). How do we predict the consequences of our actions? A functional imaging study. *Neuropsychologia*, *36*(6), 521–529.

Blakemore, S. J., Smith, J., Steel, R., Johnstone, C. E., & Frith, C. D. (2000). The perception of self-produced sensory stimuli in patients with auditory hallucinations and passivity experiences: evidence for a breakdown in self-monitoring. *Psychological Medicine*, *30*(5), 1131–1139.

Blakemore, S. J., Wolpert, D. M., & Frith, C. D. (2002). Abnormalities in the awareness of action. *Trends in Cognitive Sciences*, *6*(6), 237–242.
Bouckoms, A., Martuza, R., & Henderson, M. (1986). Capgras syndrome with subarachnoid hemorrhage. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *174*(8), 484–488.
Boucsein, W., Fowles, D. C., Grimnes, S., Ben-Shakhar, G., roth, W. T., Dawson, M. E., … Society for Psychophysiological Research Ad Hoc Committee on Electrodermal Measures. (2012). Publication recommendations for electrodermal measurements. *Psychophysiology*, *49*(8), 1017–1034. doi:10.1111/j.1469-8986.2012.01384.x
Bourget, D., & Whitehurst, L. (2004). Capgras syndrome: a review of the neurophysiological correlates and presenting clinical features in cases involving physical violence. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, *49*(11), 719–725.
Bramon, E., Rabe-Hesketh, S., Sham, P., Murray, R. M., & Frangou, S. (2004). Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *70*(2-3), 315–329. doi:10.1016/j.schres.2004.01.004
Brigaudiot, M., Morgenstern, A., & Nicolas, C. (1994). “Me found it, I find it”, à la recherche de “je” entre deux et trois ans. *Faits de Langues - 3 - La personne*, 123–131.
Bruce, V., & Young, A. (1986). Understanding face recognition. *British Journal of Psychology (London, England: 1953)*, *77 (Pt 3)*, 305–327.
Bulot, V., Thomas, P., & Delevoye-Turrell, Y. (2007). A pre-reflective indicator of an impaired sense of agency in patients with Schizophrenia. *Experimental Brain Research. Experimentelle Hirnforschung. Expérimentation Cérébrale*, *183*(1), 115–126. doi:10.1007/s00221-007-1027-8
Bulot, V., Thomas, P., & Delevoye-Turrell, Y. (2007). [Sense of agency: experiencing is not judging]. *L’Encéphale*, *33*(4 Pt 1), 603–608.
Butler, P. D., Silverstein, S. M., & Dakin, S. C. (2008). Visual perception and its impairment in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *64*(1), 40–47. doi:10.1016/j.biopsych.2008.03.023
Caharel, S., Bernard, C., Thibaut, F., Haouzir, S., Di Maggio-Clozel, C., Allio, G., … Rebaï, M. (2007). The effects of familiarity and emotional expression on face processing examined by ERPs in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *95*(1–3), 186–196. doi:10.1016/j.schres.2007.06.015
Calkins, M. E., Gur, R. C., Ragland, J. D., & Gur, R. E. (2005). Face recognition memory deficits and visual object memory performance in patients with schizophrenia and their relatives. *The American Journal of Psychiatry*, *162*(10), 1963–1966. doi:10.1176/appi.ajp.162.10.1963
Canagasabey, B., & Katona, C. L. (1991). Capgras syndrome in association with lithium toxicity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *159*, 879–881.
Capgras, J., & Reboul-Lachaux, J. (1923). L’illusion des sosies dans un délire systématisé chronique. *Bulletin de la société clinique de médecine mentale*, pp. 6–16.
Capgras, J., & Reboul-Lachaux, J. (1994). L’Illusion Des “sosies” Dans Un Délire Systématisé Chronique. *History of Psychiatry*, *5*(17), 119–133. doi:10.1177/0957154X9400501709
Carbon, C.-C. (2008). Famous faces as icons. The illusion of being an expert in the recognition of famous faces. *Perception*, *37*(5), 801–806.
Chen, Y., Norton, D., McBain, R., Ongur, D., & Heckers, S. (2009). Visual and cognitive processing of face information in schizophrenia: Detection, discrimination and working memory. *Schizophrenia Research*, *107*(1), 92–98. doi:10.1016/j.schres.2008.09.010
Christodoulou, G. N. (1977). The syndrome of Capgras. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *130*, 556–564.
Christodoulou, G. N. (1991). The delusional misidentification syndromes. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (14), 65–69.

Collins, M. N., Hawthorne, M. E., Gribbin, N., & Jacobson, R. (1990). Capgras' syndrome with organic disorders. *Postgraduate Medical Journal*, *66*(782), 1064–1067.
Coltheart, M., Langdon, R., & McKay, R. (2011). Delusional belief. *Annual Review of Psychology*, *62*, 271–298. doi:10.1146/annurev.psych.121208.131622
Coltheart, M., Menzies, P., & Sutton, J. (2010). Abductive inference and delusional belief. *Cognitive Neuropsychiatry*, *15*(1), 261–287. doi:10.1080/13546800903439120
Courbon, P., & Fail, G. (1927). Syndrome d'illusion de Frégoli et schizophrénie. *Bulletin de La Société Clinique de Médecine Mentale*, pp. 121–125.
Crichton, P., & Lewis, S. (1990). Delusional misidentification, AIDS and the right hemisphere. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *157*, 608–610.
Critchley, H. D. (2002). Electrodermal responses: what happens in the brain. *The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry*, *8*(2), 132–142.
Cutting, J. (1987). The phenomenology of acute organic psychosis. Comparison with acute schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *151*, 324–332.
Cutting, J. (1991). Delusional misidentification and the role of the right hemisphere in the appreciation of identity. *The British Journal of Psychiatry. Supplement*, (14), 70–75.
D'Hondt, F. (2011). *Emotion et espace visuel. Approches neuromagnétique, neurosomatique et comportementale* (Neurosciences). Lille.
Dawson, M. E., Schell, A. M., & Filion, D. L. (2000). The Electrodermal System. In *Handbook of psychophysiology* (2nd ed. Cambridge University Press., pp. 200–223). John T. Cacioppo, Louis G. Tassinary and Gary G. Berntson.
De Pauw, K. W., & Szulecka, T. K. (1988). Dangerous delusions. Violence and the misidentification syndromes. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *152*, 91–96.
De Vignemont, F. (2013). Shared body representations and the "Whose" system. *Neuropsychologia*. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2013.08.013
Dehaene, S., Artiges, E., Naccache, L., Martelli, C., Viard, A., Schürhoff, F., … Martinot, J.-L. (2003). Conscious and subliminal conflicts in normal subjects and patients with schizophrenia: the role of the anterior cingulate. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *100*(23), 13722–13727. doi:10.1073/pnas.2235214100
Dehaene, S., Posner, M. I., & Tucker, D. M. (1994). Localization of a Neural System for Error Detection and Compensation. *Psychological Science*, *5*(5), 303–305. doi:10.1111/j.1467-9280.1994.tb00630.x
Delevoye-Turrell, Y., Giersch, A., & Danion, J.-M. (2003). Abnormal sequencing of motor actions in patients with schizophrenia: evidence from grip force adjustments during object manipulation. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(1), 134–141.
Devue, C., Van der Stigchel, S., Brédart, S., & Theeuwes, J. (2009). You do not find your own face faster; you just look at it longer. *Cognition*, *111*(1), 114–122. doi:10.1016/j.cognition.2009.01.003
Drake, M. E. (1987). Postictal Capgras syndrome. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, *89*(4), 271–274.
Edelstyn, N. M., & Oyebode, F. (1999). A review of the phenomenology and cognitive neuropsychological origins of the Capgras syndrome. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *14*(1), 48–59.
Eichenbaum, H., Yonelinas, A. P., & Ranganath, C. (2007). The medial temporal lobe and recognition memory. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 123–152. doi:10.1146/annurev.neuro.30.051606.094328

Ellis, H. D., & Lewis, M. B. (2001). Capgras delusion: a window on face recognition. *Trends in Cognitive Sciences*, *5*(4), 149–156.
Ellis, H. D., & Young, A. W. (1990). Accounting for delusional misidentifications. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *157*, 239–248.
Ellis, H. D., Young, A. W., Quayle, A. H., & De Pauw, K. W. (1997). Reduced autonomic responses to faces in Capgras delusion. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, *264*(1384), 1085–1092. doi:10.1098/rspb.1997.0150
Farrer, C., & Frith, C. D. (2002). Experiencing oneself vs another person as being the cause of an action: the neural correlates of the experience of agency. *NeuroImage*, *15*(3), 596–603. doi:10.1006/nimg.2001.1009
Förstl, H., Almeida, O. P., Owen, A. M., Burns, A., & Howard, R. (1991). Psychiatric, neurological and medical aspects of misidentification syndromes: a review of 260 cases. *Psychological Medicine*, *21*(4), 905–910.
Förstl, H., Burns, A., Jacoby, R., & Levy, R. (1991). Neuroanatomical correlates of clinical misidentification and misperception in senile dementia of the Alzheimer type. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *52*(6), 268–271.
Fossati, P., Hevenor, S. J., Graham, S. J., Grady, C., Keightley, M. L., Craik, F., & Mayberg, H. (2003). In search of the emotional self: an fMRI study using positive and negative emotional words. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 1938–1945.
Freitag, M. T., van Bruggen, T., Fritzsche, K. H., Henze, R., Brunner, R., Parzer, P., … Stieltjes, B. (2013). Reduced lateralization in early onset schizophrenia. *Neuroscience Letters*, *537*, 23–28. doi:10.1016/j.neulet.2013.01.024
Freton, M., Lemogne, C., Bergouignan, L., Delaveau, P., Lehéricy, S., & Fossati, P. (2013). The eye of the self: precuneus volume and visual perspective during autobiographical memory retrieval. *Brain Structure & Function*. doi:10.1007/s00429-013-0546-2
Freud, S. (2013). *Le président Schreber*. Payot.
Frith, C. (2012). Explaining delusions of control: the comparator model 20 years on. *Consciousness and Cognition*, *21*(1), 52–54. doi:10.1016/j.concog.2011.06.010
Frith, C. D., Blakemore, S., & Wolpert, D. M. (2000). Explaining the symptoms of schizophrenia: abnormalities in the awareness of action. *Brain Research. Brain Research Reviews*, *31*(2-3), 357–363.
Frith, C. D., & Done, D. J. (1989). Experiences of alien control in schizophrenia reflect a disorder in the central monitoring of action. *Psychological Medicine*, *19*(2), 359–363.
Frith, C. D., Stevens, M., Johnstone, E. C., Owens, D. G., & Crow, T. J. (1983). Integration of schematic faces and other complex objects in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, *171*(1), 34–39.
Gallagher, S. (2000). Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(1), 14–21. doi:10.1016/S1364-6613(99)01417-5
Gallagher, S. (2004). Neurocognitive models of schizophrenia: a neurophenomenological critique. *Psychopathology*, *37*(1), 8–19.
Gallagher, S. (2013). A Pattern Theory of Self. *Frontiers in Human Neuroscience*, *7*. doi:10.3389/fnhum.2013.00443
Gallup, G. G. (1970). Chimpanzees: Self-Recognition. *Science*, *167*(3914), 86–87. doi:10.1126/science.167.3914.86
Georgieff, N., & Jeannerod, M. (1998). Beyond consciousness of external reality: a “who” system for consciousness of action and self-consciousness. *Consciousness and Cognition*, *7*(3), 465–477. doi:10.1006/ccog.1998.0367
Gillihan, S. J., & Farah, M. J. (2005). Is self special? A critical review of evidence from experimental psychology and cognitive neuroscience. *Psychological Bulletin*, *131*(1), 76–97. doi:10.1037/0033-2909.131.1.76

Gobbini, M. I., Leibenluft, E., Santiago, N., & Haxby, J. V. (2004). Social and emotional attachment in the neural representation of faces. *NeuroImage*, *22*(4), 1628–1635. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.03.049
Guillaume, F., Guillem, F., Tiberghien, G., Martin, F., Ganeva, E., Germain, M., … Lalonde, P. (2007). Use of the process dissociation procedure to study the contextual effects on face recognition in schizophrenia: familiarity, associative recollection and discriminative recollection. *Psychiatry Research*, *149*(1-3), 105–119. doi:10.1016/j.psychres.2006.03.015
Guy, W. (1976). ECDEU Assessment Manual for psychopharmacology (028 Clinical Global Impressions (CGI)). In *ECDEU assessment manual for psychopharmacology* (pp. 218–222). Rockville, Md. : U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs. Retrieved from http://archive.org/details/ecdeuassessmentm1933guyw
Haslam, M. T. (1973). A case of Capgras syndrome. *The American Journal of Psychiatry*, *130*(4), 493–494.
Haxby, Hoffman, & Gobbini. (2000). The distributed human neural system for face perception. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 223–233.
Hermanowicz, N. (2002). A blind man with Parkinson's disease, visual hallucinations, and Capgras syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(4), 462–463.
Hirayasu, Y., McCarley, R. W., Salisbury, D. F., Tanaka, S., Kwon, J. S., Frumin, M., … Shenton, M. E. (2000). Planum temporale and Heschl gyrus volume reduction in schizophrenia: a magnetic resonance imaging study of first-episode patients. *Archives of General Psychiatry*, *57*(7), 692–699.
Hirstein, W. (2010). The misidentification syndromes as mindreading disorders. *Cognitive Neuropsychiatry*, *15*(1), 233–260. doi:10.1080/13546800903414891
Hirstein, W., & Ramachandran, V. S. (1997). Capgras syndrome: a novel probe for understanding the neural representation of the identity and familiarity of persons. *Proceedings. Biological Sciences / The Royal Society*, *264*(1380), 437–444. doi:10.1098/rspb.1997.0062
Horn, M., Jardri, R., D'Hondt, F., Vaiva, G., Thomas, P., & Pins, D. (In prep.). The multiple neural networks of familiarity: A meta-analysis of functional imaging studies.
Irani, F., Platek, S. M., Panyavin, I. S., Calkins, M. E., Kohler, C., Siegel, S. J., … Gur, R. C. (2006). Self-face recognition and theory of mind in patients with schizophrenia and first-degree relatives. *Schizophrenia Research*, *88*(1–3), 151–160. doi:10.1016/j.schres.2006.07.016
Kaplan, J. T., Aziz-Zadeh, L., Uddin, L. Q., & Iacoboni, M. (2008). The self across the senses: an fMRI study of self-face and self-voice recognition. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *3*(3), 218–223. doi:10.1093/scan/nsn014
Keenan, J. P., Freund, S., Hamilton, R. H., Ganis, G., & Pascual-Leone, A. (2000). Hand response differences in a self-face identification task. *Neuropsychologia*, *38*(7), 1047–1053.
Keenan, J. P., Nelson, A., O'Connor, M., & Pascual-Leone, A. (2001). Self-recognition and the right hemisphere. *Nature*, *409*(6818), 305. doi:10.1038/35053167
Kimura, S. (1986). Review of 106 cases with the syndrome of Capgras. *Bibliotheca Psychiatrica*, (164), 121–130.
Kircher, T., Seiferth, N. Y., Plewnia, C., Baar, S., & Schwabe, R. (2007). Self-face recognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *94*(1-3), 264–272. doi:10.1016/j.schres.2007.04.029
Kircher, T., Senior, C., Phillips, M. L., Rabe-Hesketh, S., Benson, P. J., Bullmore, E. T., … David, A. S. (2001). Recognizing one's own face. *Cognition*, *78*(1), B1–B15.

Kircher, T. T. ., Senior, C., Phillips, M. L., Benson, P. J., Bullmore, E. T., Brammer, M., … David, A. S. (2000). Towards a functional neuroanatomy of self processing: effects of faces and words. *Cognitive Brain Research*, *10*(1-2), 133–144. doi:10.1016/S0926-6410(00)00036-7
Kirov, G., Jones, P., & Lewis, S. W. (1994). Prevalence of delusional misidentification syndromes. *Psychopathology*, *27*(3-5), 148–149.
Knappmeyer, B., Thornton, I. M., & Bülthoff, H. H. (2003). The use of facial motion and facial form during the processing of identity. *Vision Research*, *43*(18), 1921–1936.
Kwon, J. S., McCarley, R. W., Hirayasu, Y., Anderson, J. E., Fischer, I. A., Kikinis, R., … Shenton, M. E. (1999). Left planum temporale volume reduction in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *56*(2), 142–148.
Larøi, F., D'Argembeau, A., Brédart, S., & van der Linden, M. (2007). Face recognition failures in schizotypy. *Cognitive Neuropsychiatry*, *12*(6), 554–571. doi:10.1080/13546800701707223
Lee, C., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Kasai, K., Onitsuka, T., Dickey, C. C., … McCarley, R. W. (2002). Fusiform gyrus volume reduction in first-episode schizophrenia: a magnetic resonance imaging study. *Archives of General Psychiatry*, *59*(9), 775–781.
Lee, J., Kwon, J. S., Shin, Y.-W., Lee, K. J., & Park, S. (2007). Visual self-recognition in patients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *94*(1–3), 215–220. doi:10.1016/j.schres.2007.03.032
Leibenluft, E., Gobbini, M. I., Harrison, T., & Haxby, J. V. (2004). Mothers' neural activation in response to pictures of their children and other children. *Biological Psychiatry*, *56*(4), 225–232. doi:10.1016/j.biopsych.2004.05.017
Lewis, S. W. (1987). Brain imaging in a case of Capgras' syndrome. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *150*, 117–121.
Luauté, J. P., & Bidault, E. (1994). Capgras syndrome: agnosia of identification and delusion of reduplication. *Psychopathology*, *27*(3-5), 186–193.
Luauté, J.-P. (2009). Neuropsychiatrie cognitive des délires d'identification des personnes. Une revue historico-critique. *L'Évolution Psychiatrique*, *74*(1), 93–121. doi:10.1016/j.evopsy.2008.12.009
Lykken, D. T. (1959). The GSR in the detection of guilt. *Journal of Applied Psychology*, *43*(6), 385–388. doi:10.1037/h0046060
Lykken, D. T. (1960). The validity of the guilty knowledge technique: The effects of faking. *Journal of Applied Psychology*, *44*(4), 258–262. doi:10.1037/h0044413
MacCallum, W. A. (1973). Capgras symptoms with an organic basis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *123*(577), 639–642.
Malenka, R. C., Angel, R. W., Hampton, B., & Berger, P. A. (1982). Impaired central error-correcting behavior in schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *39*(1), 101–107.
Mandler, G. (1981). The recognition of previous encounters. *American Scientist*, *69*(2), 211–218.
Marantz, A. G., & Verghese, J. (2002). Capgras' syndrome in dementia with Lewy bodies. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, *15*(4), 239–241.
Margariti, M. M., & Kontaxakis, V. P. (2006). Approaching delusional misidentification syndromes as a disorder of the sense of uniqueness. *Psychopathology*, *39*(6), 261–268. doi:10.1159/000095730
McGuire, P. K., Silbersweig, D. A., & Frith, C. D. (1996). Functional neuroanatomy of verbal self-monitoring. *Brain*, *119*(3), 907–917. doi:10.1093/brain/119.3.907
McPhillips, M. A., & Moscovich, D. G. (1992). Capgras' syndrome in association with lithium toxicity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *160*, 574.
Melca, I. A., Rodrigues, C. L., Serra-Pinheiro, M. A., Pantelis, C., Velakoulis, D.,

Mendlowicz, M. V., & Fontenelle, L. F. (2013). Delusional misidentification syndromes in obsessive-compulsive disorder. *The Psychiatric Quarterly*, *84*(2), 175–181. doi:10.1007/s11126-012-9237-z
Meltzoff, A. N. (2007a). “Like me”: a foundation for social cognition. *Developmental Science*, *10*(1), 126–134. doi:10.1111/j.1467-7687.2007.00574.x
Meltzoff, A. N. (2007b). The “like me” framework for recognizing and becoming an intentional agent. *Acta Psychologica*, *124*(1), 26–43. doi:10.1016/j.actpsy.2006.09.005
Merriam, A. E., Aronson, M. K., Gaston, P., Wey, S. L., & Katz, I. (1988). The psychiatric symptoms of Alzheimer’s disease. *Journal of the American Geriatrics Society*, *36*(1), 7–12.
Miller, M. A., & Silva, J. A. (2003). Misidentification of the self in a patient with a psychotic disorder and post-traumatic stress disorder. *The Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences*, *40*(2), 145–149.
Mishkin, M., & Ungerleider, L. G. (1982). Contribution of striate inputs to the visuospatial functions of parieto-preoccipital cortex in monkeys. *Behavioural Brain Research*, *6*(1), 57–77.
Nelson, B., Whitford, T. J., Lavoie, S., & Sass, L. A. (2013a). What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: Integrating phenomenology and neurocognition: Part 2 (Aberrant salience). *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2013.06.033
Nelson, B., Whitford, T. J., Lavoie, S., & Sass, L. A. (2013b). What are the neurocognitive correlates of basic self-disturbance in schizophrenia?: Integrating phenomenology and neurocognition. Part 1 (Source monitoring deficits). *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2013.06.022
Nelson, H. (n.d.). National Adult Reading Test (NART) test manual (Part 1. Retrieved December 17, 2013, from http://www.academia.edu/2515150/National_Adult_Reading_Test_NART_test_manual_Part_1
Nilsson, R., & Perris, C. (1971). The Capgras syndrome: a case report. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *221*, 53–58.
Norton, D., McBain, R., Holt, D. J., Ongur, D., & Chen, Y. (2009). Association of Impaired Facial Affect Recognition with Basic Facial and Visual Processing Deficits in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *65*(12), 1094–1098. doi:10.1016/j.biopsych.2009.01.026
Odom-White, A., de Leon, J., Stanilla, J., Cloud, B. S., & Simpson, G. M. (1995). Misidentification syndromes in schizophrenia: case reviews with implications for classification and prevalence. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *29*(1), 63–68.
Papageorgiou, C. C., Alevizos, B., Ventouras, E., Kontopantelis, E., Uzunoglu, N., & Christodoulou, G. (2004). Psychophysiological correlates of patients with delusional misidentification syndromes and psychotic major depression. *Journal of Affective Disorders*, *81*(2), 147–152. doi:10.1016/S0165-0327(03)00136-8
Papageorgiou, C., Lykouras, L., Ventouras, E., Uzunoglu, N., & Christodoulou, G. N. (2002). Abnormal P300 in a case of delusional misidentification with coinciding Capgras and Frégoli symptoms. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *26*(4), 805–810.
Platek, S. M., & Gallup, G. G., Jr. (2002). Self-face recognition is affected by schizotypal personality traits. *Schizophrenia Research*, *57*(1), 81–85.
Platek, S. M., Loughead, J. W., Gur, R. C., Busch, S., Ruparel, K., Phend, N., … Langleben, D. D. (2006). Neural substrates for functionally discriminating self-face from personally familiar faces. *Human Brain Mapping*, *27*(2), 91–98. doi:10.1002/hbm.20168
Platek, S. M., Myers, T. E., Critton, S. R., & Gallup, G. G., Jr. (2003). A left-hand advantage

for self-description: the impact of schizotypal personality traits. *Schizophrenia Research, 65*(2-3), 147–151.
Platek, S. M., Thomson, J. W., & Gallup, G. G., Jr. (2004). Cross-modal self-recognition: the role of visual, auditory, and olfactory primes. *Consciousness and Cognition, 13*(1), 197–210. doi:10.1016/j.concog.2003.10.001
Potts, S. G. (1992). Capgras' syndrome in association with lithium toxicity. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 160*, 573–574.
Preilowski, B. (1979). Consciousness after complete surgical section of the forebrain commissures in man. In *Structure and function of cerebral comissures* (Macmillan Press., pp. 411–420). London: I.S Russel, M.W van Hoff, G. Berlucchi.
Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage, 57*(3), 1221–1233. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.028
Quinn, D. (1981). The Capgras syndrome: two case reports and a review. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne de Psychiatrie, 26*(2), 126–129.
Ragland, J. D., Valdez, J. N., Loughead, J., Gur, R. C., & Gur, R. E. (2006). Functional magnetic resonance imaging of internal source monitoring in schizophrenia: recognition with and without recollection. *Schizophrenia Research, 87*(1-3), 160–171. doi:10.1016/j.schres.2006.05.008
Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science (New York, N.Y.), 306*(5695), 443–447. doi:10.1126/science.1100301
Rizzolatti, G., Fadiga, L., Gallese, V., & Fogassi, L. (1996). Premotor cortex and the recognition of motor actions. *Brain Research. Cognitive Brain Research, 3*(2), 131–141.
Roane, D. M., Rogers, J. D., Robinson, J. H., & Feinberg, T. E. (1998). Delusional misidentification in association with parkinsonism. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 10*(2), 194–198.
Rouquette, A., & Falissard, B. (2011). Sample size requirements for the internal validation of psychiatric scales. *International Journal of Methods in Psychiatric Research, 20*(4), 235–249. doi:10.1002/mpr.352
Ruby, P., & Decety, J. (2001). Effect of subjective perspective taking during simulation of action: a PET investigation of agency. *Nature Neuroscience, 4*(5), 546–550. doi:10.1038/87510
Sachs, G., Steger-Wuchse, D., Kryspin-Exner, I., Gur, R. C., & Katschnig, H. (2004). Facial recognition deficits and cognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 68*(1), 27–35. doi:10.1016/S0920-9964(03)00131-2
Sequeira, H., Hot, P., Silvert, L., & Delplanque, S. (2009). Electrical autonomic correlates of emotion. *International Journal of Psychophysiology: Official Journal of the International Organization of Psychophysiology, 71*(1), 50–56. doi:10.1016/j.ijpsycho.2008.07.009
Shergill, S. S., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Williams, S. C. R., Murray, R. M., & McGUIRE, P. K. (2001). A functional study of auditory verbal imagery. *Psychological Medicine, 31*(02). doi:10.1017/S003329170100335X
Silva, J. A., Harry, B. E., Leong, G. B., & Weinstock, R. (1996). Dangerous delusional misidentification and homicide. *Journal of Forensic Sciences, 41*(4), 641–644.
Silva, J. A., Leong, G. B., Garza-Treviño, E. S., Le Grand, J., Oliva, D., Weinstock, R., & Bowden, C. L. (1994). A cognitive model of dangerous delusional misidentification syndromes. *Journal of Forensic Sciences, 39*(6), 1455–1467.
Silva, J. A., Leong, G. B., Harry, B. E., Ronan, J., & Weinstock, R. (1998). Dangerous misidentification of people due to flashback phenomena in posttraumatic stress disorder. *Journal of Forensic Sciences, 43*(6), 1107–1111.
Silva, J. A., Leong, G. B., & Weinstock, R. (1992). The dangerousness of persons with

misidentification syndromes. *The Bulletin of the American Academy of Psychiatry and the Law*, *20*(1), 77–86.
Silva, J. A., Leong, G. B., Weinstock, R., Sharma, K. K., & Klein, R. L. (1994a). Delusional misidentification syndromes and dangerousness. *Psychopathology*, *27*(3-5), 215–219.
Silva, J. A., Leong, G. B., Weinstock, R., Sharma, K. K., & Klein, R. L. (1994b). Delusional misidentification syndromes and dangerousness. *Psychopathology*, *27*(3-5), 215–219.
Silva, J. A., Leong, G. B., Weinstock, R., & Wine, D. B. (1993). Delusional misidentification and dangerousness: a neurobiologic hypothesis. *Journal of Forensic Sciences*, *38*(4), 904–913.
Silva, J. A., Sharma, K. K., Leong, G. B., & Weinstock, R. (1992). Dangerousness of the delusional misidentification of children. *Journal of Forensic Sciences*, *37*(3), 830–838.
Silver, H., Goodman, C., Bilker, W., Gur, R. C., Isakov, V., Knoll, G., & Feldman, P. (2006). Impaired error monitoring contributes to face recognition deficit in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research*, *85*(1-3), 151–161. doi:10.1016/j.schres.2006.02.027
Stilo, S. A., & Murray, R. M. (2010). The epidemiology of schizophrenia: replacing dogma with knowledge. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *12*(3), 305–315.
Straube, B. (2012). An overview of the neuro-cognitive processes involved in the encoding, consolidation, and retrieval of true and false memories. *Behavioral and Brain Functions: BBF*, *8*, 35. doi:10.1186/1744-9081-8-35
Sugiura, M., Kawashima, R., Nakamura, K., Okada, K., Kato,§, T., Nakamura,§, A., … Fukuda, H. (2000). Passive and Active Recognition of One's Own Face. *NeuroImage*, *11*(1), 36–48. doi:10.1006/nimg.1999.0519
Sugiura, M., Sassa, Y., Watanabe, J., Akitsuki, Y., Maeda, Y., Matsue, Y., & Kawashima, R. (2009). Anatomical segregation of representations of personally familiar and famous people in the temporal and parietal cortices. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(10), 1855–1868. doi:10.1162/jocn.2008.21150
Sumners, D. (1984). Believing your husband has been replaced by an impostor because you have a pituitary tumour. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *289*(6446), 699–700.
Tamam, L., Karatas, G., Zeren, T., & Ozpoyraz, N. (2003). The prevalence of Capgras syndrome in a university hospital setting. *Acta Neuropsychiatrica*, *15*(5), 290–295. doi:10.1034/j.1601-5215.2003.00039.x
Todd, J., Dewhurst, K., & Wallis, G. (1981). The syndrome of Capgras. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *139*, 319–327.
Tong, F., & Nakayama, K. (1999). Robust representations for faces: evidence from visual search. *Journal of Experimental Psychology. Human Perception and Performance*, *25*(4), 1016–1035.
Tranel, D., & Damasio, A. R. (1985). Knowledge without awareness: an autonomic index of facial recognition by prosopagnosics. *Science (New York, N.Y.)*, *228*(4706), 1453–1454.
Tsakiris, M. (2008). Looking for myself: current multisensory input alters self-face recognition. *PloS One*, *3*(12), e4040. doi:10.1371/journal.pone.0004040
Tsakiris, M. (2010). My body in the brain: a neurocognitive model of body-ownership. *Neuropsychologia*, *48*(3), 703–712. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2009.09.034
Uddin, L. Q., Kaplan, J. T., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2005). Self-face recognition activates a frontoparietal "mirror" network in the right hemisphere: an event-related fMRI study. *NeuroImage*, *25*(3), 926–935. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.12.018
Uddin, L. Q., Molnar-Szakacs, I., Zaidel, E., & Iacoboni, M. (2006). rTMS to the right inferior parietal lobule disrupts self-other discrimination. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, *1*(1), 65–71. doi:10.1093/scan/nsl003
Walker, E., McGuire, M., & Bettes, B. (1984). Recognition and identification of facial stimuli

by schizophrenics and patients with affective disorders. *The British Journal of Clinical Psychology / the British Psychological Society*, *23 (Pt 1)*, 37–44.
Walter-Ryan, W. G. (1986). Capgras' syndrome and misidentification. *The American Journal of Psychiatry*, *143*(1), 126.
Walther, S., Federspiel, A., Horn, H., Bianchi, P., Wiest, R., Wirth, M., … Müller, T. J. (2009). Encoding deficit during face processing within the right fusiform face area in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *172*(3), 184–191. doi:10.1016/j.pscychresns.2008.07.009
Warrington, E. K. (1996). *The Camden Memory Tests*. Psychology Press.
Wechsler, D. (1939). *The measurement of adult intelligence* (Vol. ix). Baltimore, MD, US: Williams & Wilkins Co.
Williams, L. M., Loughland, C. M., Gordon, E., & Davidson, D. (1999). Visual scanpaths in schizophrenia: is there a deficit in face recognition? *Schizophrenia Research*, *40*(3), 189–199. doi:10.1016/S0920-9964(99)00056-0
Yonelinas, A. P., Aly, M., Wang, W.-C., & Koen, J. D. (2010). Recollection and familiarity: examining controversial assumptions and new directions. *Hippocampus*, *20*(11), 1178–1194. doi:10.1002/hipo.20864
Yoon, J. H., D'Esposito, M., & Carter, C. S. (2006). Preserved function of the fusiform face area in schizophrenia as revealed by fMRI. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *148*(2–3), 205–216. doi:10.1016/j.pscychresns.2006.06.002
Young, A. W., Aggleton, J. P., Hellawell, D. J., Johnson, M., Broks, P., & Hanley, J. R. (1995). Face processing impairments after amygdalotomy. *Brain: A Journal of Neurology*, *118 (Pt 1)*, 15–24.
Young, A. W., Leafhead, K. M., & Szulecka, T. K. (1994). The Capgras and Cotard delusions. *Psychopathology*, *27*(3-5), 226–231.
Young, G. (2008). Capgras delusion: an interactionist model. *Consciousness and Cognition*, *17*(3), 863–876. doi:10.1016/j.concog.2008.01.006
Young, G. (2010). On abductive inference and delusional belief: Why there is still a role for patient experience within explanations of Capgras delusion. *Cognitive Neuropsychiatry*, 1–23. doi:10.1080/13546805.2010.531626
Yun, J.-Y., Hur, J.-W., Jung, W. H., Jang, J. H., Youn, T., Kang, D.-H., … Kwon, J. S. (2013). Dysfunctional role of parietal lobe during self-face recognition in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. doi:10.1016/j.schres.2013.07.010
Zhang, L., Zhu, H., Xu, M., Jia, H., & Liu, J. (2012). Selective impairment in recognizing the familiarity of self faces in schizophrenia. *Chinese Science Bulletin*, *57*(15), 1818–1823. doi:10.1007/s11434-012-5109-z
Zhu, Y., Zhang, L., Fan, J., & Han, S. (2007). Neural basis of cultural influence on self-representation. *NeuroImage*, *34*(3), 1310–1316. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.08.047

Annexes

Annexe 1. Validation d'une échelle des troubles de la familiarité

Nous avons exposé précédemment que peu d'études épidémiologiques existaient sur des troubles de la familiarité(Cutting, 1987; Kirov et al., 1994; Odom-White et al., 1995). Celles-ci laissent néanmoins supposer une prévalence allant jusqu'à 40% chez les patients psychotiques. Mais les chiffres sont très hétérogènes entre les études, suggérant que 4 à 40% des patients schizophrènes seraient touchés par le syndrome de Capgras. Bien évidemment, la méthodologie de ces études reste critiquable dans la mesure où il n'existe pas d'outil validé d'évaluation. Par ailleurs, elles ont été conduites sur peu de sujets. En fait, toutes les 3 sont des études rétrospectives sur dossier, avec des critères cliniques de diagnostic de syndrome de Capgras.

Nous avons alors proposé de créer et de valider une échelle des troubles de la familiarité selon un hétéro-questionnaire.

Méthodologie

Nous avons dans un premier temps, sélectionné des experts locaux des troubles de la familiarité, qui étaient au nombre de 4. Nous leur avons demandé de proposer des questions explorant quatre items différents : la familiarité avec les individus (proches ou inconnus), la familiarité avec soi même, la familiarité avec les lieux et la familiarité avec les objets de la vie quotidienne (cf. email envoyé aux experts en annexe 2), tout en s'intéressant à la fois aux 2 polarités décrites du trouble : l'hypo- et l'hyperfamiliarité. Nous avons ainsi pu recueillir une série d'items qui nous ont permis d'accéder à la seconde étape de construction de notre questionnaire.

Nous nous sommes adressés à deux experts du domaine, reconnus dans la communauté scientifique, en leur demandant de sélectionner parmi les questions proposées par les experts locaux, celles qui leur paraissaient les plus pertinentes pour explorer les 4 items selon les 2 pôles d'hyper et d'hypofamiliarité.

Nous avons ainsi obtenu une échelle comportant 4 thèmes autour de la familiarité : familiarité avec Soi, avec autrui, avec les lieux et avec les objets, déclinés dans les 2 polarités : hypo- et hyperfamiliarité (cf. Annexe 3). Pour chaque thème, 4 questions ont

été élaborées, qui comportent successivement une augmentation graduelle de la sévérité de l'atteinte.

Pour chaque réponse positive, Il est demandé au patient de préciser sa réponse par un exemple collecté par l'examinateur. Ce dernier point permet de s'assurer d'une part que le patient a bien compris le sens de la question et d'autre part que la réponse donnée ne constitue pas un faux positif.

Dans la mesure où, à notre connaissance, aucune échelle n'existe déjà pour explorer les troubles de la familiarité, nous avons ajouté à ce questionnaire une évaluation clinique de la présence ou non de troubles de la familiarité, selon l'examinateur, et une échelle de gravité clinique des patients (Clinical Global Impressions - CGI)(Guy, 1976) qui nous permettront de faire des corrélations entre les résultats aux différents items de l'échelle et ceux de ces 2 évaluations. Pour chaque question, la méthode de cotation choisie est une échelle en 5 points de type Likert.

Population et recueil des données

Les données de l'échelle à valider sont en cours de récupération. Toutes les données ont été recueillies par des psychiatres ou des psychologues formés et habitués à l'entretien recherchant les troubles de la familiarité.

La population cible est tout patient schizophrène de plus de 18 ans et hospitalisé ou suivi en consultation par le service du psychiatre/psychologue. Le clinicien doit auparavant vérifier la maitrise du français par le patient et la capacité à comprendre les questions. L'échelle est passée au cours d'un entretien de routine clinique, ce qui ne nécessite pas de demande de consentement écrit. La passation de l'échelle dure entre 5 et 15 minutes en fonction de la présence ou non de symptômes au moment de l'entretien et dans les antécédents auquel il faut ajouter la passation de la CGI (30 secondes).

A ce jour, 56 patients ont été inclus. Cela n'est pas suffisant pour réaliser l'analyse factorielle sur les données et en présenter les résultats, puisqu'un minimum de 300 sujets est nécessaire pour valider un tel instrument de mesure(Rouquette & Falissard, 2011). Cette validation sera donc poursuivi dans les mois à venir.

Annexe 2. Email adressé aux experts locaux pour la proposition des items de l'échelle de familiarité.

Bonjour,

Vous avez (ou allez) accepter de faire partie d'un groupe d'experts pour la validation d'une échelle de familiarité. Cette échelle a été conçue par Aline Picard, nous avons récupéré ses propositions d'items pour valider l'échelle sur une population de patients.

Nous souhaiterions que vous proposiez des questions pour chacun des items suivants. Pour chaque item, nous souhaitons tester le pôle hyperfamiliarité et le pôle hypofamiliarité. Nous pensons qu'il serait judicieux de coter la présence au moment de l'examen du trouble ainsi que l'adhésion à ce trouble, le retentissement de ce trouble dans la vie du patient et par ailleurs, la fréquence d'apparition du trouble dans leur vie (pour chaque item).

Ainsi, les items sont les suivants:
1. Familiarité avec les individus (proches ou inconnus): hyperfamiliarité : Syndrome de Fregoli et hypofamiliarité : Syndrome de Capgras
2. Familiarité avec soi même : est-ce que les sujets se reconnaissent dans le miroir (syndrome d'intermétamorphose) ou au contraire est-ce que les sujets voient des doubles d'eux même partout (syndrome des doubles subjectifs)?
3. Familiarité avec les lieux
4. Familiarité avec les objets de la vie quotidienne

Nous avons écarté 2 items proposés par Aline dans la mesure où ils ne nous paraissaient pas relever de l'exploration du Capgras et du Fregoli. Il s'agissait des items sur le temps (déjà vu, déjà vécu) et sur les actions (automatisme mental et du trouble de l'agentivité). Aline précisait que ces items permettaient d'évaluer de manière empirique l'association de trouble de la familiarité et d'autres troubles rencontrés dans la schizophrénie. Qu'en pensez-vous?

Quel type de formulation pourriez-vous proposer pour aborder ces quatre items (ou les 6 si vous les trouvez pertinents)?

Nous vous proposons de ne répondre qu'à moi (et de ne pas faire répondre à tous), pour éviter la pollution de boîte mails.

Une fois le recueil de vos propositions effectué, je vous enverrais toutes les propositions pour que nous puissions sélectionner les plus pertinentes.

Merci pour votre collaboration.

Aurély

Annexe 3. Echelle de familiarité en cours de validation

Nom et prénom du patient :
Date de naissance :
Date de l'examen :

Bonjour, je suis …

Je vais vous poser des questions sur ce que vous éprouvez au contact de vos proches, d'inconnus, ou encore de lieux et d'objets…

Cet entretien va durer une dizaine de minutes.

Je vais vous poser des questions qui se ressembleront parfois, il est important de répondre à toutes ces questions.

HYPOFAMILIARITE

A. <u>Personnes</u>

<u>Vous est-il déjà arrivé de ne pas reconnaître une personne pourtant familière (préciser un proche, si le sujet ne comprend pas) ?</u>

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4)

<u>Vous est-il déjà arrivé d'éprouver un sentiment d'étrangeté ou de bizarrerie devant une personne familière (préciser « un proche », si le sujet ne comprend pas) ?</u>

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

<u>Cette personne familière (préciser « un proche », si le sujet ne comprend pas) avait-elle changé ?</u>

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

S'agissait-il d'un sosie ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

B. Soi

Vous est-il déjà arrivé de ne pas vous reconnaître dans un miroir ou une glace ou encore en photo ou en vidéo?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Vous est-il déjà arrivé d'éprouver un sentiment d'étrangeté ou de bizarrerie devant votre visage dans un miroir ou une glace ; ou encore en photo ou en vidéo ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Aviez-vous changé ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

S'agissait-il de votre sosie ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

C. Lieux

Vous est-il déjà arrivé de pas reconnaître un lieu pourtant familier (préciser « que vous avez l'habitude de fréquenter », si le sujet ne comprend pas) ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Vous est-il déjà arrivé d'éprouver un sentiment d'étrangeté ou de bizarrerie dans un lieu pourtant familier (préciser « que vous avez l'habitude de fréquenter », si le sujet ne comprend pas)?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Ce lieu pourtant familier (préciser « que vous avez l'habitude de fréquenter », si le sujet ne comrend pas) avait-il changé ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous m'expliquer (dès la réponse 4).

S'agissait-il d'un sosie du lieu ?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

D. Objets

Vous est-il déjà arrivé de ne pas reconnaître des objets familiers (comme vos meubles ou vos objets de la vie quotidienne)?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Vous est-il déjà arrivé d'éprouver un sentiment d'étrangeté ou de bizarrerie devant des objets familiers (comme vos meubles ou vos objets de la vie quotidienne)?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Ces objets familiers (comme vos meubles ou vos objets de la vie quotidienne) avaient-ils changé ?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

S'agissait-il de sosie de vos objets ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

HYPERFAMILIARITE

A. Personnes

Vous êtes vous déjà trompé en croyant reconnaitre un inconnu comme un familier (préciser « un proche » si le sujet ne comprend pas) ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Vous est-il déjà arrivé d'éprouver un sentiment de familiarité (préciser « comme si la personne était un de vos proches », si le sujet ne comprend pas) devant une personne inconnue ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Avez-vous déjà été convaincu de reconnaître une personne familière (préciser « un proche » si le sujet ne comprend pas) chez quelqu'un d'inconnu ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

S'agissait-il d'un double ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

B. <u>Soi</u>

Avez-vous déjà eu l'impression de vous reconnaître dans quelqu'un d'inconnu ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

<u>Vous est-il déjà arrivé d'éprouver le sentiment que vous étiez semblable à une personne inconnue?</u>

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

<u>Avez-vous déjà été convaincu de vous voir chez quelqu'un d'inconnu ?</u>

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

<u>S'agissait-il d'un double ?</u>

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

C. <u>Lieux</u>

Vous êtes vous déjà trompé en croyant reconnaitre un lieu inconnu comme un lieu familier (préciser « comme si le lieu vous était déjà connu », si le sujet ne comprend pas) ?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Vous est-il déjà arrivé d'éprouver un sentiment de déjà-vu devant un lieu inconnu ?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Avez-vous déjà été convaincu de reconnaître un lieu comme familier (préciser « comme si le lieu vous était déjà connu », si le sujet ne comprend pas) dans un lieu inconnu ?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

S'agissait-il d'une copie ?

1. pas du tout d'accord □
2. pas d'accord □
3. ni en désaccord ni d'accord □
4. d'accord □
5. tout à fait d'accord □

D. Objets

Vous êtes vous déjà trompé en croyant reconnaitre des objets comme familier (comme vos meubles ou vos objets de la vie quotidienne)?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Vous est-il déjà arrivé d'éprouver un sentiment de familiarité (préciser « comme si il s'agissait de vos meubles ou vos objets de la vie quotidienne» si le sujet ne comprend pas) devant un objet inconnu ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

Avez-vous déjà été convaincu de reconnaître des objets familiers (comme vos meubles ou vos objets de la vie quotidienne) alors qu'ils vous étaient inconnus ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

Pouvez-vous me donner un exemple (dès la réponse 4).

S'agissait-il de copie de vos objets ?

1. pas du tout d'accord □

2. pas d'accord □

3. ni en désaccord ni d'accord □

4. d'accord □

5. tout à fait d'accord □

CGI de gravité (Clinical Global Impression Severity Scale)

Avec la « CGI Severity Scale », le médecin évalue avec une échelle de sept points la gravité de l'état clinique du patient.

En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité de l'état psychotique du patient ?

0 Non évalué.

1 Normal, pas du tout malade.

2 A la limite.

3 Légèrement malade.

4 Modérément malade.

5 Manifestement malade.

6 Gravement malade.

7 Parmi les patients les plus malades.

Selon votre expérience clinique, ce patient a-t-il des troubles de la familiarité ?

OUI ☐ NON ☐