



**HAL**  
open science

**De l'imagerie cérébrale au recueil de données en vie  
quotidienne : vers une compréhension intégrée des liens  
entre fonctionnement cognitif, expériences  
émotionnelles, perception du temps et symptômes de la  
schizophrénie**

Maud Dupuy

► **To cite this version:**

Maud Dupuy. De l'imagerie cérébrale au recueil de données en vie quotidienne : vers une compréhension intégrée des liens entre fonctionnement cognitif, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes de la schizophrénie. Psychologie. Université de Bordeaux, 2018. Français. NNT : 2018BORD0366 . tel-01994208

**HAL Id: tel-01994208**

**<https://theses.hal.science/tel-01994208>**

Submitted on 25 Jan 2019

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

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

THÈSE PRÉSENTÉE

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR DE**

**L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX**

ÉCOLE DOCTORALE Sociétés, Politique, Santé Publique

SPÉCIALITÉ Sciences Cognitives & Ergonomie

OPTION Sciences Cognitives

---

Par **Maud DUPUY**

**De l'imagerie cérébrale au recueil de données en vie quotidienne :  
vers une compréhension intégrée des liens entre fonctionnement  
cognitif, expériences émotionnelles, perception du temps et  
symptômes dans la schizophrénie**

---

Soutenue le 10 décembre 2018

Membres du jury :

<b>M. N'KAOUA, Bernard</b>	Pr, Université de Bordeaux	Directeur
<b>M. SWENDSEN, Joel</b>	Pr, CNRS, EPHE	Co-directeur
<b>Mme. CALLAHAN, Stacey</b>	Pr, Université de Toulouse Jean Jaurès	Président
<b>Mme. GIERSCH, Anne</b>	Pr, INSERM, CHRU de Strasbourg	Rapporteur
<b>M. RAFFARD, Stéphane</b>	Pr, Université Paul Valéry de Montpellier	Rapporteur
<b>Mme. DROIT-VOLET, Sylvie</b>	Pr, CNRS, Université Clermont Auvergne	Examineur
<b>M. MISDRAHI, David</b>	MCU-PH, CNRS, CH Charles Perrens	Examineur
<b>M. PFEUTY, Micha</b>	MCU, CNRS, Université de Bordeaux	Examineur

# **De l'imagerie cérébrale au recueil de données en vie quotidienne : vers une compréhension intégrée des liens entre fonctionnement cognitif, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes dans la schizophrénie**

## **Résumé**

La schizophrénie est caractérisée par une importante variabilité symptomatique et fonctionnelle au cours du temps. Néanmoins, peu d'informations sont disponibles concernant la variabilité à court-terme des symptômes et des phénomènes associés (fonctionnement cognitif, expériences émotionnelles, perception du temps), dont la considération est pourtant fondamentale pour une description précise de cette pathologie complexe. Les approches d'évaluation traditionnelles conduites en laboratoire sont confrontées à un certain nombre de limites méthodologiques ne permettant pas d'apprécier cette variabilité. La problématique de cette thèse est d'apporter des informations manquantes concernant les liens à court terme entre cognition, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes de la schizophrénie, tels qu'ils se manifestent en vie quotidienne, et leurs corrélats cérébraux. Pour répondre à cette problématique, une approche novatrice combinant des méthodes d'évaluation écologique momentanée (EMA) via technologies mobiles et d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) a été appliquée. La méthodologie EMA employée a permis de mettre en évidence l'implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps dans l'expression des symptômes de la schizophrénie sur des périodes de temps brèves dans la vie quotidienne des patients. L'IRM a permis de révéler certains corrélats anatomiques et fonctionnels de ces relations, confirmant notamment le rôle central des régions fronto-temporo-cérébelleuses dans ce trouble.

**Mots-clés :** Schizophrénie, Evaluation Ecologique Momentanée, Imagerie par Résonance Magnétique, Cognition, Emotions, Perception du temps

# **From brain imaging to data collection in everyday life: Towards an integrated understanding of the relationships between cognitive functioning, emotional experiences, time perception and symptoms in schizophrenia**

## **Abstract**

Schizophrenia is characterized by significant variability over time in symptoms and functioning. However, little information is available concerning the short-term variability of symptoms and their associated phenomena (cognitive functioning, emotional experiences, perception of time), and despite their importance for providing precise descriptions of this complex mental disorder. Traditional laboratory-based assessments are confronted with a number of methodological limitations that make it impossible to assess such variability. This doctoral thesis therefore aims at providing missing information concerning the short-term temporal links between cognitive functioning, emotional experience, and time perception relative to the manifestation of symptoms of schizophrenia and examines the cerebral correlates of these associations. To address this issue, an innovative approach was applied that combined Ecological Momentary Assessment (EMA) using mobile technologies with Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the brain. The EMA methodology identified the roles of cognitive performance, emotional experience and time perception in the expression of symptoms of schizophrenia over short time intervals in the patient's daily life. MRI revealed the anatomical and functional correlates of these relationships, confirming in particular the central role of fronto-temporo-cerebellar regions in this disorder. Taken together, this dual approach provides novel insights into the underlying mechanisms of symptom expression in individuals with schizophrenia.

**Keywords:** Schizophrenia, Ecological Momentary Assessment, Magnetic Resonance Imaging, Cognition, Emotions, Time perception



## **Unités de recherche**

### **Handicap Activité Cognition Santé**

HACS

Laboratoire EA 4136

Université de Bordeaux

Zone nord, Bât. 1B, 2ème étage

146, Rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex, France



### **Institut des Neurosciences Cognitives et Intégratives d'Aquitaine**

UMR 5287, CNRS

Université de Bordeaux

Ecole Pratique des Hautes Etudes

Zone nord, Bât. 2A, 2ème étage

146 rue Léo Saignat 33076 Bordeaux cedex, France



## ***Remerciements***

J'adresse mes premiers remerciements à l'ensemble des membres du jury : le Professeur Anne Giersch, le Professeur Sylvie Droit-Volet, le Professeur Stacey Callahan, le Professeur Stéphane Raffard, le Docteur David Misdrahi et le Docteur Micha Pfeuty. Je vous remercie de me faire le grand honneur de participer à l'évaluation de ma thèse de doctorat. Un remerciement particulier au Professeur Anne Giersch pour votre participation aux comités de suivi de thèse et pour les discussions précieuses qui ont suivi. Un remerciement singulier au Professeur Stacey Callahan pour m'avoir offert la possibilité de dispenser, avec beaucoup d'autonomie, des enseignements passionnants au sein à l'Université Jean Jaurès de Toulouse. Un remerciement particulier au Docteur David Misdrahi pour les collaborations captivantes que nous entretenons depuis plusieurs mois déjà et qui m'ont donné la possibilité d'élargir mes activités de recherche.

Je tiens à exprimer mes remerciements les plus chaleureux et respectueux, au Professeur Michèle Allard, pour m'avoir, avec le Professeur Joel Swendsen, proposé de réaliser un doctorat au sein de votre équipe, ainsi que pour toutes vos attentions et votre bienveillance avant le début et durant ce travail de thèse.

Je souhaite également remercier le Professeur Bernard N'Kaoua, directeur de thèse, pour votre accompagnement, vos précieux retours et votre aide à différents stades de cette thèse, pour laquelle je vous exprime toute ma reconnaissance.

C'est, avec beaucoup d'émotions, que j'adresse mes généreux remerciements au Professeur Joel Swendsen, directeur de thèse. Merci pour votre soutien, votre grande compréhension, vos encouragements, vos renforcements positifs, votre sens de l'humour, votre confiance. Merci pour la grande liberté que vous m'avez offerte pendant ce parcours, et pour les responsabilités qui l'accompagnent indéniablement. Chacune d'entre elles m'étaient très chères. J'ai apprécié tous les enseignements, tous les défis, tous les rires. Toute la fierté est pour moi, d'avoir eu l'immense privilège de vous avoir pour directeur de thèse.

Je souhaite également exprimer toute ma gratitude et mes remerciements au Docteur Micha Pfeuty, pour l'intérêt et le soutien que vous avez manifesté à l'égard de mon travail et pour les enseignements, si éclairants et complets, que vous me prodiguez depuis plusieurs années déjà. Ce fut un grand honneur d'avoir réalisé mes premiers pas dans la recherche sous votre encadrement, et d'avoir pu travailler avec vous jusqu'à l'aboutissement de mon doctorat, sur les questions passionnantes du temps, et au-delà.

J'adresse mes plus généreux et respectueux remerciements au Docteur Sandra Chanraud, pour vos contributions à l'avancée et à la critique de mon travail, qui m'étaient très chères. Merci pour votre



soutien, vos nombreuses et précieuses connaissances, votre générosité, votre grande disponibilité et pour tous vos enseignements, qui me sont utiles quotidiennement.

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance et mes remerciements à Caroline Buisson, attachée de recherche clinique, pour ton rôle majeur dans ce travail, pour toutes les connaissances que tu m'as transmises à propos de la recherche clinique, pour ta grande réactivité, ta rigueur, ta générosité.

J'adresse également mes chaleureux remerciements au Docteur Pierre Schweitzer pour ton aide inconditionnelle, pour les discussions fascinantes et si instructives, pour ton soutien, tes encouragements et l'immense qualité de ton travail, sur lequel le mien repose, en grande partie.

Je remercie vivement tous les membres de l'équipe « Neuroimagerie et cognition humaine » pour leurs contributions, proches ou lointaines, à ce travail de thèse. Mes plus amples remerciements au Docteur Georges Di Scala, pour ton soutien et ta bienveillance, d'une grande importance pour moi, qui m'ont toujours accompagné pour vivre au mieux ce parcours de recherche. Mes généreux remerciements au Docteur Gwenaëlle Catheline et au Docteur Bixente Dilharreguy pour votre aide dans ce travail, pour les enseignements dispensés, pour vos retours, pour les discussions intéressantes, parfois au-delà des thèmes de recherche. Mes respectueux remerciements et ma grande reconnaissance à Elodie Barse, avec qui ce fut un plaisir de travailler, sur les bases de données et le reste. Merci pour ton aide précieuse, tes attentions, tes encouragements et ton soutien. Un grand merci au Docteur Charlotte Bernard, pour toutes les formations dispensées. Un grand merci à Mickaël Ludwig pour ton soutien, les discussions captivantes et ton aide à bien des étapes de ce projet. Tous mes remerciements au Docteur Marion Baillet, au Docteur Lena Bourdier, au Docteur Manon Edde, au Docteur Marie Villain et au Docteur Charlotte Cosin pour vos retours, vos suggestions, pour les partages et les agréables moments passés ensemble. Mes amples remerciements à Majd Abdallah pour cette collaboration en imagerie. Ma reconnaissance et mes remerciements à Arnaud Tessier pour ta participation majeure à ce travail, tes retours et suggestions à l'occasion de nos collaborations.

Je remercie également vivement tous les membres de l'équipe « Psychiatrie et Addiction » du Professeur Marc Auriacombe, avec qui j'ai eu le grand privilège de travailler. Mes profonds et chaleureux remerciements à Manon Chevalier, pour ton aide précieuse et ta contribution considérable à ce travail, pour ton grand sens clinique, ton efficacité remarquable, ta rigueur, ta générosité. Ce fut une des plus belles rencontres de ce parcours doctoral et un réel plaisir de travailler avec toi.

Je remercie chaleureusement tous les manipulateurs radio de la vacation recherche avec qui j'ai eu l'immense plaisir de travailler. Merci à tous pour vos compétences et connaissances, pour tout ce que vous m'avez transmis scientifiquement et humainement. Ces moments à l'IRM étaient pour moi des moments de travail et de vie très agréables, qui ponctuaient mon quotidien de recherche de beaucoup de douceur et de joie. Mes plus amples remerciements au Docteur Alexandra Bouvard, à Marion Dessay-Reynal, à Mathieu Revranche et à Alexis Guiraud, avec qui j'ai eu la chance de travailler à l'occasion

de leur stage de recherche. Je vous remercie à tous, avec beaucoup d'enthousiasme, pour votre aide précieuse et tout ce que vous m'avez apporté par vos connaissances et vos sens critiques.

J'adresse à présent toute ma reconnaissance, ma gratitude et mon respect à mes très chères amies Noémie, Kelly, Maïlys, Docteur Alexandra Delmas et Docteur Ikram Chraïbi Kaadoud. Votre présence, votre soutien et vos innombrables qualités furent d'une aide considérable dans la réalisation de ce travail. C'est un grand honneur et une grande chance d'évoluer près de vous. Un grand merci à mes amis Sylvestre, Anthony, Docteur Eléonore Köng, Emeline, Clotilde, Marie, Nina, Meryl, Brice, Yann, Anne, Déborah, Maxime, pour vos encouragements, votre soutien, les moments de respirations et de discussions passés en votre compagnie. Ils ont tous contribué à mener à bien ce travail.

Mes généreux remerciements aux Famille Jean et Laulan pour votre accueil, votre gentillesse, vos encouragements et les agréables moments passés en votre présence. Ils ont été d'une douceur bienvenue dans les derniers mois de ce travail.

Mes plus chaleureux remerciements à Simone et Isabelle Taupin pour votre soutien, vos sourires, vos conseils, pour les précieux moments passés en votre compagnie. Je tiens à remercier mes grands-parents Colette et Yves Raufast pour leur grand soutien et leur grande affection, qui m'ont également permis de mener au mieux ce travail. A mes merveilleuses sœurs, Manon et Solenne, dont l'épanouissement m'inspire beaucoup, chaque jour. Merci pour vos retours, vos perceptions du monde, vos encouragements, votre soutien. A Fabien et Noam, pour la grande joie qu'ils m'apportent tous deux. Mes amples remerciements à ma mère, pour avoir contribué à éveiller en moi l'intérêt pour les phénomènes humains, les questions du temps et du soin et pour ton soutien.

Enfin, mes plus amples et inépuisables remerciements à Pierrick, pour ta présence, ton soutien, ton aide incroyable à bien des égards de cette thèse. Je n'aurais pu vivre de meilleures conditions pour terminer ce travail que celles que tu m'as offertes. Je suis plus que reconnaissante, et si heureuse, de pouvoir faire ce chemin à tes côtés. Je ne peux conclure que le meilleur est à venir. Le meilleur est déjà là. A.E.I.O.U.



« Les vérités polyphoniques de la complexité exaltent, et me comprendront ceux qui comme moi étouffent dans la pensée close, la science close, les vérités bornées [...]. »

Edgar Morin. *Le paradigme perdu*



## SOMMAIRE

LISTE DES FIGURES .....	16
LISTE DES TABLEAUX.....	17
LISTE DES ABBREVIATIONS .....	20
PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE.....	21
1. Histoire du concept de schizophrénie.....	22
1.1 Premières descriptions .....	22
1.2 La démence précoce de Kraepelin.....	23
1.3 Bleuler et le « groupe des schizophrénies » .....	24
1.4 Schneider et « les symptômes de premier rang » .....	25
1.5 Systèmes nosologiques et critères diagnostiques .....	26
1.6 Traitements médicaux et premières hypothèses biologiques .....	29
1.7 Conclusion .....	32
2. Epidémiologie et aspects évolutifs de la schizophrénie .....	33
2.1 Prévalence.....	33
2.2 Incidence.....	34
2.3 Evolution et rémission .....	34
2.4 Mortalité .....	35
2.5 Facteurs génétiques et environnementaux .....	36
3. Fonctions cognitives, expériences émotionnelles et perception du temps .....	40
3.1 Fonctions cognitives (et perturbations) .....	40
3.2 Expériences émotionnelles .....	62
3.3 Perception du temps.....	65
4. Apports de l'Imagerie cérébrale par Résonance Magnétique .....	77
4.1 Imagerie anatomique .....	78
4.2 Imagerie fonctionnelle .....	78
4.3 Apports des études morphométriques.....	80
4.4 Apports de la théorie des graphes.....	82
5. Apports de l'Evaluation Ecologique Momentanée .....	94
5.1 A l'étude des symptômes positifs.....	96
5.2 A la compréhension des expériences émotionnelles .....	96

5.3	A la compréhension du fonctionnement cognitif .....	97
5.4	A l'étude de la perception du temps .....	98
5.5	A l'Imagerie par Résonance Magnétique .....	99
PARTIE 2 : PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE .....		101
1.	Problématique.....	102
2.	Objectifs de la recherche .....	103
PARTIE 3 : MATERIEL ET METHODES .....		105
1.	L'étude « MobiCog » .....	106
1.1	Objectif de la recherche .....	106
1.2	Populations concernées et critères d'inclusions .....	106
1.3	Matériel et méthodes .....	108
1.4	Durée et modalités d'organisation de la recherche.....	124
2.	L'étude « MobiCogIm ».....	125
2.1	Objectif de la recherche .....	125
2.2	Populations concernées et critères d'inclusions .....	126
2.3	Matériel et méthodes .....	127
2.4	Durée et modalités d'organisation de la recherche.....	129
3.	Analyses statistiques .....	130
3.1	Caractérisation des échantillons .....	130
3.2	Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne (Objectif 1a) .....	131
3.3	Corrélatés cérébraux anatomiques des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps (Objectif 1b).....	132
3.4	Implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps dans la survenue des symptômes (Objectif 2a).....	142
3.5	Corrélatés cérébraux anatomiques et fonctionnels des liens prospectifs entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes (Objectif 2b).....	146
PARTIE 4 : RESULTATS .....		147
1.	Caractéristiques des échantillons .....	148
1.1	Caractéristiques sociodémographiques.....	148
1.2	Caractéristiques cliniques .....	148

2. Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne (Objectif 1a).....	150
2.1 Faisabilité et validité des tests cognitifs et temporels mobiles.....	150
2.2 Comparaisons intergroupes des performances cognitives et des capacités de traitement de l'information temporelle mesurées en laboratoire.....	152
2.3 Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne.....	156
3. Corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps mesurés en vie quotidienne (Objectif 1b)	
3.1 Corrélats anatomiques.....	159
3.2 Corrélats fonctionnels.....	164
4. Implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps dans la survenue des symptômes (Objectif 2a).....	170
4.1 Caractérisation des associations entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes (relations transversales).....	170
4.2 Prédicteurs des symptômes positifs en vie quotidienne (relations prospectives)....	174
5. Corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels des liens prospectifs existant entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs (Objectif 2b).....	176
5.1 Corrélats anatomiques.....	176
5.2 Corrélats fonctionnels.....	177
DISCUSSION ET CONCLUSION.....	181
1. Discussion.....	182
2. Conclusion.....	211
ANNEXES.....	213
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	241



## LISTE DES FIGURES

Figure 1. Mesures de la topologie d'un réseau.....	85
Figure 2. Illustration d'une clique.....	87
Figure 3. Illustration de la Coreness.....	88
Figure 4. Ordre de présentation des évaluations cognitives et temporelles mobiles.....	122
Figure 5. Chronologie des études MobiCogIM et MobiCog.....	128
Figure 6. Illustration du réseau de contrôle exécutif reconstitué par PyNets pour un patient présentant une schizophrénie .....	138
Figure 7. Illustration du réseau par défaut reconstitué par PyNets pour un patient présentant une schizophrénie.....	139
Figure 8. Schématisation des relations prospectives entre variables de niveau 1 .....	146
Figure 9. Taux de compliance aux évaluations cognitives et temporelles mobiles chez des patients atteints de schizophrénie et des sujets sains.....	151
Figure 10. Régions cérébrales dont le volume de matière grise est inférieur pour le groupe de patients présentant une schizophrénie comparativement aux sujets sains .....	161
Figure 11. Corrélats volumétriques du vécu de l'écoulement temporel chez des patients atteints de schizophrénie .....	162
Figure 12. Corrélats volumétriques des expériences hallucinatoires chez des patients atteints de schizophrénie.....	163
Figure 13. Regroupement de régions frontales présentant une altération de matière grise chez des patients avec schizophrénie négativement corrélé au nombre moyen de mots corrects à la tâche de génération lettre-mots .....	164
Figure 14. Matrice de connectivité du réseau de contrôle exécutif des sujets contrôles (à gauche) et des patients atteints de schizophrénie (à droite) .....	165
Figure 15. Matrice de connectivité du réseau par défaut des sujets contrôles (à gauche) et des patients atteints de schizophrénie (à droite) .....	165

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Section « Schizophrénie et autres troubles psychotiques » du DSM-IV-TR .....	27
Tableau 2. Critères d'inclusion au protocole « MobiCog ».....	107
Tableau 3. Ordre de présentation des tâches temporelles en laboratoire .....	116
Tableau 4. Domaines de vie quotidienne et items associés de l'EMA explorés .....	119
Tableau 5. Evaluation écologique momentanée de la symptomatologie positive.....	120
Tableau 6. Critères d'inclusion au protocole « MobiCogIM ».....	126
Tableau 7. Critères de non inclusion au protocole « MobiCogIM ».....	126
Tableau 8. Paramètres des séquences d'Imagerie par Résonance Magnétique multimodale .	129
Tableau 9. Régions cérébrales composant le réseau de contrôle exécutif.....	138
Tableau 10. Régions cérébrales composant le réseau par défaut .....	139
Tableau 11. Métriques globales appliquées à l'étude des réseaux ECN et DMN .....	141
Tableau 12. Variables de niveau 1 étudiées dans ce travail de thèse .....	144
Tableau 13. Prédicteurs potentiels des symptômes positifs .....	145
Tableau 14. Caractéristiques sociodémographiques des deux échantillons.....	148
Tableau 15. Caractéristiques cliniques de la pathologie .....	149
Tableau 16. Effets de fatigue et d'entraînement liés à la durée de l'étude .....	151
Tableau 17. Validité convergente des tâches cognitives et d'estimations de durées mobiles chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains .....	152
Tableau 18. Comparaisons intergroupes des scores obtenus au test de Stroop et de fluence verbale en laboratoire .....	153
Tableau 19. Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux tâches temporelles en laboratoire impliquant des durées courtes .....	154
Tableau 20. Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux tâches temporelles en laboratoire impliquant des durées intermédiaires.....	155
Tableau 21. Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux tâches temporelles en laboratoire impliquant des durées longues .....	155
Tableau 22. Comparaisons intergroupes des performances cognitives recueillies par EMA	156
Tableau 23. Comparaisons intergroupes des mesures d'expériences émotionnelles recueillies par EMA .....	157
Tableau 24. Comparaisons intergroupes des mesures de perception du temps recueillies par EMA .....	158

Tableau 25. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sous-échantillons pour l'étude des corrélats anatomiques .....	160
Tableau 26. Ensembles de régions (clusters) dont le volume de matière grise est inférieur pour le groupe de patients présentant une schizophrénie comparativement au groupe de sujets sains .....	160
Tableau 27. Corrélats volumétriques du vécu de l'écoulement temporel chez des patients atteints de schizophrénie .....	162
Tableau 28. Corrélats volumétriques des expériences hallucinatoires chez des patients atteints de schizophrénie .....	162
Tableau 29. Corrélations significatives entre regroupement de régions présentant une altération de matière grise chez des patients atteints de schizophrénie et score EMA moyen.....	163
Tableau 30. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sous-échantillons pour l'étude des corrélats fonctionnels .....	164
Tableau 31. Métriques du réseau de contrôle exécutif (ECN) : moyennes, écarts-types, min, max, et comparaisons intergroupes .....	166
Tableau 32. Métriques du réseau par défaut (DMN) : moyennes, écarts-types, min, max, et comparaisons intergroupes .....	167
Tableau 33. Corrélations entre métriques du réseau de contrôle exécutif (ECN) et scores EMA moyens chez les patients atteints de schizophrénie.....	169
Tableau 34. Corrélations entre métriques du réseau par défaut (DMN) et scores EMA moyens chez les patients atteints de schizophrénie .....	169
Tableau 35. Variables associées aux performances cognitives en vie quotidienne .....	170
Tableau 36. Variables associées aux expériences émotionnelles en vie quotidienne .....	171
Tableau 37. Variables associées à l'estimation de durée en vie quotidienne.....	172
Tableau 38. Variables associées au vécu de l'écoulement temporel en vie quotidienne .....	172
Tableau 39. Variables associées aux symptômes positifs en vie quotidienne .....	173
Tableau 40. Prédicteurs des symptômes positifs en vie quotidienne .....	175
Tableau 41. Association inter-niveaux significative entre relation prospective liant niveau de Détente/Anxiété ressentie et présence d'hallucinations (niveau 1) et volumes de matière grise (niveau 2).....	177
Tableau 42. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective moyenne liant détente ressentie et présence d'hallucinations (niveau 1) et métriques du réseau de contrôle exécutif (niveau 2).....	178

Tableau 43. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective moyenne liant détente/anxiété ressentie et présence d'hallucinations (niveau 1) et métriques du réseau de contrôle exécutif (niveau 2).....	178
Tableau 44. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective moyenne unissant erreur d'estimation de durées longues et présence d'hallucinations (niveau 1) et métriques du réseau par défaut (niveau 2).....	179
Tableau 45. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective unissant temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots et présence de symptômes positifs (niveau 1) et métriques du réseau de contrôle exécutif (niveau 2).....	180
Tableau 46. Caractéristiques cliniques des deux échantillons étudiés .....	219
Tableau 47. Comparaisons intergroupes des scores de sévérité obtenus à l'ASI.....	220
Tableau 48. Mesures biomédicales (patients avec schizophrénie exclusivement).....	220
Tableau 49. Troubles mentaux comorbides à la schizophrénie .....	221
Tableau 50. Médicaments consommés pendant la semaine d'évaluation par les patients avec schizophrénie.....	222
Tableau 51. Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux évaluations neuropsychologiques en laboratoire.....	237
Tableau 52. Comparaisons intergroupes de la variabilité des performances cognitives, des mesures d'expériences émotionnelles, et des mesures de perception du temps recueillies par EMA .....	238
Tableau 53. Nombre moyens de symptômes positifs vécus sur la période d'évaluation.....	239
Tableau 54. Comparaisons intergroupes du nombre d'erreurs en fluence verbale alphabétique selon une catégorisation expérimentale.....	240

## LISTE DES ABBREVIATIONS

**ARC** : Attaché(e) de Recherche Clinique

**ASI** : *Addiction Severity Index*

**BIS** : *Barratt Impulsiveness Scale*

**BOLD** : de l'anglais *Blood Oxygen Level Dependant*

**CV** : Coefficient de Variation

**DMN** : Réseau par défaut de l'anglais *Default Mode Network*

**dHb** : désoxy-Hémoglobine

**DS/DO** : Durée Subjective/Durée Objective

**DTI** : Images du tenseur de diffusion de l'anglais *Diffusion Tensor Images*

**ECN** : Réseau de contrôle exécutif de l'anglais *Executive Control Network*

**EMA**: Evaluation Ecologique Momentanée de l'anglais *Ecological Momentary Assessment*

**FWE** : *Family Wise Error rate*

**HLM** : *Hierarchical Linear Modeling*

**IGT** : *Iowa Gambling Task*

**IDB** : Inventaire de Dépression de Beck

**IRM** : Imagerie par Résonance Magnétique

**IRMf** : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

**LCR** : Liquide Céphalo-Rachidien

**MB** : Matière Blanche

**MG** : Matière Grise

**MINI** : *Mini International Neuropsychiatric Interview*

**PANSS** : *Positive and Negative Syndrome Scale*

**SMA** : Aire Motrice Supplémentaire de l'anglais *Supplementary Motor Area*

**TMT** : *Trail Making Test*

**TSR** : *Treatment Service Review*

**VHB** : Virus de l'Hépatite B

**VHC** : Virus de l'Hépatite C

**VBM** : *Voxel Based Morphometry*

## **PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE**

# 1. Histoire du concept de schizophrénie

Le concept de schizophrénie est en perpétuelle évolution depuis plus d'un siècle d'existence. Bien souvent méjugée par l'opinion publique, employée inconsidérément par les médias, cette vaste entité énigmatique suscite des discussions académiques et populaires. La notion de schizophrénie a connu différentes formes conceptuelles, engendrées par diverses positions idéologiques, et sous l'influence d'enjeux thérapeutiques propres à chaque époque. L'évolution des idées et des techniques n'a cessé de façonner la compréhension et l'ampleur du concept de schizophrénie.

Dans ce premier chapitre, nous rapporterons certaines étapes majeures de cette évolution, sans prétendre à l'exhaustivité. En effet, quelques jalons temporels constituent l'histoire du concept : la démence précoce définie par Kraepelin (1899) et sa révision sous le terme de schizophrénie par Bleuler (1908); les symptômes de premier rang décrits par Schneider (1939) ; l'instauration subséquente des systèmes nosologiques et des critères diagnostiques standardisés (Classification statistique Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes, CIM, Organisation Mondiale de la Santé ; Diagnostic and Statistical Manual, DSM, American Psychological Association) et enfin, la formulation d'hypothèses biologiques suite à l'introduction des premiers traitements médicamenteux.

## 1.1 Premières descriptions

Des cas évoquant une conception moderne de la schizophrénie ont été décrits dès l'Antiquité par Arétée de Cappadoce, médecin grec dont l'exercice est estimé entre le Ier et le Vème siècle après notre ère. Son ouvrage nosographique, *Traité des signes, des causes et de la cure des maladies aiguës et chroniques* (traduction française, Renaud, 1834), contient des descriptions précises des entités pathologiques de son époque, fondées sur l'observation rigoureuse de signes cliniques. Dans ses descriptions inédites de la manie et de la mélancolie, il rapporte des manifestations analogues à celles de la schizophrénie : « Il y en a d'autres dont la folie roule sur certaines idées extravagantes, comme celui s'imaginant être de brique, n'osant boire de peur de se détremper ; un autre se croyant être un vase avait la plus grande frayeur de tomber, de peur de se briser. [...] d'autres enfin fuient dans la solitude et s'entretiennent avec eux-mêmes. »

Les premières descriptions de la schizophrénie dans la littérature scientifique en tant qu'entité singulière, non entrevue à travers le prisme de la manie ou de la mélancolie, mais

demeurant innommée comme telle, datent de la fin du XVIIIe et début du XIXe siècle. En 1806, John Haslam, pharmacien à Bedlam, en Grande-Bretagne, décrit dans son livre *Illustrations of madness* (Haslam, Porter, Williams, Allouch, & Favard, 1996) le cas de James Tilly Matthews, un marchand de thé présentant une symptomatologie délirante prenant la forme d'un complot de prise de contrôle des pensées par un gang utilisant un métier à tisser expulsant de l'air (« *Air Loom* »). Ce cas est communément considéré comme la première description de schizophrénie. En 1809, Philippe Pinel dans son *Traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale ou la manie* décrit également des cas d'hallucinations et de délires, dont un chez un adolescent de 13 ans (Pinel, 1809).

Le concept de schizophrénie serait initialement apparu sous le nom de « démence précoce », évoqué pour la première fois par Bénédicte Augustin Morel (1860) à des fins sémiologiques uniquement et ensuite remployé en tant qu'entité diagnostique définie dans l'œuvre nosographique de Munich Emil Kraepelin (Garrabé, 1992).

## **1.2 La démence précoce de Kraepelin**

Le système classificatoire des maladies mentales de Kraepelin est développé dans les huit éditions consécutives de son vaste *Traité de psychiatrie* (cité par Haustgen & Sinzelle, 2010). Dans la quatrième édition (1893), Kraepelin élève le concept de *dementia praecox* au statut d'entité nosologique singulière au sein du groupe des « processus psychiques dégénératifs » comprenant la démence précoce, la catatonie et la démence paranoïde. Trois ans plus tard, dans la cinquième édition, il précise la symptomatologie et l'évolution terminale de la démence précoce, qu'il considère, à ce stade, semblable à l'affection décrite en 1871 par Hecker sous le terme d'hébéphrénie. Le groupe des « processus dégénératifs » de l'édition précédente devient le groupe des « processus démentiels » selon un critère commun qui est l'évolution vers une « démentification » ou « abêtissement ». Cette édition majeure contient des critères évolutifs ainsi qu'étiologiques. En effet, considérant l'évolution péjorative de ces troubles, l'auteur évoque déjà l'hypothèse d'un processus cérébral morbide, possiblement lié à une auto-intoxication. Ces troubles sont ainsi intégrés dans la catégorie des troubles métaboliques. Il indique comme diagnostics différentiels principaux la folie périodique (future psychose maniaque-dépressive), la paranoïa et les psychoses organiques. Dans la sixième édition (1899), le concept de *dementia praecox* s'étend et acquiert son aspect final, qui est celui du terme générique d'une affection incluant plusieurs formes, correspondant aux trois processus démentiels de l'édition précédente, à savoir la catatonie, l'hébéphrénie et la démence paranoïde.



Ces processus initialement distincts constituent à présent une entité nosographique unique articulée autour d'un critère unificateur fondamental qui est l'évolution vers un affaiblissement mental.

La conception de Kraepelin reflète un glissement entre une perspective symptomatique, érigée autour du syndrome unitaire et une perspective évolutive, qui confère au décours temporel de la pathologie une signification nosologique cruciale.

### **1.3 Bleuler et le « groupe des schizophrénies »**

Le terme de schizophrénie a été proposé en 1908 par Eugen Bleuler et représente un remaniement profond du concept de démence précoce défendu par Kraepelin (Paolo Fusar-Poli & Politi, 2008). Cette reformulation ne peut être réduite à un changement de dénomination. En effet, cette évolution conceptuelle s'appuie sur une expérience clinique considérable ayant engendré différentes constatations chez l'auteur. Bleuler substitue le terme de schizophrénie à celui de démence précoce suite aux constats que les troubles la constituant n'évoluent pas systématiquement vers une démence et n'apparaissent pas seulement chez des sujets jeunes. Il relève que l'évolution et l'état final de ces troubles sont variables et qu'ils ne sont pas inévitablement incurables. De plus, *Dementia praecox* est suppléée par « groupe des schizophrénies » selon la conviction de l'auteur que ces troubles ne relèvent pas d'une maladie unique mais bien d'un groupe. Il propose judicieusement le terme schizophrénie (du grec *schizen*, fendre, et *phren*, initialement diaphragme puis âme ou esprit) pour mettre en exergue une caractéristique fondamentale de ce groupe de troubles : la scission (ou Spaltung) au sein du fonctionnement « psychique ». Contrairement à Kraepelin, Bleuler n'attribue pas à l'évolution et à l'état final de la maladie un caractère pathognomonique. Sa nosologie concerne davantage un ensemble de symptômes « fondamentaux » (*Grundsymptome*) qui seraient spécifiques à la schizophrénie, constamment présents et concernant tous les cas. Ils seraient la manifestation de la désintégration de la vie psychique et incluent les perturbations des associations (ou troubles du cours de la pensée), de l'affectivité et l'ambivalence. Il ajoute à ce cadre nosologique la notion inédite d'autisme, pour désigner la perte du contact avec la réalité et la prévalence de la vie intérieure. Il distingue les symptômes « fondamentaux » des symptômes « accessoires » tels que les idées délirantes, les hallucinations ou les symptômes catatoniques. Ces symptômes ne sont pas nécessairement présents en permanence. Bleuler propose également quatre formes de schizophrénies : paranoïde, catatonique, hébéphrénique et simple. La schizophrénie paranoïde est caractérisée par la présence d'un délire paranoïde (idées délirantes de persécution et de

grandeur) et de fréquentes hallucinations. Les symptômes constitutifs de la schizophrénie catatonique incluent une diminution de l'activité, un état de stupeur et de mutisme et des phases d'agitation soudaine. La schizophrénie hébéphrénique est caractérisée par la domination du syndrome dissociatif et de l'autisme dans de nombreux domaines de la vie du sujet. La schizophrénie simple est caractérisée par la présence de quelques symptômes fondamentaux exclusivement, c'est-à-dire sans symptômes secondaires. Il crée également la notion de « schizophrénies latentes », paucisymptomatiques.

#### **1.4 Schneider et « les symptômes de premier rang »**

Kurt Schneider, convaincu de la nécessité d'une symptomatologie clairement définie et caractéristique de la schizophrénie, décrit dans sa classification des troubles mentaux (1939) un ensemble de symptômes en les hiérarchisant selon leur intérêt diagnostique (cité par Bourgeois, 2017). Il a ainsi singularisé des symptômes de premier rang, pathognomoniques de la schizophrénie, et des symptômes de second rang. Les symptômes de premier rang seraient qualitativement « anormaux » et constituent les éléments fondamentaux du diagnostic différentiel avec des troubles non psychotiques et des troubles maniaco-dépressifs (cyclothymie). Les symptômes de second rang seraient quantitativement « anormaux » et correspondraient à une intensification de phénomènes par ailleurs « normaux. » Les symptômes de premier rang s'articulent autour de l'intervention d'autrui dans les « actes et états personnels » du sujet. Ils comprennent : les voix qui conversent entre elles, les hallucinations commentant les comportements du sujet, l'écho de la pensée, les sensations d'influence au niveau corporel (notamment sexuel), au niveau des pensées (vol, divulgation, imposition etc.), des sentiments, des pulsions et de la volonté, et les perceptions délirantes. Les symptômes de second rang comprennent les autres hallucinations, les intuitions délirantes, la perplexité, les variations de l'humeur (dépressive ou euphorique) et l'appauvrissement affectif.

La position de Kurt Schneider marque une rupture avec la conception kraepelinienne quant aux éléments permettant d'établir un diagnostic de schizophrénie. En effet, Schneider accorde davantage de valeur diagnostique à l'état clinique du sujet qu'à l'évolution des troubles. Elle se distingue aussi de la conception de Bleuler qui doutait de l'existence de symptômes pathognomoniques de la schizophrénie. Il est important de remarquer que les symptômes élaborés par Schneider ont une vocation et une valeur exclusivement diagnostiques et pragmatiques, et n'ont aucune portée théorique quant à l'étiologie et l'évolution de la pathologie. Un certain nombre des symptômes de premiers rang ont été inclus dans les systèmes

nosologiques actuels (CIM et DSM). Deux symptômes de premier rang ont été repris par le DSM-IV-TR : les voix qui conversent entre elles et les hallucinations commentant les actions du sujet (American Psychiatric Association, 2000). Ces dernières sont également intégrées au sein de la CIM-10, de même que l'écho de la pensée, les sensations d'influence des pensées et les perceptions délirantes (ICD-10, 2011). Au gré de sa tentative pragmatique d'homogénéisation clinique, l'approche diagnostique critériologique de Schneider inspira les systèmes nosologiques et diagnostiques contemporains.

## **1.5 Systèmes nosologiques et critères diagnostiques**

Un des enjeux du premier DSM (DSM-I), publié en 1952 par l'Association Américaine de Psychiatrie, était d'instaurer des critères diagnostiques communs, empiriques et objectifs (American Psychiatric Association, 1960). Le DSM-I fut très influencé par la CIM de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), et par les conceptions psychanalytiques (Meyer, Freud). Ainsi, les pathologies décrites y sont abordées comme des « réactions » du sujet, des tentatives d'adaptation à son environnement, à des perturbations physiologiques, sociales ou psychologiques. L'étiologie ne pouvait être menée indépendamment de l'étude du développement singulier du sujet. Le DSM-I introduisait ainsi la notion de « réaction schizophrénique », qui comprenait plusieurs types (simple, hébéphrénique, catatonique, paranoïde, indifférencié aigu, indifférencié chronique, schizo-affectif, infantin et résiduel).

Le DSM-II, publié en 1968, se situe davantage dans la lignée des travaux de Bleuler et inclut les catégories « schizophrénie latente », « schizophrénie simple », « schizophrénie schizo-affective » et « schizophrénie de l'enfant » (American Psychiatric Association, 1968). Le terme de « réaction » est supprimé et cette progression sémantique s'alourdit de retentissements défavorables. Ce qui était considéré comme une réponse à des perturbations survenant dans la vie du sujet devient une maladie à part entière. Dès lors, certaines manifestations communes feront l'objet de médicalisation. Cette édition subit de nombreuses réprobations et fut rapidement considérée comme obsolète.

Le DSM-III, paru en 1980, s'affranchit des éditions précédentes et de l'approche psychanalytique en introduisant des critères diagnostiques quantitatifs et athéoriques, indépendants de l'étiologie de la maladie. L'ampleur de ce tournant nosologique est remarquable de par son rayonnement sur les révisions suivantes (DSM-III-R en 1987, DSM-IV-TR en 2000) qui contiennent des descriptions de la schizophrénie globalement similaires (American Psychiatric Association, 2000).

Dans le DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) , la schizophrénie est incluse dans la section « Schizophrénie et autres troubles psychotiques » présentée ci-dessous (Tableau 1). Ce regroupement est destiné à faciliter le diagnostic différentiel entre les troubles présentant des symptômes psychotiques comme caractéristiques majeures de leur tableau clinique.

Tableau 1. Section « Schizophrénie et autres troubles psychotiques » du DSM-IV-TR

<b>« Schizophrénie et autres troubles psychotiques »</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schizophrénie</li> <li>▪ Trouble schizophréniforme</li> <li>▪ Trouble schizo-affectif</li> <li>▪ Trouble délirant</li> <li>▪ Trouble psychotique bref</li> <li>▪ Trouble psychotique partagé</li> <li>▪ Trouble psychotique dû à une affection médicale générale</li> <li>▪ Trouble psychotique induit par une substance</li> <li>▪ Trouble psychotique non spécifié</li> </ul>

Dans cette édition, la schizophrénie est une affection d'une durée minimale de six mois, présentant une phase active d'un mois durant laquelle deux (ou plus) des manifestations suivantes sont présentes : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement grossièrement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs. Ces manifestations constituent les caractéristiques essentielles de la schizophrénie (Critère A) et peuvent être conçues comme appartenant à deux catégories de symptômes : positifs et négatifs. Les symptômes positifs refléteraient une exagération ou une distorsion de fonctions « normales ». Au contraire, les symptômes négatifs indiqueraient une diminution ou une perte de ces fonctions. Les symptômes positifs (Critères A1 à A4) incluent des distorsions ou exagérations de la pensée déductive (idées délirantes), de la perception (hallucinations), du langage et de la communication (discours désorganisé) et du contrôle comportemental (comportement grossièrement désorganisé ou catatonique). Ces symptômes positifs pourraient être distingués selon deux dimensions : la dimension psychotique, incluant les idées délirantes et les hallucinations et la dimension de désorganisation, incluant le discours et le comportement désorganisés. Les symptômes négatifs (Critère A5) incluent des restrictions dans la gamme et l'intensité de

l'expression émotionnelle (émoussement affectif), dans la fluence et la productivité de la pensée (alogie), et dans l'initiation d'un comportement dirigé vers un but.

Le critère A de la schizophrénie requiert qu'au moins deux de ces cinq items soient présents simultanément la majeure partie du temps au cours d'une période d'au moins un mois. Cependant, si les idées délirantes sont bizarres ou si les hallucinations impliquent des « voix qui font des commentaires » ou des « voix qui conversent entre elles » alors la présence d'un seul de ces symptômes (« symptômes de premier rang » de Schneider) suffit à satisfaire le critère A. Le diagnostic de schizophrénie suppose une altération dans un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que les relations interpersonnelles, le travail ou les études, les soins personnels, depuis la survenue de la perturbation (Critère B). Le critère C exige que des signes permanents de la perturbation persistent pendant une période continue d'au moins 6 mois, cette période comprenant la phase active. Les critères D et E établissent le diagnostic différentiel avec le Trouble schizo-affectif et le Trouble de l'Humeur, et avec une affection médicale générale ou due à une substance, respectivement. Enfin, le critère F précise la relation entre le diagnostic de Schizophrénie et celui d'un Trouble autistique ou d'un autre Trouble envahissant du développement.

Cette 4<sup>ème</sup> édition du DSM précise qu'« aucun symptôme isolé n'est pathognomonique de la schizophrénie : le diagnostic implique la reconnaissance d'une constellation de signes et de symptômes associés à une altération du fonctionnement social ou des activités ». Plusieurs formes de schizophrénie, ou « sous-types », y sont distingués selon la symptomatologie prédominante au moment de l'évaluation : types paranoïde, désorganisé, catatonique, indifférencié ou résiduel.

Dans le DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013), la section « Schizophrénie et autres troubles psychotiques » de l'édition précédente est remplacée par « Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques ». Comme dans l'édition antérieure, le critère A de la Schizophrénie requiert qu'au moins deux symptômes caractéristiques soient présents simultanément la majeure partie du temps au cours d'une période d'au moins un mois. Cette cinquième édition ajoute une condition inédite nécessaire pour satisfaire ce critère : au moins un de ces deux symptômes doit être la présence évidente d'idées délirantes, d'hallucinations ou de discours désorganisé. Ainsi, la coexistence exclusive d'un comportement désorganisé et de symptômes négatifs n'est plus suffisante pour le satisfaire. Un autre remaniement du critère A a été effectuée ; les « symptômes de premier rang » de Schneider ne sont plus suffisants à eux seuls pour le satisfaire.

Enfin, la définition des symptômes négatifs a évolué. Dans le DSM-IV-TR, elle comprenait trois symptômes présentés à titre d'exemple (émoussement affectif, alogie, perte de volonté). Ce vague énoncé fut remplacé par une définition plus précise et étroite des symptômes négatifs : aboulie ou diminution de l'expression émotionnelle. Les spécifications de l'évolution du trouble ont été redéfinies, les premiers épisodes ont notamment été précisés. Les différents sous-types de la schizophrénie n'ont pas été conservés mais le codage de la sévérité des symptômes psychotiques primaires a été ajouté. Cette évaluation de la sévérité s'inscrit dans une démarche de combinaison d'une approche dimensionnelle avec les groupes catégoriels du DSM. L'approche dimensionnelle permet notamment d'intégrer les variations de caractéristiques intraindividuelles telles que la sévérité des symptômes en mesurant, entre autres, l'intensité, la durée et le nombre de symptômes, préférablement à une réponse binaire restreinte oui/non.

L'introduction de critères standardisés a permis à la recherche de constituer des groupes relativement homogènes d'individus et a fourni un cadre conceptuel de référence, surpassant ainsi la contrainte d'entités cliniques indéfinies et des diverses positions théoriques. L'établissement de ces systèmes nosologiques est une condition méthodologique nécessaire mais insuffisante, car la validité des entités ainsi définies demeure incertaine.

## **1.6 Traitements médicaux et premières hypothèses biologiques**

Les recherches médicales et biologiques ont contribué, parfois malgré elles, au façonnement du concept de schizophrénie. Les traitements médicaux en psychiatrie ont émergé d'une approche essentiellement empirique et faiblement étayée de notions théoriques. En effet, l'instauration de ces traitements est apparue dans un contexte de dissensions entre psychiatres déterminés à clarifier la psychopathologie et à constituer une nosographie, et praticiens souhaitant disposer rapidement de traitements, par pragmatisme.

Les thérapies de choc (insulinothérapie, camphre, électrochocs) furent instaurées dans le traitement de la schizophrénie au début des années trente et demeurèrent les seules thérapeutiques disponibles jusqu'à l'avènement des psychotropes, à la fin des années cinquante. Ces méthodes ont émergé et se sont rapidement répandues malgré la faiblesse de leurs bases physiopathologiques et théoriques, dans un contexte de flou conceptuel mais de nécessité de traitement médical efficace.

Selon les exigences de la méthode scientifique de l'époque, appliquée notamment au traitement des maladies infectieuses, il aurait été préférable de déterminer les causes de cette

affection afin de fournir un traitement approprié. Mais certains scientifiques ont envisagé, moyennant une démarche logique inverse, que ces traitements permettraient, ultérieurement, d'élucider la nature et l'étiologie de la schizophrénie. Ce fut la logique empruntée par Manfred Sakel, initiateur de l'insulinothérapie dans le traitement de la schizophrénie (1933 – 1936, cité par Baratta & Morali, 2010). L'introduction de traitements convulsivants en pathologie mentale résulte de l'observation et de spéculations. En effet, de nombreuses observations cliniques indiquent que la schizophrénie et l'épilepsie sont immanquablement exclusives l'une de l'autre. Ainsi, l'un des dogmes dominant de l'époque évoque un antagonisme biologique entre psychose et épilepsie, provoquant l'administration de doses importantes d'insuline aux patients présentant une schizophrénie afin de déclencher un coma puis des crises convulsives censées atténuer les symptômes psychotiques. L'observation répétée d'effets favorables de ces cures a conduit Sakel à privilégier une approche physiologique du traitement des psychoses, qui « sont avant tout des symptômes d'une condition physiopathologique ». Ainsi, il argumente en faveur d'une conception physiopathologique en psychiatrie.

En janvier 1934, Von Meduna met en place les bases de la sismothérapie chimique (cité par Baratta & Morali, 2010). Après plusieurs injections d'huile camphrée provoquant des convulsions, les symptômes d'un patient atteint de schizophrénie catatonique sont éliminés. Dès lors, il emploie systématiquement cette méthode dans le traitement de la schizophrénie. Il substitue l'huile camphrée par le pentylènetétrazol (Cardiazol®), dont l'action est plus rapide. Suite aux succès récurrents de sa thérapie, il développe un modèle pathogénique selon lequel les convulsions provoqueraient une hypertrophie des fibres nerveuses encéphaliques.

En 1938, Cerletti et Bini ont mis au point l'électroconvulsivo-thérapie : le cerveau est soumis à une stimulation électrique de forte intensité par impulsions (cité par Valente, 2006) . Utilisée dans les schizophrénies, cette méthode est surtout indiquée dans les troubles bipolaires et les dépressions graves. L'instauration impérative des thérapies de choc s'est produite en marge de la construction théorique du concept de schizophrénie et de sa précision psychopathologique. Toutefois, malgré l'indigence de leurs bases théorique et physiopathologiques, elles représentent les prémices de l'approche biologique en psychiatrie.

L'introduction des psychotropes a considérablement modifié la thérapeutique psychiatrique et a favorisé le développement de nouvelles hypothèses concernant l'étiologie et la physiopathologie des troubles mentaux. Le premier neuroleptique antipsychotique (la chlorpromazine, ou Largactil®), employé au début des années cinquante, va radicalement modifier la prise en charge alors en vigueur des patients présentant une schizophrénie, en évitant

le recours aux traitements de choc. Ce médicament agissait, de manière incomplète, sur les idées délirantes et les hallucinations ainsi que sur les manifestations d'agitation et d'excitation. Le Largactil® est également à l'origine d'un changement de paradigme psychiatrique. En effet, la découverte du mécanisme d'action des neuroleptiques a conduit à la formulation de l'hypothèse dopaminergique de la schizophrénie. Une transition était alors en cours entre un paradigme « infectieux » et un paradigme « biochimique », entre théories essentiellement spéculatives et hypothèses scientifiques pouvant être soumises à l'expérimentation biologique. Cette étape historique marque l'introduction de la psychopharmacologie dans l'étude de la schizophrénie, c'est-à-dire l'exploration des perturbations biochimiques et comportementales induites par une substance pharmacologique.

L'efficacité des neuroleptiques s'est avérée partielle, amorçant l'arrivée des antipsychotiques dits « atypiques ». Ces antipsychotiques se distinguent des précédents par l'implication d'autres systèmes de neurotransmission (sérotoninergiques), des manifestations extrapyramidales rares ou absentes, et davantage d'effets sur la symptomatologie négative. Depuis le début du XXI<sup>e</sup> siècle, plusieurs études de grande ampleur ont tenté de déterminer les différences existantes entre antipsychotiques de première et seconde génération. Les résultats sont peu concluants et ne permettent pas de mettre en évidence la supériorité d'un type d'antipsychotique par rapport à l'autre. Le choix des molécules nécessite une évaluation du rapport bénéfice/risque qui dépend fortement du sujet.

Les recherches biochimiques et épidémiologiques menées par Kety l'ont conduit à s'interroger sur le concept de schizophrénie et sur la définition de ses limites. Les études familiales ont révélé l'existence de certains autres troubles psychiatriques, plus ou moins apparentés, moins sévères, au sein de familles composées de sujets présentant une schizophrénie, tels que le trouble schizophréniforme, le trouble schizo-affectif, la personnalité schizotypique ou paranoïaque (S. S. Kety, Rosenthal, Wender, Schulsinger, & Jacobsen, 1976; Seymour S. Kety, 1983, 1988; Seymour S. Kety & Kety, 1980). Sur la base de ces observations, il contribua à l'évolution du concept de schizophrénie en proposant la notion du « spectre de la schizophrénie ».



## 1.7 Conclusion

L'intention de ce premier chapitre était de fournir un aperçu chronologique de l'évolution du concept de schizophrénie. Les abords historiques et épistémologiques d'un concept constituent les prémisses d'une conduite réflexive à l'égard de celui-ci. En effet, l'étude historique et critique de l'évolution de la connaissance scientifique, ici l'entité « schizophrénie », permet d'en comprendre non seulement l'origine mais également la portée et les usages. Cette conduite réflexive prend toute son importance en considérant que la recherche scientifique, les pratiques de soins et de prévention dépendent nécessairement de cette connaissance, de sa définition et de son contenu.

Comme exposé précédemment, le concept de schizophrénie, dont l'existence s'élève à plus d'un siècle, est en remaniement perpétuel et suscite de prolifiques interrogations à travers nombre de disciplines. Dès l'Antiquité, certaines descriptions de manie et de mélancolie évoquent des conceptions contemporaines de schizophrénie. Au début du XIXe siècle, il émerge de la littérature scientifique des descriptions d'une entité singulière, caractérisée notamment par une symptomatologie délirante, mais toujours innommée « schizophrénie ». Le concept de schizophrénie proposé initialement par Bleuler en 1908 dérive de celui de « démence précoce » établi par Kraepelin entre 1893 et 1899 pour désigner une entité nosographique unique caractérisée par une évolution inévitablement déficitaire de l'état mental. C'est à l'encontre de cette conception unitaire et déterministe que Bleuler proposa « le groupe des schizophrénies ». Les schizophrénies relèveraient d'un groupe de troubles caractérisés par un ensemble de symptômes « fondamentaux » concernant toutes les formes, et par un ensemble de symptômes « accessoires » et spécifiques. L'évolution et l'état final de ces troubles seraient variables. L'approche diagnostique critériologique de Schneider marque une rupture avec les conceptions de Kraepelin et Bleuler. En effet, il accorde davantage de valeur diagnostique à l'état clinique du sujet qu'à l'évolution des troubles et avance l'existence de symptômes pathognomoniques de la schizophrénie. Sa tentative d'unification clinique inspira les systèmes nosologiques contemporains qui incluent un certain nombre de ses critères, soucieux d'établir des critères diagnostiques communs, empiriques et athéoriques. Enfin, l'instauration des traitements médicaux, bien qu'effectuée en marge de la construction théorique du concept, a permis la formulation d'hypothèses étio-pathophysiologiques majeures de la schizophrénie, telles que les hypothèses dopaminergique et sérotoninergique.

Ainsi, l'évolution des idées et des techniques ne cesse de façonner le concept de schizophrénie. Les méthodes de recherche déployées en biologie, en psychopathologie, en

épidémiologie et dans toutes les disciplines intervenant dans l'élucidation de ce trouble, dépendent fortement de la définition de ce concept. Sa construction théorique est donc indispensable au développement de méthodes de recherche et de pratiques médicales pertinentes. Négliger les difficultés conceptuelles que cette entité nosologique rencontre est périlleux. La pérennité de ce concept est probablement due à ses commodités pratiques. Il facilite la communication médico-sociale ainsi que l'activité clinique et fournit à la recherche scientifique un cadre de référence conceptuel, certes incertain, mais surmontant néanmoins les obstacles inhérents à la constitution de groupes de sujets hétérogènes et aux différences de nomenclatures.

## **2. Epidémiologie et aspects évolutifs de la schizophrénie**

Au cours des deux dernières décennies, de nombreuses données épidémiologiques relatives à la schizophrénie ont été accumulées. Des revues systématiques ont permis de réévaluer les anciennes données. Ainsi, quelques-uns des dogmes en épidémiologie de la schizophrénie ont été révoqués. Il est nécessaire de considérer quatre indices épidémiologiques fondamentaux pour rendre compte de la dynamique d'un trouble dans une population : l'incidence, la prévalence, la rémission et la mortalité. En étudiant la variation de ces différents indices et les facteurs qui y sont associés, les études épidémiologiques permettent de caractériser la démographie de la maladie, d'en comprendre les conséquences et d'identifier des facteurs de risque de survenue de la pathologie.

Dans ce deuxième chapitre, nous présenterons les données épidémiologiques les plus récentes concernant ces quatre indices fondamentaux ainsi que les facteurs de risque de survenue de la schizophrénie jusqu'à présent identifiés.

### **2.1 Prévalence**

La prévalence mesure la proportion d'individus manifestant le trouble à un instant donné ou sur une période définie, dans une population donnée. Dans la revue systématique la plus récente incluant 24 études, la prévalence instantanée de la schizophrénie a été estimée à 4,6 pour 1 000 dans la population générale. La prévalence vie-entière est estimée à 4,0 pour 1000 (McGrath, Saha, Chant, & Welham, 2008). La statistique, communément mentionnée, selon laquelle la schizophrénie concernerait 1% de la population mondiale est une approximation raisonnable, mais semble être plus élevée que ce qui est appuyé par les études épidémiologiques récentes. De plus, elle correspondrait vraisemblablement à un autre indice de prévalence, le

risque morbide vie-entière (« *life-time morbid risk* »), estimé à 7,2 pour 1000, qui, contrairement à la prévalence vie-entière, inclut également le nombre de décès. Selon cette méta-analyse, la prévalence de la schizophrénie ne diffère pas entre les hommes et les femmes, ni entre les milieux urbains et ruraux ni selon les époques. Elle est plus importante dans les pays développés comparativement aux pays moins développés économiquement. En France, 600 000 individus atteints de schizophrénie sont recensés. Ils représentent 20% des hospitalisations psychiatriques à temps complet et 1 % des dépenses totales de santé (Inserm, 2012).

## **2.2 Incidence**

L'incidence rapporte le nombre de nouveaux cas survenus dans une population donnée au cours d'une période de temps définie. L'estimation de l'incidence par an de la schizophrénie est de 15,2 pour 100.000 (McGrath et al., 2008). Elle est plus élevée pour les hommes (15 pour 100.000) que pour les femmes (10 pour 100.000) et le sex-ratio est à 1,4. Elle est également plus élevée en milieu urbain comparé au milieu rural. La différence entre pays développés et moins développés identifiée dans les estimations de prévalence ne se reflète pas au niveau des taux d'incidence. Pendant de nombreuses décennies, il était communément admis que l'incidence et la prévalence de la schizophrénie variaient peu selon la géographie, le genre, le statut économique et les époques. Ce dogme minimise l'importance des facteurs environnementaux et implique que les facteurs de risque en question soient omniprésents dans toutes les populations. Cette conception d'un risque morbide universel et uniforme fut démantelée, entre autres, par la méta-analyse de McGrath et al., (2008) qui, en appliquant une méthodologie rigoureuse, ont démontré que la prévalence et l'incidence de la schizophrénie sont considérablement variables selon les sous-groupes de populations.

## **2.3 Evolution et rémission**

Un abord catégoriel des issues cliniques de troubles chroniques tels que la schizophrénie, en termes, par exemple, de récupération versus maladie persistante, est faiblement approprié. Les symptômes et autres indices du fonctionnement (emploi, sociabilité) fluctuent considérablement et présentent diverses trajectoires. En comparaison avec l'estimation de l'incidence et de la prévalence, la mesure des issues cliniques de la schizophrénie est particulièrement délicate.

L'évolution de la schizophrénie peut être caractérisée par différentes phases : la phase prémorbide comprenant des déficits moteurs, cognitifs et sociaux aspécifiques et discrets,

constituant des facteurs de risques ; la phase prodromale impliquant des symptômes positifs atténués, signes précoces de l'affection et le premier épisode psychotique marquant l'entrée dans la maladie.

Les dix premières années de la pathologie sont généralement fragmentées en plusieurs épisodes psychotiques avec des phases de rémission intermittentes. Une phase de plateau apparaît ensuite, caractérisée par une diminution des symptômes positifs et une augmentation des symptômes négatifs et du déficit cognitif. Il est important de souligner que les extrémités de ces phases sont imprécises et éminemment subjectives. La symptomatologie entre les épisodes psychotiques diffère selon les individus et selon l'avancée de la maladie compromettant, par ce fait, l'instauration de critères standardisés de rémission. L'approche dimensionnelle semble plus appropriée que l'approche diagnostique catégorielle pour définir de tels critères. Trois dimensions semblent être importantes à considérer dans les critères de rémission : la dimension symptomatique, la dimension fonctionnelle (relations sociales activités quotidiennes, activité professionnelle) et la dimension cognitive (Nancy C. Andreasen et al., 2005). L'étude de Haro et al., (2008), menée sur 5 960 patients suivis pendant trois ans, repose sur une approche dimensionnelle et démontre que 38,7 % n'ont jamais présenté de période de rémission, 15,7 % ont montré une période de rémission suivie d'une rechute et 45,7 % sont en rémission continue (Haro, Novick, Suarez, Ochoa, & Roca, 2008). Ces données s'opposent à l'évolution inévitablement déficitaire décrite par Kraepelin. Ainsi, l'évolution de la maladie comme élément déterminant pour le diagnostic devait être remis en question.

## **2.4 Mortalité**

Au regard de la délicate tentative d'estimation de la rémission, évaluer la mortalité est plus accessible. L'Indice Standardisé de Mortalité (ISM) est calculé comme un rapport entre le nombre observé de décès sur une période donnée, pour une population donnée (par exemple le nombre de décès dans un groupe d'individus présentant une schizophrénie) et le nombre de décès « attendus » au cours de cette même période pour un groupe de sujets issus de la population générale appariés en âge et en sexe. Ainsi, un indice standardisé de mortalité de 2 indique que les individus présentant une schizophrénie ont deux fois plus de risques de décéder que les individus issus de la population générale. L'ISM peut être calculé pour représenter le taux de mortalité globale (toutes causes confondues) ou le taux de mortalité selon des causes spécifiques (par exemple, cancer, troubles cardiovasculaires, suicide).

Deux méta-analyses rapportent un indice standardisé de mortalité pour la schizophrénie, toutes causes confondues, d'environ 1,5 (S. Brown, 1997; Harris & Barraclough, 1998). Plus récemment, la revue systématique de McGrath et al., (2008) révèle un ISM, toutes causes confondues de 2,6. En cohérence avec les résultats des analyses antérieures, ils précisent que l'indice de mortalité a augmenté de manière significative au cours des décennies. Aucune différence des taux de mortalité selon le sexe ou le statut économique n'a été constatée. Les taux de mortalité sont donc plus élevés chez les personnes atteintes de schizophrénie que dans la population générale. Une approche complémentaire pour la mesure de la surmortalité chez les personnes atteintes de schizophrénie consiste à comparer le nombre d'années vécues par une personne présentant une schizophrénie par rapport à une personne issue de la population générale (Thomas Munk Laursen, Nordentoft, & Mortensen, 2014). Si une personne atteinte de schizophrénie décède à l'âge de 55 ans alors que l'âge présumé de décès dans cette population est de 75 ans, le décès est précoce de 20 années de vie.

Outre un risque de mortalité particulièrement élevé, les personnes atteintes de schizophrénie ont également une espérance de vie inférieure à celle de la population générale d'environ 15 à 25 ans (Steve Brown & Mitchell, 2012; Crump, Winkleby, Sundquist, & Sundquist, 2013; Thomas M. Laursen, Munk-Olsen, & Vestergaard, 2012; Olfson, Gerhard, Huang, Crystal, & Stroup, 2015). Le risque de suicide au sein de cette population est 12 fois plus élevé que dans la population générale, avec un risque vie-entière de 6.5% (Nordentoft, Mortensen, & Pedersen, 2011). Toutefois, les conditions somatiques comorbides, en particulier les troubles cardio-vasculaires, sont les premières causes de la réduction de l'espérance de vie et de la surmortalité. En outre, une étude récente a permis d'identifier les quatre causes principales de cette mortalité accrue (Thomas M. Laursen et al., 2012) :

- les maladies physiques fréquentes diagnostiquées tardivement et insuffisamment traitées ;
- les effets secondaires néfastes des médicaments antipsychotiques ;
- un mode de vie délétère (mauvaise alimentation, tabagisme, consommation excessive d'alcool, manque d'exercice physique) ;
- le suicide et les accidents fréquents.

## **2.5 Facteurs génétiques et environnementaux**

De nombreuses études ont montré, depuis plus de 50 ans, que des facteurs génétiques contribuent de façon substantielle, mais non exclusive, à la survenue de la schizophrénie. Cette

forte influence génétique est démontrée par une héritabilité de près de 80 % (Sullivan, Kendler, & Neale, 2003). Cela signifie que 80% du phénotype observé dans la population étudiée est attribuable aux facteurs génétiques.

Les études portant sur l'agrégation familiale, c'est-à-dire sur la concentration de cas affectés au sein des familles d'un individu atteint, ont révélé que le risque de développer une schizophrénie pour un apparenté de premier degré est environ dix fois supérieure au risque pour la population générale (Gottesman & Shields, 1982). Les apparentés présentent également un risque accru de développer d'autres troubles psychiatriques (troubles bipolaires, notamment).

Bien que nécessaire, l'étude de l'agrégation familiale ne permet pas de distinguer les influences génétiques des influences environnementales, car elles dépendent toutes deux du degré d'apparentement. Les méthodes épidémiologiques des jumeaux et des adoptés sont davantage en mesure d'isoler une composante causale génétique.

Les études de jumeaux reposent généralement sur l'exploration des taux de concordance au sein des paires. Cet indicateur correspond à la probabilité du second jumeau de développer la pathologie portée le premier jumeau. Le taux de concordance pour la schizophrénie chez les jumeaux monozygotes, au patrimoine génétique globalement identique, a été estimé à environ 40 % contre 10% chez les jumeaux dizygotes (Kringlen, 2000). Cette différence de taux de concordance entre types de jumeaux indique que facteurs génétiques sont impliqués dans cette pathologie.

Les études d'adoption sont les plus appropriées pour déterminer l'influence des facteurs génétiques et/ou des facteurs environnementaux. En étudiant les enfants nés de parents atteints de schizophrénie placés en famille adoptive, il est possible de déterminer si le risque de schizophrénie demeure important. Ces études ont confirmé que le risque restait élevé indépendamment du moment de survenue d'une schizophrénie chez les parents biologiques (avant ou après l'adoption)(Higgins, 1976; S. S. Kety et al., 1976).

La recherche de « marqueurs génétiques » est développée au moyen d'études de liaison, ayant pour but la localisation d'une prédisposition génétique, c'est-à-dire d'un gène responsable de la maladie à un emplacement spécifique (locus) d'un chromosome donné. Cette approche consiste à identifier des sites polymorphiques du génome qui sont liés à l'apparition de variations alléliques se transmettant avec la maladie dans les familles dont plus d'un membre est atteint. Ainsi pour identifier des gènes de prédisposition pouvant être associés à la maladie, il est possible de comparer la fréquence d'un, ou plusieurs polymorphismes entre des sujets

présentant une schizophrénie et des sujets témoins dans une même population ethnique. Les premières études de liaison utilisaient un nombre limité de marqueurs polymorphes selon une approche « gène candidat », c'est-à-dire une exploration des gènes dont la fonction présumée pourrait intervenir dans la pathologie en question. À ce jour, aucun gène candidat n'a été confirmé, bien que la schizophrénie fut une maladie considérablement concernée par ce type d'approche, avec près de 800 gènes explorés (N. C. Allen et al., 2008).

Au cours des dix dernières années, grâce aux études d'associations pangénomiques à grande échelle, consistant à analyser de nombreuses variations génétiques, chez de nombreux individus, en corrélation avec des traits phénotypiques, la contribution de variant d'ADN spécifiques et de différents types d'allèles à risque a commencé à être appréhendée. Ces études permettent d'identifier sans a priori des variations génétiques fréquentes associées à une maladie sur l'ensemble du génome. Les résultats de ces études sont à l'origine de différents constats.

Tout d'abord, la schizophrénie est une pathologie complexe polygénique, c'est-à-dire impliquant plusieurs gènes. Les études d'associations pangénomiques ont identifié plus de 100 locus génétiques distincts contenant des allèles assez communs (Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium, Nature, 2014). Des associations ont été découvertes parmi les gènes exprimés dans le cerveau, procurant une plausibilité biologique aux résultats. De nombreuses observations de cette étude ont le potentiel d'apporter de nouvelles perspectives sur l'étiologie de la schizophrénie, mais les associations avec plusieurs gènes impliqués dans la neurotransmission glutamatergique s'alignent avec les principales hypothèses physiopathologiques émises à ce jour. Outre l'association avec des gènes exprimés dans le cerveau, le lien avec des gènes exprimés dans les tissus ayant un rôle important dans l'immunité conforte le lien supposé entre système immunitaire et schizophrénie.

Un certain nombre d'études ont mis en évidence une augmentation du risque de survenue de la schizophrénie en lien avec des facteurs biologiques, tels que les infections virales, bactériennes et parasitaires maternelles pendant la grossesse, certainement liés à la réponse immunitaire de la mère (A. S. Brown, 2011; Shi, Tu, & Patterson, 2005). Des facteurs de risques liés à l'alimentation, telles que des conditions extrêmes sur le plan nutritionnel *in utero* (famine), des déficits en micronutriments prénataux et un indice de masse corporelle élevé avant la grossesse, ont été identifiés (A. S. Brown, 2011). L'incompatibilité rhésus et les complications obstétricales constituent également des facteurs de risques (Cannon, Jones, & Murray, 2002). Le trouble neurodéveloppemental consécutif à l'exposition au plomb est un facteur de risque

potentiel, de même que l'exposition aux radiations ionisantes (Bromet, Havenaar, & Guey, 2011). L'âge paternel avancé au moment de la naissance est un facteur de risque identifié depuis de nombreuses années (A. S. Brown, 2011). Le stress maternel durant la grossesse et le stress pendant l'enfance pourraient être associés à un risque accru de développer une schizophrénie (Lim, Chong, & Keefe, 2009). Certains facteurs de risques sont également observables à l'échelle des populations. Un faible niveau d'éducation parental, l'absence d'emploi du père, un lieu d'habitation défavorisé constituent des facteurs de risque de la maladie (Werner, Malaspina, & Rabinowitz, 2007). Comme précisé précédemment, le risque de schizophrénie est augmenté en zones urbaines.

L'objectif de ce deuxième chapitre était de présenter les données épidémiologiques les plus récentes concernant la prévalence, l'incidence, les taux de rémission et de mortalité de la schizophrénie. Ces indices épidémiologiques permettent une caractérisation démographique de la maladie et contribuent à l'identification des facteurs de risques de survenue de la pathologie, que nous avons également rapportés.

Au cours des vingt dernières années, les données épidémiologiques relatives à la schizophrénie se sont multipliées. Au moyen de revues systématiques, quelques-uns des dogmes en épidémiologie de la schizophrénie ont été révoqués. C'est le cas de la statistique communément évoquée que cette pathologie concernerait 1% de la population mondiale. En effet, cette statistique est plus élevée que ce qui est révélé par les études récentes, à savoir 0,4 %. En outre, pendant plusieurs décennies, il était communément admis que la prévalence et l'incidence de la schizophrénie variaient peu selon la géographie, le genre, le statut économique, minorant ainsi l'importance des facteurs environnementaux. Cette conception d'un risque morbide universel et uniforme fut révoquée, entre autres, par la méta-analyse de McGrath et al., (2008), qui ont démontré que la prévalence et l'incidence de la schizophrénie sont considérablement variables selon les sous-groupes de populations. L'hétérogénéité clinique de la schizophrénie rend difficile son abord épidémiologique, en particulier l'étude des rémissions. En effet, la schizophrénie se manifeste généralement par des épisodes psychotiques entrecoupés de phases de rémission. La symptomatologie entre ces épisodes varie selon les individus et selon l'avancée de la maladie, compromettant ainsi l'instauration de critères standardisés de rémission. Selon une approche dimensionnelle se prêtant à l'étude de la rémission, Haro et al., (2008) ont démontré que près de la moitié des individus de leur échantillon présentaient une rémission continue (Haro et al., 2008). Malgré cette évolution non nécessairement déficitaire, les études relatives à la mortalité indiquent un risque de mortalité particulièrement élevé chez



les individus atteints de schizophrénie ainsi qu'une espérance de vie inférieure à celle de la population générale. Les conditions somatiques comorbides, les effets secondaires néfastes des antipsychotiques, un mode de vie délétère, le suicide et les accidents fréquents seraient les principales causes de cette mortalité accrue.

Finalement, de nombreux facteurs de risques de survenue du trouble, plus ou moins spécifiques, qu'ils soient génétiques ou environnementaux, ont été repérés. Des études plus complexes d'interaction gène x environnement sont également en cours. Aussi, il est important de souligner que des facteurs protecteurs pourraient également être à l'œuvre contre l'effet pathogène de l'environnement et/ou des gènes de vulnérabilité.

### **3. Fonctions cognitives, expériences émotionnelles et perception du temps**

#### **3.1 Fonctions cognitives (et perturbations)**

Les déficits cognitifs constituent un aspect fondamental de la schizophrénie. Ces troubles sont observés chez les individus à haut risque de développer une psychose (Emre Bora & Murray, 2014), lors de la phase prodromale (Abraham Reichenberg et al., 2010) et du premier épisode psychotique (Ricardo E. Carrión et al., 2018), chez les individus présentant une schizophrénie chronique (Abraham Reichenberg et al., 2010), et également chez les individus en rémission (Hofer et al., 2011). En outre, ils apparaissent chez les sujets n'ayant jamais été exposés aux neuroleptiques, ainsi qu'au sein des fratries de sujets présentant une schizophrénie (Kuha et al., 2007). Ces résultats suggèrent que les déficits cognitifs constituent une caractéristique essentielle de la pathologie et ne sont pas simplement une conséquence des symptômes ou des traitements en cours. L'évidence de la présence de troubles cognitifs dans la schizophrénie provient majoritairement de l'observation d'altérations de la performance aux tests neuropsychologiques standardisés. En effet, à l'égard de divers tests cognitifs, la performance moyenne d'individus atteints de schizophrénie est inférieure d'au moins deux écarts-types par rapport à la moyenne des sujets contrôles (Keefe et al., 2011a). Ces perturbations concernent principalement la mémoire de travail, la mémoire épisodique verbale et visuelle, l'attention, le raisonnement, la vitesse de traitement et la cognition sociale (Keefe et al., 2012). Parmi les fonctions cognitives identifiées comme étant altérées chez les individus atteints de schizophrénie, les fonctions exécutives occupent une place considérablement importante. Les déficits cognitifs sont étroitement corrélés aux activités de vie quotidienne, au fonctionnement social et professionnel, au niveau d'indépendance (Leung, Bowie, & Harvey, 2008; Mausbach, Depp, Cardenas, Jeste, & Patterson, 2008), à la qualité de vie (Alptekin et al.,

2005; Fervaha, Agid, Takeuchi, Foussias, & Remington, 2016; Herrman, Hawthorne, & Thomas, 2002), à l'adhérence au traitement (Boyer et al., 2012; García et al., 2016) et à la prise de substance (Chambers, Krystal, & Self, 2001; Mesholam-Gately, Gibson, Seidman, & Green, 2014). Bien que les descriptions du DSM-IV-TR et de la CID-10 incluent quelques références aux altérations cognitives, aucun critère diagnostique ou sous-type de schizophrénie ne comporte l'exigence de trouble cognitif.

### 3.1.1 Aspects évolutifs des troubles cognitifs

#### 3.1.1.1 Phases prémorbide et prodromale

Depuis des décennies, les explorations se succèdent pour déterminer si des troubles cognitifs précèdent l'apparition du premier épisode psychotique. La littérature révèle des déficits subtils, présents dès l'enfance et l'adolescence, suivant une évolution dynamique et affectant des domaines cognitifs généraux et spécifiques. La majorité des études sur le fonctionnement cognitif prémorbide dans la schizophrénie se sont concentrées sur des mesures générales (QI, performances verbales et non verbales). Deux récentes méta-analyses rapportent un QI prémorbide moyen inférieur d'environ 0,5 écart-type (8 points) par rapport à celui obtenu par des sujets contrôles (Khandaker, Barnett, White, & Jones, 2011; Woodberry, Giuliano, & Seidman, 2008), représentant approximativement la moitié de l'ampleur du déficit de QI présent au premier épisode et chez des patients chroniques (Mesholam-Gately, Giuliano, Goff, Faraone, & Seidman, 2009; Abraham Reichenberg & Harvey, 2007). Les études explorant les habiletés verbales et non verbales suggèrent des déficits verbaux précoces et statiques parallèlement à des déficits non verbaux croissants survenant plus tardivement (Abraham Reichenberg et al., 2010).

Concernant les déficits cognitifs prémorbides spécifiques, la plupart des fonctions neuropsychologiques semblent affectées. Des altérations de la mémoire de travail, des capacités visuo-spatiales et de la vitesse de traitement seraient particulièrement impliquées dans le développement d'une future schizophrénie. Ces différentes affections cognitives semblent suivre des trajectoires développementales distinctes en faveur d'une hypothèse de déficit développemental et d'un retard de développement. L'hypothèse du déficit développemental stipule la présence de déficits cognitifs émergeant tôt et demeurant stables. Cette hypothèse semble s'appliquer aux capacités d'acquisition des connaissances verbales et visuelles, aux capacités de raisonnement et aux capacités de conceptualisation. L'hypothèse d'un retard de développement énonce une croissance des capacités cognitives, mais une croissance lente et

retardée comparativement à celle des sujets « sains ». Ce modèle de retard de développement concernerait les aptitudes en arithmétique et en codage de symboles numériques ainsi que les capacités de résolution de problèmes visuels et spatiaux (Abraham Reichenberg et al., 2010). Plusieurs études ont mis en évidence des altérations des capacités langagières réceptives durant la petite enfance et l'enfance (Cannon et al., 2002; Kremen et al., 2010; Welham et al., 2010). Pendant l'enfance, des déficits au niveau de la vitesse de traitement, de la mémoire de travail, des capacités visuo-spatiales, du langage et des connaissances sociales ont été rapportés (Niendam et al., 2003; Abraham Reichenberg et al., 2010; L. J. Seidman et al., 2013). Des altérations du raisonnement abstrait ou non verbal ont également été démontrées au cours de l'enfance (A. Reichenberg et al., 2000; Abraham Reichenberg et al., 2002; Welham et al., 2010). Une étude a révélé des déficits des fonctions exécutives au début de l'adolescence (Cannon et al., 2006). En milieu et fin de l'adolescence, des études ont mis en évidence des difficultés en mathématiques (Ang & Tan, 2004; P. Jones, Rodgers, Murray, & Marmot, 1994) et en lecture (Abraham Reichenberg et al., 2002). Enfin, la présence de déficits verbaux a également été démontrée à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte (Ang & Tan, 2004; Abraham Reichenberg et al., 2006; Zammit et al., 2004).

Les troubles cognitifs sont considérés comme des signes prodromiques et sont intégrés aux échelles de détection des prodromes (SIPS, Structured Interview for Prodromal Symptoms, SOPS, Scale of Prodromal Symptoms, CAARMS, Comprehensive Assessment of at Risk Mental State). Ces signes cognitifs prodromiques concernent l'attention soutenue, la mémoire de travail, la vitesse de traitement, le fonctionnement exécutif, les apprentissages verbaux, la théorie de l'esprit et le traitement des émotions.

De nombreuses fonctions cognitives semblent affectées précocement, suivant des trajectoires développementales singulières et préluant la manifestation des symptômes cliniques caractéristiques de la schizophrénie. Malgré l'importante variabilité dans le déploiement de ces troubles préalables, la mise en évidence d'une association entre schizophrénie et déficits cognitifs prémorbides et prodromiques confère une plausibilité substantielle aux modèles neurodéveloppementaux de cette pathologie (Murray & Lewis, 1987; Weinberger, 1987). En effet, ces altérations discrètes à croissances multiples représenteraient la preuve de déviations subtiles dans les processus de développement.

### 3.1.1.2 Premier épisode psychotique

Bien qu'il existe des signes d'altérations cognitives aux stades prémorbides et prodromiques, l'ampleur de ces troubles serait significativement plus élevée au moment du 1<sup>er</sup> épisode psychotique (Ricardo E. Carrión et al., 2018). Par ailleurs, la question de savoir si les troubles cognitifs présents du prodrome au premier épisode représentent un processus neurodégénératif ou neurodéveloppemental est toujours en suspens.

La période allant de la phase prémorbide à l'apparition de la psychose pourrait inclure un déclin cognitif progressif (K. R. Kim, Park, Song, Koo, & An, 2011; Mesholam-Gately et al., 2009). Dans ce cas, plutôt que de représenter des marqueurs de vulnérabilité, les troubles cognitifs constitueraient des indicateurs d'une détérioration de l'état clinique dans un contexte de processus neurodégénératif. En conséquence, la plupart des fonctions se détérioreraient avec la progression de la pathologie (Larry J. Seidman, Buka, Goldstein, & Tsuang, 2006).

Par ailleurs, de nombreuses études ont démontré que les troubles cognitifs ne se détérioraient pas à la suite de l'écllosion des symptômes psychotiques (R. E. Carrión et al., 2015; Ricardo E. Carrión et al., 2018). En accord avec les modèles neurodéveloppementaux, les troubles cognitifs seraient donc des facteurs de risques de développer une psychose, représentant des vulnérabilités sous-jacentes à l'émergence de la maladie.

Au moment du premier épisode psychotique, les personnes atteintes de schizophrénie manifestent des altérations cognitives étendues affectant la mémoire verbale, l'attention, la vitesse de traitement et les fonctions exécutives, avec une taille d'effet (d de Cohen) d'environ 1.0 (Addington, Brooks, & Addington, 2003; Ricardo E. Carrión et al., 2018). Dès les premières phases de la pathologie, les déficits cognitifs semblent similaires à ceux observés chez les patients atteints chroniquement, les études concordant à propos d'un déficit généralisé d'un écart-type ou plus en dessous de la performance moyenne des individus sains.

### 3.1.1.3 Schizophrénie chronique

La majorité des études révèle que les troubles cognitifs demeurent stables suite au premier épisode psychotique (Corigliano et al., 2014; Hoff, Svetina, Shields, Stewart, & DeLisi, 2005; Lewandowski, Cohen, & Öngur, 2011; Rund et al., 2015). Il existe peu de preuves de l'existence d'un processus neurodégénératif généralisé ou de déclin cognitif spécifiques (Øie, Sundet, & Rund, 2010; Rund, 2009; Stirling et al., 2003). Ces éléments sont en faveur d'un modèle étiologique neurodéveloppemental de la schizophrénie.

### 3.1.2 Troubles cognitifs et rémission symptomatique

Peu d'études ont exploré le lien entre troubles cognitifs et rémission. Certaines d'entre elles ne révèlent aucune différence de performances entre patients en rémission et sujets sains (Braw, Benozio, & Levkovitz, 2012; Kopelowicz, Liberman, Ventura, Zarate, & Mintz, 2005; Yun et al., 2011). A l'inverse, certaines mettent en évidence des performances inférieures à celles des sujets contrôles (Brissos, Dias, Carita, & Martinez-Arán, 2008; Hofer et al., 2011; Rabanea-Souza et al., 2016). D'autres ont conduit des comparaisons entre des patients présentant ou non une rémission et rapportent des performances similaires (Brissos, Dias, Balanzá-Martinez, Carita, & Figueira, 2011) ou supérieures (Helldin, Kane, Karilampi, Norlander, & Archer, 2006; Hofer et al., 2011) pour les patients en rémission. Cette disparité des résultats pourrait être, en partie, attribuable à l'adoption de durées différentes comme critère de rémission ou à l'emploi de mesures neuropsychologiques distinctes. En conséquence, la façon dont la rémission symptomatique affecte et est affectée par les processus cognitifs demeure inextricable.

### 3.1.3 Troubles cognitifs et symptômes

L'exploration des liens entre troubles cognitifs et symptomatologie concerne majoritairement les symptômes négatifs. D'après la méta-analyse de Ventura et al., (2009) combinant 73 études, ils seraient associés à des altérations des fonctions exécutives, de résolutions de problèmes, de raisonnement et du QI (Ventura, Helleman, Thames, Koellner, & Nuechterlein, 2009). En outre, les symptômes négatifs seraient significativement corrélés à la mémoire verbale et visuelle, aux capacités de fluence verbale et de coordination visuo-motrice (Gladsjo et al., 2004; O'Leary et al., 2000). Néanmoins, cette relation pourrait refléter un chevauchement conceptuel considérant que certains de ces symptômes et altérations sont considérés à la fois comme des symptômes négatifs et des déficits cognitifs. Les recherches concordent sur le fait que les symptômes positifs ne seraient pas liés aux troubles cognitifs observés dans la schizophrénie, contrairement aux symptômes négatifs (Gladsjo et al., 2004; Ventura et al., 2009). L'étude de O'Leary et al., (2000) a permis de mettre en évidence une association entre symptômes de désorganisation et QI verbal. Ces résultats suggèrent que la psychopathologie et les déficits cognitifs observés dans la schizophrénie sont causés, au moins partiellement, par des processus pathophysiologiques distincts (Bozikas, Kosmidis, Anezoulaki, Giannakou, & Karavatos, 2004).

### 3.1.4 Troubles cognitifs et fonctionnement

Le diagnostic de schizophrénie suppose une altération dans un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que les relations interpersonnelles, le travail ou les études, les soins personnels, depuis la survenue de la perturbation (Critère B, DSM-IV). Les troubles cognitifs figurent parmi les principaux prédicteurs du fonctionnement, devançant les symptômes caractéristiques de la pathologie.

#### 3.1.4.1 Fonctionnement social

En dépit d'un souhait prononcé d'initier, d'accepter et de cultiver des liens sociaux, un nombre considérable de personnes avec diagnostic de schizophrénie rencontreraient des difficultés sociales. Ces dernières apparaissent notamment à travers l'absence ou des taux d'amitié (Harvey & Strassnig, 2012), de mariage et de reproduction plus faibles que ceux observés dans la population générale (MacCabe, Koupil, & Leon, 2009). Des corrélations ont pu être démontrées entre performances cognitives et processus impliqués dans les interactions sociales tels que la communication (Docherty, 2005), l'empathie (Shamay-Tsoory, Shur, Harari, & Levkovitz, 2007), la compréhension des situations sociales (Corrigan & Addis, 1995) et les compétences en résolution de problèmes interpersonnels (Zanello, Perrig, & Huguelet, 2006). Plus précisément, la vitesse de traitement, l'attention et la mémoire de travail interviendraient au niveau des compétences sociales (Bowie et al., 2008). En outre, la vitesse de traitement serait un prédicteur important des relations interpersonnelles (initier, accepter et maintenir des contacts sociaux ; communiquer efficacement) et des activités en communauté (faire des achats, utiliser le téléphone, payer des factures, avoir des loisirs, utiliser les transports en commun). Les fonctions exécutives auraient également un effet direct sur le comportement interpersonnel. Le fonctionnement social ne serait pas le domaine de fonctionnement avec lequel la cognition entretiendrait les plus étroits rapports, celui-ci étant plus fortement associé aux symptômes négatifs et dépressifs (Bowie et al., 2008). De surcroît, des démonstrations croissantes indiquent que les fonctions cognitives auraient un effet indirect sur les aptitudes interpersonnelles par l'intermédiaire de leurs répercussions sur la cognition sociale, qui serait un prédicteur robuste du fonctionnement en communauté (Fett et al., 2011). Considérant la remarquable valeur qu'accordent les personnes atteintes de schizophrénie aux relations sociales et l'implication d'un système social « sain » dans les processus de rémission (Schön, Denhov, & Topor, 2009), ce champ de recherche revêt une importance considérable pour les futures explorations.

### 3.1.4.2 Emploi

Selon une revue systématique récente, les taux d'emploi des personnes atteintes de schizophrénie varient entre 4% et 50,4% (Hakkaart-van Roijen, Bouwmans, de Sonnevile, & Mulder, 2015). L'obtention d'un emploi constitue une requête fréquente des patients et, y contribuant, est également érigée en critère de rémission (Nancy C. Andreasen et al., 2005; Liberman, Kopelowicz, Ventura, & Gutkind, 2002). Obtenir et maintenir un emploi favorise l'autonomie financière, l'insertion sociale, la participation et est associé à un sens d'accomplissement personnel, à une meilleure estime de soi et à une diminution de la sévérité des symptômes (Bell, Lysaker, & Milstein, 1996; E. C. Dunn, Wewiorski, & Rogers, 2008; Provencher, Gregg, Mead, & Mueser, 2002). L'insertion ou la réinsertion professionnelle de ces personnes constituent donc un enjeu majeur d'économie et de santé. Depuis plusieurs décennies, de nombreuses interventions pour la réhabilitation professionnelle ont été développées, comprenant des méthodes de formation des compétences, des bilans d'orientation professionnelle, des ateliers protégés, des emplois de transition et des emplois assistés, dont l'efficacité a pu être démontrée (Bond, Drake, & Becker, 2008). Malgré ces avancées considérables, de nombreuses difficultés relatives à l'obtention et au maintien d'un emploi persistent au sein de cette population (Pachoud et al., 2015). L'identification des phénomènes impliqués dans ces difficultés d'insertion, soit, une meilleure compréhension des relations agrégeant la pathologie et ces difficultés, serait particulièrement précieuse pour favoriser l'accès à l'emploi. Les perturbations cognitives et, dans une moindre mesure, les symptômes cliniques de la schizophrénie, semblent impliqués dans ces difficultés (McGurk, Mueser, Harvey, LaPuglia, & Marder, 2003).

La littérature sur les rapports entre fonctionnements professionnel et cognitif dans la schizophrénie se répartit entre des études portant sur les corrélats cognitifs des performances professionnelles sur le marché de l'emploi (emploi concurrentiel) et dans le cadre de programmes de réhabilitation.

D'après la revue de 33 études de McGurk et Mueser (2004), les études transversales explorant le lien entre fonctionnement cognitif et emploi révèlent que les performances cognitives sont associées au statut professionnel actuel ou le plus récent (McGurk, 2004). Hofer et al., (2011) ont démontré que les performances obtenues à des tests de mémoire de travail et de mémoire verbale ont un effet significatif sur la situation professionnelle des participants, les scores les plus faibles étant associés à une probabilité réduite d'avoir un emploi (Hofer et al., 2011). Plus récemment, Giugiario et al. (2012) ont rapporté des scores de mémoire verbale

significativement plus élevés chez les participants ayant un emploi comparativement aux sujets sans emploi (Giugiaro et al., 2012).

Les études prospectives recensées dans la revue de McGurk et Mueser (2004) indiquent que les performances cognitives sont impliquées dans l'insertion professionnelle et dans les performances au travail. L'étude longitudinale de Holthausen et al. (2007) révèle que les personnes présentant des troubles cognitifs au moment de l'inclusion, comparativement à ceux n'en présentant pas, ont significativement moins de chances d'avoir un emploi et sont concernées par davantage de problèmes de fonctionnement professionnel sur une période de suivi de deux ans (Holthausen et al., 2007).

Ces études indiquent qu'en l'absence de programme de réhabilitation, le fonctionnement cognitif est un prédicteur puissant de l'insertion et des performances professionnelles, et ce, de façon concomitante et prospective.

Bell et collaborateurs ont conduit plusieurs études sur la relation entre performance cognitive et fonctionnement professionnel dans le cadre de programmes de réhabilitation (Bell & Bryson, 2001; P. Lysaker, Bell, & Beam-Goulet, 1995; P. H. Lysaker, Bell, & Bioty, 1995; P. H. Lysaker, Bell, Zito, & Bioty, 1995). Ils ont rapporté que les scores de mémoire verbale et au « Wisconsin Card Sorting Test », sont liés aux performances au travail. En outre, les performances au « Wisconsin Card Sorting Test », au « Digit Symbol Test », au « Hopkins Verbal Learning Test » et au « Continuous Performance Test » prédisent une amélioration de la performance au travail du patient pendant 6 mois. Gold et collaborateurs (2002) ont mis en évidence que les performances cognitives (incluant des mesures générales de QI, d'attention, de mémoire de travail et de résolution de problèmes) sont des prédicteurs importants de la réhabilitation professionnelle à long terme (Gold, Goldberg, McNary, Dixon, & Lehman, 2002). En outre, la performance cognitive mesurée initialement était liée au nombre d'heures travaillées par les patients sur un intervalle de suivi de deux ans. Les performances exécutives et la mémoire verbale prédisent également le nombre d'heures travaillées, le montant du salaire et l'utilisation des services de soutien à l'emploi sur une période de deux ans (McGurk et al., 2003) et cet effet s'accroîtrait sur le long terme (McGurk & Mueser, 2006). Les auteurs suggèrent qu'il existe une interaction dynamique entre ces facteurs et que les services de soutien à l'emploi contribueraient à l'augmentation de l'impact du fonctionnement cognitif sur le travail au fil du temps. Plus récemment, l'étude transversale de Lexen et al., (2016), a permis de démontrer des différences significatives de performances cognitives entre individus inscrits au sein d'un programme de réhabilitation disposant ou non d'un emploi concurrentiel (Lexén,



Hofgren, Stenmark, & Bejerholm, 2016). Des scores plus élevés aux épreuves de planification, de raisonnement et de résolution de problèmes étaient un indicateur du fait de détenir un emploi compétitif. Des performances supérieures aux épreuves de rappels verbaux immédiats et différés, de planification, de raisonnement et de résolution de problèmes étaient corrélées à un plus grand nombre d'heures de travail par semaine et à un revenu plus élevé. Les auteurs postulent que les fonctions de planification, de raisonnement et de résolution de problèmes exerceraient une influence majeure sur l'insertion professionnelle et que des atteintes de ces processus interviendraient dans les difficultés rencontrées par les personnes atteintes de schizophrénie.

La réinsertion professionnelle, à l'instar de la rémission symptomatologique, pourrait contribuer, par des phénomènes d'interactions dynamiques, à l'amélioration des fonctions cognitives. En effet, « la réinsertion dans le milieu professionnel stimule les fonctions cognitives qui s'améliorent » (Prouteau & Verdoux, 2011).

#### 3.1.4.3 Qualité de vie

Depuis plusieurs décennies, le concept de qualité de vie se déploie considérablement dans les pratiques de soins et la recherche médicale. Bien qu'au cœur des préoccupations cliniques et de nombreuses recherches internationales, il n'existe pas de définition exclusive de la notion de qualité de vie.

En 1993, l'Organisation Mondiale de la Santé proposa la signification suivante : « La qualité de la vie se définit comme la perception d'un individu quant à la position qu'il occupe dans la vie, dans le contexte de la culture et du système de valeurs dans lesquels il vit et par rapport à ses objectifs, ses attentes, son niveau de vie et ses inquiétudes ». *The World Health Organisation Quality of Life (WHOQOL) group*, qui impulsa cette définition, précise également qu'« il s'agit d'un vaste concept qui dépend de façon complexe de la santé physique, de l'état psychologique, du niveau d'indépendance, des relations sociales et de l'environnement de chaque personne ».

Cette première définition de l'OMS peut être rapprochée de la notion de qualité de vie telle qu'elle est employée au sein de la recherche clinique, communément scindée en deux dimensions, pour lesquelles ont été développées différents outils de mesure :

- la qualité de vie subjective : cette dimension comprend les niveaux auto-rapportés par l'individu de satisfaction et d'importance concernant la vie en général et les différents domaines spécifiques de vie ;
- la qualité de vie objective : cette dimension enveloppe des paramètres observables par un évaluateur extérieur tels que des indicateurs de santé, de conditions de vie, des éléments socio-démographiques, de participation à des activités etc.

La qualité de vie des individus atteints de schizophrénie serait inférieure à celle de la population générale et à celle des personnes concernées par un autre diagnostic psychiatrique (Alptekin et al., 2005; Fervaha et al., 2016; Herrman et al., 2002).

Historiquement, les premières études tentant d'identifier les facteurs influençant la qualité de vie des personnes atteintes de schizophrénie se sont concentrées sur l'implication des facteurs cliniques. En conséquence, il a pu être démontré que les symptômes positifs, négatifs et dépressifs sont associés à une qualité de vie réduite (Yamauchi et al., 2008). Par ailleurs, la dose d'antipsychotique, les effets secondaires extrapyramidaux, le nombre d'hospitalisations et la durée de la pathologie seraient également associés à la qualité de vie (Yamauchi et al., 2008).

Depuis, et à la lumière de l'importance considérable des troubles cognitifs dans cette pathologie, les rapports entre fonctionnement cognitif et qualité de vie font l'objet d'un intérêt croissant. La littérature contient des résultats disparates concernant les relations entre signes cognitifs et qualité de vie chez les personnes atteintes de schizophrénie. La nature et l'étendue de leurs implications demeurent relativement peu évidentes, ceci étant potentiellement attribuable, entre autres, à des interactions subtiles entre ces dimensions, à la variété des mesures de qualité de vie utilisées et à l'hétérogénéité clinique des échantillons étudiés.

Les résultats des études portant sur les relations entre cognition et qualité de vie semblent plus univoques lorsqu'est explorée la dimension « objective », comparativement à la dimension « subjective ». En effet, de façon relativement consistante, ces études concluent en faveur d'une corrélation positive entre performances cognitives et indices de qualité de vie objective. Dès lors, de moindres performances cognitives seraient associées à une moindre qualité de vie, telle que mesurée par un évaluateur extérieur. Savilla et al. (2008), ont pu mettre en évidence qu'une augmentation de la sévérité des symptômes, (positifs et négatifs) et des déficits cognitifs était corrélée avec une qualité de vie plus faible (Savilla, Kettler, & Galletly, 2008). Plus précisément, en explorant les relations uniques entre domaines du fonctionnement cognitif et qualité de vie, ils ont pu démontrer que le fonctionnement exécutif constituait le domaine ayant

l'impact le plus étendu sur la qualité de vie. Bien que de nombreuses composantes du fonctionnement cognitif présentent des associations significatives avec la qualité de vie, les auteurs précisent qu'aucun des domaines uniques ne contribue de façon indépendante à la variance des scores totaux la mesurant. Le fonctionnement cognitif serait un prédicteur significatif de la qualité de vie dès lors qu'il est considéré globalement et en conjonction des symptômes de la schizophrénie (expliquant alors 57% de la variance de la qualité de vie, après contrôles des effets d'autres variables cliniques et démographiques). Par ailleurs, Mohamed et al. (2008), confirment une association positive entre la cognition et la qualité de vie objective et démontrent que les symptômes psychotiques et les déficits neurocognitifs semblent contribuer indépendamment à une diminution de la qualité de vie dans la schizophrénie (Mohamed et al., 2008). En outre, la vitesse de traitement aurait des effets directs et indirects via les symptômes négatifs sur la qualité de vie, et ce, de façon relativement étendue dans le temps (au départ et après 24 semaines de traitement antipsychotique, Lipkovich et al., 2009). De manière approchante, Ueoka et al. (2011), ont pu démontrer que la vitesse de traitement et l'attention corrélaient positivement avec la qualité de vie et qu'ils en constituent des prédicteurs indépendants, à l'instar des symptômes négatifs et dépressifs (Ueoka et al., 2011). L'étude de Tas et al. (2013) révèle que le fonctionnement exécutif est également un prédicteur de la qualité de vie (Tas et al., 2013). Les auteurs relèvent que le fonctionnement exécutif aurait un rôle prédictif spécifique dans les activités quotidiennes (lire un journal, payer les factures) et les comportements courants (porter une montre, un portefeuille) qui pourrait permettre d'améliorer la qualité de vie. Dans cette lignée, Sigaud et al. (2014), ont démontré que des altérations en mémoire verbale étaient reliées à une qualité de vie inférieure (Sigaud et al., 2014). Comme abordé précédemment, la mémoire verbale est l'un des prédicteurs fonctionnels les plus puissants et son dysfonctionnement serait associé à une plus grande gêne émotionnelle, des répercussions cliniques et communautaires plus sévères, des difficultés dans la résolution des problèmes sociaux et des performances en vie quotidiennes amoindries (Toulopoulou & Murray, 2004).

Bien qu'elle soit de nos jours majoritairement considérée comme une entité multidimensionnelle, historiquement, la qualité de vie subjective fut plus tardivement étudiée que la qualité de vie objective. Il semblerait que les altérations cognitives soient un prédicteur majeur du fonctionnement en vie quotidienne, supplantant, selon certains auteurs, les symptômes positifs et négatifs (Green, Kern, Braff, & Mintz, 2000). Cependant, les relations entre ces altérations et la qualité de vie perçue ne sont qu'incomplètement comprises.

Les études relatent des résultats discordants se répartissant en trois tendances :

- des relations positives entre performances cognitives et qualité de vie subjective (Alptekin et al., 2005; Herman, 2004; Savilla et al., 2008; Woon, Chia, Chan, & Sim, 2010). Plus précisément, des altérations des fonctions exécutives et de la mémoire de travail auraient une incidence directe sur la qualité de vie perçue. En effet, des performances amoindries dans ces domaines sont corrélées à une moindre qualité de vie, particulièrement dans le domaine social, pouvant constituer une cause ou une conséquence de l'isolation sociale observée chez les personnes atteintes de schizophrénie (Alptekin et al., 2005; Herman, 2004).
- des corrélations négatives entre fonctionnement cognitif et qualité de vie perçue (DeRosse, Nitzburg, Blair, & Malhotra, 2018; Kurtz & Tolman, 2011; Narvaez, Twamley, McKibbin, Heaton, & Patterson, 2008; Tomida et al., 2010). Plus précisément, il a été démontré que de meilleures performances cognitives globales (DeRosse et al., 2018; Narvaez et al., 2008) et spécifiques obtenues à des tests mesurant les habiletés verbales cristallisées, l'attention, la mémoire de travail, la résolution de problème (Kurtz & Tolman, 2011; Tomida et al., 2010) sont inversement corrélées à la qualité de vie subjective, c'est-à-dire, seraient associées à une moindre qualité de vie perçue. DeRosse et al. (2017) font l'hypothèse que les individus dont le fonctionnement cognitif paraîtrait relativement « préservé » seraient plus susceptibles de penser qu'ils n'atteignent pas leur potentiel maximal et évalueraient donc leur qualité de vie comme étant plus pauvre. Ceci peut être rapproché de la constatation de Bowie et al. (2007) révélant que les sujets ayant de meilleures capacités cognitives ont tendance à surestimer leur niveau d'incapacité (Bowie et al., 2007). En outre, il semble important de relever que le principal prédicteur de la qualité de vie subjective serait la sévérité des symptômes dépressifs (DeRosse et al., 2018; Dickerson, Ringel, & Parente, 1998; Narvaez et al., 2008). Aussi, il a pu être mis en évidence qu'un fonctionnement cognitif préservé peut être associé à un meilleur « insight » de la maladie. Ce discernement relatif à la pathologie serait en lien avec une intensification des symptômes dépressifs (Kurtz et al., 2011) pouvant conduire à une dévaluation de la qualité de vie.
- aucune relation entre cognition et qualité de vie subjective (Brissos et al., 2011; Chino, Nemoto, Fujii, & Mizuno, 2009; Hofer et al., 2005; Tolman & Kurtz, 2012).

Ces résultats hétérogènes pourraient être expliqués, entre autres, par des différences de taille et de caractéristiques cliniques des échantillons, par l'absence de groupe contrôle dans certaines

études, et par l'utilisation de différents outils de mesure de la qualité de vie subjective et du fonctionnement cognitif. Par ailleurs, il nous semble également important de relever que les traitements antipsychotiques, qui présentent une gamme étendue de répercussions à la fois sur les symptômes et les performances cognitives, ainsi qu'une gamme importante d'effets indésirables, contribuent certainement à la variation de la qualité de vie chez les patients atteints de schizophrénie (Yamauchi et al., 2008).

Considérés dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que des améliorations des symptômes cognitifs, négatifs et dépressifs pourraient avoir une portée significative sur la qualité de vie, objective et subjective, soulevant l'importance de la prise en compte minutieuse de ces aspects dans les pratiques de soins.

### 3.1.5 Fonctionnement cognitif et traitements médicamenteux

La mise en évidence des effets, délétères ou avantageux, des traitements médicamenteux sur le fonctionnement cognitif est essentielle dans une perspective de compréhension des corrélats neurobiologiques de la pathologie, de l'expérience des individus à l'égard de leur traitement, et, *in fine*, d'amélioration des soins.

#### 3.1.5.1 Fonctionnement cognitif et traitements antipsychotiques

Dans les années qui suivirent leur introduction au début des années cinquante, les neuroleptiques de première génération ont fait l'objet d'une succession d'études visant à évaluer leurs répercussions sur les fonctions cognitives. Selon des revues narratives, les résultats de ces études convergent vers une absence ou un faible effet des traitements neuroleptiques typiques sur la cognition (pour une revue voir Mishara & Goldberg, 2004). En l'absence de celle-ci, Mishara & Goldberg (2004) ont conduit la première méta-analyse de l'ensemble des études comparant les performances cognitives de patients prenant ou non (placebo inclus) un traitement neuroleptique de première génération, en contrôlant les effets des différents *design d'étude* et des caractéristiques des patients. Contrairement aux revues narratives qui l'ont précédée, cette méta-analyse indique que les neuroleptiques typiques favorisent les performances cognitives dans la plupart des domaines évalués. Plus précisément, les performances aux épreuves mesurant l'attention, le langage, les aptitudes intellectuelles et la mémoire seraient « modestement à modérément » (« *modest-to-moderate* ») améliorées par les neuroleptiques alors que les fonctions exécutives et visuo-motrices ne le seraient que « légèrement ». Depuis, plusieurs études ont confirmé les effets « pro-cognition » des antipsychotiques de première génération (Guo et al., 2011; Harvey, Rabinowitz, Eerdeken, &

Davidson, 2005; R. S. E. Keefe et al., 2006). Par ailleurs, les résultats de nombreuses études sur modèles animaux révèlent des effets délétères des neuroleptiques typiques sur la cognition. Plus précisément, l'halopéridol serait associé à une diminution des performances en navigation spatiale (Ploeger, Spruijt, & Cools, 1992), en mémoire de travail (Beatty & Rush, 1983; Didriksen, 1995) et en prise de décision (E. D. Levin, Galen, & Ellison, 1987). De plus rares études chez l'humain révèlent que les neuroleptiques conventionnels (haloperidol) affectent l'apprentissage procédural, les performances sensorimotrices et attentionnelles et le temps de réaction (Purdon, Woodward, Lindborg, & Stip, 2003; Scherer et al., 2004; Soyka et al., 2005). Les relations entre antipsychotiques et fonctionnement cognitif, en particulier à long terme, demeurent relativement incomprises. Considérant la prescription à long terme de ces traitements, il est nécessaire d'en étudier non seulement les effets à court-terme mais également les effets d'un usage prolongé. Husa et collaborateurs (2014) ont conduit la première étude sur l'association entre la dose totale d'antipsychotique cumulée sur la durée de vie et les variations de performances cognitives spécifiques au cours d'un suivi de 9 ans (Husa et al., 2014). Ils ont mis en évidence, au sein d'un échantillon de 40 patients atteints de schizophrénie issu de la cohorte « Northern Finland Birth Cohort 1966 » que des doses cumulées plus élevées d'antipsychotiques (chlorpromazine ou équivalents) étaient associées à de moindres performances mnésiques et en apprentissage verbal à l'âge de 34 ans et à un déclin de ces dernières entre 34 et 43 ans (Husa et al., 2014). Ces résultats ne soutiennent pas la proposition selon laquelle les antipsychotiques favoriseraient les performances cognitives ou préviendraient leur déclin. Selon Husa et collaborateurs (2017), les effets d'un traitement antipsychotique de plusieurs années sur le fonctionnement cognitif global n'ont pas encore été explorés (Husa et al., 2017). En conséquence, ils ont étudié la relation entre la dose totale d'antipsychotique cumulée sur la durée de vie et le fonctionnement cognitif global (score composite), après une moyenne de 16,5 années de maladie, au sein d'un échantillon de 60 sujets issus de la cohorte « Northern Finland Birth Cohort 1966 ». Ils ont démontré qu'une dose totale cumulée plus élevée est associée de façon significative à une cognition globale plus faible à l'âge de 43 ans, en contrôlant les facteurs confondants les plus importants, à savoir la durée et la sévérité de la pathologie. Cette association est observée pour les neuroleptiques de première et seconde génération, indifféremment. Malgré l'absence d'études complémentaires, ces résultats inédits évoquent la possibilité que des doses cumulées élevées d'antipsychotique affectent le fonctionnement cognitif sur le long terme.

Selon les premières études cliniques, revues et méta-analyses, les neuroleptiques de seconde génération permettraient d'améliorer le fonctionnement cognitif global et spécifique, à court et long terme, et surpasseraient ainsi les effets de leurs prédécesseurs (Buchanan, Holstein, & Breier, 1994; R. S. Keefe, Silva, Perkins, & Lieberman, 1999; M. A. Lee, Thompson, & Meltzer, 1994). Cependant, cet ensemble hétérogène d'études semble concerné par certains biais pouvant conduire à des résultats équivoques et difficilement assimilables, questionnant l'existence d'un effet « pro-cognitif » supérieur des antipsychotiques atypiques. Parmi ces biais, il semble important de relever des tailles d'échantillons, des durées de pathologie et de traitement variables ainsi que l'utilisation de doses relativement élevées d'antipsychotique typique, et, de façon quasiment exclusive, de l'halopéridol comme comparateur de première génération. Cette sélection entrainerait donc des comparaisons inéquitables, en faveur des antipsychotiques de seconde génération, en raison d'un risque élevé de sédation et de symptômes extrapyramidaux associés à la nécessité d'un traitement anticholinergique, dont les effets délétères sur les performances cognitives sont démontrés (Ogino, Miyamoto, Miyake, & Yamaguchi, 2014). La conception optimale pour la comparaison des effets cognitifs des antipsychotiques de première et seconde génération ne serait pas les études ouvertes, mais l'assignation aléatoire à plusieurs bras d'études au sein desquels le traitement est administré en double aveugle. Ainsi, la méta-analyse de Woodward et al., (2005) inclut 14 études prospectives en double aveugle avec assignation aléatoire à un traitement typique ou atypique (Woodward, Purdon, Meltzer, & Zald, 2005). Ils ont contrôlé le statut du traitement au début de l'étude (antipsychotique typique vs non médicamenté), le statut clinique (phase précoce, pathologie chronique ou non adhérence au traitement), le statut sponsorisé de l'étude (présence ou absence d'un soutien financier d'une société pharmaceutique), la durée de l'étude (variant de 4 à 104 semaines) et la dose d'halopéridol. Les résultats indiquent que les antipsychotiques atypiques améliorent la cognition globale, avec des tailles d'effet allant de 0,20 à 0,40. Concernant les domaines cognitifs spécifiques, la supériorité des antipsychotiques de seconde génération n'est observée que sur les performances obtenues aux tâches mesurant l'apprentissage et la vitesse de traitement. Dans la lignée de ces résultats, la revue quantitative de Thornton et al., (2006) incluant des études randomisées en double aveugle et des études non randomisées, révèle que les antipsychotiques de seconde génération sont associés à de meilleures performances en mémoire à long terme comparativement aux traitements de première génération, avec une taille d'effet inférieure à 0,20, quel que soit le type d'essai clinique. Des études contrôlées randomisées, en double aveugle, et des études ouvertes longitudinales plus récentes confirment ces résultats en démontrant une absence de différence

ou des différences seulement légères à modérées entre types d'antipsychotiques concernant l'amélioration du fonctionnement cognitif global ou spécifique (Davidson et al., 2009; Désaméricq et al., 2014; Guo et al., 2011; R. S. E. Keefe et al., 2006; Rémillard, Pourcher, & Cohen, 2008). Par conséquent, il semblerait que la supériorité précocement présumée des antipsychotiques de seconde génération pour l'amélioration des performances cognitives disparaisse avec les études récentes et contrôlées. La méta-analyse de Nielsen et collaborateurs (2015) sur les effets cognitifs des antipsychotiques de seconde génération est la plus importante conduite à ce jour, comprenant notamment 18 études publiées depuis 2007 (Nielsen et al., 2015). Cette méta-analyse récente inclut 35 études allant de 8 à 54 semaines (avec une durée moyenne de toutes les études de 23,6 semaines) recouvrant tous les antipsychotiques de seconde génération et de nombreux tests cognitifs regroupés en domaines spécifiques. Elle contient d'une part, des comparaisons entre différents antipsychotiques de seconde génération et d'autre part, des comparaisons entre antipsychotiques de première et seconde génération. Un score composite fut établi à partir des différents domaines cognitifs (pondérés de manière égale) et aucune différence ne fut détectée entre antipsychotiques de première et seconde génération concernant ce score. Cependant, une supériorité des performances aux tâches évaluant la mémoire de travail verbale, les fonctions exécutives, la vitesse de traitement et la fluence verbale fut révélée en faveur des antipsychotiques de seconde génération. Par ailleurs, à l'instar des antipsychotiques de première génération, les résultats de plusieurs études chez l'animal suggèrent des effets néfastes des neuroleptiques atypiques sur la cognition. Plus précisément, l'exposition aiguë, de courte durée, à la clozapine, à l'olanzapine et au risperidone serait associée à une diminution des performances en navigation spatiale (Skarsfeldt, 1996). Il est également démontré que consécutivement à une exposition à court terme, la clozapine (Addy & Levin, 2002), et l'olanzapine entraînent des altérations en mémoire de travail spatiale (Edward D. Levin, Petro, & Beatty, 2005). En outre, l'exposition chronique à l'olanzapine exacerberait ces altérations en navigation spatiale (Didriksen, Kreilgaard, & Arnt, 2006). De surcroît, l'usage de doses élevées d'antipsychotiques ou de polypharmacie serait associé à de moindres performances cognitives (Élie et al., 2010; Hori et al., 2006; Torniainen et al., 2012), en plus de ne présenter aucun avantage clinique et d'être corrélé à une augmentation de la durée des hospitalisations et des effets secondaires (Centorrino et al., 2004). En lien avec et venant conforter ces observations, les performances cognitives s'amélioreraient après réduction des doses d'antipsychotiques (Kawai et al., 2006; Takeuchi et al., 2013).



Conjointement, ces résultats semblent dénoter de faibles effets des antipsychotiques conventionnels et atypiques sur le fonctionnement cognitif. Les neuroleptiques de première génération ne présenteraient que peu ou point d'effets, qu'ils soient avantageux ou délétères, sur la cognition. Les premières espérances associées aux antipsychotiques de seconde génération concernant leurs effets bénéfiques supérieurs sur les performances cognitives se sont émoussées avec les études récentes et contrôlées, qui n'ont pas démontré leur supériorité. En outre, Goldberg et al. (2007) ont constaté que l'amélioration dans le temps des performances cognitives chez des patients bénéficiant d'un traitement antipsychotique atypique était associée à des effets de pratiques (exposition, familiarité, apprentissage procédural) dus à l'utilisation répétée de tests (Goldberg et al., 2007). Ils ont déployé un essai clinique randomisé contrôlé incluant des patients présentant un premier épisode psychotique assignés au hasard à l'olanzapine (2,5-20 mg / j) (n = 51) ou à la rispéridone (1-6 mg / j) (n = 54) pendant 16 semaines, constituant pour la plupart d'entre eux le premier traitement antipsychotique vie-entière, et un groupe de sujets « sains » contrôles (n = 84). Les patients et les sujets contrôles recevaient des évaluations cognitives au départ, à 6 et à 16 semaines. Ils ont ainsi pu mettre en évidence que les effets de ces antipsychotiques de seconde génération (taille d'effet de 0,33) sur l'évolution des performances cognitives étaient similaires à l'ampleur des effets de pratique dans le groupe de sujet contrôle (taille d'effet de 0,36). Ces résultats ont pu être réaffirmés plus récemment par un essai clinique prospectif randomisé ouvert comparant l'efficacité neurocognitive à long terme de l'halopéridol, de l'olanzapine et de la rispéridone chez des patients présentant un premier épisode psychotique (Ayesa-Arriola et al., 2013). Soixante-dix neuf patients assignés au hasard à un traitement par halopéridol (n = 28), olanzapine (n = 23) ou rispéridone (n = 28) et 41 sujets « sains » ayant complété des évaluations cliniques et cognitives au départ et à 3 ans ont été inclus dans leur analyse finale. Les améliorations des performances cognitives étaient globalement similaires entre les différents groupes de traitements et les sujets contrôles, suggérant l'existence d'effets de pratique. Les auteurs concluent que l'halopéridol, l'olanzapine et la rispéridone n'ont pas prouvé une efficacité neurocognitive substantielle.

Au niveau physiopathologique, cette absence ou ce peu d'effets des antipsychotiques sur la cognition vient étayer l'hypothèse selon laquelle des mécanismes cérébraux distincts sont à l'œuvre dans l'expression des symptômes et des particularités cognitives associées à la schizophrénie.

### 3.1.5.2 Fonctionnement cognitif et adhérence médicamenteuse

La non-adhérence aux traitements médicamenteux est très fréquente chez les patients atteints de schizophrénie, avec un taux moyen atteignant environ 50% (Lacro, Dunn, Dolder, Leckband, & Jeste, 2002). Cette absence d'adhérence contribue à des résultats fonctionnels et à une qualité de vie médiocres ainsi qu'à des coûts économiques élevés pour les individus, les services et la société (Dilla, Ciudad, & Álvarez, 2013; Sun, Liu, Christensen, & Fu, 2007). Parmi le vaste ensemble de facteurs de risque de non-adhérence médicamenteuse, les difficultés cognitives occupent une place importante. En effet, elles figurent parmi les facteurs de risque principaux de non-adhérence (Boyer et al., 2012; García et al., 2016), notamment les altérations mnésiques (Jeste et al., 2003; Raskin et al., 2014) et exécutives (Jeste et al., 2003; Robinson et al., 2002).

### 3.1.6 Troubles cognitifs et troubles liés à l'usage de substance(s)

Un problème majeur associé à la schizophrénie concerne sa comorbidité fréquente avec d'autres troubles. En particulier, environ 50% des individus avec un diagnostic de schizophrénie présenteront un trouble lié à la consommation de substance au cours de leur vie (Kavanagh, McGrath, Saunders, Dore, & Clark, 2002). Cette cooccurrence, ou double diagnostic, s'accompagne de conséquences graves, comprenant notamment : une exacerbation des symptômes, un risque accru d'infraction criminelle, une diminution des chances de réussite professionnelle, la difficulté à suivre un traitement et un risque élevé de décès précoce (Schmidt, Hesse, & Lykke, 2011). Les substances les plus consommées par cette population sont le tabac, la caféine, le cannabis, l'alcool, et la cocaïne, le cannabis étant la substance illicite la plus consommée dans cette population (Koskinen, Löhönen, Koponen, Isohanni, & Miettunen, 2010).

La relation entre cette forme de comorbidité et les troubles cognitifs observés dans la schizophrénie est particulièrement complexe. Ces derniers pourraient intervenir à la fois dans l'émergence et la durabilité du/des trouble(s) lié(s) à l'usage de substance(s), mais pourraient également en être une conséquence, ou être l'objet d'exacerbation. En effet, à l'instar des troubles cognitifs, cette comorbidité peut être observée dès les phases prodromales (Rosen, Miller, D'Andrea, McGlashan, & Woods, 2006) et au moment du premier épisode psychotique (Van Mastrigt, Addington, & Addington, 2004).

Il est généralement mentionné que les troubles liés à l'utilisation de substances dans la schizophrénie correspondraient à une forme d'automédication, une tentative par les sujets de

soulager les symptômes positifs et négatifs et/ou les effets secondaires des médicaments prescrits (Wilkins, 1997). Une hypothèse récente évoque la possibilité que des vulnérabilités cognitives, notamment celles liées aux altérations des fonctions exécutives, soient impliquées dans les difficultés rencontrées par les sujets pour modérer ou mettre un terme à leur consommation malgré la connaissance des conséquences néfastes associées à ces pratiques. La plupart des études ont porté sur les fonctions exécutives et la relation particulière qu'elles partagent avec le cortex préfrontal et le système dopaminergique, tous deux particulièrement touchés par la schizophrénie et les troubles liés à l'utilisation de substances. Il a été suggéré que la neuropathologie de la schizophrénie, telles que les altérations de la formation de l'hippocampe et des régions frontales, pourrait être impliqué dans l'absence ou le peu de contrôle inhibiteur sur le comportement de recherche de substances (Chambers et al., 2001; Mesholam-Gately et al., 2014; Thoma & Daum, 2013). Les substances susmentionnées auraient également des répercussions sur la transmission dopaminergique, connue pour être particulièrement amoindrie dans cette pathologie. La littérature soutient que le principal effet neurobiologique de la consommation de substances chez les personnes atteintes de schizophrénie serait une amélioration transitoire de ce dysfonctionnement dopaminergique, caractérisée par une augmentation de la transmission de dopamine, entraînant une accentuation des effets de renforcement positifs liés à la valeur de récompense d'une substance (Krystal et al., 2006). Cet effet expliquerait, partiellement, la forte prévalence de ce double diagnostic (Mesholam-Gately et al., 2014).

### 3.1.7 Troubles des fonctions exécutives : performances aux tâches de Stroop et de fluence verbale

Parmi les fonctions cognitives identifiées comme étant altérées chez les individus atteints de schizophrénie, les fonctions exécutives occupent une place considérablement importante. Le terme générique de « fonctions exécutives » regroupe les fonctions cognitives permettant aux sujets d'interagir avec leur environnement complexe de façon significative et orientée vers un but. Ces processus exécutifs incluent, à titre non exhaustif, la résolution de problèmes, la prise de décisions, la planification de l'action, la flexibilité mentale, l'inhibition et la mise à jour des informations en mémoire de travail. Ils interagissent avec de nombreuses autres fonctions cognitives, telles que l'attention, la perception, la mémoire et le langage. Les fonctions exécutives peuvent être appréciées par de nombreux tests neuropsychologiques et/ou cognitifs, standardisés ou non, ciblant précisément une fonction ou non.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous nous sommes particulièrement intéressés aux tâches de fluence verbale et de Stroop, communément employées en recherche portant sur la schizophrénie, et permettant d'étudier, entre autres, parmi les fonctions exécutives, les habiletés en mémoire de travail (mise à jour des informations), la flexibilité mentale et l'inhibition (Shao, Janse, Visser, & Meyer, 2014).

*Fluence verbale.* Les tâches de fluence verbale consistent à énoncer un maximum de mots suivant un critère donné en un temps limité. Ce critère peut correspondre à une lettre, il s'agit alors de fluence verbale alphabétique ou phonémique, ou une catégorie (animaux, transports, etc.), s'agissant alors de fluence verbale catégorielle. Les tâches de fluence verbale performance permettraient de mesurer, entre autres, parmi les fonctions exécutives, les habiletés en mémoire de travail (mise à jour des informations), la flexibilité mentale et l'inhibition (Shao et al., 2014). Trois méta-analyses ont apprécié les performances en tâches de fluence verbale de populations atteintes de schizophrénie (Bokat & Goldberg, 2003; Doughty & Done, 2009; Henry & Crawford, 2005), incluant des données de 107 études. Les conclusions de ces méta-analyses révèlent des performances inférieures aux populations contrôles, quel que soit le type de tâche de fluence verbale. Ces études soutiennent que des atteintes des processus exécutifs, en particulier du processus de flexibilité mentale, associées à une réserve réduite de connaissances sémantiques, interviendraient préférentiellement dans ce niveau plus faible de performance. Plus récemment Bora et al. (2017), ont également démontré, dans une méta-analyse portant sur les troubles neurocognitifs chez des patients présentant des symptômes négatifs graves et une déficience cognitive prononcée, que parmi différents domaines cognitifs évalués, l'un des domaines le plus sévèrement atteint était la fluence verbale, catégorielle et alphabétique (E. Bora, Binnur Akdede, & Alptekin, 2017). Les auteurs rapprochent ce résultat de l'alogie et des altérations de la cognition sociale observées chez les sujets présentant des symptômes négatifs persistants. Ce résultat s'accorde également avec la relation relativement forte observée entre fluence verbale et symptômes négatifs (de Gracia Dominguez, Viechtbauer, Simons, van Os, & Krabbendam, 2009).

*Tâche de Stroop.* Le paradigme de Stroop est un paradigme classiquement utilisé pour l'évaluation de l'inhibition cognitive. Classiquement, cette tâche consiste à présenter au sujet une liste de mots exprimant des couleurs. Le sujet reçoit pour consigne de nommer, le plus rapidement possible, la couleur de l'encre avec laquelle le mot est écrit. Les mots sont présentés dans deux conditions : (a) une condition congruente : la couleur de l'encre dans laquelle sont écrits les mots et la couleur désignée par les mots sont similaires ; (b) une condition non

congruente : la couleur de l'encre et la couleur exprimée par le nom diffèrent. Généralement, les participants répondent plus lentement dans la condition non congruente que dans la condition congruente. Ce ralentissement observé, nommé *l'effet d'interférence Stroop*, proviendrait de l'interférence de la lecture automatique des noms de couleur avec la dénomination de la couleur de l'encre. Son application dans la recherche sur la schizophrénie se prolonge depuis l'étude de Wapner et Krus publiée en 1960, qui démontrait, dès ce moment, un ralentissement du temps de réponse en condition d'interférence chez les patients atteints de schizophrénie, comparativement aux sujets contrôles (Wapner & Krus, 1960). Depuis, ce paradigme a été amplement utilisé, selon différentes versions méthodologiques, avec des échantillons cliniques distincts et selon des schémas d'étude différents, conduisant à des résultats largement disparates (Henik & Salo, 2004). La méta-analyse de Westerhausen et al., 2011, rapporte l'analyse et la synthèse systématique des études disponibles jusqu'alors sur l'effet d'interférence observé dans la schizophrénie (Westerhausen, Kompus, & Hugdahl, 2011). Les conclusions de cette méta-analyse indiquent la présence d'un effet d'interférence plus important chez les sujets atteints de schizophrénie comparativement aux sujets témoins sains, se traduisant par un allongement du temps de réponse accompagné d'une augmentation du nombre d'erreurs. Ces résultats viennent étayer l'hypothèse d'une atteinte du processus d'inhibition cognitive associée à la schizophrénie.

### 3.1.8 Thérapies existantes

*Antipsychotiques.* Tels que présentés précédemment, les traitements antipsychotiques n'auraient que peu ou pas d'effets sur le fonctionnement cognitif, venant étayer l'hypothèse selon laquelle des mécanismes cérébraux distincts seraient à l'œuvre dans l'expression des symptômes et des particularités cognitives associées à la schizophrénie.

*Agents psychopharmacologiques ciblant la cognition.* Du fait de l'absence d'efficacité des traitements antipsychotiques sur les altérations cognitives, et de leurs répercussions considérables en vie quotidienne, les récentes innovations psychopharmacologiques œuvrent pour le développement d'agents visant à améliorer spécifiquement le fonctionnement cognitif. Deux initiatives majeures, financées par le « *National Institute of Mental Health* » (NIMH) et rassemblant des acteurs du milieu universitaire, industriel et de la « *Food and Drug Administration* » (FDA), s'inscrivent dans cette dynamique : « CNTRICS » (Cognitive Neuroscience Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia) et « MATRICS » (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia). Elles visent,

entre autres, à élaborer des directives pour la conception d'essais cliniques de médicaments améliorant la cognition dans la schizophrénie et à identifier les cibles neuronales de ces agents pharmaceutiques, s'accompagnant, potentiellement, de nouvelles informations sur les bases neurochimiques des (dys)fonctions cognitives. Ces initiatives ont fourni des données éclairant le rôle de certains neurotransmetteurs ou récepteurs uniques dans le fonctionnement neurocognitif associé à la schizophrénie (pour une revue, voir (Ahmed & Bhat, 2014). Cependant, d'après la littérature, il n'existe pas de preuves solides que les agents psychopharmacologiques ciblant les troubles neurocognitifs produisent des améliorations durables de la cognition dans la schizophrénie (Goldberg et al., 2007), pour une revue voir (Ahmed & Bhat, 2014; Goff, Hill, & Barch, 2011; R. S. E. Keefe et al., 2013).

En parallèle des démonstrations de la faible efficacité des médicaments antipsychotiques et des agents psychopharmacologiques pour l'amélioration du fonctionnement cognitif, diverses thérapies psychosociales ont émergé comme un moyen potentiel d'améliorer les capacités cognitives et les résultats fonctionnels qui en résultent. Parmi elles, la remédiation cognitive et les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC) constituent des interventions prometteuses, en compléments des traitements médicamenteux. Une définition et les effets de ces deux formes d'interventions sont présentés ci-après.

*La remédiation cognitive.* La Remédiation Cognitive (RC) comprend un large éventail d'interventions progressives basées sur l'entraînement ou l'apprentissage, visant à traiter les altérations cognitives afin d'améliorer le fonctionnement quotidien de manière durable, et ce, dans le contexte thérapeutique habituel (psychothérapeutique et/ou médicamenteux). Une revue et une méta-analyse mettent en évidence les résultats probants de la remédiation cognitive proposée aux personnes souffrant d'une schizophrénie (Bryce, Sloan, Lee, Ponsford, & Rossell, 2016; Wykes, Huddy, Cellard, McGurk, & Czobor, 2011). En outre, une revue et une méta-analyse confirment la durabilité de l'amélioration cognitive et fonctionnelle sur le long terme grâce à une approche intégrative de la remédiation cognitive, par exemple, lorsqu'elle s'accompagne d'un entraînement aux compétences sociales (Buonocore et al., 2018; Larøi & Van der Linden, 2013; Wykes et al., 2011).

*Les thérapies cognitivo-comportementales.* Les TCC dans le cadre du suivi thérapeutique de la schizophrénie, notamment l'entraînement aux compétences sociales associé à la thérapie cognitive, sont utilisées comme traitement d'appoint à la pharmacothérapie et sont recommandées depuis de nombreuses années par les directives thérapeutiques internationales (Gaebel, Weinmann, Sartorius, Rutz, & McIntyre, 2005). Elles regroupent l'ensemble des

interventions thérapeutiques qui appliquent les principes fondamentaux issus de la psychologie expérimentale et cognitive (désensibilisation systématique par inhibition réciproque, restructuration cognitive, théorie des schémas etc.). Ces interventions, relativement brèves, visent à traiter les apprentissages cognitifs, comportementaux et émotionnels vécus de façon problématique par les patients. Selon une méta-analyse récente, ces approches réduisent considérablement les symptômes positifs et négatifs et améliorent le fonctionnement social sur de longues périodes (Morin & Franck, 2017). Des explorations supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les effets de ces interventions sur le fonctionnement cognitif.

### 3.1.9 Conclusion

L'ensemble de ces résultats indique que les troubles cognitifs sont, non seulement, fondamentalement impliqués dans le développement et le maintien de la pathologie, mais également dans de nombreuses dimensions du fonctionnement quotidien. Les troubles cognitifs, en tant que prédicteurs majeurs du fonctionnement et de la qualité de vie, sont donc des cibles de haute importance pour les interventions thérapeutiques. Des décennies de recherche ont permis de mettre évidence cette relation marquée entre troubles cognitifs et difficultés rencontrées au quotidien, selon une approche essentiellement déficitaire. L'exploration de cette relation perdure, en lien avec le développement d'initiatives thérapeutiques visant à améliorer le fonctionnement cognitif et global. Néanmoins, peu d'explorations sont conduites et peu de résultats sont disponibles sur les fonctions éventuellement préservées et leur lien avec la qualité du pronostic et de l'autonomie fonctionnelle. Pallier ces données manquantes serait également un moyen de mieux comprendre comment composer avec les ressources cognitives disponibles dans les pratiques de soins.

## 3.2 Expériences émotionnelles

Malgré le fait que les premières descriptions de la schizophrénie évoquaient déjà des perturbations émotionnelles, le champ d'études des émotions associées à la schizophrénie est plus récent et plus restreint que celui des troubles cognitifs. Ce domaine d'étude essuie un certain nombre d'imprécisions terminologiques, employées de façon interchangeable dans la littérature : tel est le cas, par exemple, des expressions « affects » et « émotions », alors qu'il existe des différences aussi bien conceptuelles qu'empiriques, entre ces termes. L'affect renverrait aux états ressentis, alors que l'émotion serait un concept plus vaste, constitué de multiples composantes, incluant, notamment, les états ressentis. Afin de clarifier notre propos, nous nous appliquerons à définir les différents termes utilisés dans le reste du document. Nous

emprunterons la définition, relativement complète, des émotions à Ann M. Kring et Erin K. Moran (2008, traduction libre) :

« Les émotions sont des systèmes complexes qui se sont développés au cours de l'histoire de l'évolution humaine pour préparer les organismes à réagir à un certain nombre de stimuli et de défis environnementaux. Ainsi, dans la plupart des cas, les émotions remplissent un certain nombre de fonctions intra- et interpersonnelles importantes, ce qui renforce la notion selon laquelle les émotions sont adaptatives [...] » (Kring & Moran, 2008).

Parmi les composantes du vaste concept d'« émotion », il est possible, de façon non exhaustive, de distinguer :

- la perception/reconnaissance de stimuli exprimant une émotion (e.g, un visage) ;
- l'expression des émotions (e.g, verbale, corporelle, physiologique) ;
- la réponse émotionnelle à des stimuli (e.g, des images) ;
- l'expérience émotionnelle, ou état émotionnel ressenti.

Les fonctions intra- et interpersonnelles des émotions ne différencieraient pas entre individus avec et sans schizophrénie, ni les représentations bidimensionnelles des phénomènes affectifs en terme de valence et d'arousal (Kring, Barrett, & Gard, 2003).

Cependant, les perturbations émotionnelles rencontrées par les personnes atteintes de schizophrénie impacteraient les différents domaines de fonctionnement au sein desquels les émotions se déploient. Par exemple, des difficultés à reconnaître les expressions faciales émotionnelles ou à exprimer ses propres émotions pourraient entraver la qualité des interactions sociales.

Les recherches des dernières décennies ont mis en évidence des perturbations aux niveaux des différentes composantes de l'émotion : perception, expression, expérience.

L'expérience émotionnelle peut être abordée selon deux approches différentes. La première explore les états émotionnels positifs ou négatifs à court terme, transitoires, tels qu'ils se manifestent en vie quotidienne. La seconde mesurerait les états émotionnels « traits », ou traits affectifs, c'est-à-dire la tendance individuelle, stable, à ressentir tel ou tel état émotionnel.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous le verrons plus loin, nous nous concentrons sur les expériences émotionnelles brèves, telles qu'elles surviennent en vie quotidienne. A ce stade de revue de la littérature, nous présentons les résultats issus des évaluations classiques en laboratoire se concentrant sur la mesure des expériences émotionnelles « stables », ou traits



affectifs. La revue des études utilisant des techniques d'évaluation écologique momentanée est présentée aux pages 96-97 du document.

L'étude des expériences émotionnelles en laboratoire consiste majoritairement en l'exploration des réactions émotionnelles en réponse à des stimuli, contrôlés par l'expérimentateur. Peu d'études portent sur les ressentis subjectifs quotidiens des individus. En ce cas, elles reposent, en majorité, sur une conception bimodale des expériences émotionnelles, considérées comme des états unitaires et globaux, en tant qu'émotions négatives ou positives, ou affects négatifs ou positifs. Dans ce contexte, l'affect négatif correspondrait à la tendance générale à ressentir des émotions négatives, telles que la tristesse ou la colère, et l'affect positif à la tendance à ressentir des émotions positives, telles que la joie ou le plaisir (Blanchard, Mueser, & Bellack, 1998; Horan, Blanchard, Clark, & Green, 2008). Les informations quant à ces expériences émotionnelles globales sont obtenues au moyen d'auto-questionnaires tels que le « *General Temperament Survey (GTS)* », le « *Multidimensional Personality Questionnaire* » (MPQ), ou l'*Eysenck Personality Questionnaire (EPQ)*.

Il émerge de cette littérature, une diminution généralisée de l'intensité vécue de toute émotion, une diminution des niveaux vécu d'émotions positives associées à une expérience accrue des états émotionnels négatifs, ou des expériences émotionnelles similaires, chez les personnes avec diagnostic de schizophrénie, comparativement à des sujets sains (Cohen & Minor, 2010; Kring & Moran, 2008).

Cette propension à ressentir les états émotionnels négatifs plus fortement que les états émotionnels positifs, demeure stable au cours du temps et à travers la variabilité symptomatique (Blanchard, Horan, & Brown, 2001; Horan, Subotnik, Reise, Ventura, & Nuechterlein, 2005). Les états émotionnels positifs et négatifs traits ne seraient que peu reliés à des symptômes spécifiques ou au fonctionnement cognitif. Cependant, il est démontré de façon constante, des relations marquées avec les résultats fonctionnels, la qualité de vie et la réactivité au stress. Plus précisément, un trait affectif négatif élevé est associé à des altérations fonctionnelles dans plusieurs domaines, tels que le fonctionnement professionnel (Grove et al., 2016; P. H. Lysaker, Bell, Kaplan, & Bryson, 1998) et la qualité de vie (Ridgewell, Blackford, McHugo, & Heckers, 2017). Ce trait, élevé, est également associé à des niveaux plus élevés de stress et à des stratégies de coping non adaptées (Horan & Blanchard, 2003; Paul H. Lysaker, Bryson, Marks, Greig, & Bell, 2004).

Il nous semble important de souligner que, malgré les troubles cognitifs et langagiers associés à cette pathologie, la littérature soutient que les personnes atteintes de schizophrénie fournissent des informations fiables et valables quant à leur expérience émotionnelle, se traduisant par une cohérence interne et une fiabilité test-retest élevée (Blanchard et al., 1998).

Il nous semble également important de relever qu'une portion considérable de la littérature sur les expériences émotionnelles associées à la schizophrénie concerne l'anhédonie, figurant parfois parmi les symptômes principaux de la pathologie (Fortunati et al., 2015; Horan et al., 2008; Pelizza & Ferrari, 2009; Strauss & Gold, 2012). Des niveaux élevés d'anhédonie sont fréquemment observés chez les patients avec diagnostic de schizophrénie. Ces difficultés à ressentir du plaisir seraient peu corrélées aux symptômes positifs et négatifs, aux troubles cognitifs globaux et spécifiques et seraient persistantes au cours de la pathologie. En outre, des niveaux élevés d'anhédonie sont corrélés à de faibles résultats fonctionnels, notamment concernant le fonctionnement en communauté (pour revue, voir Horan et al., 2008).

La littérature sur les expériences émotionnelles vécues par les personnes avec schizophrénie concentre majoritairement des études portant sur des états émotionnels « traits », considérés comme stables, et abordés selon une approche bimodale, supportant des distinctions globales entre les états et négligeant ainsi les expériences émotionnelles discrètes, telles que la joie, la tristesse et la peur. De fait, afin d'accroître notre compréhension des expériences émotionnelles vécues par ces personnes, davantage de données empiriques sont nécessaires pour approcher la gamme des émotions vécues en vie quotidienne, leur fréquence et leur intensité.

### **3.3 Perception du temps**

Le temps constitue un aspect fondamental de nos existences. Il est essentiel pour de nombreuses activités de la vie quotidienne : prendre une décision, planifier, se déplacer, discuter, jouer d'un instrument de musique, pratiquer une activité sportive, dormir etc.

Le temps semble être une évidence, nous constatons son passage, nous pensons le mesurer, sans savoir réellement ce qu'est le temps en lui-même. Nous avons façonné le temps à travers nos horloges comme une alliance entre le mouvement et la durée (Klein, 2003). Le temps n'est ni un mouvement (l'immobilité est temporelle), ni une durée (un instant). Il serait, selon Etienne Klein, ce qui « fabrique la succession des instants », un phénomène « qui ne se livre jamais comme un phénomène brut ». Nous ne percevons pas le temps en lui-même, seulement ses effets, qui nous méprennent sur sa nature. De la philosophie à la physique, la question du temps demeure un mystère, un chemin formé d'obstacles et d'interrogations en suspens. Ce travail de

recherche, loin des approches philosophiques et physiennes du temps, s'inscrit davantage dans la lignée des travaux en psychologie du temps, et tente d'appréhender le temps subjectif et ses variations.

Une littérature croissante composée d'observations phénoménologiques, cliniques, expérimentales et neurobiologiques révèle que les individus avec schizophrénie présentent des altérations de la perception du temps, en termes d'altérations du traitement des durées et du vécu de l'écoulement temporel. Bien que cette littérature soit apparue au début du siècle dernier, la recherche sur la perception du temps dans la schizophrénie est toujours d'actualité et prolifique, notamment pour trois raisons majeures.

Tout d'abord, des preuves de longue date soutiennent que la neurophysiopathologie de la schizophrénie relèverait essentiellement de désordres temporels. L'hypothèse influente de « déconnexion », proposée par (Friston, 1998), avance que la physiopathologie de la schizophrénie relèverait de perturbation de la coordination temporelle du traitement de l'information au niveau neuronal. Ce dysfonctionnement temporel dans les interactions neuronales (connectivité), en particulier synaptiques, serait associé aux symptômes positifs majeurs tels que la désorganisation (N. C. Andreasen, Paradiso, & O'Leary, 1998; Friston, 1998). Deuxièmement, la relation entre les troubles de la perception du temps et les symptômes de la schizophrénie, en particulier cognitifs, reste à déterminer. Les troubles cognitifs, mnésiques et/ou attentionnels, entraînent-ils les altérations temporelles observées dans la schizophrénie ? Ou, inversement, les perturbations temporelles sont-elles impliquées dans la grande variété des symptômes de la schizophrénie ? Troisièmement, en tant que processus fondamentaux, la perception du temps et ses variations, pourraient être impliquées dans les difficultés de la vie quotidienne rencontrées par les personnes ayant reçu un diagnostic de schizophrénie.

Dans le cadre de ce travail de thèse, les capacités d'estimation explicite de durées et le vécu de l'écoulement temporel sont explorés. De fait, un bref état des connaissances relatif à ces aspects de la perception du temps dans la schizophrénie est rapporté ci-après. Avant cela, une présentation des modèles les plus influents conceptualisant les mécanismes de perception du temps sont présentés.

### 3.3.1 Les modèles de l'horloge interne

#### 3.3.1.1 Le modèle « pacemaker-accumulateur »

Treisman (1963) propose un modèle de base d'horloge, composé de trois éléments : une horloge (une base de temps et un compteur, reliés par un interrupteur), une mémoire (un lieu de stockage) et un mécanisme de prise de décision (un comparateur). Lors de la présentation d'une durée à évaluer, l'interrupteur se ferme (Treisman, 1963). La base de temps, également nommée « pacemaker », produit des impulsions neurales à intervalles de temps réguliers. Ces impulsions sont accumulées dans un compteur par l'intermédiaire de l'interrupteur. Le nombre d'impulsions accumulées détermine le temps perçu : plus l'accumulation d'impulsions est importante, plus le temps est perçu comme étant « long ». Lorsque le stimulus à évaluer prend fin, l'interrupteur s'ouvre, et le compteur cesse de recevoir des impulsions. Dans le cas où le sujet doit évaluer la durée d'un intervalle, un comparateur (mécanisme de décision) confronte le nombre de pulsations accumulées avec le nombre de pulsations associées à une durée standard stockée en mémoire à court terme. Le résultat de la comparaison détermine la réponse du sujet. La base de temps serait sensible aux modifications du niveau d'éveil physiologique (arousal) du sujet sous l'influence de l'environnement immédiat.

#### 3.3.1.2 La théorie du temps scalaire

Gibbon et ses collaborateurs proposent un modèle d'horloge plus élaboré, plus répandu et plus persistant que les modèles précédents, basé sur la théorie de l'estimation scalaire (*Scalar Expectancy Theory*, SET) (J. Gibbon, Church, & Meck, 1984; John Gibbon, 1977). Il s'agit d'un modèle de traitement de l'information temporelle en tant que système composé de différents éléments en interconnexion. Le premier niveau de traitement est celui de l'horloge interne, composée d'un pacemaker, d'un interrupteur et d'un compteur. Son fonctionnement est assez similaire à celui de l'horloge décrit par Treisman. Cependant, une différence les oppose au niveau du pacemaker. En effet, dans le modèle précédent, la base de temps émet des impulsions de manière régulière, alors que dans le modèle de Gibbon, ces impulsions sont émises aléatoirement, selon une loi de type « Poisson », mais à taux constant. Cette constante dans la production d'impulsions par la base de temps, permet d'envisager le temps perçu comme une fonction linéaire du temps réel. Le nombre d'impulsions accumulées augmente de façon linéaire avec l'augmentation de la durée objective. Le deuxième niveau de traitement est celui des représentations de durée (nombre d'impulsions comptées) stockées en mémoire à court ou à long terme. Ce niveau est nécessaire pour toute tâche de comparaison de durées. Le

dernier niveau de traitement renvoie aux processus de décision. Il contient un « seuil de décision » qui permet d'établir la distinction entre deux durées. Le sujet calcule subjectivement la différence entre deux durées, si cette différence dépasse le seuil, les durées sont jugées distinctes. Dans ce modèle, la propriété scalaire de la perception du temps réside dans le fait que la différence nécessaire pour distinguer deux durées augmente proportionnellement à l'augmentation de la durée des deux intervalles à distinguer. La variabilité des estimations temporelles est constante à travers différentes gammes de durées. Cette propriété s'apparente à une constante de Weber. La loi de Weber est une loi psychophysique permettant de représenter la relation existante entre le seuil différentiel (la différence de durée minimale nécessaire pour différencier perceptivement deux durées) et la durée initiale du stimulus (Delorme & Flückiger, 2014). Selon cette loi, ce rapport est constant et peut être représenté ainsi :

$$\frac{SD(T)}{T} = k$$

où SD (T) est le seuil différentiel de durée, T est la durée et  $k$  une constante (Macar, 1992). Droit-Volet et Wearden (2003) rapportent que les résultats de nombreuses études mettent en évidence cette propriété scalaire de la perception du temps à la fois chez l'animal (Sylvie Droit-Volet & Wearden, 2003; John Gibbon, 1977), et chez l'Homme (S. Droit-Volet, Clément, & Wearden, 2001; S. Droit-Volet et al., 2001; Sylvie Droit-Volet, 2002; Wearden & McShane, 1988). Le fait que ce coefficient de variation (le rapport entre l'écart type des estimations temporelles et l'estimation moyenne) soit constant pour une variété d'intervalles à estimer implique l'existence d'un mécanisme adaptatif capable de traiter des informations temporelles variables. Ce mécanisme d'estimation temporelle se rapproche du concept d'horloge interne (Delorme & Flückiger, 2014).

La théorie du temps scalaire demeure la plus influente et populaire dans le domaine de la perception du temps, elle permet entre autres de conceptualiser la variabilité des jugements temporels (Sylvie Droit-Volet & Wearden, 2003).

### 3.3.2 Estimation explicite de durées

L'estimation explicite de durées consiste à estimer, volontairement, une durée discrète. Par conséquent, un ensemble de processus sont, de façon contrôlée, alloués au passage du temps. Plus précisément, les fonctions cognitives, en particulier les fonctions exécutives, mnésiques et attentionnelles, sont nécessaires au traitement explicite des informations temporelles. Inversement, l'estimation implicite renvoie au traitement involontaire de

l'information structurée temporellement, en l'absence d'instructions ou d'opérations contrôlées portées sur les aspects temporels de l'information. Ce mécanisme interviendrait dans la génération de prédictions temporelles quant aux événements futurs, dans le but de se préparer à leur survenue (Breska & Deouell, 2014; Coull & Nobre, 2008; Droit-Volet & Coull, 2016; Elliott & Giersch, 2016; Piras & Coull, 2011).

Le jugement temporel explicite peut être apprécié par le rapport entre la durée estimée (subjective) et la durée réelle (objective ; parfois nommée dans la littérature « *accuracy* »), et par une mesure de la variabilité des jugements (parfois nommée « *precision* », dans la littérature, Thoenes & Oberfeld, 2017). Les capacités d'estimation de durées peuvent être appréhendées au moyen de différentes tâches expérimentales, permettant le calcul de l'un de ces deux indices, ou des deux. Ces différentes tâches nécessitent différentes composantes comportementales et du traitement de l'information (réponse motrice ou non, traitement sensoriel visuel et/ou auditif, mémorisation etc.). Les tâches expérimentales les plus communément utilisées dans ce champ d'études, ainsi que dans le cadre de cette thèse, et les différents indices qu'elles peuvent fournir sont brièvement présentés ci-après.

Lors d'une *tâche d'estimation verbale*, un intervalle de temps est présenté, entre deux stimuli ou sous forme d'un stimulus continu, et le participant reçoit pour consigne d'estimer la durée de cet intervalle, en secondes ou en minutes, par exemple. Cette tâche peut se dérouler en condition prospective, c'est-à-dire que le participant a connaissance, dès le début de la tâche, qu'il aura à fournir une estimation de(s) durée(s). Cette tâche permet d'obtenir des indices quant à la qualité de l'estimation (sur- ou sous-estimation, « *accuracy* ») et de précision (variabilité entre les essais). Inversement, cette tâche peut également se déployer en condition rétrospective, dans ce cas, le participant n'est pas informé qu'il aura pour tâche d'estimer une durée (par exemple, la durée écoulée depuis le début de l'expérience). Cette condition rétrospective relève généralement d'intervalles de temps plus longs (de quelques minutes à quelques heures) que la condition prospective et ne contient qu'un seul essai. De fait, une tâche d'estimation verbale rétrospective permet une mesure de l'écart entre la durée estimée et la durée réelle, mais ne permet pas de mesurer la variabilité des estimations (précision). Lors d'une *tâche de production*, le participant reçoit pour consigne de produire un intervalle précédemment donné en unité de temps (secondes, minutes etc.), en appuyant continuellement sur un bouton, par exemple. A l'instar de la tâche d'estimation verbale prospective, cette tâche permet d'obtenir des indices d'*accuracy* et de précision (variabilité entre les essais). Il est important de souligner que cette tâche implique des réponses motrices. De fait, les résultats comportementaux obtenus

ne relèveraient pas seulement de processus cognitifs ou de mécanismes d'horloge interne, mais également de facteurs moteurs. Lors d'une *tâche de reproduction*, un intervalle de temps est présenté, entre deux stimuli ou sous forme d'un stimulus continu, et le participant reçoit pour consigne de le reproduire, en appuyant continuellement sur un bouton, par exemple. Ce type de tâche implique un traitement sensoriel et une réponse motrice, et permet de mesurer l'écart entre la durée estimée (reproduite) et la durée réelle, ainsi que l'ampleur de la variabilité des estimations. A l'occasion d'une *tâche de discrimination de durées*, deux intervalles sont présentés sous forme de stimuli continus, le participant a pour consigne d'indiquer l'intervalle le plus long de cette paire. Ce type de tâche permet de calculer un seuil de discrimination qui représente la différence de durée à partir de laquelle le participant distingue les deux stimuli. La variabilité inter-essais peut également être calculé. Tel que précisé précédemment, ces différentes tâches reposent sur différents processus comportementaux et du traitement de l'information. Les tâches d'estimation et de production impliquent de se référer à des représentations en mémoire à long terme (représentations de secondes, de minutes). Ainsi, de faibles performances obtenues à ces tâches pourraient être liées à des altérations du fonctionnement de la mémoire à long terme. Concernant les tâches de reproduction et de discrimination, l'information temporelle se trouvant dans les différents essais, ces tâches reposeraient davantage sur les aptitudes en mémoire à court terme.

La méta-analyse la plus récente (Thoenes & Oberfeld, 2017), incluant des études publiées sur les 65 dernières années, sur les capacités d'estimation des personnes avec schizophrénie explorées au travers de tâches similaires à celles présentées ci-dessus révèle que globalement, le rapport durée subjective sur durée objective ne diffère pas entre individus atteints de schizophrénie et sujets contrôles. Plus précisément, en tâches d'estimation verbale, les patients ont tendance à surestimer les durées, comparativement aux sujets témoins. En tâches de production, les patients produisent des durées significativement plus courtes que les sujets contrôles, allant de pair avec une accélération de l'horloge interne et une surestimation des durées. En tâches de reproduction, tel qu'attendu, les réponses des patients ne diffèrent pas de celles des témoins. Cette méta-analyse ne contient pas de données concernant les performances en tâche de discrimination de deux intervalles. Comparativement aux faibles effets observés de la schizophrénie sur le rapport entre la durée estimée et la durée réelle, les auteurs rapportent un large effet au niveau de la variabilité des estimations, quelles que soient la tâche et la gamme de durées. Comparativement aux réponses des sujets « sains », les jugements des personnes atteintes de schizophrénie sont significativement plus variables. Resitués dans le contexte du

modèle de l'accumulateur-pacemaker (Gibbon et al., 1984), ces résultats semblent indiquer que l'horloge interne des patients fonctionnerait avec une plus grande variabilité. Ils soutiennent également l'hypothèse de « déconnexion » selon laquelle la neurophysiopathologie de la schizophrénie relèverait de perturbation de la coordination temporelle du traitement de l'information.

Bien que ces perturbations semblent persistantes parmi les différentes tâches et gammes de durées, et qu'elles peuvent être interprétées dans le cadre du modèle influent de l'horloge interne, la question de savoir si elles relèvent de troubles cognitifs observés dans cette pathologie ou d'un trouble substantiel de perception du temps demeure. En effet, considérant la concomitance entre processus cognitifs et estimation de durées dans les diverses tâches expérimentales exploitées, il est difficile de distinguer les altérations de perception temporelle d'altérations cognitives (attentionnelles, mnésiques etc.). Afin d'apporter des éléments de réponse à cette question, la récente méta-analyse de Ciullo et al. (2015), repose sur une catégorisation des différentes études selon la durée des intervalles à estimer (supérieure ou inférieure à 500 ms), en se fondant sur l'assumption selon laquelle l'estimation de durées courtes relèverait de mécanismes automatiques exempts de modulation cognitive, alors que l'estimation de durées longues relèverait de mécanismes cognitivement contrôlés, modulés par les habiletés attentionnelles et mnésiques (Lewis & Miall, 2003). Cette classification permettrait donc d'isoler les déficits relatifs à ces différents mécanismes. Si les altérations temporelles sont secondaires aux perturbations cognitives observées dans cette pathologie, l'ampleur des déficits devrait être plus importante lors de l'estimation de durées « longues », impliquant des processus cognitifs. Les conclusions de cette méta-analyse révèlent que les participants avec schizophrénie présentent des performances plus faibles que les sujets témoins quelle que soit la tâche d'estimation explicite, pour des durées allant des millisecondes aux secondes, avec des tailles d'effet moyennes à grandes (Ciullo, Spalletta, Caltagirone, Jorge, & Piras, 2016). Comme aucun déficit différentiel n'est détectable entre les différents mécanismes d'estimation (automatiques ou contrôlés), les auteurs suggèrent l'existence d'un trouble temporel primaire, substantiel, associé à la schizophrénie. La perception du temps, en soi, serait perturbée dans la schizophrénie, indépendamment de troubles cognitifs plus généralisés.

### 3.3.3 Vécu de l'écoulement temporel

Pendant plus de trois décennies, la plupart des études neuro-cognitives et psychophysiques sur la perception du temps, se sont concentrées sur l'estimation d'intervalles.



Cependant, la perception du temps englobe à la fois les processus d'estimation de durées et l'expérience subjective du temps qui passe, s'accompagnant de sensations et de significations singulières. Le temps peut être vécu comme rapide ou lent, continu ou discontinu, orienté vers le futur ou le passé, etc. Les expériences du temps et leurs perturbations sont des phénomènes complexes explorés depuis longtemps par la philosophie phénoménologique et la psychopathologie. Le vécu de l'écoulement temporel représente ainsi l'un des thèmes autour desquels la psychiatrie et la philosophie interagissent et s'éclairent mutuellement.

Des perturbations de l'expérience de l'écoulement du temps dans la schizophrénie sont décrites depuis le début du 20ème siècle, notamment au sein du travail phénoménologique de grande ampleur d'Eugen Minkowski. Eugen Minkowski a mis en évidence que les personnes atteintes de schizophrénie vivaient le temps comme « figé », « immobilisé », avec une perte fondamentale de « l'élan vital » (Minkowski, 1995). Ce concept de base de la psychopathologie de Minkowski reflète une absence de représentation de soi dans le futur, sans intuitions, ni actions, qui constitueraient le dynamisme vital de la construction de soi. Il souligne également que les personnes atteintes de schizophrénie peuvent faire l'expérience de « fragmentations temporelles », signifiant que les impressions momentanées seraient séparées les unes des autres, elles seraient vécues comme une série de moments discrets et indépendants. Ainsi, les personnes atteintes de schizophrénie auraient un sens du temps distinct, caractérisé par une désintégration de l'ordre temporel, annihilant la possibilité de créer des représentations cohérentes et significatives des événements et des actions.

Une étude rétrospective récente sur des dossiers cliniques de 109 patients atteints de schizophrénie contenant des informations sur leurs sentiments, leurs sensations et leurs perceptions à propos du temps vécu a permis de caractériser l'expérience temporelle au sein de cette population (Stanghellini et al., 2015). Ils ont démontré des altérations dans trois dimensions du temps vécu, à savoir la structure de la conscience du temps, la vitesse et la signification du temps. La première et principale caractéristique de l'expérience du temps chez les personnes atteintes de schizophrénie est la fragmentation de l'expérience temporelle ou de la conscience du temps. La fragmentation de l'expérience temporelle comprend quatre catégories de phénomènes : la désarticulation de l'écoulement du temps, les impressions de déjà vu/vécu, les prémonitions sur soi-même et sur le monde extérieur. La seconde caractéristique de l'expérience temporelle chez les personnes atteintes de schizophrénie est l'expérience perturbée de la vitesse d'écoulement du temps. En effet, les patients rapportent vivre le temps comme s'écoulant rapidement ou lentement ou les deux, en alternance. Enfin, la troisième

dimension altérée de l'expérience temporelle chez les personnes atteintes de schizophrénie concerne la signification du temps. Les auteurs ont identifié des divergences à propos de la signification du temps vécu en termes de significations différentes par rapport aux représentations habituelles de l'expérience du temps. L'intégrité de l'expérience du temps, qui fonde nos perceptions, est cruciale pour l'intégrité de l'expérience de l'espace, du « soi », du corps et de nombreuses autres dimensions de la vie de l'individu. La conscience du temps est nécessaire pour distinguer les phénomènes endogènes, relatifs à son propre « soi », incarné et situé, et les phénomènes exogènes, relevant de l'environnement externe. Une perception désintégrée de la continuité temporelle s'accompagnerait d'une désintégration des contours et des sources des phénomènes internes et externes. Les altérations du vécu du temps pourraient être étroitement liés aux symptômes psychotiques (Fuchs, 2013; Georg Northoff & Stanghellini, 2016; Stanghellini et al., 2015). Des désordres relatifs au « soi » sont des perturbations observées dans la schizophrénie (Henriksen & Parnas, 2014), qui, dans le contexte d'une désintégration perçue de l'écoulement temporel, pourrait être attribués à la perturbation du sentiment implicite d'être une entité présente et continue dans le temps. Les hallucinations auditives et les délires observés dans la schizophrénie pourraient s'expliquer par le fait que les pensées ne seraient plus intégrées dans le flux de pensées individuel, la continuité de l'expérience de « soi » pouvant être altérée. Les idées délirantes sous forme de prémonitions peuvent également être liées à la fragmentation de la conscience du temps. Une expérience altérée du temps peut également entraîner des anomalies de l'expérience corporelle, fréquemment rapportées dans ce trouble. Le corps dans la schizophrénie est généralement vécu comme fragmenté, comme un objet extérieur à soi-même et sans rapport avec les événements du monde extérieur (Georg Northoff & Stanghellini, 2016).

On peut s'interroger sur le lien entre les distorsions du temps vécu et les troubles d'estimation d'intervalles, ces derniers étant principalement étudiés et bien connus dans la schizophrénie (Ciullo et al., 2016; Anne Giersch, Lalanne, & Isope, 2016; K.-H. Lee et al., 2009; Papageorgiou et al., 2013). Les mécanismes de traitement des durées sont-ils impliqués dans le sens de la continuité du temps ? Pour comprendre l'intégralité complexe de la perception du temps dans la schizophrénie, il existe un besoin évident d'intégrer les rapports phénoménologiques aux approches neuroscientifiques cognitives actuelles des capacités de jugement temporel.

Le cadre conceptuel des études sur le jugement temporel était et reste principalement celui de l'horloge interne, les résultats étant interprétés en termes de changement possible du

rythme de l'horloge. Néanmoins, il est difficile de savoir comment une modification de l'horloge interne est liée à un sentiment perturbé de continuité du temps (Anne Giersch, Lalanne, Assche, & Elliott, 2013). Giersch et al. (2013) ont suggéré que le codage implicite de la structure des événements temporels, à savoir la capacité à distinguer les événements simultanés et asynchrones, peut être impliqué dans le sens de la continuité du temps. L'expérience subjective du présent serait basée sur des fenêtres de temps élémentaires, un moment de perception de durée variable dans lequel les événements sont traités ensemble et considérés comme simultanés. Au moyen d'un essai expérimental impliquant des jugements explicites de simultanéité, ils ont précédemment démontré que ces fenêtres temporelles élémentaires sont élargies chez les patients atteints de schizophrénie (A. Giersch et al., 2009). Les patients ont besoin d'un délai de séparation plus long pour juger des événements comme étant asynchrones. L'intégration des événements durerait donc plus longtemps, ce qui peut jouer un rôle fondamental dans la difficulté du patient à organiser des événements dans le temps. Cet intervalle prolongé de simultanéité pourrait affecter le sens de la continuité du temps. Plus récemment, ils ont utilisé une méthode d'analyse originale pour explorer les jugements implicites de la synchronie. Pendant la tâche, deux stimuli sont affichés à l'écran, l'un à gauche et l'autre à droite, et les participants donnent leur réponse, « simultané » ou « asynchrone », en appuyant respectivement sur la touche de réponse gauche ou droite. Ils ont démontré que les sujets contrôles accordent toujours plus de poids au dernier événement survenu. Ils répondaient systématiquement du côté du deuxième stimulus, indépendamment de son emplacement et de l'amplitude d'asynchronie. Au contraire, les patients répondaient toujours du côté du premier stimulus. Dans ce contexte, la difficulté rencontrée par les patients pour attribuer automatiquement la priorité aux événements les plus récents pourrait être impliquée dans leur sens, altéré, de continuité du temps.

Considérés dans leur ensemble, ces résultats indiquent que ces processus de traitement de l'information temporelle élémentaires semblent être impliqués de manière significative dans l'expérience de la continuité du temps.

L'expérience subjective des individus atteints de schizophrénie est un thème de longue date. Certains phénoménologues, trop peu nombreux, ont fourni des rapports détaillés et riches permettant d'aborder avec prudence le monde phénoménal des patients. Néanmoins, c'est un domaine peu exploré manquant de preuves empiriques. L'exploration de l'expérience temporelle dans la schizophrénie semble particulièrement pertinente pour aborder la relation

singulière qu'entretiennent les sujets avec eux-mêmes et leur environnement, les symptômes et même l'activité spontanée du cerveau (G. Northoff, 2015; Georg Northoff, 2015).

#### 3.3.4 Perception du temps, émotions et symptômes de la schizophrénie

Les états émotionnels façonnent notre perception du temps. Nous en faisons l'expérience quotidiennement : lorsque nous vivons un moment agréable, le temps semble s'écouler rapidement ; au contraire, lorsque nous traversons un événement désagréable, le temps paraît s'écouler lentement. Les émotions semblent être de puissants modulateurs de notre sens du temps et des capacités de jugement d'intervalles. L'exploration de la relation entre les émotions et la perception du temps suscite un intérêt croissant depuis plusieurs décennies. Cependant, la majorité des études ont porté sur les jugements temporels des stimuli émotionnels plutôt que sur l'effet des états émotionnels en soi sur la perception du temps. La perception d'un stimulus désagréable induit une chaîne de réactions dans les systèmes nerveux autonome (cardiovasculaire, respiratoire) et somatique (réponse motrice), qui pourraient être regroupés sous le terme de « réponse au stress ». Cette réponse préparerait l'organisme à réagir le plus rapidement possible (Cannon, 1979 cité par (Droit-Volet, 2013). Dans le cadre de l'horloge interne, le pacemaker étant sensible au niveau d'excitation physiologique du sujet, l'excitation provoquée par le stimulus désagréable accélérerait le système d'horloge, conduisant à une surestimation de la durée du stimulus. De nombreuses études démontrent cet effet d'allongement des durées, observé tant chez l'animal que chez l'humain (pour une revue, voir Droit-Volet, 2013).

Cependant, la nature du mécanisme qui sous-tend la surestimation des stimuli négatifs est toujours inconnue, les deux hypothèses principales étant l'accélération du système d'horloge liée à l'excitation et / ou une attention accrue aux stimuli émotionnels (variations dans les délais de fermeture-ouverture de l'interrupteur). Le traitement des stimuli émotionnels est complexe, implique certainement plusieurs systèmes et est hautement dépendant du contexte et du sujet. En conséquence, l'effet de ces stimuli sur les estimations ne peut probablement pas être entièrement expliqué par la vitesse de l'horloge et / ou les mécanismes attentionnels (interrupteur). En outre, il a été suggéré que la conscience de ses propres états émotionnels et corporels pouvait également influencer sur les jugements de durées (Droit-Volet & Gil, 2009). Zhang et al. (2016) ont récemment démontré que les personnes atteintes de schizophrénie présentaient des déficits significatifs dans la perception temporelle de stimuli émotionnels (Zhang, Zhao, Liu, & Tan, 2016). Elles sous-estiment la durée de présentation des visages

neutres et exprimant une émotion (quelle que soit l'émotion) alors que les sujets témoins surestiment la durée des visages heureux et craintifs. Bien que ce genre d'étude apporte des informations précieuses sur la façon dont sont temporellement traités les stimuli émotionnels, peu de données empiriques sont disponibles concernant la façon dont les états émotionnels, très fluctuants, des patients atteints de schizophrénie influencent leur perception du temps et inversement. Les états émotionnels sont des processus dynamiques, évolutifs, tout comme leurs effets sur la perception du temps. Il est donc difficile d'identifier dans quelle mesure et à quel niveau de traitement de l'information temporelle l'émotion induit des distorsions temporelles. L'analyse de l'interaction complexe entre les états émotionnels et la perception du temps dans la schizophrénie demeure un domaine fructueux ouvert à d'autres recherches. La compréhension de ce phénomène complexe est très utile, à la fois pour mieux comprendre la nature de la perception du temps et des émotions en soi, mais aussi pour apporter des connaissances fondamentales sur les expériences vécues par les personnes ayant reçu un diagnostic de schizophrénie. La compréhension de l'implication des états émotionnels dans la perception du temps pourrait également éclairer la compréhension des relations entre le vécu du temps et l'estimation d'intervalles. Plusieurs chercheurs, à travers l'étude de la relation entre états émotionnels dépressifs et perception du temps, suggèrent qu'une expérience temporelle spécifique (par exemple, un ralentissement vécu du temps) n'est pas systématiquement associée aux capacités d'estimation d'intervalles (Droit-Volet, 2013; Thönes & Oberfeld, 2015).

Bien qu'il y ait de plus en plus de preuves de distorsions temporelles liées aux émotions, compte tenu de la complexité des processus humains, il est pertinent de supposer que la relation entre émotion et perception du temps soit bidirectionnelle (Lake, LaBar, & Meck, 2016). L'exploration des corrélats cérébraux de cette interaction complexe en est encore à ses débuts, mais elle est très attrayante et prometteuse, compte tenu, en particulier, de la clarification qu'elle pourrait apporter quant aux bases neurobiologiques, incertaines, du modèle de l'horloge interne.

Tel qu'évoqué précédemment, il a été suggéré que les symptômes positifs de la schizophrénie relèveraient d'un dysfonctionnement temporel au niveau des interactions neuronales (Allman & Meck, 2012; N. C. Andreasen et al., 1998; Ciullo et al., 2016; Friston, 1998). Au niveau comportemental, peu d'études ont exploré la relation entre perception du temps et caractéristiques cliniques du trouble. Les études disponibles se sont concentrées sur les relations entre symptômes et estimation d'intervalles (Bolbecker et al., 2014; Carroll, O'Donnell, Shekhar, & Hetrick, 2009; Peterburs, Nitsch, Miltner, & Straube, 2013), et une

étude seulement a mis en évidence une corrélation significative entre altération des capacités d'estimation et score à l'échelle positive de la PANSS (Peterburs et al., 2013). Il a été proposé que la composante « horloge interne » du modèle « pacemaker-accumulateur » repose sur le système dopaminergique et les structures constituant les ganglions de la base (C. R. G. Jones & Jahanshahi, 2009). Il a été démontré, chez l'animal et chez l'humain, qu'une hyperactivité dopaminergique entraîne une accélération du rythme de l'horloge interne (associée à une sur-estimation des durées). Inversement, une diminution de l'activité dopaminergique entraîne un ralentissement de la vitesse de l'horloge interne, associé à une sous-estimation temporelle (Cheng, Ali, & Meck, 2007; C. R. G. Jones & Jahanshahi, 2009, 2011; Meck, 1996; Rammsayer, 1993; Wiener, Lee, Lohoff, & Coslett, 2014). Parmi les hypothèses étiopathophysiologiques majeures de la schizophrénie, l'hypothèse dopaminergique, révisée, évoque une transmission hyperactive de la dopamine dans les zones mésolimbiques et une transmission de la dopamine hypoactive au sein du cortex préfrontal (Brisch et al., 2014), en lien avec les symptômes positifs et négatifs (Pogarell et al., 2012). Par conséquent, les perturbations de l'horloge interne et les symptômes de la schizophrénie partageraient des mécanismes sous-jacents, nécessitant des explorations supplémentaires, neurobiologiques et comportementales, afin de mieux comprendre leurs relations.

#### **4. Apports de l'Imagerie cérébrale par Résonance Magnétique**

Il existe de nombreuses méthodes pour explorer et visualiser la structure et le fonctionnement du cerveau, et nombre d'entre elles ont été utilisées pour mieux comprendre les fondements neurobiologiques de la schizophrénie. Parmi elles, l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) est une technique d'imagerie radiologique non invasive reposant sur les signaux intrinsèques de l'organisme permettant d'obtenir une imagerie anatomique et fonctionnelle du cerveau. Plus précisément, l'IRM permet d'explorer les tissus biologiques au moyen des propriétés magnétiques du noyau d'hydrogène, un de leur constituant principal, contenu dans les molécules d'eau. L'IRM mesure les modifications d'aimantation (relaxation) des noyaux de tissus sous l'effet de deux champs magnétiques extérieurs, appliqués au moyen d'une bobine supra-conductrice située autour d'un tunnel dans lequel est allongé le patient. Ces processus de relaxation de l'aimantation s'accompagnent d'une émission d'énergie sous la forme d'onde radiofréquence, ou phénomène de résonance magnétique, qui constitue le signal enregistré (signal de Résonance Magnétique Nucléaire). L'intensité de ce signal diffère selon la nature des tissus et les paramètres des séquences.

## 4.1 Imagerie anatomique

La traduction du signal RMN en niveaux de gris permet d'obtenir des images de contrastes qui reproduisent l'anatomie des différents tissus. Les images anatomiques en trois dimensions reproduisant, avec une résolution inférieure au millimètre, les cortex, les noyaux gris centraux, la substance blanche, et le liquide céphalo-rachidien sont obtenues au moyen d'une séquence pondérée  $T_1$  (3DT<sub>1</sub>). Cette séquence permet d'obtenir un contraste raisonnablement nommé « anatomique » étant donné que sur ces images :

- la substance blanche apparaît en blanc ;
- la substance grise apparaît en gris ( $T_1$  intermédiaire, donc signal intermédiaire) et ;
- le LCR apparaît en noir.

Sur ce contraste, les lésions se révèlent en hyposignaux (en noir).

La structure cérébrale, peut, entre autres, être étudiée par la technique de Voxel Based Morphometry (VBM). VBM est une méthode d'analyse statistique automatique permettant de mesurer en chaque voxel du cerveau le volume des différents tissus cérébraux (SB, SG, LCR), par comparaison des intensités du signal local des images anatomiques 3DT<sub>1</sub>. Elle permet de mettre en évidence des différences volumétriques de matière cérébrale entre des échantillons de sujets, et ce, pour l'ensemble des régions du cerveau, sans sélection a priori. Elle permet également de dégager des corrélations entre volume de matière cérébrale et variables démographiques, comportementales, cliniques etc.

## 4.2 Imagerie fonctionnelle

Les images fonctionnelles sont obtenues au moyen d'une séquence d'IRMf au repos. Cette séquence repose sur l'aimantation de la désoxy-hémoglobine (dHb), une macromolécule, qui, à l'instar du proton d'hydrogène, présente des propriétés paramagnétiques. L'augmentation de la concentration locale en désoxy-hémoglobine entraîne des inhomogénéités du champ magnétique local associées à une atténuation du signal RMN. L'activité cérébrale, au repos ou en lien avec une tâche spécifique, s'accompagne de modifications des conditions hémodynamiques des vaisseaux proches des neurones en activité (couplage neuro-vasculaire). En quelques secondes, la concentration et le débit du sang oxygéné augmentent, et la concentration veineuse en désoxy-hémoglobine diminue. Cette augmentation du taux de sang oxygéné modifie localement les propriétés magnétiques des tissus par une augmentation du temps de relaxation des protons autour des vaisseaux, et réduit les hétérogénéités dues à la dHb,

induisant une augmentation du signal RMN. Ces variations locales et transitoires de concentration de désoxy-hémoglobine, induisant des variations de susceptibilité magnétique, constituent le signal BOLD (« *Blood Oxygen Level Dependant* »). L'IRMf mesure donc les fluctuations du signal hémodynamique BOLD qui rendent (indirectement) compte de l'activité cérébrale régionale par les variations de concentration en désoxy-hémoglobine locale, agissant comme un agent de contraste endogène.

### *Connectivité fonctionnelle au repos*

À l'état de repos, lorsque le sujet n'est pas engagé dans une tâche spécifique, un ensemble de régions cérébrales présentent une activité spontanée corrélée, c'est-à-dire qu'il existe des corrélations temporelles significatives entre fluctuations du signal BOLD de ces différentes régions spatialement isolées (Biswal, Yetkin, Haughton, & Hyde, 1995). En l'absence de tâche spécifique, les fluctuations du signal BOLD sont lentes et nommées « basses-fréquences » (< 0.1Hz, (Deco & Corbetta, 2011; Marcus E. Raichle, 2015). Les liens entre ces différentes activités régionales spontanées forment la connectivité fonctionnelle à l'état de repos. L'ensemble de ces régions sont organisées en réseaux cérébraux intrinsèques, le réseau le plus représentatif de l'état de repos étant le réseau dit « par défaut » (ou « DMN » de l'anglais « *Default Mode Network* », actif au repos et inactif durant la réalisation de tâche (Biswal et al., 1995; Ferreira & Busatto, 2013; M. E. Raichle et al., 2001). L'IRMf permet d'obtenir une valeur de signal BOLD pour chaque voxel du cerveau. La connectivité fonctionnelle peut être décrite à l'aide d'une matrice de connectivité, dont les lignes et les colonnes représentent les régions cérébrales d'intérêt (ensemble de voxels ou ROI), et les éléments de la matrice le degré de corrélations entre les décours temporels de ces paires de régions. Une des méthodes d'exploration de la connectivité fonctionnelle au repos, consiste à appliquer la théorie des graphes à la matrice de connectivité. Cette approche dite « connectomique » permet d'étudier les réseaux cérébraux au repos et, dès lors, de décrire l'architecture fonctionnelle cérébrale associée à la schizophrénie.

### *Théorie des graphes*

L'application de la théorie des graphes à la matrice de connectivité fonctionnelle au repos permet de caractériser et de quantifier différents aspects de la connectivité et de la topologie d'un réseau. La matrice de connectivité peut être représentée par un graphe, c'est-à-dire, un ensemble de nœuds (i.e., les régions d'intérêt) interconnectés par des arêtes (i.e., liens fonctionnels).



Nous dresserons, dans ce chapitre, une brève revue des apports de l'imagerie par résonance magnétique à la compréhension des corrélats anatomiques et fonctionnels de la schizophrénie, en se concentrant, à l'instar des méthodes employées dans le cadre de cette thèse, sur les résultats d'études utilisant les outils d'IRM susmentionnés. Les résultats issus d'autres modalités d'imagerie (par exemple, la spectroscopie par résonance magnétique et la tomographie par émission de positons) ou d'autres techniques d'IRM (DTI, activation) ne seront pas discutés ici.

### **4.3 Apports des études morphométriques**

Les méta-analyses les plus larges et les plus récentes (for the ENIGMA Schizophrenia Working Group<sup>40</sup> et al., 2016; Haijma et al., 2013) (regroupant des études transversales sur les altérations volumétriques dans la schizophrénie concordent et mettent en évidence chez des patients atteints de schizophrénie et comparativement à des sujets « sains » :

- une réduction du volume intracrânien et du volume cérébral total ;
- une réduction du volume de l'insula, du cortex cingulaire antérieur, du gyrus frontal inférieur et médian, de l'hippocampe, de l'amygdale, du thalamus, du noyau accumbens ;
- une augmentation du volume du pallidum et des ventricules latéraux ;
- une réduction du volume global de matière blanche.

Le volume intracrânien est particulièrement important à considérer. En effet, 90% du volume crânien est atteint à l'âge de 5 ans, son volume final étant atteint à l'âge de 14 ans. Une réduction de ce dernier suggèrerait donc une atteinte précoce, potentiellement impliquée dans le développement des anomalies cérébrales observées dans la schizophrénie (Haijma et al., 2013).

Selon la méta-analyse de Haijma et collaborateurs, la réduction du volume de matière grise totale augmente avec la durée de la pathologie. Au niveau régional, cette association est également observée pour la région préfrontale. La méta-analyse de van Erp et collaborateurs (ENIGMA Schizophrenia Working Group, 2016), se concentrant spécifiquement sur les altérations volumétriques sous-corticales, révèle que l'augmentation du volume du putamen et du pallidum est positivement associée à la durée de la pathologie et à l'âge. Considérant leur étroite correspondance, déterminer si les changements de volume associés à la durée de la pathologie sont dus aux effets de la pathologie ou aux traitements médicamenteux est particulièrement difficile. Un certain nombre de preuves se sont accumulées concernant les

effets des antipsychotiques sur les altérations structurelles observées dans la schizophrénie (Emsley et al., 2017; P. Fusar-Poli et al., 2011; Ho, Andreasen, Ziebell, Pierson, & Magnotta, 2011). La méta-analyse d'Haijma et collaborateurs révèle que les réductions volumétriques du noyau caudé et du thalamus sont plus prononcées chez les patients sans traitements antipsychotiques. La méta-analyse de van Erp et collaborateurs démontre que la réduction du volume hippocampique est plus sévère au sein des échantillons où la proportion de patients sans traitement est plus élevée. Ces résultats suggèrent que les réductions des volumes sous-corticaux sont présentes avant le traitement antipsychotique et sont atténués par celui-ci.

La présence d'une comorbidité addictive est également associée à des altérations volumétriques (Malchow et al., 2013; Rais et al., 2008; Van Haren, Cahn, Hulshoff Pol, & Kahn, 2013). Plus précisément, la consommation prolongée de cannabis, mais non celle de la cigarette, est associée à une réduction du volume de matière grise dans le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal (Van Haren et al., 2013). Cependant, les résultats de ces études sont hétérogènes et peu concluants (Malchow et al., 2013). Par exemple, Schneider et collaborateurs, ont plus récemment démontré une réduction du volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal dorsolatéral chez des patients consommant des cigarettes, comparativement à des patients et à des sujets contrôles n'en consommant pas (Schneider et al., 2014).

Malgré l'accumulation d'études sur les altérations volumétriques associées à la schizophrénie au cours des deux dernières décennies, peu d'entre elles ont exploré les relations entre ces particularités anatomiques et des variables cliniques, cognitives, émotionnelles ou relatives à la perception du temps.

Un certain nombre d'études et méta-analyses, rapportent, de façon consistante, une corrélation négative entre sévérité des hallucinations et volume du gyrus temporal supérieur (G.-W. Kim, Kim, & Jeong, 2017; Modinos et al., 2013; Palaniyappan, Balain, Radua, & Liddle, 2012). Cette relation est également observée pour l'insula (Palaniyappan et al., 2012), bien qu'il existe des résultats contradictoires (Onay, Eser, Ulaşoğlu-Yıldız, Aslan, & Talı, 2017).

La sévérité des idées délirantes semble négativement corrélée au volume du noyau caudé (Tao et al., 2015), du putamen et du thalamus (Huang et al., 2017). Des corrélations négatives ont également été mises en évidence entre sévérité de ces symptômes et volume du cortex frontal dorsomédial (Whitford et al., 2009) et de l'insula (Casella, Gerner, Fieldstone, Sawa, & Schretlen, 2011). Fait intéressant, une corrélation positive entre idées délirantes et volume

du gyrus temporal supérieur a également pu être observée (Menon et al., 1995; Sumich et al., 2005). Une accentuation de la sévérité des symptômes négatifs serait associée à une réduction du volume des ventricules latéraux (van Erp et al., 2015), du gyrus temporal supérieur et du cortex cingulaire antérieure (Kim et al., 2017).

Des résultats épars sur la relation entre altérations volumétriques et fonctionnement cognitif dans la schizophrénie révèlent que des performances exécutives altérées seraient associées à des réductions volumétriques des régions frontales, temporales et cérébelleuses (Habets et al., 2008; Segarra et al., 2008). Curieusement, peu de relations sont observées entre réductions de volumes des régions frontales et temporales et altérations cognitives (E Antonova, 2004). Une diminution du volume du cortex pariétal inférieur gauche et du cortex temporal moyen droit était associée à une moindre performance en tâche d'attention divisée (Wolf, Höse, Frasch, Walter, & Vasic, 2008). Liao et collaborateurs (2015), ont mis en évidence que des anomalies volumétriques du système paralimbique, incluant le cortex orbitofrontal, le cortex insulaire, le pôle temporal, le gyrus parahippocampique et le cortex cingulaire, étaient corrélées à la vitesse de traitement et aux performances mnésiques (Liao et al., 2015). Une augmentation du volume du précuneus serait associée à de meilleures performances en mémoire verbale immédiate (Elena Antonova et al., 2005).

Très peu d'études ont exploré la relation entre perturbations volumétriques et expériences émotionnelles dans la schizophrénie. L'étude de Lee et al., (2011) a permis de révéler une association entre réduction volumétrique de régions appartenant au DMN (précuneus et cortex cingulaire postérieure droit) et augmentation de la sévérité de l'anhédonie « trait » (J. S. Lee et al., 2011).

Les études se sont majoritairement concentrées sur les liens entre altérations volumétriques et symptômes, et dans une moindre mesure, entre altérations volumétriques et cognition, s'accompagnant d'une absence d'investigation des rapports entre ces perturbations anatomiques cérébrales et les expériences émotionnelles, l'estimation de durées ou le vécu de l'écoulement du temps.

#### **4.4 Apports de la théorie des graphes**

La schizophrénie a, de longue date, été associée à un trouble de la connectivité cérébrale. Les avancées continuelles en imagerie par résonance magnétique ont permis d'accumuler de nombreuses données sur l'état de la connectivité cérébrale dans la schizophrénie. Notamment, ces avancées méthodologiques ont permis de cartographier, à l'échelle macroscopique, avec

une précision croissante, les interactions fonctionnelles cérébrales. Cette approche, dite, « connectomique », repose sur la quantification des interactions entre paires de régions globalement distribuées à travers le cerveau (Fornito, Zalesky, Pantelis, & Bullmore, 2012). Cette approche, couplée à la théorie des graphes, a permis de mettre en évidence un certain nombre de caractéristiques concernant la connectivité fonctionnelle à l'état de repos et les réseaux cérébraux intrinsèques impliqués dans la schizophrénie, que nous présenterons ci-après.

#### 4.4.1 Un syndrome de « déconnexion » diffus

Les altérations de la connectivité du cortex frontal sont sans doute, le résultat le plus répliqué. Ces perturbations se traduisent par :

- une diminution (Lynall et al., 2010; Zalesky, Fornito, Egan, Pantelis, & Bullmore, 2012) ou une augmentation (Liu et al., 2008) de la force moyenne des liens du cortex frontal avec les autres régions cérébrales ;
- une diminution ou une augmentation de la force des liens entre cortex frontal, cortex pariétal, cortex temporal et cortex occipital (Liu et al., 2008) ;
- une diminution du nombre de liens du cortex frontal avec d'autres régions cérébrales (Liu et al., 2008) ;
- une diminution de la force des liens au sein de sous-réseaux frontaux (Zalesky, Fornito, & Bullmore, 2010; Zalesky et al., 2012; Zalesky, Fornito, Harding, et al., 2010).

Des altérations de la connectivité du cortex pré-frontal sont également fréquemment observées, en termes (i) de diminution de la force des liens avec le lobe pariétal, le cortex cingulaire postérieur, le thalamus, le striatum (Zhou et al., 2007), le lobe temporal et le cervelet (Cole, Anticevic, Repovs, & Barch, 2011), ou (ii) d'augmentation de la force des liens avec le gyrus occipital, le cuneus, l'insula, le gyrus parahippocampique/fusifforme (Cole et al., 2011). L'ensemble de ces résultats suggèrent un syndrome de « déconnexion » diffus à travers le cerveau (Fornito et al., 2012), caractérisé par une hypo- et/ou une hyper connectivité.

L'application de la théorie des graphes à la matrice de connectivité fonctionnelle au repos permet de quantifier différents aspects de la topologie d'un réseau. En théorie des graphes, la topologie est appliquée pour quantifier les relations spatiales entre les entités du réseau. La topologie d'un réseau permet d'en évaluer les capacités relationnelles et donc d'en évaluer les capacités de transmission de l'information. Les propriétés et l'organisation topologique d'un

graphe peuvent être explicitées par le calcul d'indices mathématiques nommés « métriques ». Certaines de ces métriques se rapportent au concept de ségrégation fonctionnelle, c'est-à-dire à l'existence de régions et d'ensemble de régions fonctionnellement spécialisés, d'autres au concept d'intégration fonctionnelle, c'est-à-dire au fait que ces régions ou ensembles de régions spécialisées soient organisés en réseaux fonctionnels en interaction. Ces mesures peuvent être appliquées à deux échelles, (i) à l'échelle microscopique du nœud, permettant de décrire les propriétés de chaque nœud, il s'agit alors de métrique locale, ou (ii) à l'échelle macroscopique du réseau, révélant les caractéristiques du réseau dans sa globalité, il s'agit alors de métrique globale.

L'objet de la section suivante est de présenter et définir les différents indices métriques utilisés dans le cadre ce travail de thèse et dans le reste du document.

#### 4.4.2 Mesures de la topologie d'un réseau (métriques)

Les différentes métriques sont calculées à partir de propriétés élémentaires des graphes et de leurs nœuds, présentés ci-dessous. Une illustration de ces différentes mesures est proposée Figure 1.

**Degré.** Le degré correspond au nombre de liens d'un nœud donné.

**Ordre.** L'ordre d'un graphe correspond au nombre de ses sommets (nœuds).

**Chemin.** Le chemin d'un graphe est une suite d'arêtes reliant un ensemble de sommets successifs.

**Longueur.** La longueur d'un chemin est le nombre d'arêtes constituant le chemin.

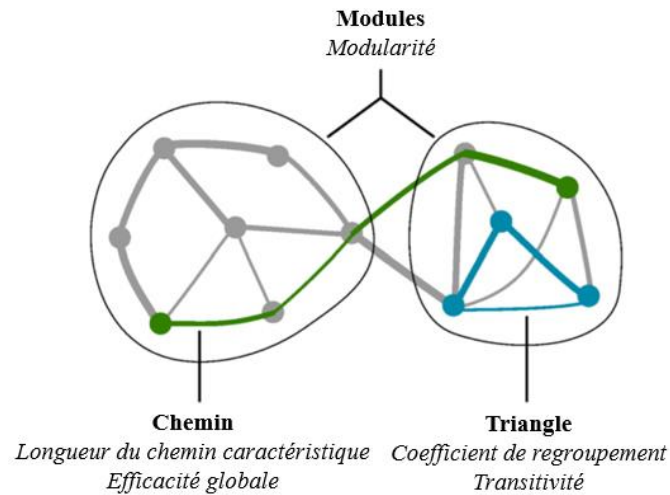


Figure 1. Mesures de la topologie d'un réseau

Note. Adapté de Rubinov & Sporns, 2010). Illustration des principales mesures de réseaux complexes utilisés dans le cadre de ce travail de thèse (en italique). Ces mesures sont généralement basées sur les propriétés de base de la connectivité d'un réseau (en gras). Les mesures d'intégration sont basées sur les longueurs de chemins les plus courts (vert), tandis que les mesures de ségrégation sont souvent basées sur le nombre de triangles (bleu) ou de modules (ovales).

#### 4.4.2.1 Mesures de ségrégation

Les métriques se rapportant à la ségrégation décrivent l'architecture fonctionnelle en modules d'un graphe à partir de l'organisation des nœuds le constituant.

**Coefficient de Regroupement.** Le coefficient de regroupement (ou de clustering) mesure la densité de connexions au sein du voisinage proche d'un nœud. En d'autres termes, il mesure la proportion de proches voisins d'un nœud également voisins entre eux. Si tel est le cas, l'ensemble forme un cluster ou module. Pour illustrer cette notion, il est possible d'évoquer, par analogie, le contexte d'un réseau social : le coefficient de regroupement renvoie à la probabilité que deux ami(e)s proches d'un individu soient également ami(e)s entre eux/elles. Il correspond au rapport entre le nombre de connexions existantes et le nombre maximum de connexions possibles au sein du voisinage proche d'un nœud. Il représente ainsi le poids, la proportion des connexions locales au sein du réseau. En effectuant la moyenne des coefficients locaux (de tous les nœuds d'un graphe), il est possible d'obtenir le coefficient local moyen du réseau. Cette mesure apporte des informations sur le regroupement local des nœuds d'un réseau, ou, en d'autres termes, sur sa capacité à former des communautés fonctionnelles. Dès lors, le coefficient de regroupement est un indicateur du niveau d'intégration locale, ou de ségrégation, d'un réseau.

Dans la littérature, le coefficient de clustering connaît deux versions légèrement différentes : une version locale moyenne (présentée ci-dessus) et une version globale (aussi appelée transitive, présentée ci-après). La moyenne des coefficients de clustering locaux est susceptible d'être influencée par des valeurs extrêmes, telles que des nœuds à faible degré. La version globale du coefficient de clustering, aussi nommée transitivité, est une variante normalisée du coefficient de clustering local.

**Transitivité.** La transitivité d'un graphe renvoie au rapport entre le nombre relatif de triangles dans le graphe et le nombre total de triplets. Un triangle est un réseau à trois nœuds interconnectés. Un triplet est constitué de trois nœuds reliés par deux (triplet ouvert) ou trois (triplet fermé) liens non dirigés. Un triplet est donc un triangle privé d'une arête ou un triangle complet. Cet indicateur varie entre 0 et 1 : 0 dans le cas où le graphe ne contient aucun chemin fermé (graphe en arbre), 1 si chaque nœud appartient à une clique (sous-ensemble de nœuds où les nœuds sont tous reliés deux à deux).

**Assortativité.** L'assortativité est une mesure reflétant la tendance des nœuds à être connectés préférentiellement à des nœuds de degré similaire. Elle correspond au coefficient de corrélation de Pearson entre les degrés des nœuds connectés. Les réseaux démontrant une assortativité positive sont des réseaux où les nœuds à degré élevé sont connectés entre eux. À l'inverse, une valeur négative indique une « dis-assortativité » c'est-à-dire que les nœuds tendent à être connectés avec des nœuds de degrés différents.

**Modularité.** La modularité correspond au degré avec lequel un réseau est organisé en modules fonctionnels distincts, relativement isolés. Un réseau à haut degré de modularité est organisé en modules ne présentant que peu de lien entre eux (inter-modules) mais étant constitués de nombreuses connexions au travers desquelles les nœuds échangent de façon préférentielle (intra-module).

**Cliques.** Une clique désigne un sous-ensemble de nœuds d'un graphe où les nœuds sont tous reliés deux à deux par des arêtes. Une illustration de cette notion est proposée Figure 2.

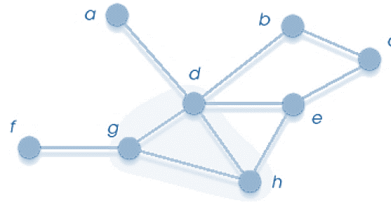


Figure 2. Illustration d'une clique

Note. Reproduit de Rapine, Christophe. La clique {d, g, h} est représentée par une couche de couleur bleu. Consulté sur [http://blog.christophelebot.fr/wp-content/uploads/2007/03/theorie\\_graphes.pdf](http://blog.christophelebot.fr/wp-content/uploads/2007/03/theorie_graphes.pdf)

**Efficacité locale.** L'efficacité locale est une mesure de l'efficacité du traitement local de l'information. Elle est positivement corrélée au coefficient de regroupement local. Plus ce dernier est élevé, plus la ségrégation fonctionnelle locale est importante, et plus efficace est la transmission locale.

#### 4.4.2.2 Mesures d'intégration

Les métriques se rapportant à l'intégration décrivent les conditions de transmission de l'information dans le réseau à partir de l'arrangement des connexions qu'il contient.

**La longueur du chemin caractéristique.** La longueur du chemin caractéristique représente le nombre minimal de connexions nécessaires pour relier chaque paire de nœuds. Elle constitue donc un indice de l'efficacité d'acheminement de l'information. En effet, plus sa valeur est faible, plus l'information est acheminée en un minimum d'étapes.

**Coreness.** Une méthode d'exploration de la structure d'un graphe consiste à le décomposer en sous-ensembles, nommés *k-cores*, sur la base des différents degrés ( $k$ , nombre de liens) du réseau. Un  $k$ -core est un sous-graphe où chaque nœud est connecté à au moins  $k$  autres nœuds de ce sous-graphe. En d'autres termes, dans un sous-graphe de  $k$ -core, tous les nœuds possèdent au minimum un degré  $k$ . La valeur de  $k$  est déterminée par l'expérimentateur. Un nœud a un coreness  $c$ , s'il appartient au sous-graphe d'ordre  $c$  et s'il n'appartient pas au sous-graphe d'ordre  $c+1$ .



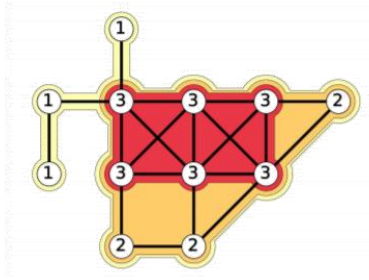


Figure 3. Illustration de la Coreness

Note. Illustration reproduite de Queyroi, François (Queyroi, 2013). L'étiquette des nœuds représente la valeur de coreness. Les couches de couleurs correspondent aux trois différents k-cores du graphe (1-core : jaune, 2-core : orange, 3-core : rouge).

A titre d'exemple, considérons trois sous-graphes de k-cores (voir Figure 3) :

- 1-Core : sont présents au sein du sous-graphe de 1-Core, les nœuds comptant au minimum un voisin (degré  $\geq 1$ ). Ils présentent un coreness de 1.
- 2-Core : au sein du sous-graphe de 2-Core, tous les nœuds disposent d'au moins deux nœuds voisins (degré  $\geq 2$ ). Les nœuds de degré inférieur, appartenant au sous-graphe inférieur de 1-Core ne relèvent donc pas de ce sous-ensemble.
- 3-Core : les nœuds du sous-graphe de 3-Core comptent au minimum 3 voisins (degré  $\geq 3$ ). Les nœuds relevant des sous-graphes inférieurs n'appartiennent pas à ce sous-ensemble.

Le *coreness* permet de déterminer le niveau d'implication d'un nœud, de façon plus robuste que le degré. En effet, cette mesure apporte des informations quant au caractère central d'un nœud, car elle renseigne sur la profondeur d'un nœud donné au sein d'un réseau. Cette décomposition permet de mettre en évidence les « cœurs » du graphe, c'est-à-dire, l'ensemble des nœuds subsistant au k-core maximal. Ces éléments centraux du graphe interviennent de façon indispensable dans la communication entre autres constituants du réseau. Ils facilitent l'intégration de l'information au sein du réseau. L'atteinte ou la suppression de l'un d'entre eux perturbe le fonctionnement du réseau. Pour conclure, le *coreness* est une mesure permettant de caractériser l'organisation cœur/ périphérie d'un réseau, c'est-à-dire s'il contient un ensemble de nœuds fortement connectés (cœur très dense) et un ensemble de nœuds connectés peu interconnectés (périphérie peu dense).

**Efficacité globale.** L'efficacité globale est une mesure de la capacité du réseau à transmettre efficacement l'information à l'échelle globale du réseau. Elle est inversement liée à la longueur du chemin caractéristique. Plus la longueur du chemin caractéristique est faible (i.e,

un minimum d'étapes est requis pour transmettre l'information), plus l'efficacité globale est élevée.

**Petit-monde.** Le graphe « petit-monde » est un type de graphe composé de modules fonctionnellement spécialisés (coefficient de clustering élevé) globalement interconnectés (longueur de chemin caractéristique faible). Le fonctionnement de ce type de graphe repose sur un équilibre optimal entre intégration et ségrégation fonctionnelles, et décrit donc un fonctionnement optimal d'un réseau.

#### 4.4.3 Altérations topologiques

Dans la schizophrénie, des altérations du traitement local de l'information, représentées par une diminution des valeurs de coefficient de clustering et d'efficacité locale, ont été fréquemment observées (Fornito et al., 2012). Une diminution du coefficient de clustering, c'est-à-dire de la densité de connexions au sein du voisinage proche, est rapportée pour les régions frontales, pariétales, temporales, sous-corticales (Liu et al., 2008), l'insula, le cortex cingulaire antérieure et le précuneus (Alexander-Bloch et al., 2010; Lynall et al., 2010). Fait intéressant, au moyen d'une analyse cerveau entier, Yu et collaborateurs (2011) ont mis en évidence une augmentation du coefficient de regroupement moyen et de l'efficacité locale moyenne, à l'échelle du cerveau, ainsi qu'au niveau de certaines régions visuelles, attentionnelles et motrices (Yu et al., 2011). Ce résultat indiquerait une connectivité locale relativement dense et un traitement de l'information locale robuste, suggérant une anomalie de connectivité fonctionnelle, où la ségrégation prédomine. En effet, Yu et collaborateurs (2011) ont également mis en évidence une augmentation de la longueur du chemin caractéristique et une diminution de l'efficacité globale, suggérant que la transmission d'informations entre les composantes temporellement interconnectées du cerveau est plus lente et moins efficace. Réciproquement, deux études ont rapporté une augmentation de l'efficacité globale (Alexander-Bloch et al., 2010; Lynall et al., 2010).

A ce jour, peu d'études ont caractérisé la modularité du réseau cérébral chez des patients atteints de schizophrénie (Alexander-Bloch et al., 2010; Yu et al., 2012). Alexander-Bloch et collaborateurs (2010) ont démontré une réduction de la modularité, c'est-à-dire une diminution du nombre de connexions au travers desquelles les nœuds, fonctionnellement spécialisés, échangent de façon préférentielle (intra-module) au profit d'une augmentation du nombre de liens entre modules fonctionnellement distincts (inter-module). Ce résultat, suggère, selon les auteurs, une rupture fondamentale, des limites entre systèmes cérébraux spécialisés. Les

résultats de Yu et al. (2012) suggèrent également une altération de l'organisation modulaire cérébrale chez les patients atteints de schizophrénie, se traduisant notamment par une augmentation du nombre de composantes identifiées dans un module « DMN » et « attentionnel » et par la présence d'un module « occipital » dissocié du reste du cerveau, suggérant une communication perturbée entre les régions cérébrales.

Le fonctionnement « optimal » d'un réseau, selon une organisation « petit-monde », caractéristique des réseaux complexes fonctionnels, repose sur un équilibre entre intégration et ségrégation fonctionnelles, entre efficacité globale et locale. L'ensemble de ces résultats semble indiquer un déséquilibre entre ces mécanismes fonctionnels, entravant les interactions efficaces entre et à travers les différentes régions cérébrales dans la schizophrénie.

#### 4.4.4 Altérations de la connectivité fonctionnelle : corrélations avec les symptômes, les performances cognitives, les expériences émotionnelles et la perception du temps

Il est intéressant de mettre en évidence les différences de connectivité fonctionnelle et de topologie pour identifier les perturbations cérébrales associées à la schizophrénie. Cependant, il est important, pour accroître notre compréhension des manifestations de la pathologie et des expériences individuelles, de corrélérer ces différentes mesures cérébrales, à des mesures cliniques, cognitives, émotionnelles et relatives à la perception du temps. Un certain nombre d'études ont exploré ces relations, en corrélant, en particulier, des mesures de connectivité fonctionnelle au repos à des scores cliniques et cognitifs.

Un lien significatif entre sévérité des symptômes positifs et négatifs, chez des patients présentant un premier épisode psychotique, et diminution de la force de connectivité fonctionnelle entre le cortex préfrontal dorsolatéral et le noyau caudé a été observé, suggérant que cette voie cortico-striatale serait particulièrement impliquée dans la manifestation des symptômes de la schizophrénie (Fornito et al., 2013). L'augmentation de la force de connectivité fonctionnelle au sein d'une boucle fronto-striato-temporale, comprenant, le putamen, le gyrus frontal inférieur et la région de Wernicke a également été associée à la présence d'hallucinations auditives chez des patients atteints de schizophrénie (Hoffman, Fernandez, Pittman, & Hampson, 2011). La sévérité des symptômes positifs a également été associée à une connectivité accrue entre la région préfrontale médiale du réseau par défaut et le reste du cerveau (Whitfield-Gabrieli et al., 2009). La sévérité des symptômes négatifs a été mise en lien avec une réduction de la force de la connectivité fonctionnelle globale (Skudlarski et al., 2010) et avec une diminution de l'efficacité globale (Yu et al., 2011).

Cole et collaborateurs (2011) ont mis en évidence qu'une hypoconnectivité au sein du cortex préfrontal et une hyperconnectivité entre le cortex préfrontal et les régions sensorielles, motrices et corticales sont associées à de moindres performances aux tâches de raisonnement, de vocabulaire et de mémoire de travail. Une moindre performance en mémoire de travail a également été associée à une connectivité accrue entre la région préfrontale médiale du réseau par défaut et le reste du cerveau (Whitfield-Gabrieli et al., 2009), suggérant que l'hyperconnectivité observée au sein du DMN interviendrait dans les manifestations cognitives et cliniques associées à la schizophrénie. Repovs et al. ont démontré qu'une diminution de la force de connectivité fonctionnelle entre les régions fronto-pariétales et les régions cérébelleuses prédit une altération des performances en mémoires de travail et en mémoire épisodique (Repovs & Barch, 2012).

A notre connaissance, aucune étude n'a exploré les relations entre la connectivité fonctionnelle au repos caractérisée par la théorie des graphes, les expériences émotionnelles et la perception du temps dans la schizophrénie.

#### 4.4.5 Intégrité du réseau par défaut et du réseau de contrôle exécutif dans la schizophrénie

Tels que présentés précédemment, un certain nombre de réseaux cérébraux, largement distribués, présentent des altérations de force et d'architecture de la connectivité fonctionnelle à l'état de repos. Parmi eux, un réseau fronto-pariétal, connu pour être impliqué dans les fonctions cognitives, en particulier exécutives (Repovs & Barch, 2012; Tu, Lee, Chen, Li, & Su, 2013) et le réseau par défaut (Whitfield-Gabrieli et al. 2009), auraient un rôle particulièrement important dans la physiopathologie de la schizophrénie et dans ses manifestations cliniques, cognitives, comportementales, perceptives, et phénoménologiques.

Etant considérées comme des caractéristiques substantielles de cette pathologie, les troubles cognitifs et leurs corrélats cérébraux ont été abondamment explorés au cours des dernières décennies. Telles que présentées précédemment, des perturbations de la connectivité fonctionnelle intrinsèque entre les régions frontales et pariétales seraient impliquées dans les troubles cognitifs associées à cette pathologie. Plus récemment, une déconnexion cortico-sous-corticale importante a été démontrée au sein de ce réseau fronto-pariétal (Tu et al., 2013). Au sein de cette même étude, des analyses supplémentaires ont révélé que les patients atteints de schizophrénie présentaient une connectivité fonctionnelle accrue entre plusieurs régions sources de ce réseau et des régions appartenant au réseau de traitement sensoriel primaire ou au réseau par défaut. En outre, la force de la connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire

médian droit et le thalamus (bilatéral) prédisait une meilleure performance cognitive à une tâche mesurant la flexibilité mentale. Ces résultats indiquent que la schizophrénie est associée à une dissociation fonctionnelle au sein du réseau fronto-pariétal et entre ce réseau et le reste du cerveau. De façon complémentaire, la récente étude de Li et al, (2017) démontre une altération de la connectivité fonctionnelle au sein du réseau de contrôle exécutif, se traduisant par une hyper connectivité entre le lobe pariétal inférieur et le gyrus parahippocampique et une hypo connectivité entre l'insula et le précuneus chez des patients atteints de schizophrénie comparativement à des sujets contrôles (Li et al., 2017). De plus, ils ont également mis en évidence une diminution de la connectivité entre ce réseau de contrôle exécutif et un réseau associé au langage, en lien avec une performance amoindrie à une tâche de fluence verbale. Les auteurs suggèrent que l'altération de la connectivité fonctionnelle au repos constitue un endophénotype potentiel pour la schizophrénie.

Le réseau par défaut, ou DMN (de l'anglais, Default Mode Network), a connu un intérêt fulgurant et croissant depuis sa première identification au début des années 2000, notamment dans le domaine de la recherche sur la schizophrénie (pour une revue récente, voir Hu et al., 2017) . A titre de rappel, le DMN est un réseau cérébral présentant une activité spontanée plus importante à l'état de repos que lors de la réalisation d'une tâche par un individu. Bien qu'il existe des variations concernant les régions cérébrales le composant dans la littérature, il est communément admis que ce réseau inclut le cortex cingulaire postérieur, le précuneus, le cortex préfrontal médian, les lobes temporaux inférieurs et le lobe pariétal inférieur.

Un éventail important d'études en IRMf d'activation a révélé une activité ou une désactivation dans les régions du DMN chez les patients atteints de schizophrénie au cours de nombreuses tâches (sensorielles, attentionnelles, mnésiques). D'après la récente revue de Hu et al. (2017), Bluhm et al., (2007) ont mis en évidence, chez des patients atteints de schizophrénie une connectivité fonctionnelle réduite entre le cortex cingulaire postérieur et les régions médiales préfrontales, pariétales latérales et cérébelleuses, par rapport aux sujets témoins (Bluhm et al., 2007). Ils ont également mis en évidence : (i) des associations positives entre symptômes positifs et force des connexions entre le cortex cingulaire postérieur et des régions du cortex auditif connues pour être impliquées dans les hallucinations telles que le gyrus temporal et les aires prémotrices ; (ii) des relations négatives entre symptômes négatifs et connexions entre le cortex cingulaire postérieur et le gyrus temporal supérieur et entre le cortex cingulaire antérieur et les aires prémotrices. Telles que présentées précédemment, d'autres explorations ont, au contraire mis en évidence une connectivité intra- et inter-DMN plus

importante chez les patients atteints de schizophrénie, comparativement à des sujets témoins (Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

Selon cette revue, se basant sur les études les plus récentes, l'hyperconnectivité fonctionnelle au sein du DMN serait la conclusion la plus courante, largement observée à différents stades de la pathologie, chez les individus à haut risque de développer une psychose et chez les parents de premier degré des patients atteints de schizophrénie. Considérant que cette hyperconnectivité intra-réseau est rapportée au repos, pendant une tâche, en utilisant diverses méthodes d'analyses (Analyse en Composantes Indépendantes, analyse par régions d'intérêts), les auteurs suggèrent qu'une telle hyperconnectivité ne serait pas dû à un état cérébral ou une approche méthodologique spécifique.

Comme démontré précédemment, les altérations de la connectivité du DMN représenteraient un mécanisme neurobiologique sous-tendant la manifestation des symptômes et les troubles cognitifs observés dans la schizophrénie. Chez les individus sains, le DMN a été associé à l'introspection, aux activités réflexives auto-référenciées, à la mémoire autobiographiques (Mak et al., 2017) , et au sens du « soi » (Qin & Northoff, 2011) . De façon très intéressante, et en lien avec la problématique du présent travail de thèse, Georg Northoff propose « une hypothèse neurophénoménale », selon laquelle les altérations spatio-temporelles de l'état de repos observées dans la schizophrénie, seraient liées aux diverses anomalies phénoménales relatives au soi, au corps, à l'autre, au temps et aux différents symptômes de la schizophrénie (G. Northoff, 2015; Georg Northoff & Duncan, 2016; Georg Northoff, Qin, & Feinberg, 2011; Georg Northoff & Stanghellini, 2016).

## 5. Apports de l'Évaluation Ecologique Momentanée

Les études longitudinales sur la schizophrénie révèlent une importante variabilité symptomatique et fonctionnelle au cours du temps (An der Heiden & Häfner, 2015). Cette considérable hétérogénéité phénotypique limite la généralisation des résultats de la recherche employant des tests « standardisés » appliqués à des groupes de sujets artificiellement « homogénéisés ». Elle restreint également le développement d'hypothèses physiopathologiques du trouble permettant de rendre compte de ces manifestations complexes. Enfin, cette importante variabilité rend difficile l'établissement de traitements et thérapies efficaces. Le manque de connaissances relatives aux facteurs biologiques et environnementaux de la maladie aboutit à des prises en charge ciblant essentiellement les symptômes, pourtant multiples et variables. Les études longitudinales fournissent des informations indispensables concernant les changements fonctionnels opérant sur des périodes de temps relativement longues (par exemple, d'année en année). Néanmoins, peu d'études explorent la variabilité à court-terme, c'est-à-dire, les fluctuations se produisant très rapidement sur des délais relativement courts (par exemple, toutes les heures), les changements transitoires et réversibles (par exemple, les fluctuations de la performance cognitive, les états émotionnels). Pourtant, ces variations à court terme pourraient être impliquées dans la survenue de changements à long terme et seraient une source d'informations considérable concernant l'hétérogénéité clinique du trouble. Les méthodes d'évaluation traditionnelles conduites en laboratoire ne permettent pas d'appréhender cette variabilité à court-terme. En effet, celles-ci reposent généralement sur des mesures ponctuelles des expériences et performances des individus, négligeant les fluctuations et les covariations des symptômes et phénomènes associés (cognitions, émotions, consommation de substances etc.). De plus, ces études sont en majorité constituées d'évaluations rétrospectives auto-rapportées par les patients, dépendant donc des capacités mnésiques des individus dont l'altération est amplement démontrée dans la schizophrénie. En outre, elles restent limitées au contexte particulier du laboratoire, ce qui soulève des questions quant leur validité écologique.

L'«Évaluation Ecologique Momentanée» (ou EMA, de l'anglais « *Ecological Momentary Assessment* » ou ESM, de l'anglais « *Experience Sampling Method* ») est une méthode de recueil d'informations, telles que les symptômes, émotions, pensées, interactions sociales, contexte environnemental, consommation de substances etc., en temps réel, de façon répétée et dans l'environnement naturel des sujets. Les informations sont, le plus souvent, recueillies au moyen de questions ouvertes, à choix multiples ou d'échelles de Likert, Cette technique diminue les biais relatifs à l'observateur, à la désirabilité sociale et aux capacités mnésiques.

Historiquement, la première génération d'EMA fut développée entre les années 1980 et 1990, il s'agissait alors de méthodes « papier-crayon ». Typiquement, une série de questionnaires à remplir chaque jour était fournie avec un dispositif (e.g., une montre-bracelet) indiquant au sujet à quel moment répondre. La principale limite de ces premières approches réside dans le fait qu'il n'est pas possible de vérifier que les évaluations ont été effectuées dans les délais spécifiquement prévus (Broderick, Schwartz, Shiffman, Hufford, & Stone, 2003; Stone, Shiffman, Schwartz, Broderick, & Hufford, 2003). L'émergence d'outils informatiques, tels que les Assistants Personnels Numériques dès les années 2000, et plus tardivement, les Smartphones, s'est révélée être un succès considérable concernant la compliance des participants, la validité et la faisabilité de l'EMA. Le type et la fréquence d'échantillonnage varie selon les protocoles. Globalement, les évaluations surviennent plusieurs fois par jour, pendant plusieurs jours consécutifs, à intervalles réguliers, ou à des moments aléatoires signalés par un signal sonore et/ou visuel, ou sont déclenchées simultanément à un événement d'intérêt (e.g, une interaction sociale, un événement stressant). Ces nouvelles méthodes rendent possibles des évaluations très précises des aspects temporels des phénomènes étudiés et permettent donc d'identifier des modèles causaux sur la base de variables de la vie quotidienne.

La principale limite de l'EMA réside dans le fait de ne pouvoir contrôler la véracité des données, celles-ci étant acquises en l'absence d'expérimentateur. De fait, il n'est généralement pas possible de déterminer si le sujet ayant répondu aux évaluations est bel et bien le participant de l'étude. Bien que de nombreuses études démontrent la validité des évaluations employées, peu d'entre elles constituent des évaluations standardisées. Certaines évaluations concernant le dernier événement survenu dans la vie des sujets, leur comportement ou état émotionnel depuis le dernier signal, sont présentées à distance de cet événement, et peuvent alors être concernées par les difficultés mnésiques, ou temporelles, rencontrées par certaines personnes.

A ce jour, de nombreuses recherches confirment la faisabilité et l'acceptabilité de l'EMA via des dispositifs mobiles pour l'étude de la schizophrénie (Ben-Zeev, Ellington, Swendsen, & Granholm, 2011; Eric Granholm, Loh, & Swendsen, 2008; Johnson et al., 2009). L'EMA rend possible une exploration fine de la phénoménologie de la schizophrénie. Elle permet, entre autres, une description précise de l'expression des symptômes (leur quantité, leur intensité, leur fréquence), de leurs conditions d'apparition (déclencheurs/prédicteurs) et de leurs répercussions sur le fonctionnement quotidien. Ces informations, précieuses et inaccessibles aux méthodes d'évaluation classique, permettraient de mieux comprendre les expériences



individuelles, les mécanismes sous-jacents, et également les cibles sur lesquels intervenir dans un contexte de soins. et du QI.

### **5.1 A l'étude des symptômes positifs**

De nombreuses recherches EMA ont exploré la phénoménologie des symptômes positifs. Ces recherches ont permis de mettre en évidence que les hallucinations visuelles sont rapportées plus fréquemment que les hallucinations auditives, bien que ces dernières soient évaluées comme plus intenses (Delespaul, deVries, & van Os, 2002). En outre, les épisodes délirants sont rapportés comme présents moins d'un tiers du temps (Myin-Germeys, Nicolson, & Delespaul, 2001).

L'anxiété est le prédicteur principal de l'intensité des hallucinations. Le niveau d'anxiété prédit l'apparition des hallucinations auditives et co-varie avec les hallucinations auditives et visuelles (Delespaul et al., 2002). Un engagement maximal (activité professionnelle) et désengagement maximal (ne rien faire, repli social) diminuent l'intensité hallucinatoire, au contraire, regarder la télévision augmente l'intensité de l'hallucination (Delespaul et al., 2002). Au cours des épisodes délirants, les pensées concernent le bien-être psychologique et tendent à être introspectives. Ces épisodes s'accompagnent d'états émotionnels négatifs, incluant l'anxiété. Le fait d'être engagé dans une activité puis ne rien faire augmente le risque d'apparition d'un épisode délirant, alors que, au contraire, la présence de proches semble agir comme un facteur protecteur (Myin-Germeys et al., 2001). Une augmentation du niveau d'anxiété et une diminution de l'estime de soi prédisent l'apparition d'épisodes paranoïaques. Ces épisodes s'accompagnent d'émotions négatives (anxiété, humeur dépressive, colère/irritabilité) et d'un faible niveau d'estime de soi (Thewissen et al., 2011). En outre, des niveaux élevés d'anxiété et de tristesse prédisent l'apparition ultérieure d'idées délirantes de persécution (Ben-Zeev et al., 2011; Ben-Zeev, Morris, Swendsen, & Granholm, 2012). Cependant, ces états émotionnels n'interviendraient pas dans la survenue des idées délirantes de contrôle et de référence, majoritairement prédites par les hallucinations (Ben-Zeev et al., 2012).

### **5.2 A la compréhension des expériences émotionnelles**

Tel qu'énoncé précédemment, la littérature sur les expériences émotionnelles vécues par les personnes avec schizophrénie concentre majoritairement des études portant sur des états émotionnels « traits », considérés comme stables, et abordés selon une approche bimodale,

supportant des distinctions globales entre les états et négligeant ainsi les expériences émotionnelles discrètes, telles que la joie, la tristesse, la peur. L'EMA permet d'obtenir davantage de données empiriques concernant la gamme et le niveau des émotions vécus en vie quotidienne.

Une méta-analyse récente de 12 études d'EMA portant sur les expériences émotionnelles en vie quotidienne, rassemblant 619 personnes atteintes de schizophrénie et 730 témoins sains, révèle que les personnes atteintes de schizophrénie rapportent, de façon systématique, des niveaux plus élevés d'émotions négatives (e.g., anxiété, tristesse) et des niveaux plus faibles d'émotions positives (e.g. joie), comparativement aux personnes non atteintes (Cho et al., 2017). Fait intéressant, bien que les patients atteints de schizophrénie présentent des niveaux d'émotions ressenties différents, cette différence n'est pas retrouvée concernant la variabilité de ces états émotionnels entre les différents moments de mesure intra-jour (Oorschot et al., 2013).

Comme rapporté précédemment, l'EMA a permis de mettre en évidence que les états émotionnels, notamment l'anxiété, entretiennent une relation primordiale avec les symptômes positifs.

### **5.3 A la compréhension du fonctionnement cognitif**

Les études d'EMA sur la schizophrénie semblent s'être majoritairement concentrées sur l'évaluation des relations entre symptômes, contexte et états émotionnels.

Les tests cognitifs mobiles ont été employés chez des sujets sains, chez des personnes présentant des épilepsies (Frings et al., 2008), chez des patients préopératoires (Thomson, Nimmo, Tiplady, & Glen, 2009), chez des adultes qui consomment régulièrement de l'alcool (Tiplady, Oshinowo, Thomson, & Drummond, 2009), chez des adultes consommant régulièrement des cigarettes (Waters & Li, 2008; Waters et al., 2014) et chez des personnes âgées (Schweitzer et al., 2017). L'EMA présente plusieurs avantages pour l'évaluation de la cognition (pour une revue, voir Moore, Swendsen, & Depp, 2017). Premièrement, grâce aux évaluations répétées de la cognition, elle permettrait de clarifier les relations entre variabilité à court et long termes. En outre, l'administration de tests cognitifs en dehors des environnements contrôlés, artificiels voir « optimisés » du laboratoire, à différents moments de la journée, permettrait de mieux comprendre l'influence de facteurs temporels (e.g. l'effet des rythmes diurnes), sociaux, contextuels, sur le fonctionnement cognitif « représentatif » de l'individu, dans un contexte « réel » de distractions et de contraintes. Bien que contrôlé, le contexte particulier du laboratoire peut, d'une part, influencer les états et les réponses des individus et

d'autre part, être concerné par d'autres sources de variabilité, susceptibles d'influer sur la fiabilité test-retest, tels que l'humeur, le niveau de motivation, le niveau d'anxiété etc. Les mesures répétées et « agrégées » du fonctionnement cognitif individuel fourniraient des estimations plus stables de ce dernier, tout en considérant ces diverses sources de variabilité.

Malgré ces nombreux avantages, il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux publiés sur la faisabilité et la validité des tests cognitifs mobiles dans la schizophrénie. En réponse à ce besoin, l'article n°1 (Annexe 5) constitue la première étude de faisabilité et de validité des tests cognitifs mobiles chez les patients atteints de schizophrénie.

#### **5.4 A l'étude de la perception du temps**

Droit-Volet & Wearden (2015) ont, pour la première fois, étudié au moyen de l'EMA, l'expérience de l'écoulement temporel en vie quotidienne de sujets jeunes et âgés (Sylvie Droit-Volet & Wearden, 2015). Dans cette étude, les sujets avaient à disposition un smartphone qui, de manière imprévisible, administrait des questionnaires 8 fois par jour, durant 5 jours. Chaque questionnaire contenait des questions relatives à la vitesse ressentie de l'écoulement temporel, ainsi qu'à l'état affectif et au niveau d'éveil du sujet. Cette étude a permis de mettre en évidence que pour l'ensemble des sujets (jeunes et âgés), l'expérience de l'écoulement du temps dépendait de l'état émotionnel et du niveau d'éveil au moment de répondre. Plus précisément, l'ensemble des sujets rapportent un ralentissement du passage du temps lorsqu'ils éprouvent de la tristesse. Inversement, les participants perçoivent le temps comme s'écoulant plus rapidement lorsqu'ils se sentent heureux. Cette étude a également permis de démontrer que lorsque le niveau d'éveil augmente, la vitesse perçue de l'écoulement temporel augmente également. À l'inverse, lorsque le niveau d'excitation diminue, le temps paraît plus lent. Pour le groupe de sujets jeunes exclusivement, la difficulté de l'activité exercée au moment du signal et l'étendue de l'attention ont également un effet sur la perception de la vitesse du temps. La réalisation d'une tâche difficile est associée à une accélération du temps vécu. De la même façon, l'attention portée à l'activité en cours est négativement corrélée au passage du temps présent. Ainsi, le temps paraît s'écouler plus rapidement lorsque l'attention est détournée du traitement du temps. Cette étude démontre que l'EMA permet d'apprécier les variations du temps subjectif selon des phénomènes de la vie quotidienne.

Dans une seconde étude EMA, Droit-Volet & Wearden (2016) ont exploré les relations entre l'expérience du passage du temps et les capacités d'estimation temporelle chez le sujet jeune et âgé (Sylvie Droit-Volet & Wearden, 2016). Le ressenti quant à l'écoulement du temps

était mesuré par l'intermédiaire d'échelles de Likert, et les capacités d'estimation par des tâches d'estimation et de production de durées implémentées dans le dispositif mobile. Aucune relation significative ne fut observée entre le vécu de l'écoulement du temps et les capacités d'estimation de durées. En outre, alors que la vitesse perçue du temps varie selon l'état émotionnel et le niveau d'éveil momentané, les résultats révèlent que ces variables n'ont aucun effet sur les performances d'estimation d'intervalles. Ce dernier résultat permet de compléter les données obtenues en laboratoire, selon lesquelles un stimulus entraîne une surestimation des durées. Il semblerait donc que l'expérience d'une émotion négative en vie quotidienne, et l'expérience induite par une stimulation à valence négative en condition de laboratoire relèvent de mécanismes différents et impactent différemment l'estimation des durées. L'EMA permet donc d'appréhender des expériences et des effets inaccessibles aux évaluations traditionnelles conduites en laboratoire.

A ce jour, peu d'études ont exploré la perception du temps, en termes de vécu du passage du temps ou/et d'estimations d'intervalles, en vie quotidienne, au moyen de méthodes d'évaluation écologique momentanée, et aucune ne porte sur la schizophrénie. Tel que révélé par l'étude de Droit-Volet et Wearden (2016), l'EMA constitue une méthodologie efficace pour l'exploration de ces deux aspects de la perception du temps et de leur relation. L'étude conjointe de ces deux dimensions, connues pour être altérées chez les individus atteints de schizophrénie, en lien avec des variables cognitives, émotionnelles, symptomatologiques, contextuelles, permettrait une meilleure caractérisation des altérations temporelles et de leurs répercussions fonctionnelles dans le quotidien de ces personnes.

## **5.5 A l'Imagerie par Résonance Magnétique**

Tel qu'explicité précédemment, l'EMA est une technique de recherche précise permettant de mettre en évidence les fluctuations et les co-variations des symptômes et phénomènes associés ainsi que leurs relations prospectives en vie quotidienne. Les avantages de l'EMA, notamment pour l'exploration de la variabilité intra-individuelle à court-terme en milieu écologique, pourraient profiter d'autres méthodes de recherche, telles que l'IRMf. Considérant les atouts singuliers et complémentaires de ces deux techniques, cette combinaison méthodologique recèle un potentiel considérable, encore peu exploité, pour l'étude fine des relations cerveau-comportement.

La fusion de ces deux techniques a, récemment, été employée dans plusieurs domaines de recherche tels que la réponse émotionnelle (Heller et al., 2015), la dépendance au tabac

(Berkman & Lieberman, 2011; Wilson, Smyth, & MacLean, 2014), les comportements alimentaires (Lopez et al., 2017; Wonderlich et al., 2017), les comportements sociaux (Powers, Chavez, & Heatherton, 2016), les troubles anxieux (Price et al., 2016), les troubles dépressifs (Forbes et al., 2009; Olino et al., 2014) et les troubles de l'humeur post-AVC (Sibon, Lassalle-Lagadec, Renou, & Swendsen, 2012). Ces études préliminaires ont, notamment, permis de démontrer la valeur prédictive des données d'imagerie cérébrale par rapport aux comportements quotidiens. Un des avantages de l'intégration des méthodes d'EMA et d'IRMf est la possibilité d'établir un lien direct entre les données d'imagerie cérébrale et les comportements mesurés en contexte réel, au-delà des conditions contrôlées et spécifiques du laboratoire. Employées séparément, ces deux techniques ne peuvent conduire qu'à la supposition de l'existence d'un tel lien. Leur combinaison et leur potentiel, confirmé par ces récentes études, d'établir un lien entre comportement réels et processus cérébraux soutient la validité écologique et la pertinence clinique des résultats obtenus en IRMf.

Malgré les avantages de l'intégration de ces techniques pour une meilleure caractérisation et compréhension des phénomènes quotidiens « réels » et de leurs corrélats cérébraux, il n'existe pas, à notre connaissance, de travaux publiés appliquant ce couplage méthodologique à l'étude de la schizophrénie.

## **PARTIE 2 : PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

## 1. Problématique

La schizophrénie est une pathologie sévère et répandue, caractérisée par une importante hétérogénéité clinique et neurobiologique. Les facteurs étiologiques de cette pathologie semblent multiples et, contrairement aux conceptions dominantes des dernières décennies, son évolution n'est pas inévitablement chronique et invalidante mais variable, avec possibilité de rémission. En effet, les études longitudinales révèlent une importante variabilité symptomatique et fonctionnelle au cours du temps (an der Heiden & Häfner, 2015). Cette hétérogénéité rend difficile la généralisation des résultats de la recherche, le développement d'hypothèses physiopathologiques du trouble et l'établissement de traitements et thérapies efficaces. Il est donc nécessaire d'accroître notre compréhension de l'hétérogénéité de cette pathologie. Les études longitudinales fournissent des informations essentielles concernant les changements fonctionnels se produisant sur des périodes de temps relativement longues. Néanmoins, peu d'études explorent la variabilité à court-terme, c'est-à-dire les fluctuations opérant rapidement sur des intervalles de temps relativement courts. Telles qu'abordées au chapitre précédent, les méthodes d'évaluation traditionnelles conduites en laboratoire ne permettent pas d'apprécier cette variabilité à court-terme, dont la considération est pourtant fondamentale pour une description précise de cette pathologie complexe. En effet, celles-ci sont limitées à des mesures ponctuelles des performances et expériences des sujets, écartant la possibilité d'observer les fluctuations et les co-variations des symptômes et phénomènes associés (cognitions, émotions, perception du temps etc.). De plus, le recueil des expériences individuelles repose majoritairement sur des évaluations rétrospectives auto-rapportées par les patients, concernant parfois des périodes éloignées dans le temps, susceptibles d'être influencées par les capacités mnésiques des individus. En outre, ces méthodes d'évaluation traditionnelles restent limitées au contexte particulier du laboratoire, soulevant des questions quant leur validité écologique.

Ainsi, en vue de saisir avec précision cette pathologie, nous utilisons une méthode novatrice dite « Evaluation Ecologique Momentanée » (ou EMA) consistant en des applications pour smartphone permettant le recueil de nombreuses informations (symptômes, performances cognitives, émotions, perception du temps) en temps réel et dans l'environnement naturel des sujets présentant une schizophrénie. En outre, afin d'explorer les liens éventuels entre ces variables mesurées dans l'environnement quotidien des individus et les structures et fonctions cérébrales, nous utilisons une double approche méthodologique intégrant EMA et IRM anatomique et fonctionnelle.

La problématique de ce projet de recherche est donc d’apporter des informations manquantes concernant les liens à court terme entre fonctionnement cognitif, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes de la schizophrénie, tels qu’ils se manifestent en vie quotidienne, et leurs corrélats cérébraux.

Répondre à cette problématique permettrait d’améliorer notre compréhension des relations entre des processus majeurs du phénotype de la schizophrénie et de mieux comprendre les facteurs qui placent les patients à haut risque d’expérimenter des symptômes en vie quotidienne.

## 2. Objectifs de la recherche

Cette problématique peut être décomposée en deux objectifs, combinant chacun Evaluation Ecologique Momentanée et Imagerie cérébrale :

	Evaluation Ecologique Momentanée	Imagerie cérébrale
<b>Objectif 1</b>	Caractérisation relative aux sujets sains des performances cognitives, des états émotionnels et de la perception du temps (1a)	Corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels (1b)
<b>Objectif 2</b>	Implication des performances cognitives, des états émotionnels et de la perception du temps dans la survenue des symptômes (2a)	Corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels (2b)

L’exploration de ces variables dynamiques en contexte écologique au moyen de technologies mobiles en lien avec l’intégrité anatomo-fonctionnelle du cerveau constitue une avancée importante dans la compréhension intégrée de cette pathologie.





## **PARTIE 3 : MATERIEL ET METHODES**

Le présent travail de thèse s'inscrit dans le cadre de deux études connexes :

- Le projet de recherche « **MobiCog** » : « Déficiences cognitives dans la dépendance aux substances et troubles mentaux comorbides » porté par l'Université de Bordeaux (Investigateur principal : Pr. Joel Swendsen ; collaborateurs : Pr. Marc Auriacombe, Dr. Mélina Fatseas, Dr. David Misdrahi, Dr. Fuschia Serre) et intégralement financé par l'Agence Nationale de la Recherche ;
- Le projet de recherche biomédicale « **MobiCogIM** » : « Déficiences cognitives dans l'addiction : une étude en imagerie » porté par le Centre Hospitalier Universitaire de Bordeaux (Investigateur principal : Pr. Joel Swendsen ; collaborateurs : Pr. Marc Auriacombe, Dr. Sandra Chanraud, Dr. Mélina Fatseas, Dr. David Misdrahi, Dr. Fuschia Serre, Pr. Igor Sibon) et intégralement financé par la Fondation pour la Recherche Médicale.

Les protocoles détaillés de ces études sont présentés ci-après. Au sein de ces descriptions seront présentées les différentes mesures retenues dans le cadre de ce travail de thèse.

## **1. L'étude « MobiCog »**

### **1.1 Objectif de la recherche**

L'objectif principal de ce projet est d'explorer, par l'intermédiaire de l'EMA via technologies mobiles, dans quelle mesure les déficiences des fonctions exécutives et des processus associés (impulsivité, sensibilité aux événements stressants, variabilité émotionnelle) sont des facteurs communs de vulnérabilité à la dépendance à une substance et à d'autres troubles psychiatriques (dépression, schizophrénie).

### **1.2 Populations concernées et critères d'inclusions**

Les sujets concernés par cette étude débutent une prise en charge pour une dépendance à une substance (alcool, cannabis ou nicotine), présentent un épisode dépressif majeur ou une schizophrénie actuellement traité avec ou sans dépendance à une substance, ou ne présentent aucun de ces troubles (volontaires sains), selon les critères du DSM-IV. Les participants sont recrutés dans le cadre d'une collaboration multicentrique entre :

- le Centre Expert Schizophrénie/service de psychiatrie adulte de l'Hôpital Charles Perrens sous la responsabilité du Dr. David Misdrahi pour les patients présentant une schizophrénie ou un trouble de l'humeur unipolaire ;

- l'équipe « SANPSY- Université de Bordeaux - CNRS-USR 3413 - Phénoménologie et déterminants des comportements appétitifs, addictologie et psychiatrie - Laboratoire de psychiatrie» sous la direction du Pr. Marc Auriacombe pour les patients débutant une prise en charge pour dépendance à une substance,
- l'équipe « Université de Bordeaux -INCIA UMR-CNRS 5287 - Neuroimagerie et cognition humaine » codirigée par le Pr. Igor Sibon et le Pr. Joel Swendsen, pour les volontaires sains.

*Le présent travail de thèse se rapportant aux patients avec schizophrénie et volontaires sains, seuls les critères d'inclusions de ces populations seront présentés ci-après (Tableau 2).*

Tableau 2. Critères d'inclusion au protocole « MobiCog »

<b>Critères d'inclusion</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être âgé de plus de 18 ans</li> <li>▪ Bénéficier d'un régime de sécurité sociale</li> <li>▪ Ne présenter aucune pathologie, aucun handicap et aucune symptômes aigus incompatible avec la compréhension et l'utilisation du dispositif mobile</li> <li>▪ Fournir un consentement libre et éclairé</li> </ul>		
<b>Sujets contrôles</b>	<b>Sujets présentant une schizophrénie</b>	<b>Sujets présentant une schizophrénie avec dépendance</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucun trouble de l'humeur bipolaire, de schizophrénie ou de dépendance actuel ou passé</li> <li>▪ Aucun autre trouble clinique majeur actuellement traité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schizophrénie actuellement traitée</li> <li>▪ Aucun trouble de l'humeur bipolaire actuel ou passé</li> <li>▪ Aucun autre trouble clinique majeur actuellement traité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Schizophrénie actuellement traitée</li> <li>▪ Dépendance actuelle (alcool/cannabis/nicotine)</li> <li>▪ Aucun trouble de l'humeur bipolaire actuel ou passé</li> <li>▪ Aucun autre trouble clinique majeur actuellement traité</li> </ul>

Note. Les critères diagnostiques utilisés sont ceux établis par le DSM-IV.

Les patients sont recrutés à l'occasion de leur prise en charge au Centre Hospitalier Charles Perrens (Service d'Addictologie et Centre Expert Schizophrénie/service de psychiatrie adulte) et les sujets sains sont recrutés sur la base du volontariat suite à une présentation orale du projet de recherche, sans support de recrutement.

## 1.3 Matériel et méthodes

### 1.3.1 Procédure

*Entretien de pré-inclusion.* La participation au protocole de recherche est oralement proposée aux patients par les médecins et Attachés de Recherche Clinique (ARC) du service d'Addictologie et du Centre Expert Schizophrénie/service de psychiatrie adulte et aux potentiels sujets contrôles par Maud Dupuy en étroite collaboration avec Caroline Buisson, ARC au service de médecine nucléaire du CHU Pellegrin. Les sujets potentiellement éligibles et acceptant d'être recontactés seront reçus lors d'un entretien individuel par un attaché de recherche clinique ou par Maud Dupuy (pour les sujets contrôles). Lors de cet entretien, l'expérimentateur informe le participant concernant l'objectif, la procédure d'évaluation, l'indemnisation et les éventuelles contraintes de la recherche. Il énonce également les droits du participant dans le cadre d'une recherche non interventionnelle (confidentialité, arrêt de participation) et vérifie les critères d'inclusion. Pour tous les participants, les critères d'inclusion diagnostiques sont vérifiés par l'intermédiaire du « Mini International Neuropsychiatric Interview » (MINI), un entretien diagnostique structuré, d'une durée de passation brève (médiane : 15 minutes), explorant de façon standardisée les principaux troubles cliniques du DSM-IV. Consécutivement à cette séance d'information, le participant dispose d'un délai de réflexion avant le recueil du consentement.

*Inclusion/recueil du consentement.* Avant la réalisation de toute évaluation liée à la recherche, l'ARC ou Maud Dupuy délivre un exemplaire de la note d'information de l'étude et recueille le formulaire de consentement libre, éclairé et signé.

*Entretien d'entraînement à l'évaluation en vie quotidienne.* Le plus rapidement possible après la signature du consentement, un entretien est établi pour débiter l'évaluation en vie quotidienne. Lors de cet entretien, les participants sont soumis à une batterie de tests neuropsychologiques et à un ensemble d'échelles cliniques (présentées ci-après) ; ils reçoivent un entraînement au dispositif mobile et aux évaluations en vie quotidienne. Pendant cet entraînement, l'expérimentateur présente chaque question au participant et explique chaque réponse possible, en s'assurant de sa compréhension. Par la suite, le participant reçoit un smartphone de démonstration et répond à un entretien électronique complet, individuellement. L'expérimentateur répond à toutes éventuelles questions. Un appareil de type « smartphone » leur est ensuite remis.

L'expérimentateur informe le participant quant à l'entretien de ce matériel fragile et indique que la batterie nécessite d'être rechargée régulièrement (la charge dure environ 3 heures). Il est recommandé au participant de recharger le dispositif la nuit, afin de pouvoir se déplacer avec pendant la journée. Le participant reçoit pour consigne de prévenir immédiatement l'expérimentateur en cas de dégradation du matériel afin que celui-ci soit remplacé pour terminer l'étude. Le participant est informé que l'appareil est uniquement programmé pour administrer les entretiens électroniques, toutes les autres fonctionnalités du téléphone étant désactivées. De ce fait, il est porté à la connaissance du sujet que la valeur marchande du téléphone est inférieure à l'indemnisation proposée pour la participation à l'étude. Enfin, l'expérimentateur énonce au participant les conditions d'indemnisation. Les sujets participants sont indemnisés à hauteur de 30 euros sous forme de « Cartes Cadeaux Carrefour » (valables dans tous les Carrefour, Carrefour Market et quelques magasins de proximité, sur tous les rayons hors alcool et carburant), s'ils réalisent les 7 jours d'étude, c'est-à-dire s'ils remplissent au moins un entretien électronique par jour durant cette période. Ils reçoivent 20 euros de cartes cadeaux supplémentaires s'ils répondent à plus de 75 % des questionnaires. L'indemnisation maximale est donc de 50 euros de bons d'achats pour les 7 jours d'évaluation.

Pour les patients exclusivement, un prélèvement urinaire afin de mesurer la prise effective de substances ainsi qu'un dépistage du taux d'alcoolémie par éthylotest électronique sont également effectués.

*Evaluation en vie quotidienne.* Au cours des sept jours suivant l'entretien d'entraînement, les sujets sont évalués par l'intermédiaire de questionnaires et des tests implémentés dans le dispositif mobile. Chaque « smartphone » est programmé pour administrer 5 entretiens électroniques par jour d'une durée de 5 minutes environ. Ces entretiens électroniques permettent de recueillir de nombreuses informations relatives au quotidien du sujet (émotions, interactions sociales, contexte environnemental, symptômes, consommation de substances ; pour une présentation détaillée, voir la section suivante « 1.3.2 Matériel »), ainsi que ses performances spontanées à des tâches cognitives et temporelles. Tous les participants sont contactés par téléphone le troisième jour de l'évaluation afin d'anticiper toute question ou difficultés et de rappeler de recharger le dispositif.

*Entretien de clôture de l'étude.* A la suite de ces 7 jours d'évaluation en vie quotidienne, un entretien est effectué en vue de récupérer le dispositif mobile et de clôturer l'étude. Au cours de cet entretien, des tâches informatisées visant à évaluer les capacités de traitement de l'information temporelle sont proposées aux participants (pour une présentation détaillée, voir

la section suivante « 1.3.2 Matériel »). Pour les patients exclusivement, un prélèvement urinaire afin de mesurer la prise effective de substances ainsi qu'un dépistage du taux d'alcoolémie par éthylotest électronique sont également de nouveau effectués.

### 1.3.2 Matériel

#### 1.3.2.1 Batterie de tests neuropsychologiques

Considérant l'objectif principal du protocole « MobiCog », la batterie de tests neuropsychologiques employée est constituée d'évaluations connues pour mesurer, en particulier, les fonctions exécutives.

***Iowa Gambling Task (IGT, version informatisée).*** L'IGT (Bechara, Damasio, Damasio, & Anderson, 1994) est un test mesurant la prise de décision en situation d'incertitude. Le sujet est placé face à quatre tas de cartes qui diffèrent selon leur distribution des gains et des pertes de monnaie factice. Le sujet reçoit pour consigne de gagner le plus d'argent possible et d'en perdre le moins possible. Pour ce faire, le sujet doit retourner une à une les cartes des tas de son choix. Toute carte retournée entraîne le gain ou la perte (variable) d'une certaine somme d'argent de manière non prévisible. Plus précisément, les deux premiers tas (A et B) sont associés à des gains systématiquement élevés mais également à des pertes très importantes ; par opposition à ces tas « désavantageux », les deux autres tas, dit « avantageux (C et D), associent gains moins élevés mais pertes plus faibles. Le sujet ne dispose d'aucune information concernant les règles régissant les gains et pertes de chaque tas ainsi que sur les pertes et gains associés à chaque tas, ainsi, la personne est placée en situation d'incertitude. Le test est constitué de 100 essais répartis en 5 blocs.

*Dans le cadre de cette thèse, la prise de décision est mesurée par le score net total [(C+D) – (A+B)], calculé comme le nombre total de cartes sélectionnées parmi les tas avantageux (C+D) moins le nombre total de cartes sélectionnées parmi les tas désavantageux (A+B).*

***Trail Making Test (TMT).*** Le Trail Making Test (TMT) est un test neuropsychologique permettant d'évaluer les fonctions cognitives (majoritairement exécutives) et visuo-motrices du sujet (Reitan, 1958). Il mesure la vitesse de traitement, la flexibilité mentale et attentionnelle, la planification, l'inhibition ainsi que les capacités visuo-motrices du sujet (recherche visuelle). Ce test comprend deux parties chronométrées (A et B). La partie A consiste à relier au crayon par ordre croissant des nombres allant de 1 à 25 répartis pseudo-aléatoirement sur une feuille.

La partie B consiste à relier en alternance un nombre à une lettre puis une lettre à un nombre (1-A-2-B-3-C...13), par ordre croissant numérique et alphabétique (25 items, 13 nombres, 12 lettres). Il s'agit donc de traiter, en parallèle, deux séries automatisées en sélectionnant au sein de chacune d'elle, alternativement, l'élément pertinent tout en inhibant son successeur sériel. Il est demandé au sujet de répondre le plus rapidement possible sans lever le crayon, en faisant le moins d'erreurs possibles. L'expérimentateur indique au sujet lorsqu'il réalise une erreur, sans arrêter le chronomètre. Le sujet a alors pour consigne de se corriger et de reprendre l'exercice à l'endroit de l'erreur. Un essai sur une feuille comportant 6 items est réalisé avant chaque partie.

*Dans le cadre de ce travail de thèse*, la cotation inclut, pour chaque partie, le temps en secondes pour accomplir la tâche, le nombre d'erreurs autocorrigées, le nombre d'erreurs non corrigées, et en supplément pour la partie B exclusivement, le nombre d'erreurs de règles (erreurs de persévération).

**Tâche de Stroop.** Le paradigme de Stroop (Stroop, 1935) est une procédure classique de mesure des processus d'inhibition, de flexibilité et d'attention sélective. Cette tâche consiste à présenter successivement au sujet 3 planches de stimuli. Chaque planche contient 50 stimuli répartis en 5 colonnes (10 stimuli par colonnes). La première planche (A) contient une liste de mots exprimant des couleurs imprimés en noir. Le sujet reçoit alors pour consigne de lire un maximum de mots en 45 secondes, le plus rapidement possible. La deuxième planche (B) contient des rectangles colorés en bleu, jaune, rouge ou vert. Le sujet a pour consigne de nommer, le plus rapidement possible, la couleur de l'encre d'un maximum de rectangles, en 45 secondes. La dernière planche (C), est constituée d'une liste de mots dont la couleur de l'encre et la couleur exprimée par le mot diffèrent (non congruence). Le sujet reçoit pour consigne de nommer, le plus rapidement possible, en 45 secondes, la couleur de l'encre avec laquelle le mot est écrit. Généralement, les participants répondent plus lentement lorsqu'il s'agit de dénommer la couleur de l'encre en condition non congruente que lorsqu'il s'agit de lire le mot. Ce ralentissement observé est nommé « effet d'interférence », la lecture automatique des noms de couleur interférerait avec la dénomination de la couleur de l'encre.

*Dans le cadre de ce travail de thèse*, la cotation inclut le nombre de stimuli correctement lus (A) ou identifiés (B et C) en 45 secondes. A partir de ces indices, un score d'interférence est également calculé, reflétant l'habileté du sujet à supprimer la lecture automatique du mot en faveur de la dénomination de la couleur de l'encre, en utilisant la formule proposée par Chafetz & Matthew (2004). Les auteurs font remarquer que le score d'interférence traditionnellement



employé jusqu'alors était basé sur l'assomption selon laquelle le temps mis pour dénommer la couleur de l'encre d'un item « incongruent » (CM) était une fonction additive du temps nécessaire pour lire un mot (M) ajouté au temps mis pour désigner une couleur (C) (Chafetz & Matthews, 2004). Ainsi, l'addition du temps de lecture d'un mot (45 / M) au temps nécessaire pour désigner une couleur (45 / C) donnait la formule algébrique simplifiée suivante :  $(M \times C) / (M + C)$ , pour le nombre d'éléments CM rapportés en 45s (Golden, 1978). En employant cette formule, l'expérimentateur suppose donc que la dénomination des items « incongruents » repose sur la somme des processus de lecture de mots et des processus de dénomination des couleurs. Cependant, les discussions à propos de l'effet Stroop semblent converger vers un consensus autour de l'inhibition ou de la suppression de processus automatiques ou de distracteurs, et non pas de l'addition de processus (Bench et al., 1993; Perret, 1974; Vendrell et al., 1995). De fait, le temps nécessaire pour dénommer la couleur de l'encre d'un item incongruent dépendrait du temps mis pour supprimer la lecture d'un mot ajouté au temps nécessaire pour nommer une couleur. Ainsi, l'émergence du concept de suppression justifie un nouveau score d'interférence. Les auteurs proposent que les processus de lecture, seuls, sans tâche de dénomination de couleurs concurrente, implique eux-mêmes une certaine quantité de suppression de mots, sans quoi le nombre de mots lus serait infini. Cette quantité de suppression correspondrait au score maximal de lecture (avec inhibition nulle) moins le nombre de mots lus réel. Ce score maximal de lecture serait égal à 216, selon les auteurs (obtenu en additionnant les scores maximum (168 mots, soit 3 écarts-types au-dessus de la moyenne 108) et minimum (48, soit 2 écarts-types en-dessous de la moyenne) de lecture proposés dans la table de Golden, 1978). Ainsi la quantité de suppression pourrait être obtenue grâce à la formule :  $(216 - M)$ . Désormais, ajouter le temps nécessaire pour supprimer la lecture d'un mot ( $45 / (216 - M)$ ) au temps mis temps pour nommer une couleur ( $45 / C$ ) donne la nouvelle formule :  $((216 - M) \times C) / ((216 - M) + C)$  permettant de prédire le nombre d'éléments CM rapportés en 45 s. Le score d'interférence est obtenu en soustrayant le score CM prédit (formule citée précédemment) au score CM obtenu (planche C), résultant en un score de différence. Le score d'interférence reflèterait la capacité relative de la personne à supprimer la lecture des mots en faveur de la dénomination de la couleur. Un score positif indiquerait une résistance à l'interférence, alors qu'un score négatif indiquerait le contraire.

**Fluence verbale.** Le test de fluence verbale alphabétique (ou phonémique) consiste à demander au participant d'énoncer en une minute le maximum de noms communs de langue française débutant par une lettre donnée (Cardebat, Doyon, Puel, Goulet, & Joannette, 1990). Le sujet a

pour consigne de ne pas donner de noms propres, ni de mots dérivés (par exemple : maçon / maçonnerie), et d'éviter les répétitions.

*Dans le cadre de ce travail de thèse*, le nombre total de mots corrects, le nombre total d'erreurs de répétition ainsi que le nombre total d'erreurs (hors répétitions) étaient relevés pour chaque lettre proposée (« T » et « V »). A titre expérimental, afin d'affiner les analyses des erreurs, ces dernières ont également été distinguées en erreurs de types dérivés, homonymes, pseudo-mots, noms propres, linguistiques ou erreurs de consignes.

### 1.3.2.2 Echelles cliniques

***Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)***. L'échelle Positive and Negative Syndrome Scale (Kay, Fiszbein, & Opler, 1987), version française (Lépine et al., 1989), est une échelle d'hétéro-évaluation des symptômes psychopathologiques observés chez les patients présentant des syndromes psychotiques, notamment les individus présentant une schizophrénie, à partir de 30 items cotés de 1 (absent) à 7 (extrême). Elle permet de calculer les scores de trois dimensions : symptômes positifs (7 items), symptômes négatifs (7 items) et psychopathologie générale (16 items). Cette échelle est administrée aux patients uniquement. La PANSS permet également de déterminer des sous-types de la schizophrénie en distinguant les formes positives, négatives et mixtes. Le procédé le plus rigoureux consiste à dénombrer les cotations supérieures ou égales à 4 sur l'échelle positive et négative. Si ce niveau de cotation est obtenu au moins 3 fois sur l'échelle positive et moins de 3 fois sur l'échelle négative, le sujet est associé au « sous-type positif ». A l'inverse, si ce niveau de cotation est obtenu au moins 3 fois sur l'échelle négative et moins de 3 fois sur l'échelle positive, le sujet est associé au « sous-type négatif ». Lorsque ce même niveau de cotation est observé à 3 reprises minimum sur les deux échelles, le sujet est associé au "sous-type mixte" et, si ce critère n'est obtenu pour aucune des échelles, "aucun type" est alors spécifié.

*Dans le cadre de ce travail de thèse*, les scores aux trois dimensions de l'échelle et les sous-types de la schizophrénie ont été sélectionnés.

***Echelle d'Impulsivité de Barratt (BIS-11)***. La BIS-11 (version française, Baylé et al., 2000), est une échelle d'auto-évaluation composée de 30 items cotés par le sujet selon une échelle de type Likert en 4 points (Jamais/rarement - Occasionnellement - Souvent – Toujours/presque toujours). Cette échelle d'impulsivité mesure 3 dimensions : la dimension « Impulsivité cognitive » (prise de décision rapide, difficultés attentionnelles) : la dimension « Impulsivité

motrice » (attitudes de persévération), et la dimension « Difficulté de planification » (contrôle de soi, organisation et planification d'une action orientée vers le futur).

Les données récentes suggèrent qu'un score total de 72 ou plus est associé à une « haute impulsivité » (Stanford et al., 2009). Des scores totaux entre 52 et 71 se situent dans les limites normales pour l'impulsivité. Les scores inférieurs à 52 sont généralement représentatifs d'un contrôle extrême (Knyazev & Slobodskaya, 2006) ou de réponses malhonnêtes à l'échelle (Standord et al., 2009).

*Dans le cadre de ce travail de thèse, les scores aux trois dimensions de l'échelle ont été sélectionnés pour tous les participants.*

***Inventaire de Dépression de Beck (IDB-21).*** L'Inventaire de dépression de Beck (Beck, Steer, & Carbin, 1988) est un auto-questionnaire à choix multiples de 21 items visant à mesurer l'intensité de la symptomatologie subjective de la dépression, avec un score total cumulé compris entre 0 et 63. Les seuils conventionnels sont de 0 à 9 pour l'intervalle normal, de 10 à 18 pour une dépression légère à modérée, de 19 à 29 pour une dépression modérée à sévère et de 30 à 63 pour une dépression sévère (Beck et al., 1988).

*Dans le cadre de ce travail de thèse, le score à cette échelle a été sélectionné pour tous les participants.*

***Addiction Severity Index (ASI).*** Cet outil multidimensionnel (McLellan, Luborsky, Woody, & O'Brien, 1980) permet le recueil de nombreuses informations et la mesure de l'état du sujet dans sept domaines de vie (état médical, emploi/ressources financières, substances – y compris alcool, tabac, comportements comme le jeu ou troubles des conduites alimentaires, relations familiales et sociales, situation légale, état psychologique). Pour chacun de ces domaines fonctionnels, deux périodes sont explorées. Des informations sont recueillies, d'une part, sur la vie entière afin d'évaluer la durée et la sévérité de chaque problème éventuel et, d'autre part, sur les 30 derniers jours afin d'évaluer la fréquence et l'intensité des problèmes vécus récemment. À partir de ces informations, pour chacun de ces domaines, des scores de sévérité sont générés. L'administration de cet outil consiste en un entretien semi-structuré de 40 à 90 minutes par un évaluateur spécifiquement formé. La version de l'ASI utilisée a été adaptée pour inclure la consommation de tabac et les addictions comportementales comme le jeu et les troubles des conduites alimentaires (adaptation par Auriacombe et collaborateurs). Du fait des nombreuses informations que cet outil fournit concernant la situation d'un individu, il est également administré aux sujets contrôles par Maud Dupuy.

**Treatment Service Review (TSR-7 jours).** Le Treatment Service Review est un inventaire des contacts médicaux, psychosociaux et psycho-éducatifs du sujet (McLellan, Alterman, Cacciola, Metzger, & O'Brien, 1992). Cet instrument permet une évaluation quantitative de la prise en charge médico-psycho-sociale effective d'un sujet. Dans sa version 6, traduite en Français par l'équipe « SANPSY- Université de Bordeaux - CNRS-USR 3413 », il permet d'évaluer les 7 derniers jours. La durée de passation est d'environ 5 minutes.

*Dans le cadre de cette thèse*, l'outil TSR a permis d'identifier le type de traitement antipsychotique prescrit pour chaque patient ainsi que les médicaments consommés pendant la semaine d'évaluation.

#### 1.3.2.3 Mesures biomédicales

*Dosage urinaire.* Un échantillon urinaire est recueilli de façon contrôlée pour dosage d'opiacés, méthadone (EDDP), cocaïne, benzodiazépines, cannabis et buprénorphine. Ce recueil constitue une mesure ponctuelle de la prise effective de substances permettant également d'apprécier la cohérence des données rapportées par les sujets.

*Dosage d'alcoolémie.* La concentration d'alcool dans le sang en mg/l est mesurée de façon contrôlée par éthylomètre électronique.

Ces dosages étaient effectués auprès des patients exclusivement. *Dans le cadre de cette thèse*, ces mesures ont été retenues.

#### 1.3.2.4 Cahier d'évaluation et fiche contact

*Cahier d'évaluation.* Un cahier d'évaluation rassemblant des données sociodémographiques, l'ensemble des résultats aux questionnaires et tests papiers et aux tests informatisés est élaboré pour chaque participant.

*Fiche contact.* Cette fiche est renseignée à l'inclusion. Elle contient tous les moyens que le sujet autorise à utiliser pour le joindre en cas d'arrêt de l'étude avant la fin des évaluations.

#### 1.3.2.5 Traitement de l'information temporelle en laboratoire

Une série de huit tests informatisés permettant d'évaluer les performances de traitement de l'information temporelle pour différentes gammes de durées est administrée. Toutes les consignes sont affichées à l'écran de l'ordinateur portable et peuvent être relues et/ou explicitées par l'expérimentateur selon les besoins des participants. L'ordre de présentation des tâches est présenté Tableau 3.

Tableau 3. *Ordre de présentation des tâches temporelles en laboratoire*

Tâches temporelles	Durées
1. Tache de jugement temporel en condition rétrospective	40 secondes
2. Tâche d'estimation verbale	2 à 9 secondes
3. Tache de jugement temporel en condition prospective	40 secondes
4. Tache de production	2, 5 ou 9 secondes
5. Tache de discrimination	500 millisecondes
6. Tache de reproduction	600, 900 ou 1350 ms
7. Tache de discrimination	1500 millisecondes
8. Effet de la pression temporelle sur le jugement temporel prospectif	48 secondes

Une description détaillée de ces tâches regroupées par gamme de durées (courtes, intermédiaires, longues) est proposée ci-après.

#### *Durées courtes (~ 1 seconde)*

**Tâches de discrimination.** Deux stimuli visuels (carrés gris) sont présentés successivement à l'écran. L'un est présenté pour une durée standard et l'autre pour une durée plus longue. Le sujet doit déterminer quel stimulus dure le plus longtemps, sans compter. Si le sujet estime que le stimulus présenté en premier dure le plus longtemps, il a pour consigne d'appuyer sur la touche « J », s'il considère que le second stimulus dure le plus longtemps, il doit appuyer sur la touche « L » du clavier. Deux tâches de discrimination sont réalisées séparément, se distinguant par la durée standard (standard de 500 ou 1500 ms). Pour chacune de ces tâches, une procédure adaptative est utilisée (la différence entre le test et le standard augmente en cas de mauvaise réponse et diminue en cas de réponse correcte) permettant de calculer un seuil de discrimination par durée standard (Lapid, Ulrich, & Rammsayer, 2008). *Dans le cadre de cette thèse*, ce seuil de discrimination est retenu, pour chacune de ces tâches.

**Tache de reproduction.** Des stimuli auditifs (sons) et visuels (carrés gris) de durées variables (600, 900 ou 1350 ms) sont présentés au sujet. A l'extinction du carré ou du son, le sujet doit en reproduire la durée estimée en pressant continuellement la touche espace du clavier et en la relâchant lorsqu'il considère avoir reproduit la durée cible.

*Dans le cadre de cette thèse*, le DS/DO et le CV sont appréciés pour chaque modalité sensorielle. De plus, l'effet modalitaire (DS/DO auditif – DS/DO visuel) est également mesuré, relativement à certaines études suggérant une augmentation de l'effet modalitaire dans la schizophrénie (Carroll, Boggs, O'Donnell, Shekhar, & Hetrick, 2008).

### *Durées intermédiaires (2 à 9 secondes)*

**Tâche d'estimation verbale.** Des stimuli visuels, sous forme de carrés gris, sont présentés au sujet. Chaque carré gris est présenté pendant une durée de 2, 5 ou 9 secondes. Il est demandé au sujet d'estimer la durée de chacun des stimuli, en secondes, sans compter. Cette tâche ne fait pas intervenir de composante motrice, le sujet indique la durée perçue avec les touches chiffres du clavier de l'ordinateur.

*Dans le cadre de ce travail de thèse, la mesure de l'estimation est obtenue au moyen du rapport DS/DO. Un Coefficient de Variation (CV) est également calculé en effectuant le rapport de l'écart-type à la moyenne. Plus la valeur de ce coefficient est élevée, plus la dispersion autour de la moyenne est grande.*

**Tâche de production.** A chaque essai, il est indiqué au sujet de produire une durée donnée (2, 5 ou 9 secondes). Pour ce faire, un carré gris apparaît, le participant a alors pour consigne d'appuyer sur la barre espace du clavier lorsqu'il estime que la durée donnée est écoulée, sans compter. *Dans le cadre de cette thèse, le DS/DO et le CV sont analysés.*

### *Durées longues (~40 secondes)*

**Tâche de jugement temporel en conditions rétrospective et prospective.** Le sujet reçoit pour unique consigne de mémoriser une liste de mots, chacun présenté pendant une durée variable. Pendant 40 secondes au total, huit mots sont présentés à l'écran de façon consécutive. Suite à cette présentation, il est demandé au sujet d'estimer rétrospectivement la durée de présentation de la liste (ensemble des mots). Le sujet est ensuite soumis à un test de rappel libre pour lequel il lui est demandé de rappeler à voix haute l'ensemble des mots qui lui ont été présentés. Un test de reconnaissance des mots est ensuite réalisé sur l'ordinateur. Une liste de mots est présentée au sujet. Pour chacun de ces mots, il doit indiquer, en appuyant sur deux touches du clavier prévues à cet effet, s'il était, ou non, dans la liste à mémoriser. Suite à une tâche d'estimation verbale (présentée ci-après), une nouvelle tâche de jugement temporel est réalisée, en condition prospective. Celle-ci se distingue de la condition rétrospective du fait que le sujet reçoit pour consigne non seulement de mémoriser les mots de la liste mais également d'estimer la durée de présentation de cette liste, sans compter ni regarder de montre ou d'horloge.

*Dans le cadre de ce travail de thèse, la mesure de l'estimation est calculée en effectuant un rapport Durée Subjective (réponse du sujet) / Durée Objective (durée réelle de présentation*

du stimulus). Ce rapport est nommé « DS/DO » et indique dans quelle mesure le participant surestime ( $DS/DO > 1$ ) ou sous-estime ( $DS/DO < 1$ ) la durée réelle.

**Effet de la pression temporelle sur le jugement temporel prospectif.** Trois tâches de temps de réaction de 48 secondes chacune sont réalisées. Le sujet a pour consigne d'indiquer le plus rapidement possible, via des touches sur le clavier, en un temps limité, la couleur, rouge ou verte, des stimuli affichés à l'écran. Un signal avertit le participant si la réponse est incorrecte ou trop tardive. Après chaque session, le sujet doit en estimer la durée, sans compter, et préciser le niveau de stress vécu durant l'exercice (sur une échelle allant de « Pas du tout stressé(e) » à « Excessivement stressé(e) »). Dans la première session, les stimuli sont des séries de croix, « XXXX », rouges ou vertes. Dans la deuxième session, les stimuli sont des mots exprimant des couleurs dont la couleur et la couleur exprimée par le mot diffèrent (incongruence). Dans la troisième session, les stimuli sont similaires à ceux de la deuxième session (non congruents), mais le temps imparti pour répondre est limité au temps de réaction moyen mesuré durant la deuxième session et le délai entre deux essais est réduit de moitié. *Dans le cadre de ce travail de thèse*, un rapport DS/DO a été calculé pour chaque session.

#### 1.3.2.6 Evaluation en vie quotidienne

Au cours des 7 jours suivants l'entretien d'entraînement, les sujets sont évalués en temps réel et en contexte écologique par l'intermédiaire de questionnaires et de tests implémentés dans un dispositif mobile de type « smartphone » (Samsung Galaxy S Wifi 4.2, écran tactile 10,16 cm 4", taille de police par défaut définie à 12 points). Chaque « smartphone » est programmé pour administrer 5 entrevues électroniques par jour d'une durée de 5 minutes environ. Ces entretiens électroniques permettent de recueillir de nombreuses informations relatives au quotidien du sujet (contexte environnemental et social, symptômes positifs, expériences émotionnelles, consommation de substances, vitesse subjective de l'écoulement du temps), ainsi que ses performances spontanées à des tâches cognitives et temporelles. Les domaines évalués en vie quotidienne et les items associés explorés dans le cadre de ce travail de thèse sont présentés Tableau 4. L'intégralité du contenu de l'application est présentée en Annexe 1.

Tableau 4. *Domaines de vie quotidienne et items associés de l'EMA explorés*

<b>Evaluation Ecologique Momentanée</b>	
<b>Domaines</b>	<b>Items</b>
<b>Symptomatologie positive (patients avec schizophrénie seulement)</b>	Impression d'être espionné(e) ; impression de lire dans les pensées ; Sensation d'être possédé(e) ; Sensation de communiquer avec quelqu'un à travers les médias ; Sensation d'avoir des pouvoirs spéciaux ; Hallucinations visuelles et auditives
<b>Expériences émotionnelles</b>	Niveau de joie/tristesse perçue ; Niveau de détente/d'anxiété perçue
<b>Vitesse subjective de l'écoulement temporel</b>	Vécu de l'écoulement temporel actuel
<b>Performances cognitives</b>	Test d'interférence couleur-mot ; Test de génération lettres-mots
<b>Estimation de durées</b>	Estimation prospective de durées courtes ; Estimation rétrospective d'intervalles longs

Les domaines et items explorés dans le cadre du présent travail de thèse sont détaillés ci-après.

#### ***Evaluation des symptômes positifs en vie quotidienne***

Les symptômes positifs sont évalués par six questions concernant soit la présence ou l'absence d'idées délirantes, soit l'expérience, ou non, d'hallucination(s) spécifique(s) depuis la dernière évaluation électronique. Cinq de ces questions évaluent respectivement la croyance d'être espionné ou d'être victime de complot, la croyance de lire dans les pensées d'autrui ou de lecture par autrui de ses propres pensées, le sentiment d'être possédé ou d'intrusion dans les pensées, l'impression d'être sollicité directement à travers les médias et les sensations des pouvoirs spéciaux. Une question supplémentaire évalue l'expérience d'hallucinations visuelles ou auditives. Ces questions correspondent aux items d'un questionnaire électronique précédemment validé dans cette population (Eric Granholm et al., 2008). Ces questions telles qu'elles sont présentées par le dispositif mobile sont reportées ci-dessous (Tableau 5). Deux modalités de réponses (Oui ou Non) sont proposées pour chacune de ces questions.



Tableau 5. *Evaluation écologique momentanée de la symptomatologie positive*

<i>Symptômes positifs</i>	<i>Questions EMA associées</i> <i>Modalités de réponse : Oui = 1 ; Non=0</i>
<i>Idées délirantes</i>	1. Depuis le dernier questionnaire, avez-vous eu l'impression que quelqu'un vous espionnait, ou complotait contre vous ?
	2. Depuis le dernier questionnaire, avez-vous eu l'impression que des personnes pouvaient lire dans vos pensées, ou que vous pouviez lire les leurs ?
	3. Avez-vous eu la sensation d'être possédé, ou que quelqu'un ou quelque chose d'extérieur à vous introduisait dans votre tête des pensées étranges qui n'étaient pas les vôtres ?
	4. Avez-vous eu la sensation que quelqu'un s'adressait directement à vous à travers la télévision ou la radio ?
	5. Avez-vous eu la sensation d'avoir des pouvoirs spéciaux pour réaliser des choses, que personne d'autre ne peut réaliser ?
<i>Hallucinations</i>	6. Avez-vous entendu des choses (comme des voix), eu des visions, ou vu des choses que les autres ne pouvaient pas voir ou entendre?

A partir de ces 6 questions sont générées directement par l'application six variables dichotomiques « brutes ».

Dans le cadre de cette thèse, afin d'affiner les analyses statistiques, 4 variables supplémentaires ont été créées à posteriori à partir de ces variables brutes :

- Somme momentanée des symptômes : somme des réponses aux 6 items.
- Présence ou absence d'un épisode positif momentané : La présence d'un épisode positif momentané est définie par une réponse positive à au moins une des six questions.
- Somme momentanée des idées délirantes : somme des réponses aux 5 items ciblant les idées délirantes.
- Présence ou absence d'un épisode délirant momentané : la présence d'un épisode délirant momentané est définie par une réponse positive à au moins un des 5 items ciblant les idées délirantes.

### *Evaluation des performances cognitives en vie quotidienne*

Afin d'évaluer les fluctuations des performances cognitives en milieu écologique, des tâches cognitives d'« interférence couleur-mot » et de « génération lettre-mots » ont été implémentées dans le dispositif mobile. Ces tâches sont présentées alternativement à la fin de

quatre des cinq entretiens électroniques quotidiens. Afin d'éviter les biais liés au moment de la journée ou à la répétition des tests, chaque test a été administré 14 fois par semaine dans un ordre contrebalancé au sein des journées (voir Figure 4) et un contenu unique a été développé pour chacune des versions de chaque test. Le dispositif mobile enregistre les réponses verbales des participants qui sont ensuite saisies informatiquement dans des bases de données et codées par le personnel de l'équipe de recherche CNRS 5287 (cotation et encadrement de stagiaires formé(e)s à ces tâches par Maud Dupuy). La fiabilité inter-évaluateur pour cette procédure de codage variait de  $r = 0,90$  à  $r = 0,98$ .

*Test d'interférence couleur-mot.* Lors de la tâche d'« interférence couleur-mot », à l'instar de la dernière épreuve du test de Stroop, un paragraphe unique de 16 noms de couleurs est présenté au participant, avec les noms écrits dans une autre couleur que celle exprimée par le mot. La tâche du sujet consiste à énoncer à haute voix la couleur de l'encre des 16 mots, aussi rapidement que possible. Une fois cette dénomination terminée, le participant a pour consigne de mettre immédiatement fin au test en appuyant sur l'icône « terminé » affichée à l'écran.

*Dans le cadre de cette thèse,* chaque piste audio individuelle, correspondant à chaque test réalisé par le sujet, est importée dans le logiciel Audacity pour déterminer avec précision le temps mis pour compléter la tâche, en millisecondes. Cette durée correspond au moment où le sujet commence la tâche jusqu'à son dernier mot en rapport avec la tâche. Les erreurs non corrigées sont également relevées. Afin de disposer d'un indice comparable entre le test Stroop réalisé en laboratoire et le présent test mobile, une estimation du nombre d'items du test mobile identifiés par le participant en 45 s est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\frac{16 \times 45 \text{ s}}{\text{Temps mis pour compléter la tâche (s)}}$$

*Test de génération lettre-mots.* La tâche de « génération lettre-mots » consiste à donner une lettre au participant (à l'écran) qui reçoit pour consigne d'énoncer le maximum de mots de langue française (sauf noms propres et mots dérivés, en évitant les répétitions) commençant par cette lettre en un temps limité (1 minute). *Dans le cadre de cette thèse,* le nombre total de mots corrects, le nombre total d'erreurs de répétition ainsi que le nombre total d'erreurs (hors répétitions) étaient relevés pour chaque test complété. A titre expérimental, afin d'affiner les analyses des erreurs, ces dernières ont également été distinguées en erreurs de types dérivés, homonymes, pseudo-mots, noms propres, linguistiques ou erreurs de consignes (non présentées).

	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Jour 6	Jour 7
<b>Signal 1</b>	C-M	9	P	B	N	6	C-M
<b>Signal 2</b>	6   C	C-M	13	A	C-M	1   C-M	G
<b>Signal 3</b>	3	C-M	C-M	C-M	13   M	E	4
<b>Signal 4</b>	L	4   R	D	9   C-M	2	C-M	C-M
<b>Signal 5</b>	C-M	F	3   C-M	1	C-M	S	2   T

Figure 4. Ordre de présentation des évaluations cognitives et temporelles mobiles.  
Note. C-M : tâche d'interférence Couleur-mot.

### *Evaluation des expériences émotionnelles en vie quotidienne*

Les affects triste et anxieux sont évalués par l'intermédiaire d'une échelle de Likert structurée en 7 niveaux de réponse (1 à 7 ; 1 = Très triste et 7 = De très bonne humeur, joyeux, 1 = Très anxieux, nerveux, 7 = Très détendu, calme), les participants ayant pour consigne d'évaluer leur affect au moment présent.

Plus précisément, l'entretien électronique administrait les questions suivantes :

- Tristesse/Joie : Entre tristesse et joie, où vous situez-vous à cet instant ?
- Anxiété/Détente : Entre anxiété et détente, où vous situez-vous à cet instant ?

Ces vécus émotionnels correspondent aux états émotionnels du modèle bidimensionnel décrit par Larsen et Diener (Larsen & Diener, 1992). Selon ce modèle, une émotion ressentie est structurée selon deux dimensions : une dimension de valence (plaisant-déplaisant, positif-négatif) et une dimension d'activation (activation basse-activation élevée). Dans ce contexte, la joie, par exemple, est conceptualisée comme un état émotionnel résultant d'une forte activation associée à une valence positive. Au contraire, la tristesse est conceptualisée comme un état émotionnel résultant d'une faible activation associée à une valence négative.

*Dans le cadre de cette thèse*, avant d'effectuer les analyses statistiques, les données brutes ont été recodées afin d'inverser le sens de l'échelle. Ainsi, les scores les plus élevés, sur chaque échelle, indiquent une humeur plus triste ou plus anxieuse.

Ces échelles opposent la joie et la tristesse ou l'anxiété et la détente sur une même dimension bipolaire. Ainsi, ces expériences émotionnelles se distribueraient, selon différents

degrés, le long d'un axe continu comprenant à ses extrémités des états émotionnels de valences opposées. Afin d'explorer plus finement les effets relatifs aux différents degrés de joie ou de tristesse, de détente ou d'anxiété, nous avons choisi de convertir ces variables en facteurs unipolaires (Joie, Tristesse, Détente, Anxiété). L'expérience émotionnelle est alors définie sur une dimension allant de « non ressentie » (0) à « fortement ressentie » (3).

### ***Evaluation des capacités d'estimation de durées en vie quotidienne***

*Estimation prospective de durées courtes.* Le sujet doit estimer la durée de présentation d'un cercle à l'écran (1, 2, 3, 4, 6, 9 ou 13 secondes, estimation prospective de durées). Le participant a le choix entre plusieurs réponses allant de 1 à 30 secondes. Afin d'éviter les biais liés au moment de la journée ou à la répétition des tests, chaque test a été administré 14 fois par semaine dans un ordre contrebalancé au sein des journées (voir Figure 4)

*Dans le cadre de cette thèse,* trois indices d'estimation sont calculés :

- le DS/DO total (moyenne des DS/DO sur l'ensemble des durées) ;
- le DS/DO123 (gamme de durées courtes, moyennes des DS/DO pour les durées de 1 à 3 secondes) ;
- le DS/DO6913 (gammes de durées intermédiaires, moyennes des DS/DO pour les durées de 6 à 13 secondes).

*Estimation rétrospective d'intervalles longs.* A compter du deuxième entretien électronique de chaque journée, le sujet doit estimer (en heures) le temps écoulé depuis le dernier signal – ce délai varie aléatoirement entre une cinquantaine de minutes à cinq heures environ, et correspond à une moyenne de 2 heures 30. Le participant a le choix entre plusieurs réponses : « entre 0 et 1 heure », « entre 1 et 2 heures », « entre 2 et 3 heures » etc., (estimation rétrospective d'un intervalle temporel). Le participant a le choix entre les « intervalles réponses » suivant :

- Moins d'une heure
- Entre 1 et 2 heures
- Entre 2 et 3 heures
- Entre 3 et 4 heures
- Entre 4 et 5 heures
- Entre 5 et 6 heures
- Plus de 6 heures.

*Dans le cadre de ce travail de thèse,* une erreur d'estimation est calculée. Si l'intervalle réponse couvre l'intervalle réel, l'erreur est égale à 0. Sinon, l'erreur est calculée en soustrayant l'extrémité de l'intervalle réponse la plus proche de l'intervalle réel par la durée de l'intervalle

réel. A titre d'exemple, si l'intervalle réponse du sujet est « entre 3 et 4 heures » alors que l'intervalle réel est de 2h15, l'erreur est égale à  $3h-2h15=+0h45$ , soit une surestimation de 45 minutes. Au contraire, si l'intervalle réponse du sujet est « entre 1 et 2 heures », alors l'erreur est égale à  $2h-2h15=-0h15$ , soit une sous-estimation de 15 minutes. L'erreur d'estimation au signal  $n$  n'est calculée que si le sujet a répondu au signal  $n-1$ . Cette erreur est analysée sous formes relative et absolue.

### ***Evaluation de la vitesse subjective de l'écoulement temporel en vie quotidienne***

La vitesse subjective de l'écoulement du temps est évaluée par l'intermédiaire d'une échelle de Likert structurée en 7 points (1 à 7 ; 1 = Très lentement et 7 = Très rapidement), en réponse à la question : « A quelle vitesse ressentez-vous le temps s'écouler en ce moment ? ».

*Dans le cadre de cette thèse*, afin d'explorer plus finement les effets relatifs aux différents degrés de vitesse perçue, nous avons choisi de convertir cette variable en facteurs unipolaires (Rapide, Lente). Le ressenti de l'écoulement temporel est alors défini sur une dimension allant de « non ressenti » (0) à « fortement ressenti » (3).

## **1.4 Durée et modalités d'organisation de la recherche**

### **1.4.1 Période d'inclusion**

La période d'inclusion prévue de cette étude était de deux ans. Suite à des difficultés de recrutement, une demande de prolongation de la période d'inclusion à l'ANR fut acceptée et celle-ci fut finalement effective pendant 3 ans, 11 mois et 17 jours. La première inclusion date du 3 janvier 2014 et la dernière du 20 décembre 2017.

### **1.4.2 Conservation de l'anonymat**

Aucune donnée nominative identifiante ne fut informatisée. A chaque sujet inclus est attribué, chronologiquement, un numéro d'anonymat. Le numéro d'anonymat est apposé à la page de garde du cahier d'évaluation et figure sur toutes les pages de chacun des instruments d'évaluation. Ce même numéro est utilisé pour identifier les données informatiques et pour réaliser la saisie informatique des données. Les données papiers sont conservées sur le site de l'équipe « SANPSY- Université de Bordeaux - CNRS-USR 3413 » dans les armoires fermées à clé d'un local sous surveillance, garantissant la confidentialité des données.

### 1.4.3 Gestion des dysfonctionnements dans le recueil et la circulation des données

En cas de perte ou de vol du matériel, l'ARC ou Maud Dupuy en informe l'investigateur principal de l'étude et signale au sujet qu'il ne pourra recevoir aucune indemnisation. Le matériel n'est pas remplacé et l'étude prend fin pour ce sujet. Si le matériel est endommagé, le sujet a pour consigne de restituer au plus vite le smartphone à l'évaluateur pour que ce dernier tente de récupérer les données. Un nouveau dispositif mobile est remis au sujet pour poursuivre l'évaluation en vie quotidienne et à son terme, le sujet est indemnisé selon la procédure habituelle. Toutes les pannes rencontrées sont systématiquement recensées, permettant d'établir une liste des principales anomalies de fonctionnement et de leurs solutions. Si un patient est perdu de vue durant l'étude, l'ARC tente de le recontacter par l'intermédiaire de son médecin référent au centre d'inclusion, ainsi que par les personnes contact dont les coordonnées ont été recueillies. Les sujets sont libres de mettre fin à tout moment à leur participation à l'étude et cela sans conséquences pour leur prise en charge. Cependant, les raisons de cet arrêt anticipé seront discutées avec l'ARC ou Maud Dupuy, qui en informera le coordinateur de l'étude et le médecin référent du patient, le cas échéant.

## **2. L'étude « MobiCogIM »**

L'étude « MobiCogIM » est une Recherche Impliquant la Personne Humaine (RIPH), interventionnelle, de catégorie 2, cas-témoins, multicentrique nationale, ancillaire de l'étude ANR « MobiCog ». Le projet initial « MobiCog » utilise des technologies mobiles en conditions écologiques, permettant d'identifier les fluctuations rapides des fonctions exécutives fréquemment observées chez les sujets avec addictions. Le projet actuel « MobiCogIM » est conçu pour identifier les substrats anatomo-fonctionnels de ces fluctuations, grâce aux méthodes les plus récentes de neuroimagerie, l'IRM fonctionnelle dite de « l'état de repos » (rIRMf) et du tenseur de diffusion (DTI). Effectuée sur le même échantillon, la combinaison des données complémentaires issues de ces deux projets constitue une approche novatrice en addictologie.

### **2.1 Objectif de la recherche**

L'objectif principal de cette recherche est d'étudier l'intégrité anatomique et fonctionnelle des réseaux cérébraux de repos chez des sujets débutant une prise en charge pour dépendance à une substance en comparaison à des sujets témoins. L'objectif secondaire est de rechercher un lien entre fonctionnement cérébral au repos et fluctuations des fonctions

exécutives en vie quotidienne mesurées par EMA au moyen de technologies mobiles. Les auteurs de ce projet font l'hypothèse que ces fluctuations pourraient être impliquées dans les phénomènes d'envie irrésistible de consommer une substance (« *craving* ») et de rechute(s).

## 2.2 Populations concernées et critères d'inclusions

Le présent travail de thèse se rapportant aux patients avec schizophrénie et volontaires sains, seuls les critères d'inclusion et de non inclusion de ces populations seront présentés ci-après (Tableau 6 et Tableau 7). A la différence du protocole « MobiCog » qui inclut des patients avec schizophrénie présentant ou non une dépendance à une substance, seuls les patients présentant cette condition de comorbidité sont inclus dans « MobiCogIM ».

Tableau 6. *Critères d'inclusion au protocole « MobiCogIM »*

<b>Critères d'inclusion</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Etre âgé de plus de 18 ans et de moins de 64 ans</li> <li>▪ Etre affilié ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.</li> <li>▪ Avoir donné son consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur</li> </ul>	
<b>Sujets présentant une schizophrénie avec dépendance</b>	<b>Sujets contrôles</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Être inclus dans l'étude MOBICOG</li> <li>▪ Schizophrénie actuellement traitée</li> <li>▪ Dépendance actuelle (alcool/cannabis/nicotine)</li> <li>▪ Aucun trouble de l'humeur bipolaire actuel ou passé</li> <li>▪ Aucun autre trouble clinique majeur actuellement traité</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Aucun trouble de l'humeur bipolaire, de schizophrénie ou de dépendance actuel ou passé</li> <li>▪ Aucun autre trouble clinique majeur actuellement traité</li> </ul>

Tableau 7. *Critères de non inclusion au protocole « MobiCogIM »*

<b>Critères de non inclusion</b>
<p><b>Pour les patients et les volontaires sains :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Présenter une contre-indication à l'IRM : Pacemaker, neurostimulation implantable, défibrillateur implantable, implants cochléaires, corps étrangers ferromagnétiques oculaires ou cérébraux, claustrophobie.</li> <li>▪ Présenter tout état de santé ne permettant pas un déplacement dans le service d'imagerie du CHU : état grabataire, état de santé très détérioré</li> <li>▪ Femmes enceintes ou allaitantes</li> <li>▪ Patient sous tutelle</li> </ul>

## 2.3 Matériel et méthodes

### 2.3.1 Procédure

*Visite de pré-inclusion/information.* Pour les patients, l'information de l'étude est assurée par un médecin investigateur du service d'addictologie du Centre Hospitalier Charles Perrens. Pour les sujets contrôles, l'information est délivrée par Maud Dupuy ou Caroline Buisson. L'entretien de pré-inclusion peut se dérouler par contact téléphonique, par entrevue ou à l'occasion d'une consultation précédant la visite d'inclusion (patients). Le représentant de l'étude informe le participant et répond à toutes ses questions concernant l'objectif, le déroulement de l'examen, les éventuelles contraintes, l'indemnisation et les retombées scientifiques attendues de la recherche. Il précise également les droits du participant dans le cadre d'une recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales (Catégorie 2) et vérifie les critères d'éligibilité. Pour les patients présentant une schizophrénie avec dépendance, lorsque l'inclusion potentielle concerne un participant faisant l'objet d'une mesure de protection légale (curatelle), l'information est donnée au participant assisté de son curateur. Après cette séance d'information, le participant (et le cas échéant leur curateur) dispose d'un délai de réflexion avant la visite d'inclusion.

*Recueil du consentement/inclusion.* Aux sujets remplissant les critères d'éligibilité et souhaitant participer, un exemplaire de la note d'information et du formulaire de consentement est remis par le médecin investigateur. Celui-ci doit être signé avant la réalisation de toutes évaluations associées à la recherche. Pour les patients présentant une schizophrénie et disposant d'une mesure de curatelle, le consentement est signé en présence du curateur. Après la signature du consentement, un rendez-vous pour l'examen IRM est déterminé.

*Déroulement de l'examen IRM.* L'examen IRM est réalisé sur un système IRM 3T GE localisé au pôle d'imagerie médicale du CHU Pellegrin. Le jour de la visite avant tout examen, les contre-indications à l'IRM sont de nouveau vérifiées par l'équipe médicale et un questionnaire sur la consommation de substances, de café et de médicaments au cours des dernières 24 heures est administré. Le déroulement de l'examen est explicité : le participant est informé de la durée de l'examen, des différents bruits provoqués par les séquences, de la position de l'antenne autour de la tête, de la mise à disposition d'une sonnette à actionner en cas de problème, de la possibilité de communiquer avec le manipulateur radio via un micro. Le participant reçoit également pour consigne de bouger le moins possible pendant toute la durée de l'examen. Une exploration en IRM multimodale est réalisée, incluant une imagerie anatomique en séquence



pondérée T<sub>1</sub> (3DT<sub>1</sub>), une imagerie anatomique en séquence pondérée T<sub>2</sub> (FLAIR), une imagerie fonctionnelle de repos (IRMf) et une imagerie du tenseur de diffusion (DTI). Concernant la séquence en imagerie fonctionnelle de repos, les participants reçoivent pour consigne de fermer les yeux (les lumières sont éteintes), de ne pas s'endormir et de ne penser à rien en particulier. L'examen dure environ 50 minutes. Les paramètres utilisés pour les différentes séquences sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8). A l'issue de l'examen, les participants sont indemnisés à hauteur de 50 euros sous forme de « Cartes Cadeaux Carrefour » (valables dans tous les Carrefour, Carrefour Market et quelques magasins de proximité, sur tous les rayons hors alcool et carburant). Le plus rapidement possible après l'examen IRM, un entretien est établi pour débiter l'évaluation en vie quotidienne. La procédure subséquente est celle du protocole MobiCog (cf. partie 1.3.1 Matériel et méthodes). La chronologie de l'étude pour un sujet participant aux projets connexes MobiCogIM et MobiCog est présentée Figure 5.

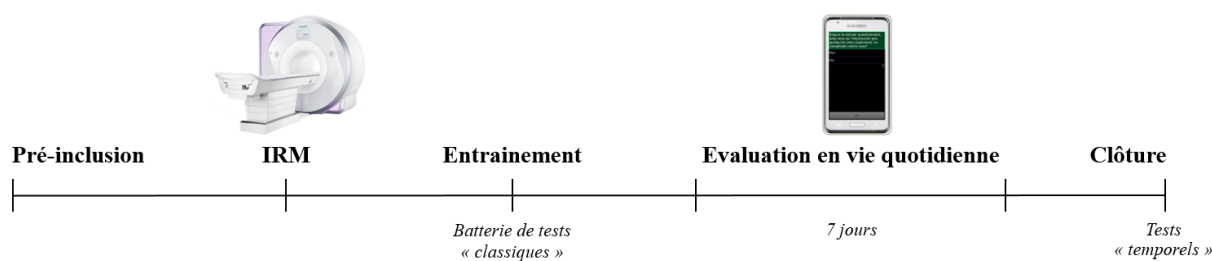


Figure 5. Chronologie des études MobiCogIM et MobiCog

### 2.3.2 Matériel

*Questionnaires de consommation de substances.* Un questionnaire sur la consommation de substances, de café et de médicaments au cours des dernières 24 heures est administré.

*Cahier d'observation.* Un cahier d'observation comportant le numéro d'anonymat pour chaque participant, regroupe le questionnaire de consommation de substances, les raisons et la date éventuelle d'abandon, les événements indésirables etc.

*IRM 3T GE.* L'examen IRM est réalisé sur un système IRM 3T GE localisé au pôle d'imagerie médicale du CHU Pellegrin de Bordeaux.

*Compte-rendu radiologique.* Un compte-rendu radiologique des images anatomiques est effectué à la suite de chaque examen par un médecin neuroradiologue.

*Séquences d'Imagerie par Résonance Magnétique.* Les paramètres utilisés pour les différentes séquences d'IRM sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau 8).

Tableau 8. Paramètres des séquences d'Imagerie par Résonance Magnétique multimodale

Type acquisition	Anatomique		Fonctionnelle	Diffusion
			au repos	
Type de séquence	3D T1	3D Cube FLAIR	EPI	-
Durée d'acquisition (min)	9,58	13,15	11,07	17,54
Temps de répétition (ms)	8	8000	2000	16 000
Temps d'écho (ms)	3	92	27	83
Angle de bascule	11	90	80	90
Champ de vue	25,6	25,6	19,2	25,6
Matrice d'acquisition	256*256	256*256	64*64	256*256
Taille du pixel (mm)	1	1	3	1
Epaisseur de coupe (mm)	1	1	3,5	2

Dans le cadre de cette thèse, les images anatomiques et fonctionnelles ont été analysées.

## 2.4 Durée et modalités d'organisation de la recherche

La durée prévue des inclusions était de 24 mois. La date du début de l'étude (1<sup>ère</sup> inclusion) était le 13 mars 2015 et la dernière inclusion eu lieu le 06 décembre 2017, pour un examen IRM réalisé le 13 janvier 2018. La durée effective des inclusions fut donc de 2 ans, 8 mois et 24 jours.

Ce protocole, en tant que projet de recherche multicentrique inter-hospitalier, nécessitait l'établissement de conventions spécifiques avant toute inclusion. La finalisation de ces conventions a pris un an de retard par rapport au calendrier prévu et à l'obtention de la subvention FRM. Du fait des difficultés de recrutement rencontrées, deux amendements avec modifications substantielles de ce protocole de recherche ont été conduits, autorisant notamment une prolongation de la période d'inclusion (9 mois).

### 2.4.1 Confidentialité des données

Les données recueillies dans le cadre du protocole sur les personnes sont rendues anonymes. Un code confidentiel d'identification est attribué à chaque participant, composé du numéro d'inclusion (3 chiffres) et d'un code lettre (2 lettres) qui correspond aux initiales du participant.

## 2.4.2 Abandon et retrait de consentement

Un participant inclus est libre de faire valoir son droit d'interrompre sa participation à une recherche, à tout moment au cours de l'étude. Les abandons de recherche doivent être notifiés rapidement au centre investigateur coordonnateur et au promoteur. Les raisons et la date d'abandon doivent être indiquées dans le cahier d'observation et dans le dossier médical du participant. Un participant peut également révoquer sa décision de participer à une recherche et faire valoir son droit d'annuler son consentement éclairé, à tout moment au cours de l'étude. Lorsqu'un participant retire son consentement de participation à la recherche, à l'instar d'un abandon, l'investigateur transmet l'information au centre investigateur coordonnateur, au promoteur et au centre de méthodologie et de gestion des données. Les données relatives à ce participant doivent être retirées de la base de données conformément à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés (Loi 78-17 du 6 janvier 1978).

Nous venons de présenter les protocoles « MobiCog » et « MobiCogIM » qui constituent le contexte de recherche dans lequel s'est inscrit le présent travail de thèse. Un certain nombre de mesures composant le matériel de ces protocoles ont été retenues pour ce travail. Dans la prochaine section, nous présenterons les analyses statistiques utilisées pour répondre aux objectifs de recherche du présent travail de thèse. La section sera organisée en fonction de ces différents objectifs.

## **3. Analyses statistiques**

### **3.1 Caractérisation des échantillons**

Les données sociodémographiques, cliniques, neuropsychologiques et les données relatives au traitement de l'information temporelle sont comparées entre les groupes. Un test de Kolmogorov-Smirnov à échantillon unique est appliqué pour chaque variable au sein de chaque groupe afin de mesurer la normalité des distributions. Un test de Chi-deux est employé pour comparer la répartition des hommes et des femmes entre les groupes. Le test de Kolmogorov-Smirnov à échantillon unique révèle que la distribution d'une majorité de variables étudiées ne suit pas une loi normale. Dès lors, le test statistique non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney (ou test U de Mann-Whitney) est employé pour comparer les distributions des deux échantillons.

### **3.2 Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne (Objectif 1a)**

#### 3.2.1 Comparaisons des performances cognitives et temporelles mesurées en laboratoire

Afin de fournir des informations complémentaires aux données recueillies en vie quotidienne, les données neuropsychologiques et les données relatives au traitement de l'information temporelle recueillies en laboratoire sont comparées entre les groupes. Un test de Kolmogorov-Smirnov à échantillon unique est appliqué pour chaque variable au sein de chaque groupe afin de mesurer la normalité des distributions. Ce test révèle que la distribution d'une majorité de variables étudiées ne suit pas une loi normale. Dès lors, le test statistique non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney (ou test U de Mann-Whitney) est employé pour comparer les distributions des deux échantillons.

#### 3.2.2 Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne

Pour l'ensemble des variables explorées en vie quotidienne, deux indices statistiques ont été calculés par sujet puis comparés entre les groupes :

- Un score global/moyen : l'ensemble des mesures répétées récoltées sur la période d'évaluation ont été moyennées afin d'obtenir un score quantitatif global par variable explorée.
- Un score d'amplitude de la variabilité : le calcul de l'écart-type pour chaque variable explorée a été effectué, afin de disposer d'un indice représentant la variabilité moyenne des réponses de l'individu sur la période d'évaluation.

Un test de Kolmogorov-Smirnov à échantillon unique est appliqué pour chaque variable au sein de chaque groupe afin de mesurer la normalité des distributions. Ce test révèle que la distribution d'une majorité de variables étudiées ne suit pas une loi normale. Dès lors, le test statistique non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney (ou test U de Mann-Whitney) est employé pour comparer les distributions des deux échantillons.

### **3.3 Corrélats cérébraux anatomiques des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps (Objectif 1b)**

#### 3.3.1 Corrélats anatomiques

Les images anatomiques en trois dimensions reproduisant, avec une résolution inférieure au millimètre, le cortex, les noyaux gris centraux, la substance blanche, et le liquide céphalo-rachidien sont obtenues au moyen d'une séquence pondérée  $T_1$  (3DT<sub>1</sub>). Cette séquence permet d'obtenir un contraste raisonnablement nommé « anatomique » étant donné que sur ces images :

- la substance blanche apparaît en blanc ;
- la substance grise apparaît en gris et ;
- le LCR apparaît en noir.

Sur ce contraste, les lésions se révèlent en hyposignaux (en noir).

La volumétrie cérébrale est étudiée par la technique de Voxel Based Morphometry (VBM). VBM est une méthode d'analyse statistique automatique permettant de détecter dans chaque voxel du cerveau le volume des différents tissus cérébraux (MB, MG, LCR), par comparaison des intensités du signal local des images anatomiques 3DT<sub>1</sub>. Elle permet de mettre en évidence des différences volumétriques de matière cérébrale entre échantillons de sujets, et ce, pour l'ensemble des régions du cerveau, sans sélection à priori. Elle permet également de dégager des corrélations entre volumes de matière cérébrale et variables démographiques, comportementales, cliniques etc.

Nous avons utilisé VBM pour examiner :

- des différences éventuelles de volumes régionaux de substance grise sur cerveau entier entre sujets présentant une schizophrénie et sujets contrôles ;
- des corrélations éventuelles entre volumes régionaux de substance grise sur cerveau entier et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie ;
- des corrélations éventuelles entre des régions cérébrales présentant une altération de la substance grise, comparativement aux sujets sains, et des variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie.

Ces analyses VBM ont été réalisées par l'intermédiaire du logiciel CAT 12 (Computational Anatomy Toolbox 12), une extension du logiciel SPM12 (Wellcome Department of Cognitive Neurology). Avant toutes analyses statistiques, les images anatomiques doivent subir un ensemble d'étapes de « prétraitement », présentées ci-après.

#### 3.3.1.1 Prétraitement des images anatomiques

*Corrections des biais du champ magnétique.* La première étape du prétraitement consiste en une correction des biais du champ magnétique, au moyen de l'outil *Advanced Normalization Tools* (ANTs). Cette correction permet d'améliorer la qualité des images anatomiques, dont l'intensité et le contraste peuvent être altérés sous l'effet des hétérogénéités locales du champ magnétique. Ces altérations prennent, par exemple, la forme de zones de luminosité plus intense au sein de l'image, biaisant le contraste entre les différents tissus.

*Segmentation.* Dans un second temps, les volumes anatomiques sont segmentés en types de tissus (MG, MB, LCR). Plus précisément, chaque voxel du cerveau est assigné à une classe de tissu cérébral, par l'intermédiaire de cartes de probabilité d'appartenance à l'une de ces classes.

*Normalisation spatiale.* Afin de réaliser des analyses de comparaisons de groupes, il est nécessaire que les données anatomiques individuelles soient transformées conformément à un espace cérébral commun. Cependant, il existe d'importantes différences anatomiques entre individus (différences de position, de taille, de forme). Dès lors, les voxels des différents cerveaux ne sont pas conformes entre eux, excluant tous les assemblages ou toutes les comparaisons possibles. Afin de les rendre comparables entre eux, il est nécessaire de les modifier conformément à un espace cérébral commun, tout en préservant leurs volumes initiaux. Pour ce faire, les différences anatomiques entre le cerveau d'un sujet et un cerveau modèle (moyen) commun sont calculées. Les estimations des transformations spatiales nécessaires pour faire correspondre le cerveau du sujet au cerveau modèle sont contenues dans une matrice, raisonnablement nommée, « matrice de transformation ». Cette matrice de transformation estimée est alors appliquée aux images à corriger. Il s'agit de la normalisation spatiale. Ce cerveau modèle moyen constitue donc un espace de référence commun à partir duquel toutes les images cérébrales individuelles sont étirées, rapetissées, alignées, afin qu'elles correspondent entre elles. L'espace de référence employé ici est le référentiel MNI (Montreal Neurological Institute), à savoir, le plus communément utilisé, obtenu en moyennant les images anatomiques de 152 individus jeunes « sains ». La normalisation consiste donc en une série

d'opérations mathématiques déformant les données anatomiques individuelles selon un espace référentiel commun pour créer une correspondance spatiale voxel à voxel entre elles.

*Modulation.* La normalisation peut entraîner des variations locales de quantité de substance grise (augmentation ou diminution du volume de certaines régions). La modulation est une étape de correction de ces variations permettant de préserver la quantité de substance grise initiale de chaque voxel. Elle repose sur la multiplication de la valeur de chaque voxel par le volume relatif du voxel (déterminant jacobien dérivé de la transformation spatiale). Sans modulation, les analyses sont effectuées sur des concentrations relatives de matière grise. Lorsqu'elle est appliquée, comme dans le cas présent, elles se fondent sur les volumes absolus de matière grise dans chaque région. Cette option s'accompagne d'une correction pour les différences interindividuelles de taille du cerveau, en utilisant le Volume Intracrânien Total (VIT) en co-variable dans les analyses statistiques.

*Lissage spatial gaussien.* La dernière étape du prétraitement consiste à appliquer un lissage spatial gaussien afin d'atténuer le bruit présent dans les données et de normaliser le signal, permettant l'application de tests statistiques paramétriques. Ce lissage repose sur l'application d'un filtre gaussien de largeur complète à la moitié de la hauteur maximale (Full Width Half Maximum, FWHM), exprimée en millimètre. Les données ont été lissées avec un filtre gaussien de noyau 8mm de largeur à mi-hauteur afin de normaliser les distributions, d'harmoniser l'intensité du signal de chaque voxel avec ses voisins et de réduire le bruit et les différences interindividuelles résiduelles (normalisation). Les tailles de noyau gaussien comprises entre 8 et 14 mm sont généralement utilisées.

### 3.3.1.2 Analyses morphométriques

Consécutivement à ces étapes de prétraitement, les images (cartes) normalisées, modulées et lissées de volumes de matière grise sont soumises à des analyses statistiques. Une première série d'analyses exclusivement conduites au moyen des logiciels CAT 12 et SPM a été réalisée (Analyses 1 et 2). Sur la base d'une partie de ces résultats, une analyse supplémentaire a été conduite via le logiciel SPSS (Analyse 3).

*Construction des modèles statistiques et tests utilisés.* Tel que recommandé par la littérature et le manuel d'utilisation de CAT12, l'âge, le genre et le volume intracrânien total ont été entrés en co-variables (ou variables de « nuisance ») de tous les modèles. Afin d'augmenter la sensibilité des analyses, un masquage des voxels basé sur un seuil absolu recommandé de 0,2 a été appliqué. Les valeurs des données anatomiques sont des probabilités. Ce masquage permet

d'exclure les voxels présentant une faible probabilité d'être de la matière grise (ceux ayant moins de 20% de chance d'être de la matière grise, sont exclus).

Afin de mettre en évidence des différences éventuelles de volumes régionaux de substance grise sur cerveau entier entre sujets présentant une schizophrénie et sujets contrôles, un test t à deux échantillons a été appliqué (Analyse 1).

Afin de révéler des relations éventuelles entre volumes régionaux de substance grise sur cerveau entier et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie, des analyses de régression linéaire multiple ont été effectuées (Analyse 2). Pour chacune de ces analyses, la variable dépendante correspond au volume de matière grise et les variables indépendantes aux scores EMA moyens pour lesquels il existe une différence significative avec les sujets contrôles, permettant ainsi de mettre en évidence les corrélats cérébraux de ces altérations.

*Seuils statistiques.* Les analyses morphométriques voxel à voxel sur cerveau entier portent sur des centaines de milliers de voxels, et sont donc concernées par le problème des comparaisons multiples et de faux-positifs. En conséquence, le logiciel SPM propose la correction de type « *Family Wise Error rate* » (FWE), reposant sur une correction conservatrice de Bonferroni et la correction de type « *False Discovery Rate* » (FDR), plus libérale. Il est également possible de réaliser les analyses statistiques au niveau des clusters (regroupement de voxels) et non plus au niveau de chaque voxel, diminuant ainsi le risque d'erreur de type I. Pour cela, un nombre de voxels statistiquement significatifs minimum pour créer un cluster est déterminé. Dans ce travail de thèse, un seuil de 100 voxels comme taille minimum de cluster a été utilisé. Les statistiques présentées se situent au niveau du cluster. Un seuil statistique de  $p < 0,05$  corrigé pour les comparaisons multiples (FWE) est utilisé.

Sur la base des résultats obtenus dans la première analyse, afin de mettre en évidence des corrélations entre des régions cérébrales présentant une altération de la substance grise et des variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie, des tests non paramétriques de corrélation de Spearman ont été réalisés, entre clusters présentant une altération de matière grise et scores EMA moyens pour lesquels il existe une différence significative avec les sujets contrôles (Analyse 3).



### 3.3.2 Corrélats fonctionnels

Pour l'exploration de la connectivité fonctionnelle au repos, nous avons choisi d'appliquer la théorie des graphes à la matrice de connectivité. Nous employons donc une approche connectomique pour étudier la connectivité au sein de réseaux cérébraux au repos connus pour être altérés dans la schizophrénie.

#### 3.3.2.1 Prétraitement des images fonctionnelles

Avant toutes analyses statistiques, les images fonctionnelles doivent subir un ensemble d'étapes de « prétraitement », présentées ci-après. Le prétraitement de ces images a été réalisé en utilisant FMRIprep (Esteban et al., 2018), un outil du logiciel de neuroimagerie Nipype (Gorgolewski et al., 2011).

*Prétraitement des images anatomiques.* Pour chaque volume anatomique 3D individuel, la non uniformité de l'intensité du signal fut corrigée, le crâne et les tissus non cérébraux furent retirés, et une normalisation spatiale selon le référentiel MNI fut effectuée, au moyen de l'outil *Advanced Normalization Tools* (ANTs N4BiasFieldCorrection v2.1.0, ANTs antsBrainExtraction v2.1.0, ANTs antsRegistration v2.1.0). Les volumes anatomiques furent segmentés en types de tissus cérébraux (MG, MB, LCR) via l'outil FAST, du logiciel de neuroimagerie FSL v5.0.

*Correction du décalage temporel d'acquisition inter-coupes.* Le type d'acquisition séquentielle des données fonctionnelles implique que les différentes coupes du cerveau sont acquises à différents moments, dépendant du TR. De fait, la réponse hémodynamique, ou signal BOLD, est échantillonnée à différents moments pour les différentes tranches. Le décours temporel d'un même signal varie donc selon les coupes. De fait, une correction du décalage temporel d'acquisition inter-coupes (*slice timing*) est appliquée par l'intermédiaire du logiciel AFNI v16.2.07.

*Correction des mouvements du sujet.* Les mouvements du sujet, en particulier les mouvements de la tête, peuvent entraîner des variations de position des régions cérébrales d'un volume à l'autre, altérant la qualité du signal collecté et des images. Une correction des mouvements des sujets est appliquée via l'outil McFLIRT, de FSL v5.0.9, afin de préserver la position des régions entre les volumes.

*Correction des distorsions géométriques.* Des distorsions géométriques des images, se traduisant par des déformations ou des altérations de la position des régions, dues aux

hétérogénéités du champ magnétique, peuvent falsifier la valeur locale du signal BOLD. Ces distorsions ont été corrigées par l'intermédiaire de cartes (acquises durant l'examen) contenant les localisations des hétérogénéités du champ et des distorsions et de l'outil 3dQwarp, du logiciel AFNI v16.2.07.

*Co-registration.* La résolution spatiale des images fonctionnelles étant faible, ces images ne contiennent pas de contours anatomiques précis. Pour localiser le signal BOLD et mettre en évidence des activités régionales, il est donc nécessaire de mettre en correspondance les images fonctionnelles et anatomiques prétraitées du sujet. Cette étape est effectuée via l'outil FLIRT, de FSL.

Selon les recommandations de la littérature, le lissage spatial des données fonctionnelles a été évité (Alakörkkö, Saarimäki, Glerean, Saramäki, & Korhonen, 2017). Cependant, des filtrages temporels passe-bas et passe-haut (0.008 HZ – 0.1 Hz) ont été appliqués. De plus, l'outil AROMA (Automatic Removal Of Motion Artifacts) a été employé pour extraire d'éventuels bruits résiduels dans les données. Les paramètres de mouvements ainsi que les signaux moyens de la MB et du LCR sont utilisés en tant que « noise regressor » dans le Modèle Linéaire Généralisé.

### 3.3.2.2 Création des cartes de connectivité fonctionnelle au repos

L'application de la théorie des graphes à la matrice de connectivité fonctionnelle au repos permet de quantifier différents aspects de la connectivité et de la topologie d'un réseau. La matrice de connectivité peut être représentée par un graphe, c'est-à-dire, un ensemble de nœuds (i.e., les régions d'intérêt) interconnectés par des arêtes (i.e., liens fonctionnels).

#### ***Définitions des nœuds***

Les nœuds, c'est-à-dire les éléments du graphe ou de la matrice (les régions cérébrales), sont définis selon la méthode la plus communément utilisée, à savoir, la parcellisation cérébrale à priori à partir de l'atlas AAL2 (Rolls, Joliot, & Tzourio-Mazoyer, 2015; Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Les régions AAL2 relevant des masques du réseau de contrôle exécutif (ECN) et du réseau par défaut (DMN) dérivés de l'atlas de réseaux fonctionnels de Yeo et al., sont sélectionnées (Yeo et al., 2011).

Les régions composant le réseau de contrôle exécutif sont présentées Tableau 9. Une illustration de ce réseau fournie par PyNets (pour un sujet) est présentée Figure 6. Les régions

composant le réseau par défaut sont présentées Tableau 10. Une illustration de ce réseau fournie par PyNets (pour un sujet) est présentée Figure 7.

Tableau 9. Régions cérébrales composant le réseau de contrôle exécutif

Régions cérébrales du réseau de contrôle exécutif	
<b>Gauche</b>	<b>Droite</b>
Gyrus frontal supérieur	Gyrus frontal supérieur
Gyrus frontal moyen	Gyrus frontal moyen
Gyrus frontal inférieur (operculaire)	Gyrus frontal inférieur (operculaire)
Gyrus frontal inférieur (partie triangulaire)	Gyrus frontal inférieur (partie triangulaire)
-	Gyrus cingulaire moyen
Gyrus pariétal inférieur	Gyrus pariétal inférieur
-	Gyrus supramarginal
-	Gyrus angulaire

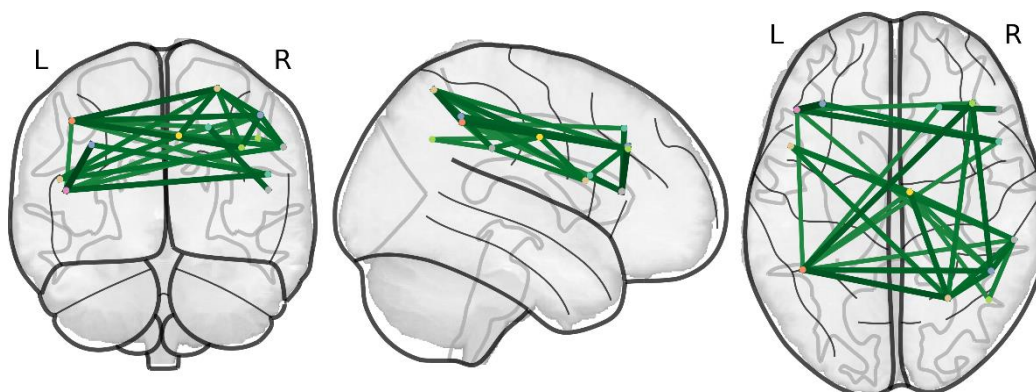


Figure 6. Illustration du réseau de contrôle exécutif reconstitué par PyNets pour un patient présentant une schizophrénie

Tableau 10. Régions cérébrales composant le réseau par défaut

Régions cérébrales du réseau par défaut	
Gauche	Droite
Gyrus frontal supérieur	Gyrus frontal supérieur
Gyrus frontal moyen	-
Gyrus frontal inférieur (partie triangulaire)	-
Gyrus frontal inférieur (orbital)	Gyrus frontal inférieur (orbital)
Gyrus frontal supérieur (médial)	Gyrus frontal supérieur (médial)
Cortex orbitofrontal (médial)	Cortex orbitofrontal (médial)
Cortex orbitofrontal postérieur	Cortex orbitofrontal postérieur
Cortex orbitofrontal latéral	Cortex orbitofrontal latéral
Gyrus cingulaire antérieur	Gyrus cingulaire antérieur
Gyrus cingulaire postérieur	Gyrus cingulaire postérieur
Gyrus parahippocampique	-
Lobe pariétal inférieur	-
Gyrus angulaire	Gyrus angulaire
Gyrus temporal supérieur	Gyrus temporal supérieur
Gyrus temporal moyen	Gyrus temporal moyen
Gyrus temporal inférieur	-

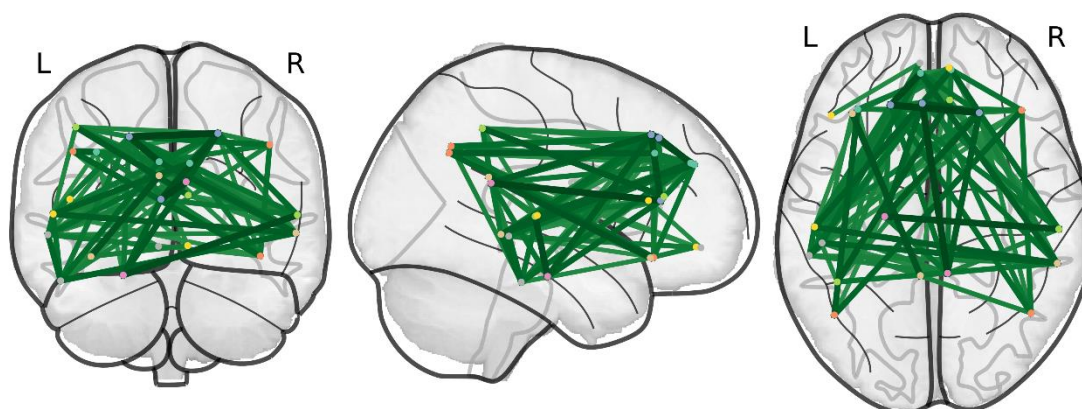


Figure 7. Illustration du réseau par défaut reconstitué par PyNets pour un patient présentant une schizophrénie

Ainsi, les signaux BOLD des régions composant ces réseaux ont été extraits. Des corrélations de Pearson entre décours temporels de ces paires de régions sont calculées pour créer une matrice d'adjacence pondérée et symétrique pour chaque sujet. Une stratégie de seuillage basée sur la densité a été utilisée afin d'élaguer les connexions négatives et faibles qui pourraient être fausses et préserver un pourcentage des connexions positives les plus fortes. Une gamme de seuils « proportionnels » a été utilisée sur la base de la littérature [0,35 - 0,5]. Ceci signifie que [35% - 50%] des liens les plus forts du graphe survivent au seuil. Les résultats obtenus avec un seuil de 35% seront présentés dans ce travail de thèse.

### *Définitions des liens*

Les mesures en théorie des graphes dépendent du nombre de nœuds et du nombre de liens (densité de connexion). La densité est définie en appliquant un seuil arbitraire. Ce seuillage peut être basé sur le poids (coefficient de corrélation) ou sur la densité de connexion. Un seuillage basé sur le poids ne conserve que les liens dont le coefficient de corrélation est égal ou supérieur à un coefficient donné. Le poids moyen de corrélation diffère selon les groupes, le groupe de patients présentant généralement des valeurs de corrélation plus faibles que le groupe de sujets contrôles. De fait, en employant cette stratégie de seuillage, de nombreux liens existants pour le groupe de patients ne sont pas considérés et la densité de connexion n'est plus égale (condition nécessaire pour comparer des graphes).

Une stratégie de seuillage basée sur la densité de connexion et non sur le poids permet d'outrepasser ces limites. Cette stratégie consiste à conserver un pourcentage donné de connexions. Ainsi, les densités de connexions sont équivalentes, le poids minimal de corrélation est conservé et diffère entre les groupes. Ainsi, une stratégie de seuillage basée sur la densité a été utilisée afin d'élaguer les connexions négatives et faibles qui pourraient être fausses et préserver un pourcentage des connexions positives les plus fortes. Une gamme de seuils « proportionnels » a été utilisée sur la base de la littérature [0,35 - 0,5]. Ceci signifie que [35% - 50%] des liens les plus forts du graphe survivent au seuil.

#### 3.3.2.3 Calcul des métriques

Les propriétés et l'organisation topologique d'un graphe peuvent être explicitées par le calcul d'indices mathématiques nommés « métriques ». En théorie des graphes, la topologie est appliquée pour quantifier les relations spatiales entre entités du réseau. La topologie d'un réseau permet d'en évaluer les capacités relationnelles et donc d'évaluer les capacités de transmission de l'information, en termes d'efficacité.

Les métriques globales des réseaux étudiés sont générées automatiquement par PyNets pour chaque sujet. Les différents indices métriques utilisés dans le cadre de ce travail de thèse ainsi que leur définition brève sont présentés Tableau 11. Des définitions plus élaborées peuvent être consultées aux pages 82-86 du document. Certaines de ces métriques se rapportent au concept de ségrégation fonctionnelle, c'est-à-dire à l'existence de régions et d'ensembles de régions fonctionnellement spécialisées, d'autres au concept d'intégration fonctionnelle, c'est-à-dire au fait que ces régions ou ensembles de régions spécialisées soient organisés en réseaux fonctionnels en interaction.

Tableau 11. Métriques globales appliquées à l'étude des réseaux ECN et DMN

<b>Mesures de ségrégation</b>	
Coefficient de regroupement	Mesure la densité de connexions au sein du voisinage proche d'un nœud
Transitivité	La transitivité d'un graphe renvoie au rapport entre le nombre relatif de triangles dans le graphe et le nombre total de triplets. Cet indicateur varie entre 0 et 1, 0 dans le cas où le graphe ne contient aucun chemin fermé (graphe en arbre), 1 si chaque nœud appartient à une clique (sous-ensemble de nœuds où les nœuds sous tous reliés deux à deux).
Assortativité	L'assortativité est une mesure reflétant la tendance des nœuds à être connectés préférentiellement à des nœuds de degré similaire. Elle correspond au coefficient de corrélation de Pearson entre les degrés des nœuds connectés. Assortativité positive : les nœuds à degré élevé sont connectés entre eux. Assortativité négative : « dis-assortativité », les nœuds tendent à être connectés avec des nœuds de degré différent.
Modularité	La modularité correspond au degré avec lequel un réseau est organisé en modules fonctionnels distincts, relativement isolés.
Nombre de cliques	Une clique désigne un sous-ensemble de nœuds d'un graphe où les nœuds sont tous reliés deux à deux par des arêtes.
Efficacité locale	Elle est positivement corrélée au coefficient de regroupement. Plus ce dernier est élevé, plus la ségrégation fonctionnelle locale est importante, et plus efficace est la transmission locale.
<b>Mesures d'intégration</b>	
Longueur du chemin caractéristique	La longueur du chemin caractéristique représente le nombre minimal de connexions nécessaires pour relier chaque paire de nœuds. Plus sa valeur est faible, plus l'information est acheminée en un minimum d'étapes.
Coreness	Le coreness est une statistique qui quantifie la qualité de la répartition optimale entre nœuds centraux du graphe et périphérie.
Efficacité globale	Elle est inversement reliée à la longueur du chemin caractéristique. Plus la longueur du chemin caractéristique est faible, plus l'efficacité globale est élevée.
Petit-monde	Un graphe est généralement considéré comme un graphe « petit-monde » si le coefficient de petit monde est supérieur à 1.

### 3.3.2.4 Analyses statistiques de la connectivité fonctionnelle au repos

#### *Comparaisons de groupes*

Un test de Kolmogorov-Smirnov à échantillon unique est appliqué pour chaque variable (métrique) au sein de chaque groupe afin de mesurer la normalité des distributions. Ce test révèle que la distribution d'une majorité des métriques étudiées ne suit pas une loi normale. Dès lors, le test statistique non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney (ou test U de Mann-Whitney) est employé pour comparer les distributions des deux échantillons.

#### *Explorations des relations entre indices de théorie des graphes et scores moyens EMA*

Afin de mettre en évidence des corrélations entre métriques des réseaux de repos étudiés et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie, des tests non paramétriques de corrélation de Spearman ont été réalisés, entre métriques caractérisant les réseaux ECN et DMN et scores EMA moyens pour lesquels il existe une différence significative avec les sujets contrôles (ainsi que les symptômes positifs).

## **3.4 Implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps dans la survenue des symptômes (Objectif 2a)**

### 3.4.1 Les modèles linéaires hiérarchiques : généralités

Considérant le caractère répété et multi-niveaux des données EMA récoltées, leurs analyses sont conduites au moyen de modèles linéaires hiérarchiques (utilisation du logiciel HLM 7.03 Student edition). Ces modèles de régression permettent d'explorer les interactions entre variables de différents niveaux, telles que les relations entre variables de niveau intra-individuel (i.e., mesurées répétées en vie quotidienne) et variables de niveau inter-individuel (e.g., données sociodémographiques et cliniques récoltées en laboratoire, données de neuroimagerie etc.). En effet, les modèles linéaires hiérarchiques calculent séparément des équations de régression pour chaque sujet (niveau intra, niveau 1) puis modélisent les variations entre sujets selon leurs caractéristiques (niveau inter, niveau 2). Ces modèles, par suite de différentes étapes présentées ci-après, permettent donc d'expliquer la variance intra- et inter-individuelle des variables étudiées.

### **Étape 1 : explorations des relations entre variables de niveau 1 (mesures répétées en vie quotidienne)**

Plus précisément, au premier niveau, des équations de régression entre variables intra-individuelles  $Y$  (variable dépendante, à expliquer) et  $X$  (variable indépendante, explicative) sont calculées séparément pour chaque sujet. Cette équation de niveau 1 « résume » les données d'un individu mesurées à différents moments en deux coefficients : un coefficient de la pente de régression de  $Y$  sur  $X$  (par exemple, l'association entre une performance cognitive et le niveau d'émotion ressentie) et un coefficient d'intersection. HLM calcule ensuite un coefficient intra-sujet regroupé représentant l'association moyenne entre ces variables pour l'ensemble de l'échantillon. Au second niveau, ces coefficients intra-sujets constituent la variable dépendante et sont régressés sur des variables explicatives globales caractérisant les individus. Ainsi, sont modélisées, au niveau des individus, les relations entre les variables intra-individuelles  $X$  et  $Y$ , permettant de mesurer l'effet des caractéristiques individuelles sur ces relations.

Pour chaque modèle, les variables explicatives continues sont centrées sur la valeur moyenne de la variable dépendante, soit, au niveau de l'individu (pour les variables de niveau 1), soit au niveau de la moyenne générale de l'échantillon (pour les variables de niveau 2). Les variables explicatives dichotomiques ne sont pas centrées. Des modèles linéaires sont utilisés pour les variables continues (e.g., émotions, cognition etc.) et des modèles non-linéaires de Bernoulli sont utilisés pour les variables dichotomiques (e.g., présence de symptômes psychotiques).

### **Étape 2 : rôle modérateur d'une variable de niveau 2 sur le modèle de niveau 1**

Une fois les relations entre variables de niveau 1 mises en évidence, une seconde étape consiste à mesurer l'impact potentiel de variables de niveau 2 (e.g. données de neuroimagerie etc.) sur l'intensité de ces relations de niveau 1.

#### **3.4.2 Exploration des associations entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes (relations transversales)**

Une première étape d'analyse consiste donc à explorer les relations, ou covariations, entre variables de niveau 1. Nous avons ainsi testé les relations bidirectionnelles entre ces variables. Dès lors, chacune de ces variables de niveau 1 a été spécifiée, successivement, en tant que variable à expliquer et variable explicative dans les différents modèles de régression, pour un total de 570 tests environ. L'ensemble des variables de niveau 1 étudiées sont présentées Tableau 12.



Tableau 12. Variables de niveau 1 étudiées dans ce travail de thèse

Domaines	Variables	Modalités de réponse
<b>Symptômes positifs</b>	Impression d'être espionné	Oui (1) ; Non (0)
	Impression de lire dans les pensées	Oui (1) ; Non (0)
	Sensation d'être possédé	Oui (1) ; Non (0)
	Sensation de communiquer avec quelqu'un à travers les médias	Oui (1) ; Non (0)
	Sensation d'avoir des pouvoirs spéciaux	Oui (1) ; Non (0)
	Hallucinations visuelles et auditives	Oui (1) ; Non (0)
	Somme momentanée des symptômes	Somme des réponses aux 6 items précédents
	Présence ou absence d'un épisode positif momentané	Présence = réponse affirmative à au moins un des 6 items
	Somme momentanée des idées délirantes	Somme des réponses aux 5 items ciblant les idées délirantes
	Présence ou absence d'un épisode délirant momentané	La présence d'un épisode délirant = réponse affirmative à au moins un des 5 items ciblant les idées délirantes
<b>Performances cognitives</b>	Nombre total de mots corrects	
	Nombre total d'erreurs	
	Nombre total d'erreurs de répétition	
	Temps mis pour compléter la tâche d'interférence couleur-mot	
	Erreurs non corrigées	
<b>Expériences émotionnelles</b>	Joie	« non ressentie » (0) à « fortement ressentie » (3)
	Tristesse/Joie	1 à 7 ; 1 = De très bonne humeur, joyeux et 7 = Très triste
	Tristesse	« non ressentie » (0) à « fortement ressentie » (3)
	Détente	« non ressentie » (0) à « fortement ressentie » (3)
	Détente/Anxiété	1 = Très détendu, calme, 7 = Très anxieux, nerveux
	Anxiété	« non ressentie » (0) à « fortement ressentie » (3)
<b>Estimation de durées</b>	Erreur d'estimation	
	Moyenne des DS/DO sur l'ensemble des durées	
	Moyennes des DS/DO pour les durées de 1 à 3 secondes	
	Moyennes des DS/DO pour les durées de 6 à 13 secondes	
<b>Vitesse subjective de l'écoulement temporel</b>	Lente/Rapide	1 à 7 ; 1 = Très lentement et 7 = Très rapidement
	Lente	« non ressentie » (0) à « fortement ressentie » (3)
	Rapide	« non ressentie » (0) à « fortement ressentie » (3)

### 3.4.3 Implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps dans la survenue des symptômes (relations prospectives)

Afin de mettre en évidence les prédicteurs potentiels des symptômes positifs sur des périodes de temps brèves en vie quotidienne, les relations prospectives entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs sont explorées. Pour ces analyses, au niveau 1, les données répétées sont structurées de sorte qu'une mesure à une évaluation donnée (T0) puisse prédire l'intensité de la variable-réponse à la prochaine évaluation du même jour (T1). Toutes les analyses sont ajustées pour l'état de la variable-réponse lors de l'évaluation T0. Une schématisation de ces relations prospectives entre variables de niveau 1 est proposée Figure 8. Les prédicteurs et variables dépendantes analysées sont présentés Tableau 13.

Tableau 13. *Prédicteurs potentiels des symptômes positifs*

Prédicteurs (T0)	Variables Dépendantes (T1)
<p><b>Cognitifs</b></p> <p>Nombre total de mots corrects            Nombre total d'erreurs (hors répétitions)            Nombre total d'erreurs de répétition            Temps mis pour compléter la tâche d'interférence couleur-mot            Erreurs non corrigées            Temps mis pour compléter la tâche d'interférence couleur-mot            Erreurs non corrigées</p> <p><b>Emotionnels</b></p> <p>Joie            Tristesse/Joie            Tristesse            Détente            Détente/Anxiété            Anxiété</p> <p><b>Estimation de durées</b></p> <p>Indice de précision de l'estimation de durées longues            DS/DO moyen            DS/DO moyen (1 à 3 secondes)            DS/DO moyen (6 à 13 secondes)</p> <p><b>Vitesse subjective de l'écoulement temporel</b></p> <p>Lente/Rapide            Lente            Rapide</p>	<p><b>Symptômes positifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Impression d'être espionné (0/1)</li> <li>▪ Impression de lire dans les pensées (0/1)</li> <li>▪ Sensation d'être possédé (0/1)</li> <li>▪ Sensation de communiquer avec quelqu'un à travers les médias (0/1)</li> <li>▪ Sensation d'avoir des pouvoirs spéciaux (0/1)</li> <li>▪ Présence d'un épisode délirant (0/1)</li> <li>▪ Somme momentanée des idées délirantes</li> <li>▪ Hallucinations visuelles et auditives (0/1)</li> <li>▪ Présence d'un épisode positif momentané (0/1)</li> <li>▪ Somme momentanée des symptômes</li> </ul>

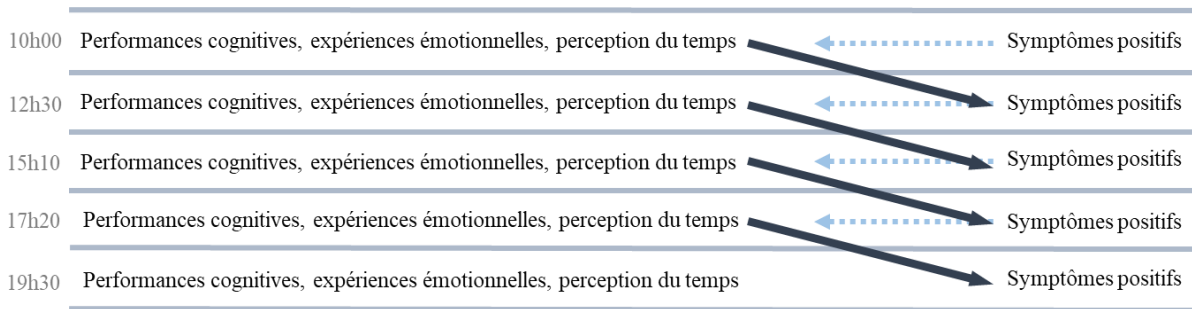


Figure 8. Schématisation des relations prospectives entre variables de niveau 1

### 3.5 Corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels des liens prospectifs entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes (Objectif 2b)

Afin d'identifier des corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels potentiels des liens causaux prospectifs existant entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs, des analyses multiniveaux sont appliquées, selon les modèles suivant :

- le niveau 1 comprend : les prédicteurs et variables-réponses pour lesquels il existe un lien prospectif significatif (un prédicteur et une variable-réponse par modèle) ;
- le niveau 2 comprend : les volumes des clusters de régions cérébrales présentant une altération de matière grise et les métriques issues de la théorie des graphes appliquées à la connectivité fonctionnelle au repos (un volume ou une métrique par modèle).

## **PARTIE 4 : RESULTATS**

## 1. Caractéristiques des échantillons

### 1.1 Caractéristiques sociodémographiques

Les caractéristiques sociodémographiques des deux échantillons étudiés et les résultats des analyses de comparaisons de groupes (U de Mann-Withney et  $\chi^2$ ) sont présentés Tableau 14. L'échantillon de patients présentant une schizophrénie est composé de 33 participants et l'échantillon de sujets sains de 42 participants. Aucune différence d'âge n'a été mise en évidence entre les groupes. Les patients ont un niveau d'éducation significativement plus faible que les sujets sains ( $U = 1030,5$ ,  $z = 3,647$ ,  $p = 0,000$ ) et, pour la majorité d'entre eux, ne dispose pas d'emploi.

Tableau 14. *Caractéristiques sociodémographiques des deux échantillons*

<b>Variables</b>	<b>Patients (N=33)</b>	<b>Contrôles (N=42)</b>	<b><i>p</i></b>
Hommes, <i>n</i> (%)	24 (73%)	21 (50%)	0,046
Age, M ± E-T	33,9 ± 10,0	33,1 ± 8,4	0,769
[min, max]	[19, 52]	[22, 52]	
Niveau d'éducation, M ± E-T	12,1 ± 2,1	14,5 ± 2,9	0,000
[min, max]	[9, 17]	[7, 23]	
Statut emploi, <i>n</i> (% employé)	4 (12,1%)	40 (95,2%)	0,000

### 1.2 Caractéristiques cliniques

Les caractéristiques cliniques des deux échantillons étudiés et les résultats des analyses de comparaisons de groupes (U de Mann-Withney) sont présentés Tableau 46, en Annexe 2. Notons que le groupe de patients avec schizophrénie présente un niveau moyen d'intensité de la symptomatologie subjective de la dépression ( $14,79 \pm 10,56$ ) significativement plus élevé que celui du groupe de sujets sains ( $1,62 \pm 2,15$ ,  $U = 53,500$ ,  $z = -6,889$ ,  $p = 0,000$ ). Ce score total moyen correspond, selon les seuils conventionnels, à une dépression légère à modérée (Beck, Steer et Garbin, 1988). En outre, les patients présentent des scores plus élevés que les sujets sains aux différentes dimensions de l'échelle d'Impulsivité de Barratt (BIS-11), à savoir, davantage de difficultés de planification (patients =  $26,91 \pm 4,65$ , contrôles =  $21,60 \pm 3,51$ ,  $U = 249,000$ ,  $z = -4,751$ ,  $p = 0,000$ ), un score plus élevé sur la dimension « Impulsivité motrice » (patients =  $22,55 \pm 4,16$ , contrôles =  $18,76 \pm 3,24$ ,  $U = 303,500$ ,  $z = -4,182$ ,  $p = 0,000$ ), et sur

la dimension « Impulsivité cognitive » (patients =  $16,52 \pm 3,92$ , contrôles =  $13,24 \pm 2,59$ ,  $U = 347,500$ ,  $z = -3,710$ ,  $p = 0,000$ ).

Les caractéristiques cliniques de la pathologie sont présentées Tableau 15. Au sein de cet échantillon de patients, l'âge moyen au premier épisode psychotique est de 23,61 ans (écart-type = 6,20) et la durée moyenne de la pathologie est de 9,54 années (écart-type = 8,19 ans). Le score moyen de la sous-échelle négative de la PANSS est plus élevé que le score moyen de la sous-échelle positive. En outre, 9 patients sont associés au « sous-type négatif » et 5 patients au « sous-type positif ». Aucun patient n'est associé au « sous-type mixte ».

Tableau 15. *Caractéristiques cliniques de la pathologie*

<b>Caractéristiques</b>	<b>M ± E-T [min, max]</b>
<b>Age au premier épisode</b>	23,61 ± 6,20 [14, 37]
<b>Durée pathologie (années)</b>	9,54 ± 8,19 [0, 30]
<b>PANSS</b>	
Symptomatologie positive	15,88 ± 4,04 [10, 26]
Symptomatologie négative	17,73 ± 6,06 [8, 28]
Symptomatologie générale	35,42 ± 7,12 [21, 54]
Sous-type Positif, n (%)	5 (15,2%)
Sous-type Négatif, n (%)	9 (27,3%)
Sous-type Mixte, n (%)	0
Aucun sous-type, n (%)	19 (57,6%)

Les troubles mentaux comorbides à la schizophrénie, selon les critères diagnostiques du DSM-IV, sont présentés en Annexe 3. Notons, en particulier, que 50% des patients de cet échantillon présentent une dépendance actuelle au tabac, 27% présentent une dépendance actuelle au cannabis et 55% de l'échantillon présente un risque suicidaire actuel.

Les médicaments consommés pendant la semaine d'évaluation par les patients avec schizophrénie sont présentés en Annexe 4. Au sein de cet échantillon, le traitement antipsychotique le plus répandu est le traitement par neuroleptique atypique, avec 85% de l'échantillon bénéficiant de ce type de traitement.

Les scores de sévérité obtenus à l'ASI par les deux groupes et les résultats des mesures biomédicales réalisées chez les patients exclusivement sont respectivement présentés Tableau 47 et Tableau 48 en Annexe 2.

## **2. Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne (Objectif 1a)**

### **2.1 Faisabilité et validité des tests cognitifs et temporels mobiles**

Toute démarche expérimentale fondée sur de nouveaux instruments de mesure s'accompagne de la nécessité d'en évaluer les qualités fondamentales de faisabilité et de validité. Il n'existe pas de données publiées concernant la faisabilité et la validité des tests mobiles évaluant les performances cognitives ou les capacités d'estimation temporelle parmi les individus présentant une schizophrénie.

En réponse à cette absence de données dans la littérature, l'article publié n°1, présenté en Annexe 5, consigne une étude examinant des indicateurs de faisabilité et de validité des tests cognitifs mobiles chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains, dont les principaux résultats sont exposés ci-après. L'article publié n°2, présenté en Annexe 6, rapporte une étude examinant des indices similaires de faisabilité et de validité de tests cognitifs mobiles chez des patients présentant une dépendance à une substance comparée à des sujets sains. Une méthodologie similaire a été employée afin d'évaluer la faisabilité et la validité des tests d'estimations de durées courtes en vie quotidienne chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains, dont les principaux résultats sont exposés ci-après.

La faisabilité était examinée en fonction de la compliance aux évaluations répétées (Figure 9) ainsi que des effets de fatigue et d'entraînement (Tableau 16). Les effets de fatigue sont évalués en mesurant si les données manquantes varient en fonction de la progression de l'étude. L'effet d'entraînement est évalué en mesurant si la durée des réponses aux évaluations (tâche d'interférence couleur-mot) varie en fonction de la progression de l'étude. La validité convergente était évaluée en examinant les corrélations entre les scores obtenus aux tests neuropsychologiques ou temporels en laboratoire et les scores obtenus aux évaluations cognitives et temporelles mobiles correspondantes (Tableau 17).

La compliance aux tests cognitifs mobiles est élevée. Pour la tâche d'interférence couleur-mot, 91 % et 87 % des évaluations sont complétées par les contrôles et les patients, respectivement, sans différence significative entre les groupes. Pour la tâche de génération lettre-mots, 88 % et 83 % des évaluations sont complétées par les contrôles et les patients, respectivement, sans différence significative entre les groupes. Nous observons également des taux élevés de compliance aux tests d'estimations prospectives de durées courtes avec 93 % et 90 % des évaluations complétées par les sujets contrôles et les patients, respectivement.

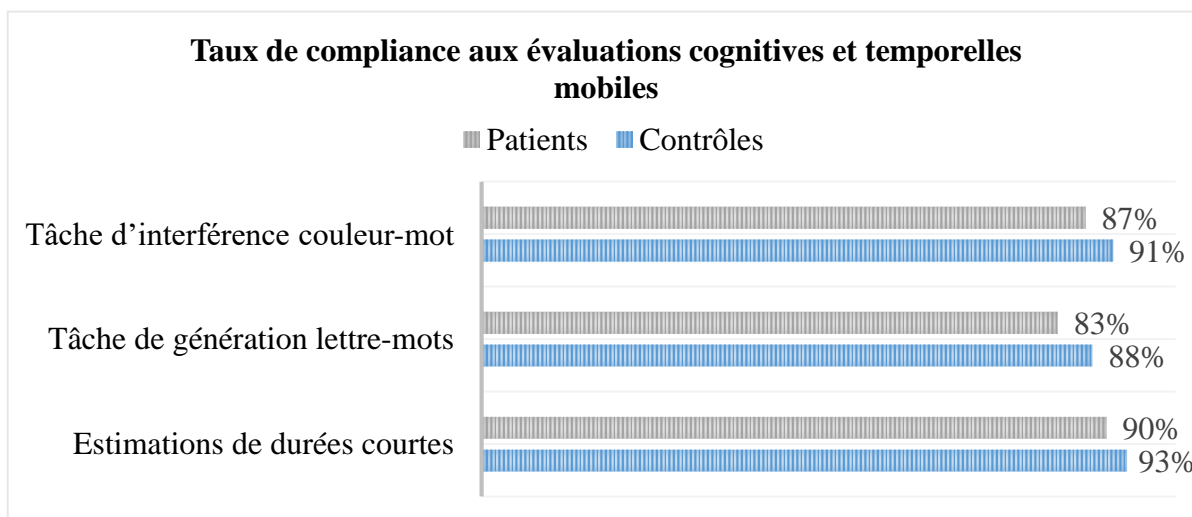


Figure 9. Taux de compliance aux évaluations cognitives et temporelles mobiles chez des patients atteints de schizophrénie et des sujets sains

Aucun effet de fatigue n'est observé sur les réponses aux évaluations cognitives et temporelles mobiles. Concernant l'effet d'entraînement, le temps pour compléter la tâche d'interférence couleur-mot diminue en fonction de la durée de l'étude pour les deux groupes (contrôles :  $b = -0,539$ , E.S = 0,040,  $p < .01$ , patients :  $b = -0,575$ , E.S = 0,000,  $p < .01$ ).

Tableau 16. Effets de fatigue et d'entraînement liés à la durée de l'étude

	Coeff.		E.S		t ratio	
	Contrôles	Patients	Contrôles	Patients	Contrôles	Patients
<b>Interférence couleur-mot</b>						
Effet de fatigue	0,003	0,023	0,057	0,067	0,053	0,349
Effet entraînement	-0,539	-0,575	0,040	0,090	-12,208***	5,836***
<b>Estimation de durées courtes</b>						
Effet de fatigue	-0,056	0,022	0,070	0,053	-0,793	-0,415

\*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$



Les scores obtenus aux tests cognitifs et temporels mobiles sont significativement corrélés avec les scores aux tests neuropsychologiques et temporels correspondants, pour les deux groupes.

Tableau 17. *Validité convergente des tâches cognitives et d'estimations de durées mobiles chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains*

<b>Laboratoire</b>	<b>EMA</b>	<b>Contrôles</b>	<b>Patients</b>
Fluence verbale	Tâche de génération lettre-mots	,684***	,889***
Test de Stroop	Tâche d'interférence couleur-mot	,901***	,427*
Estimations de durées courtes	Estimations de durées courtes	0,686**	0,578**

Note. Des tests non paramétriques de corrélation de Spearman ont été réalisés. \*  $p < .05$ , \*\*  $p < .01$ , \*\*\*  $p < .001$

## **2.2 Comparaisons intergroupes des performances cognitives et des capacités de traitement de l'information temporelle mesurées en laboratoire**

Afin de fournir des informations complémentaires aux données recueillies en vie quotidienne, les données neuropsychologiques et les données relatives au traitement de l'information temporelle recueillies en laboratoire ont été comparées entre les groupes.

### **2.2.1 Performances cognitives en laboratoire**

Les scores moyens obtenus par les deux échantillons aux différentes évaluations neuropsychologiques en laboratoire, hors tâches de Stroop et de fluence verbale, et les résultats des analyses de comparaisons de groupe (U de Mann-Withney) sont présentés en Annexe 7.

Les scores moyens obtenus par les deux échantillons aux tâches de Stroop et de Fluence verbale en laboratoire et les résultats des analyses de comparaisons de groupe (U de Mann-Withney) sont présentés ci-après Tableau 18.

Concernant la tâche de Stroop, en condition d'interférence couleur-mot (Planche C), les patients avec schizophrénie rapportent, en moyenne, moins de stimuli que les sujets contrôles ( $U = 1149$   $z = 4,870$ ,  $p = 0,000$ ). En outre, ils présentent un score moyen de résistance à l'interférence inférieur à celui des sujets sains ( $U = 1109$ ,  $z = 4,440$ ,  $p = 0,000$ ). En ce qui concerne la fluence verbale alphabétique, quelle que soit la lettre, aucune différence de performance n'est observée entre les groupes.

Tableau 18. Comparaisons intergroupes des scores obtenus au test de Stroop et de fluence verbale en laboratoire

<b>Evaluations neuropsychologiques en laboratoire</b>	<b>Patients (N=33) M ± E-T [min, max]</b>	<b>Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Test de Stroop</b>			
Stroop A (mots)	92,03 ± 18,83 [55, 123]	109,21 ± 16,61 [72, 143]	0,000
Stroop B (couleurs)	74,88 ± 13,36 [50, 99]	96,67 ± 15,16 [64, 132]	0,000
Stroop C (interférence couleur-mot)	47,15 ± 12,00 [21, 75]	64,74 ± 15,71 [27, 101]	0,000
Stroop Score d'interférence	1,37 ± 9,41 [-24,8, 23,9]	15,07 ± 14,94 [-19,21, 47,33]	0,000
<b>Fluence verbale alphabétique</b>			
<b>Lettre T</b>			
Nombre de mots corrects	10,63 ± 4,39 [3, 24]	12,00 ± 3,81 [4, 21]	0,080
Nombre de répétitions	0,11 ± 0,42 [0, 2]	0,17 ± 0,44 [0, 2]	0,413
Nombre total d'erreurs (hors répétitions)	0,74 ± 0,98 [0, 3]	0,38 ± 0,66 [0, 3]	0,139
<b>Lettre V</b>			
Nombre de mots corrects	10,74 ± 3,60 [6, 20]	10,10 ± 4,00 [0, 17]	0,951
Nombre de répétitions	0,41 ± 1,05 [0, 5]	0,24 ± 0,53 [0, 2]	0,712
Nombre total d'erreurs (hors répétitions)	0,59 ± 0,97 [0, 4]	0,55 ± 0,77 [0, 3]	0,893

### 2.2.2 Traitement de l'information temporelle en laboratoire

Les scores moyens obtenus par les deux échantillons aux différentes tâches temporelles en laboratoire et les résultats des analyses de comparaisons de groupe (U de Mann-Withney) sont présentés Tableau 19 (durées courtes), Tableau 20 (durées intermédiaires) et Tableau 21 (durées longues).

#### *Durées courtes*

Le seuil de discrimination de durées courtes est significativement plus élevé pour le groupe de patients comparativement au groupe de sujets sains, lorsque le standard est de 500 millisecondes exclusivement ( $U = 476, z = -2,181, p = 0,029$ ). En ce qui concerne la tâche de reproduction de durée, plusieurs différences significatives de performance sont observées entre les groupes. Premièrement, lorsque les stimuli sont auditifs, les patients présentent un rapport DS/DO plus élevé que les sujets contrôles, indiquant qu'ils reproduisent des durées plus longues

que les durées des stimuli présentées, et ce, de façon plus importante que les sujets contrôles ( $U = 417, z = -2,658, p = 0,008$ ). Deuxièmement, lorsque les stimuli à reproduire sont présentés visuellement, les patients reproduisent correctement les durées alors que les sujets contrôles reproduisent des durées plus courtes que les durées des stimuli présentées, et ce, de façon significative ( $U = 387, z = -2,986, p = 0,003$ ). Enfin, le groupe de patients présente un coefficient de variation significativement plus élevé que celui du groupe de sujets sains lorsqu'il s'agit de stimuli auditifs exclusivement ( $U = 451, z = -2,282, p = 0,022$ ).

Tableau 19. Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux tâches temporelles en laboratoire impliquant des durées courtes

<b>Tâches temporelles (courtes)</b>	<b>Indices</b>	<b>Patients (N=27) M ± E-T [min, max]</b>	<b>Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]</b>	<b>p</b>
<b>Tâches de discrimination</b>				
Standard 500ms	Seuil	218,70 ± 246,98 [37,00, 1085,00]	110,54 ± 59,67 [20,00, 235,00]	0.029
Standard 1500ms	Seuil	531,52 ± 448,09 [75,00, 2238,00]	347,63 ± 152,54 [115,00, 813,00]	0.168
<b>Tâche de reproduction</b>				
	DS/DO A	1,26 ± 0,35 [0,59, 1,89]	1,05 ± 0,23 [0,58, 1,72]	0.008
	DS/DO V	1,00 ± 0,28 [0,47, 1,61]	0,84 ± 0,16 [0,46, 1,24]	0.003
	DS/DO A-V	0,26 ± 0,22 [-0,14, 0,84]	0,21 ± 0,15 [-0,10, 0,70]	0.556
	CV Auditif	0,24 ± 0,13 [0,08, 0,74]	0,17 ± 0,06 [0,09, 0,39]	0.022
	CV Visuel	0,28 ± 0,17 [0,07, 1,00]	0,22 ± 0,07 [0,10, 0,41]	0.183

Note. A-V : Audio-Visuel

#### *Durées intermédiaires*

Concernant l'estimation verbale de durées intermédiaires, aucune différence significative n'est observée entre les groupes. En outre, en tâche de production de durées intermédiaires, le groupe de patients avec schizophrénie présente un DS/DO plus élevé que celui observé pour le groupe de sujets sains ( $U = 464, z = -2,455, p = 0,014$ ). Les patients

produisent, en moyenne, des durées plus longues que les durées données alors que les sujets sains produisent des durées plus courtes que les durées données.

Tableau 20. Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux tâches temporelles en laboratoire impliquant des durées intermédiaires

Tâches temporelles (durées intermédiaires)	Indices	Patients (N=27) M ± E-T [min, max]	Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]	<i>p</i>
<b>Estimation verbale</b>	DS/DO	1,02 ± 0,58 [0,28, 3,36]	1,03 ± 0,33 [0,59, 2,24]	0.323
	CV	0,22 ± 0,11 [0,00, 0,46]	0,20 ± 0,11 [0,02, 0,47]	0.358
<b>Tâche de production</b>	DS/DO	1,04 ± 0,38 [0,48, 2,27]	0,83 ± 0,24 [0,33, 1,33]	0.014
	CV	0,20 ± 0,13 [0,05, 0,71]	0,16 ± 0,08 [0,03, 0,35]	0.194

#### *Durées longues*

Pour les tâches temporelles impliquant des durées longues, aucune différence de performance n'est observée entre les groupes.

Tableau 21. Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux tâches temporelles en laboratoire impliquant des durées longues

Tâches temporelles (durées longues)	Indices	Patients (N=27) M ± E-T [min, max]	Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]	<i>p</i>
<b>Tâches de jugement temporel</b>				
Rétrospective	DS/DO	1,86 ± 2,99 [0,13, 18,00]	1,61 ± 1,19 [0,13, 6,50]	0.600
Prospective	DS/DO	1,63 ± 2,80 [0,08, 16,50]	1,41 ± 1,00 [0,10, 5,00]	0.280
<b>Pression temporelle</b>				
Liste 1	DS/DO	1,53 ± 3,35 [0,09, 19,86]	1,02 ± 0,65 [0,07, 2,87]	0.867
Liste 2	DS/DO	1,39 ± 3,56 [0,07, 20,98]	0,75 ± 0,42 [0,11, 2,40]	0.890
Liste 3	DS/DO	1,38 ± 4,20 [0,07, 24,69]	0,62 ± 0,35 [0,00, 1,46]	0.629

## 2.3 Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne

Les performances cognitives moyennes, les niveaux moyens d'états émotionnels et les indices moyens de perception du temps de chaque groupe, recueillis au moyen de l'Évaluation Ecologique Momentanée, et les résultats des analyses de comparaisons de groupes (U de Mann-Withney) sont présentés respectivement Tableau 22, Tableau 23 et Tableau 24. La variabilité (écart-type) moyenne des performances cognitives, des états émotionnels et de la perception du temps pour chaque groupe et les résultats des analyses de comparaisons de groupes (U de Mann-Withney) sont présentés en Annexe 8.

### 2.3.1 Performances cognitives moyennes en vie quotidienne

En tâche de génération lettre-mots, les patients rapportent moins de mots corrects que les sujets contrôles ( $U = 979,5$ ,  $z = 3,555$ ,  $p = 0,001$ ) et commettent davantage d'erreurs ( $U = 451$ ,  $z = -2,413$ ,  $p = 0,016$ ). Concernant la tâche d'interférence couleur-mot, les patients mettent significativement plus de temps pour compléter la tâche que les sujets contrôles ( $U = 263$ ,  $z = -4,590$ ,  $p = 0,000$ ), et commettent significativement plus d'erreurs ( $U = 479,5$ ,  $z = -2,398$ ,  $p = 0,016$ ).

Tableau 22. Comparaisons intergroupes des performances cognitives recueillies par EMA

Scores EMA moyens	Patients (N=33) M ± E-T [min, max]	Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]	<i>p</i>
<b>Génération lettre-mots</b>			
Nombre de mots corrects	11,34 ± 3,82 [2, 29]	14,05 ± 2,70 [2, 27]	0.001
Nombre d'erreurs	2,14 ± 1,80 [0, 16]	1,19 ± 0,67 [0, 7]	0.016
Nombre de répétitions	0,62 ± 0,79 [0, 8]	0,41 ± 0,33 [0, 3]	0.904
<b>Interférence couleur-mot</b>			
Temps de réponse	14,66 ± 39,92 [6,46, 36,91]	10,61 ± 23,65 [1,91, 23,06]	0.000
Nombre d'erreurs	0,51 ± 1,81 [0, 12]	0,08 ± 0,15 [0, 4]	0.016

### 2.3.2 Niveaux moyens d'expériences émotionnelles en vie quotidienne

En moyenne, sur la semaine d'évaluation, les patients expérimentent moins de joie et plus de tristesse que les sujets contrôles (joie :  $U = 1021$ ,  $z = 3,501$ ,  $p = 0,000$ , tristesse :  $U =$

252,  $z = -4,930$ ,  $p = 0,000$ ). En outre, les patients avec schizophrénie expérimentent moins de détente et d'avantage d'anxiété que les sujets contrôles (détente :  $U = 999,5$ ,  $z = 3,272$ ,  $p = 0,001$ , anxiété :  $U = 418,5$ ,  $z = -3,032$ ,  $p = 0,002$ ). Notons également que les niveaux de tristesse et d'anxiété sont globalement faibles pour les deux groupes (valeurs  $<4$ , neutre).

Tableau 23. Comparaisons intergroupes des mesures d'expériences émotionnelles recueillies par EMA

Scores EMA moyens	Patients (N=33) M ± E-T [min, max]	Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]	<i>p</i>
<b>Expériences émotionnelles</b>			
Joie	0,74 ± 0,64 [0, 3]	1,28 ± 0,65 [0, 3]	0.000
Tristesse	0,24 ± 0,38 [0,3]	0,03 ± 0,06 [0,2]	0.000
Joie/Tristesse	3,50 ± 0,83 [1,7]	2,75 ± 0,68 [1,6]	0.000
Détente	1,06 ± 0,76 [0, 3]	1,59 ± 0,69 [0, 3]	0.001
Anxiété	0,26 ± 0,48 [0, 3]	0,06 ± 0,10 [0,2]	0.002
Détente/Anxiété	3,20 ± 1,07 [1,7]	2,47 ± 0,75 [1,6]	0.001

### 2.3.3 Indices moyens de perception temporelle

Concernant l'estimation de durées longues, les patients estiment moins précisément les durées de quelques heures, comparativement aux sujets contrôles ( $U = 435,5$ ,  $z = -2,750$ ,  $p = 0,006$ ). Sur l'ensemble de la semaine d'évaluation, il n'y a pas de différence significative au niveau des estimations prospectives de durées courtes entre les groupes. Cependant, en restreignant l'exploration aux durées allant de 6 à 13 secondes, nous observons une sous-estimation de ces durées par les patients, comparativement aux sujets témoins ( $U = 885$ ,  $z = 2,050$ ,  $p = 0,040$ ). Notons qu'aucune différence significative n'est observée pour la gamme de durées allant de 1 à 3 secondes.

Tableau 24. Comparaisons intergroupes des mesures de perception du temps recueillies par EMA

Scores EMA moyens	Patients (N=33) M ± E-T [min, max]	Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]	<i>p</i>
<b>Estimation de durées</b>			
Durées longues			
Erreur (absolue)	0,39 ± 0,31 [0, 5,05]	0,23±0,13 [0, 2,10]	0.006
Durées courtes			
DS/DO	1,05 ± 0,26 [0,22, 3]	1,26 ± 0,73 [0,38, 21,00]	0.236
DS/DO123	1,22 ± 0,34 [0,5, 3]	1,51 ± 1,33 [0,50, 21]	0.217
DS/DO6913	0,86 ± 0,30 [0,22, 2,22]	1,03 ± 0,33 [0,38, 3,67]	0.040
<b>Vécu de l'écoulement temporel</b>			
Ralentissement	0,43 ± 0,42 [0, 3]	0,09 ± 0,09 [0, 3]	0.000
Accélération	0,58 ± 0,45 [0, 3]	0,78 ± 0,61 [0, 3]	0.177
Ralentissement/Accélération	4,15 ± 0,71 [1,7]	4,70 ± 0,62 [1,7]	0.003

En ce qui concerne le vécu de l'écoulement temporel, les patients font l'expérience du temps comme s'écoulant plus lentement que les sujets contrôles ( $U = 206$ ,  $z = -5,215$ ,  $p = 0,000$ ). Notons également que les niveaux de ralentissement ou d'accélération du temps vécu sont globalement faibles pour les deux groupes (valeurs <4, neutre).

### 3. Corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps mesurés en vie quotidienne (Objectif 1b)

#### 3.1 Corrélats anatomiques

A titre de rappel, nous avons utilisé une technique de volumétrie cérébrale (*Voxel Based Morphometry*) pour explorer :

- les différences éventuelles de volumes régionaux de matière grise sur cerveau entier entre sujets présentant une schizophrénie et sujets contrôles ;
- les corrélations entre volumes régionaux de matière grise sur cerveau entier et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie ;
- les corrélations entre des régions cérébrales présentant une altération de la matière grise et des variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie.

**Echantillon.** Parmi les 45 sujets sains ayant participé à l'étude IRM, 38 sujets ont été inclus dans les analyses finales. En effet, cinq sujets sains ont été exclus des analyses en raison de la présence d'anomalies cérébrales révélées par un médecin neuroradiologue, deux sujets sains supplémentaires ont été exclus en raison de la mauvaise qualité des données avant ou après les étapes de prétraitement. Les images anatomiques d'un patient atteint de schizophrénie ont été exclues des analyses, en raison d'artéfacts trop importants de mouvements. Dès lors, pour ces analyses, les échantillons sont constitués de 36 sujets contrôles et de 12 patients avec schizophrénie. Les caractéristiques sociodémographiques de ces deux sous-échantillons et les résultats des analyses de comparaisons de groupe (U de Mann-Withney et  $\chi^2$ ) sont présentés Tableau 25.



Tableau 25. *Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sous-échantillons pour l'étude des corrélats anatomiques*

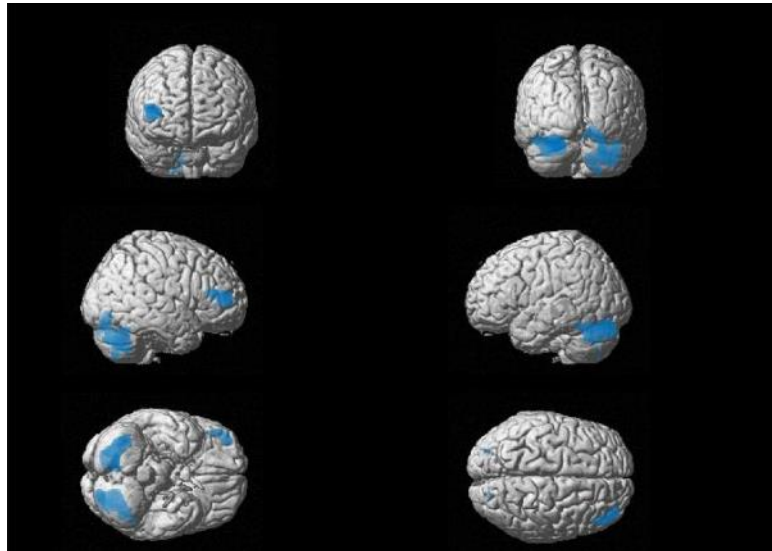
<b>Variabes</b>	<b>Patients (N=12)</b>	<b>Contrôles (N=38)</b>	<b>p</b>
<b>Hommes, n (%)</b>	10 (83%)	21 (55%)	0,081
<b>Age, M ± E-T</b>	31,6 ± 8,6	34 ± 8,3	0,363
[min, max]	[20, 47]	[23, 52]	
<b>Niveau d'éducation, M ± E-T</b>	11,8 ± 2,2	14,4 ± 2,9	0,005
[min, max]	[9, 17]	[7, 23]	
<b>Droitiers, n (%)</b>	12 (100%)	37 (97,4%)	0,570
<b>Age au premier épisode</b>	23,4 ± 6,11 [15, 32]	-	
<b>Durée pathologie (années)</b>	7 ± 4 [3, 15]	-	
<b>PANSS</b>			
Symptomatologie positive	15,17 ± 4,32 [10, 24]	-	
Symptomatologie négative	15,08 ± 6,33 [8, 26]	-	
Symptomatologie générale	35,50 ± 7,32 [21, 43]	-	

### 3.1.1 Différences intergroupes de volumes de matière grise

Afin de mettre en évidence des différences éventuelles de volumes régionaux de matière grise sur cerveau entier entre sujets présentant une schizophrénie et sujets contrôles, un test t à deux échantillons a été appliqué. Les analyses statistiques au niveau des clusters (regroupements de minimum 100 voxels) révèlent, pour une valeur du p corrigée (FWE), trois clusters pour lesquels il existe une différence de volume de matière grise entre les groupes. Plus précisément, le volume de ces trois clusters pour le groupe de patients avec schizophrénie est inférieur à celui du groupe de sujets contrôles. Ces clusters sont présentés Figure 10. Les coordonnées ainsi que les deux principales régions constitutives du cluster sont présentées Tableau 26.

Tableau 26. *Ensembles de régions (clusters) dont le volume de matière grise est inférieur pour le groupe de patients présentant une schizophrénie comparativement au groupe de sujets sains*

<b>Cluster</b>		<b>mm mm mm</b>	<b>p corrigé (FWE)</b>
Cervelet Crus 2 D	Vermis 6	21 -81 -16	0,000
Cervelet Crus 2 G	Gyrus temporal inférieur G	-30 -76 -21	0,000
Gyrus frontal inférieur D	Gyrus frontal moyen D	36 50 9	0,037



*Figure 10.* Régions cérébrales dont le volume de matière grise est inférieur pour le groupe de patients présentant une schizophrénie comparativement aux sujets sains

### 3.1.2 Relations entre volumes régionaux de matière grise et variables mesurées en vie quotidienne

Afin de révéler des relations éventuelles entre volumes régionaux de matière grise sur cerveau entier et variables mesurées en vie quotidienne (moyennes) chez les sujets présentant une schizophrénie exclusivement, des analyses de régression linéaire multiple ont été effectuées. Pour chacune de ces analyses, la variable dépendante correspond au volume de MG et les variables indépendantes :

- aux scores EMA moyens pour lesquels il existe une différence significative avec les sujets contrôles et ;
- aux sommes, respectives, des symptômes délirants, des symptômes hallucinatoires et de tous symptômes positifs confondus, vécus pendant la période d'évaluation en vie quotidienne,

permettant ainsi de mettre en évidence les corrélats cérébraux de ces altérations.

Pour les corrélats volumétriques des scores EMA moyens, les analyses statistiques au niveau des clusters révèlent des associations négatives significatives avec la variable ralentissement/accélération de l'écoulement temporel. Les résultats de ces analyses sont présentés Tableau 27 et illustrés Figure 11. Ces résultats indiquent que plus le volume de gris de ces régions cérébelleuses est important, plus les patients perçoivent le temps comme s'écoulant lentement.

Tableau 27. *Corrélats volumétriques du vécu de l'écoulement temporel chez des patients atteints de schizophrénie*

Vécu de l'écoulement temporel	Cluster		mm mm mm	<i>p</i> corrigé (FWE)
Ralentissement/Accélération	Cervelet 9 D	Vermis 10	6 -60 -42	0,000
	Cervelet 8 G	Cervelet 7b G	-38 -48 -45	0,001
	Cervelet 8 D	Cervelet 7b D	32 -60 -48	0,034

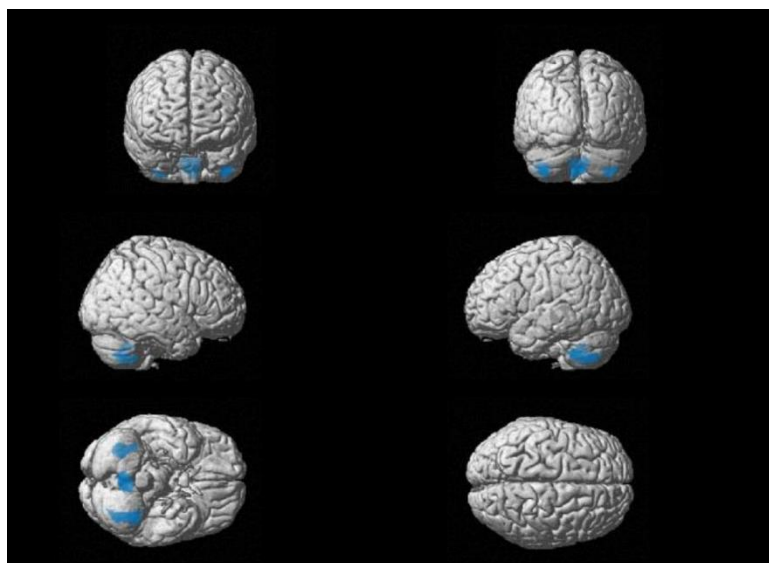


Figure 11. *Corrélats volumétriques du vécu de l'écoulement temporel chez des patients atteints de schizophrénie*

Pour les corrélats volumétriques des symptômes positifs rencontrés en vie quotidienne (somme), les analyses statistiques au niveau des clusters révèlent des associations significatives avec la variable Hallucinations (somme) uniquement. Les résultats de ces analyses sont présentés Tableau 28 et illustrés Figure 12. Ces résultats indiquent que plus le volume de gris de ces différentes régions est important, moins les patients font l'expérience d'hallucinations.

Tableau 28. *Corrélats volumétriques des expériences hallucinatoires chez des patients atteints de schizophrénie*

Symptômes positifs	Cluster		mm mm mm	<i>p</i> corrigé (FWE)
Hallucinations	Cervelet 4_5 G	Gyrus lingual G	-22 -39 -16	0,009
	SMA D	Gyrus cingulaire moy. D	3 -10 42	0,005
	Frontal Sup D	Gyrus cingulaire Ant G	2 39 36	0,000

Note. SMA : Aire Motrice Supplémentaire

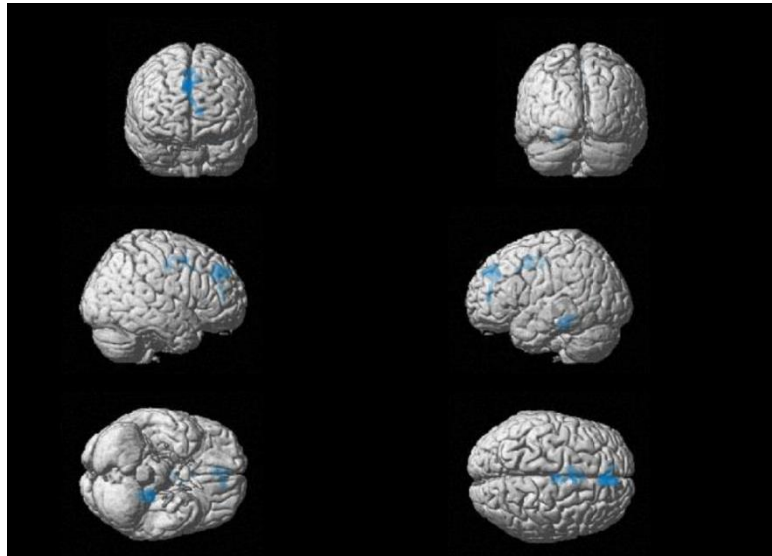


Figure 12. Corrélats volumétriques des expériences hallucinatoires chez des patients atteints de schizophrénie

### 3.1.3 Relations entre régions cérébrales présentant une altération volumétrique de matière grise et variables mesurées en vie quotidienne

Sur la base des résultats obtenus à l'analyse de comparaison intergroupes de volumes de matière grise (analyse 1), afin de mettre en évidence des corrélations entre des régions cérébrales présentant un volume inférieur de matière grise et des variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie, des tests non paramétriques de corrélations de Spearman ont été réalisés, entre :

- clusters présentant une différence de MG et scores EMA moyens pour lesquels il existe une différence significative avec les sujets contrôles et ;
- clusters présentant une différence de volume de MG et sommes, respectives, des symptômes délirants, des symptômes hallucinatoires et de tous symptômes positifs confondus, vécus pendant la période d'évaluation en vie quotidienne.

Les résultats de cette analyse sont présentés Tableau 29 et illustrés Figure 13.

Tableau 29. *Corrélation significative entre regroupement de régions présentant une altération de matière grise chez des patients atteints de schizophrénie et score EMA moyen*

Cluster		mm mm mm	Score EMA moyen	Coeff.	<i>p</i>
Gyrus frontal inférieur D	Gyrus frontal moyen D	36 50 9	Nombre de mots corrects GLM	-0,636	0,035

Note. LM : Tâche de Génération Lettre-Mots

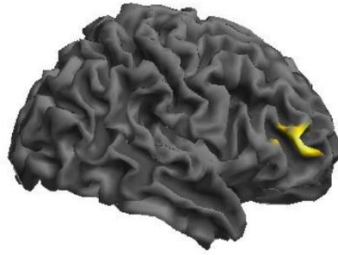


Figure 13. Regroupement de régions frontales présentant une altération de matière grise chez des patients avec schizophrénie négativement corrélé au nombre moyen de mots corrects à la tâche de génération lettre-mots

### 3.2 Corrélats fonctionnels

**Echantillon.** Parmi les 45 sujets « sains » ayant participé à l'étude IRM, 27 sujets ont été inclus dans les analyses finales. Trois sujets sains ont été exclus des analyses en raison de l'absence de données EMA, quatre sujets ont été exclus en raison de la présence d'anomalies cérébrales identifiées par un médecin neuroradiologue, 11 autres sujets contrôles ont été exclus en raison de la mauvaise qualité des données d'imagerie. Tous les patients ayant participé à l'étude IRM ont été inclus. Les caractéristiques sociodémographiques de ces deux sous-échantillons et les résultats des analyses de comparaisons de groupe (U de Mann-Whitney et  $\chi^2$ ) sont présentés Tableau 30.

Tableau 30. Caractéristiques sociodémographiques et cliniques des sous-échantillons pour l'étude des corrélats fonctionnels

Variables	Patients (N=13) M ± E-T [min, max]	Contrôles (N=27) M ± E-T [min, max]	p
Hommes, n (%)	10 (77%)	15 (56%)	0,191
Age	31,2 ± 8,4 [20, 47]	34 ± 8,4 [23, 52]	0,390
Niveau d'éducation	11,8 ± 2,1 [9, 17]	14,5 ± 2,9 [7, 23]	0,004
Droitiers, n (%)	13 (100%)	26 (96%)	0,482
Age au premier épisode	23,6 ± 5,9 [15, 32]	-	
Durée pathologie (années)	6 ± 4 [1, 15]	-	
Symptomatologie positive (PANSS)	14,77 ± 4,38 [10, 24]	-	
Symptomatologie négative (PANSS)	14,77 ± 6,17 [8, 26]	-	
Symptomatologie générale (PANSS)	31,15 ± 7,12 [21, 43]	-	

### 3.2.1 Matrice de connectivité fonctionnelle au repos

Les matrices de connectivité fonctionnelle des réseaux ECN et DMN pour chacun des groupes sont présentées Figure 13 et Figure 14.

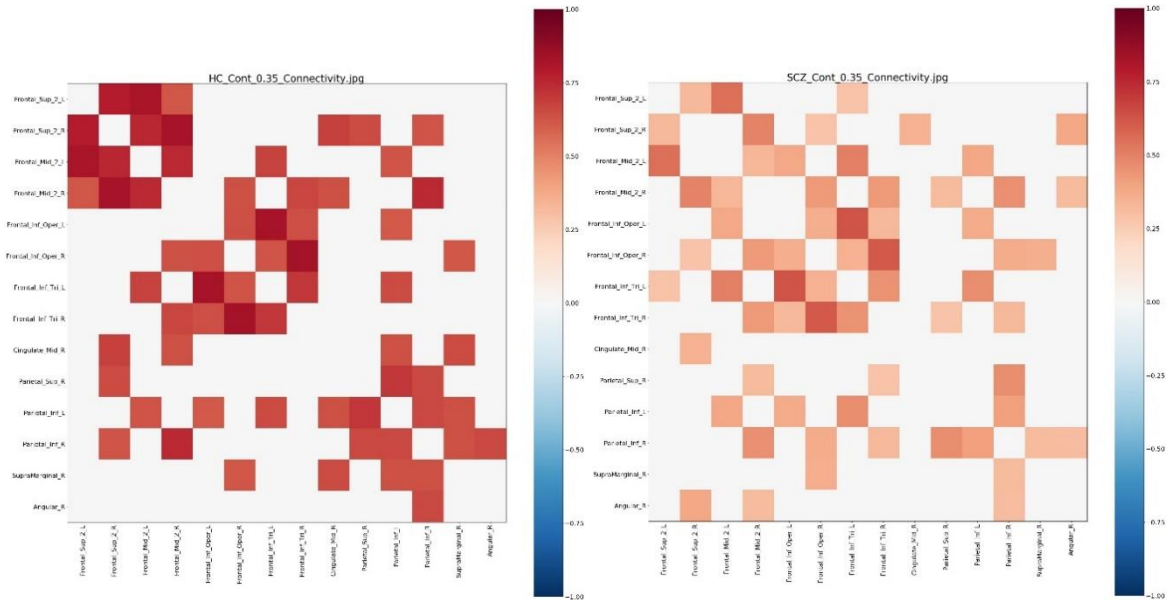


Figure 14. Matrice de connectivité du réseau de contrôle exécutif des sujets contrôles (à gauche) et des patients atteints de schizophrénie (à droite)

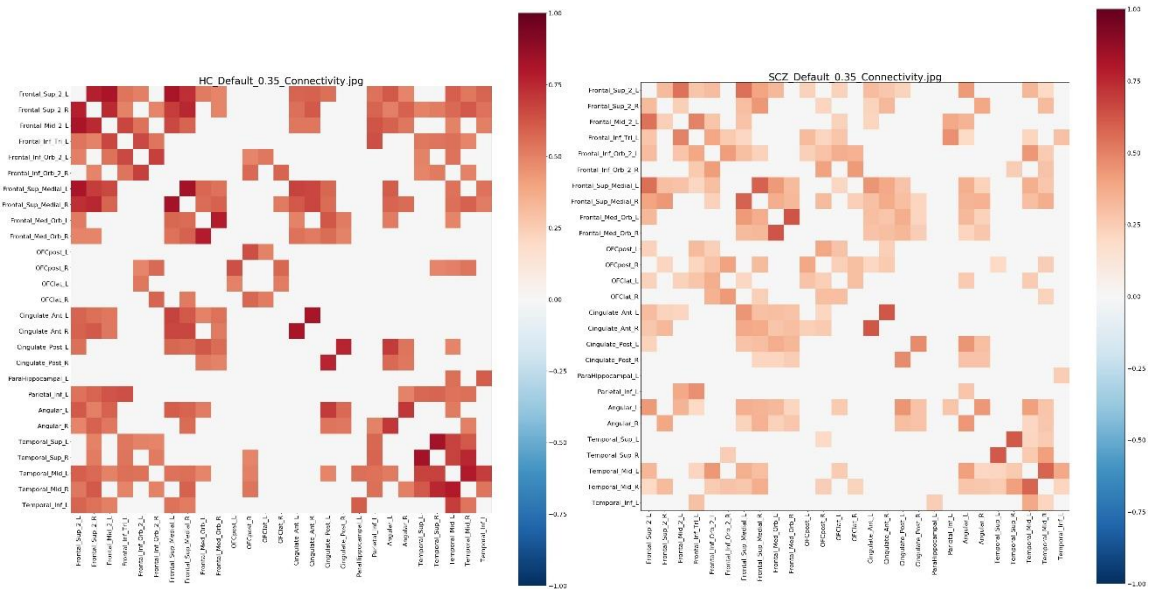


Figure 15. Matrice de connectivité du réseau par défaut des sujets contrôles (à gauche) et des patients atteints de schizophrénie (à droite)

### 3.2.2 Comparaisons intergroupes des métriques du réseau de contrôle exécutif et du réseau par défaut

Les indices métriques moyens du réseau de contrôle exécutif (ECN) et du réseau par défaut (DMN) pour chaque groupe et les résultats des analyses de comparaisons de groupe (U de Mann-Withney) sont présentés Tableau 31 et Tableau 32.

#### 3.2.2.1 Réseau de contrôle exécutif

Concernant la topologie du réseau de contrôle exécutif, une différence significative d'assortativité est observée entre les groupes ( $U = 96$ ,  $z = 0,020$ ,  $p = 0,019$ ). Une assortativité positive du réseau est observée pour le groupe de patients avec schizophrénie, révélant que les nœuds à degré élevé sont connectés entre eux. A l'inverse, une valeur négative est observée pour le groupe de sujets sains, indiquant une « dis-assortativité » c'est-à-dire que les nœuds tendent à être connectés avec des nœuds de degré différent. Aucune autre différence au niveau de l'organisation topologique du réseau de contrôle exécutif n'est observée entre les groupes.

Tableau 31. *Métriques du réseau de contrôle exécutif (ECN) : moyennes, écarts-types, min, max, et comparaisons intergroupes*

<b>Métriques du réseau de contrôle exécutif</b>	<b>Patients (N=13)</b>	<b>Contrôles (N=27)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Mesures de ségrégation</b>			
Coefficient de regroupement	0,56 ± 0,13 [0,41, 0,65]	0,52±0,10 [0,36, 0,72]	0,303
Transitivité	0,60 ± 0,13 [0,42, 0,88]	0,53±0,08 [0,39, 0,73 ]	0,073
Assortativité	0,13 ± 0,23 [-0,23, 0,65]	-0,06±0,20 [-0,42, 0,30 ]	0,019
Modularité	0,30 ± 0,08 [0,19, 0,42]	0,28±0,07 [0,15, 0,44 ]	0,331
Cliques	9,46 ± 2,44 [6,00, 14,00]	10,70±1,98 [7,00, 15,00 ]	0,135
Efficacité locale	0,65 ± 0,14 [0,36, 0,92]	0,62±0,10 [0,41, 0,79 ]	0,588
<b>Mesures d'intégration</b>			
Longueur du chemin caractéristique	2,09 ± 0,32 [1,86, 2,91]	1,95±0,09 [1,81, 2,13]	0,276
Coreness	0,41 ± 0,11 [0,19, 0,62]	0,42±0,09 [0,23, 0,58]	0,648
Efficacité globale	0,58 ± 0,07 [0,41, 0,65]	0,60±0,04 [0,51, 0,65 ]	0,475
<b>Petit-monde</b>	1,27 ± 0,49 [0,62, 2,68 ]	1,22±0,31 [0,79, 1,93 ]	0,932

### 3.2.2.2 Réseau par défaut

Concernant la topologie du réseau par défaut, une différence significative au niveau du nombre de cliques est observée entre les groupes ( $U = 244$ ,  $z = 0,047$ ,  $p = 0,049$ ). Le nombre de cliques, soit le nombre de sous-ensembles de nœuds où les nœuds sous tous reliés deux à deux, est significativement plus faible pour le groupe de patients que pour le groupe de sujets contrôles au sein de ce réseau par défaut.

Tableau 32. Métriques du réseau par défaut (DMN) : moyennes, écarts-types, min, max, et comparaisons intergroupes

Métriques du réseau par défaut	Patients (N=13)	Contrôles (N=27)	<i>p</i>
<b>Mesures de ségrégation</b>			
Coefficient de clustering	0,62 ± 0,06 [0,53, 0,73]	0,58±0,05 [0,50, 0,67]	0,127
Transitivité	0,62 ± 0,07 [0,48, 0,72]	0,58±0,07 [0,47, 0,70]	0,113
Assortativité	0,21 ± 0,16 [-0,06, 0,51]	0,13±0,12 [-0,09, 0,45]	0,113
Modularité	0,30 ± 0,08 [0,20, 0,48]	0,27±0,06 [0,17, 0,41]	0,690
Cliques	23,31 ± 5,39 [15,00, 32,00]	26,74±4,25 [20,00, 33,0]	0,049
Efficacité locale	0,75 ± 0,05 [0,68, 0,84]	0,73±0,04 [0,60, 0,81]	0,588
<b>Mesures d'intégration</b>			
Longueur du chemin caractéristique	1,93 ± 0,11 [1,76, 2,09]	1,88±0,10 [1,75, 2,13]	0,243
Coreness	0,40 ± 0,09 [0,24, 0,54]	0,39±0,10 [0,20, 0,55]	0,608
Efficacité globale	0,63 ± 0,02 [0,59, 0,66]	0,63±0,03 [0,53, 0,66]	0,530
<b>Petit-monde</b>	1,35 ± 0,12 [1,23, 1,58]	1,34±0,17 [1,16, 2,06]	0,690

### 3.2.3 Relations entre indices métriques issus de la théorie des graphes et variables mesurées en vie quotidienne

Les résultats significatifs des corrélations de Spearman entre métriques des réseaux ECN et DMN et scores EMA moyens pour lesquels il existe une différence significative avec les sujets contrôles (ainsi que les symptômes positifs) sont présentés Tableau 33 et Tableau 34. Ces analyses ont été effectuées au sein du groupe de patients exclusivement.



### 3.2.3.1 Réseau de contrôle exécutif

#### *Performances cognitives moyennes*

Le nombre moyen de mots corrects obtenu à la tâche de génération lettre-mots est positivement corrélé aux mesures de ségrégation de transitivité ( $r = 0,664$ ,  $p = 0,018$ ) et d'assortativité ( $r = 0,622$ ,  $p = 0,031$ ) du réseau de contrôle exécutif, et est négativement corrélé au nombre de cliques de ce réseau ( $r = -0,708$ ,  $p = 0,010$ ). Le nombre moyen d'erreurs à cette tâche est négativement corrélé à la longueur de chemin caractéristique ( $r = 0,741$ ,  $p = 0,035$ ), une mesure d'intégration du réseau de contrôle exécutif. Le nombre moyen d'erreurs à la tâche d'interférence couleur-mot est, quant à lui, positivement corrélé au nombre de cliques ( $r = 0,591$ ,  $p = 0,033$ ).

#### *Niveaux moyens d'expériences émotionnelles*

Le niveau moyen de joie est positivement corrélé à la transitivité ( $r = 0,725$ ,  $p = 0,005$ ), et est négativement corrélé à l'efficacité globale du réseau de contrôle exécutif ( $r = -0,586$ ,  $p = 0,035$ ).

#### *Vitesse perçue moyenne de l'écoulement temporel*

La vitesse perçue moyenne de l'écoulement temporel, mesurée sur une échelle allant de « très lentement » à « très rapidement », est positivement corrélée à l'indice de modularité du réseau de contrôle exécutif ( $r = -0,615$ ,  $p = 0,025$ ), un indice de ségrégation du réseau.

#### *Symptômes positifs*

Concernant les symptômes positifs, la somme moyenne des hallucinations est négativement corrélée au coefficient de regroupement ( $r = -0,665$ ,  $p = 0,013$ ) et à l'indice d'efficacité locale du réseau ( $r = -0,718$ ,  $p = 0,006$ ). La somme moyenne des hallucinations et des idées délirantes est négativement corrélée à l'indice d'organisation en « petit-monde » du réseau ( $r = -0,604$ ,  $p = 0,029$ , et  $r = -0,598$ ,  $p = 0,031$ , respectivement).

Tableau 33. *Corrélations entre métriques du réseau de contrôle exécutif (ECN) et scores EMA moyens chez les patients atteints de schizophrénie*

Scores EMA moyens	Métriques	r	p
<b>Performances cognitives</b>			
Génération lettre-mots			
Nombre de mots corrects	Transitivité	,664	,018
	Assortativité	,622	,031
Nombre d'erreurs	Cliques	-,708	,010
	Longueur de chemin caractéristique	,741	,035
Interférence couleur-mot			
Nombre d'erreurs	Cliques	,591	,033
<b>Expériences émotionnelles</b>			
Joie/Tristesse	Transitivité	-,599	,031
<b>Vécu de l'écoulement temporel</b>			
Ralentissement/Accélération	Modularité	-,615	,025
<b>Symptômes positifs</b>			
Somme Hallucinations	Coeff. de regroupement	-,665	,013
	Efficacité locale	-,718	,006
	Petit-monde	-,604	,029
Somme Idées Délirantes	Petit-monde	-,598	,031
Somme Symptômes	Coeff. de regroupement	-,608	,027
	Efficacité locale	-,592	,033
	Petit-monde	-,748	,003

### 3.2.3.2 Réseau par défaut

#### *Performances cognitives*

Le nombre moyen de mots corrects obtenu à la tâche de génération lettre-mots est positivement corrélé à la métrique *coreness* du réseau par défaut ( $r = -0,622$ ,  $p = 0,031$ ), un indicateur de son niveau d'intégration. Le nombre moyen d'erreurs obtenu à la tâche d'interférence couleur-mot est, quant à lui, négativement corrélé à l'indice d'efficacité globale du réseau par défaut ( $r = -0,598$ ,  $p = 0,031$ ).

Tableau 34. *Corrélations entre métriques du réseau par défaut (DMN) et scores EMA moyens chez les patients atteints de schizophrénie*

Scores EMA moyens	Métriques	r	p
<b>Performances cognitives</b>			
Génération lettre-mots			
Nombre de mots corrects	Coreness	,622	,031
Interférence couleur-mot			
Nombre d'erreurs	Efficacité Globale	-,598	,031

## 4. Implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps dans la survenue des symptômes (Objectif 2a)

### 4.1 Caractérisation des associations entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes (relations transversales)

Considérant le nombre important de modèles testé (environ 570), seuls les résultats significatifs des analyses consistant à explorer les associations, ou covariations, sur la semaine d'évaluation, entre variables d'intérêts de niveau 1 (performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps, symptômes) sont présentés Tableau 35, Tableau 36, Tableau 37, Tableau 38 et Tableau 39.

#### *Variables associées aux performances cognitives en vie quotidienne*

Le nombre de mots corrects à la tâche de génération lettre-mots est positivement associé à la somme des idées délirantes ( $b = 0,63$ ,  $ES = 0,24$ ,  $p = 0,015$ ) et à la somme des symptômes positifs tous confondus ( $b = 0,69$ ,  $ES = 0,20$ ,  $p = 0,002$ ). Le temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mot est négativement associé à l'accélération perçue de l'écoulement du temps ( $b = -0,48$ ,  $ES = 0,16$ ,  $p = 0,006$ ).

Tableau 35. *Variables associées aux performances cognitives en vie quotidienne*

Variables dépendantes	Variables indépendantes	Coeff.	E.S	t-ratio	<i>p</i>
<b>Génération lettre-mots</b>					
Nombre de mots corrects	Somme Idées Délirantes	0,63	0,24	2,58	0,015
	Somme Symptômes	0,69	0,20	3,42	0,002
<b>Interférence couleur-mots</b>					
Temps de réponse	Ralentissement	0,44	0,19	2,23	0,032
	Accélération	-0,48	0,16	-2,96	0,006
	Ralentissement/Accélération	-0,35	0,11	-3,03	0,005

#### *Variables associées aux expériences émotionnelles en vie quotidienne*

Le niveau de joie ressentie est négativement associé au ralentissement perçu de l'écoulement du temps ( $b = -0,11$ ,  $E.S = 0,04$ ,  $p = 0,010$ ), et positivement associé à l'accélération perçue de l'écoulement temporel ( $b = 0,10$ ,  $E.S = 0,03$ ,  $p = 0,002$ ). Le niveau de joie ressentie est également négativement associé au rapport DS/DO pour la gamme de durées allant de 1 à 3 secondes ( $b = 0,26$ ,  $E.S = 0,12$ ,  $p = 0,049$ ), indiquant qu'une augmentation du niveau de joie ressentie s'accompagne d'une sous-estimation des durées courtes. Le niveau de tristesse ressentie est positivement associé au rapport DS/DO ( $b = 0,21$ ,  $E.S = 0,09$ ,  $p = 0,025$ ).

Le niveau d'anxiété ressentie est positivement associé à la présence de symptômes positifs (tous confondus) ( $b = 0,11$ , E.S = 0,05,  $p = 0,049$ ). Au contraire, le niveau de détente est négativement associé à la présence d'idées délirantes ( $b = -0,17$ , E.S = 0,08,  $p = 0,047$ ), à la somme momentanée d'idées délirantes ( $b = -0,09$ , E.S = 0,03,  $p = 0,027$ ) et à la somme des symptômes positifs tous confondus (tous confondus,  $b = -0,10$ , E.S = 0,03,  $p = 0,001$ ).

Tableau 36. Variables associées aux expériences émotionnelles en vie quotidienne

Variables dépendantes	Variables indépendantes	Coeff.	E.S	t-ratio	<i>p</i>
Joie	Ralentissement	-0,11	0,04	-2,7	0,010
	Accélération	0,10	0,03	3,40	0,002
	Ralentissement/Accélération	0,07	0,02	3,61	0,001
	DS/DO123	-0,24	0,10	-2,28	0,029
Tristesse	DS/DO	0,21	0,09	2,34	0,025
Joie/Tristesse	Ralentissement	-0,18	0,06	-3,08	0,004
	Accélération	0,13	0,04	3,40	0,002
	Ralentissement/Accélération	0,12	0,02	4,11	<0,001
	DS/DO	-0,41	0,16	-2,61	0,014
	DS/DO123	-0,26	0,12	-2,04	0,049
Détente	Idées délirantes (0/1)	-0,17	0,08	-2,06	0,047
	Somme idées délirantes	-0,09	0,03	-2,32	0,027
	Somme symptômes positifs	-0,10	0,03	-3,51	0,001
Anxiété	Idées délirantes (0/1)	0,28	0,14	2,01	0,052
	Somme symptômes positifs	0,11	0,05	2,04	0,049
	Symptômes positifs (0/1)	0,21	0,11	1,94	0,061
Détente/Anxiété	Somme idées délirantes	0,24	0,06	3,59	0,001
	Somme symptômes positifs	0,22	0,05	4,34	<0,001
	Symptômes positifs (0/1)	0,35	0,15	2,19	0,035

*Variables associées à l'estimation de durée en vie quotidienne*

Le rapport DS/DO pour la gamme de durées allant de 6 à 13 secondes, est positivement associé à la somme des symptômes positifs ( $b = 0,09$ , E.S = 0,04,  $p = 0,043$ ). Ce rapport est également positivement associé à l'erreur d'estimation de durées longues ( $b = 0,07$ , E.S = 0,02,  $p = 0,008$ ).

Tableau 37. *Variables associées à l'estimation de durée en vie quotidienne*

<b>Variables dépendantes</b>	<b>Variables indépendantes</b>	<b>Coeff.</b>	<b>E.S</b>	<b>t-ratio</b>	<b>p</b>
<b>Estimation de durées courtes</b>					
DS/DO	Joie	-0,05	0,02	-2,17	0,037
	Tristesse	0,15	0,05	2,9	0,005
	Joie/Tristesse	0,06	0,02	2,86	0,007
DS/DO123	Joie	-0,26	0,12	-2,04	0,049
DS/DO6913	Somme symptômes positifs	0,09	0,04	2,11	0,043
	Erreur (absolue)	0,07	0,02	2,81	0,008

*Variables associées au vécu de l'écoulement temporel en vie quotidienne*

L'accélération perçue de l'écoulement temporel est positivement associé à la somme des idées délirantes ( $b = 0,08$ , E.S = 0,04,  $p = 0,035$ ).

Tableau 38. *Variables associées au vécu de l'écoulement temporel en vie quotidienne*

<b>Variables dépendantes</b>	<b>Variables indépendantes</b>	<b>Coeff.</b>	<b>E. S</b>	<b>t-ratio</b>	<b>p</b>
Ralentissement	Joie	-0,09	0,04	-2,39	0,023
	Joie/Tristesse	0,09	0,04	2,21	0,034
Accélération	Joie	0,11	0,03	3,19	0,003
	Joie/Tristesse	-0,07	0,02	-3,11	0,004
	Somme idées délirantes	0,08	0,04	2,20	0,035
Ralentissement/Accélération	Joie	0,21	0,05	4,12	<0,001
	Tristesse	-0,23	0,08	-2,79	0,009
	Joie/Tristesse	-0,19	0,05	-3,92	<0,001
	Idées délirantes (0/1)	0,43	0,20	2,15	0,038
	Temps de réponse ICM	-0,08	0,02	-3,63	<0,001
	Nombre erreurs ICM	0,28	0,12	-2,30	0,028

Note. ICM : tâche d'Interférence Couleur-Mot

*Variables associées aux symptômes positifs en vie quotidienne*

La présence et la somme des idées délirantes est positivement associée au ralentissement ressenti de l'écoulement du temps ( $b = -0,17$ , E.S = 0,06,  $p = 0,012$  et  $b = 0,02$ , E.S = 0,01,  $p = 0,036$ , respectivement). La présence d'hallucinations est positivement associée à l'anxiété ( $b = 0,26$ , E.S = 0,07,  $p = 0,001$ ) et à la tristesse ressentie ( $b = 0,38$ , E.S = 0,10,  $p = 0,001$ ). La présence d'hallucinations est également positivement associée au nombre de mots corrects rapporté en tâche de génération lettre-mots ( $b = 0,042$ , E.S = 0,01,  $p = 0,030$ ).

La présence de symptômes positifs, tous types confondus, est positivement associée à l'anxiété ressentie ( $b = 0,21$ , E.S = 0,09,  $p = 0,032$ ) et au nombre de mots corrects rapporté en tâche de génération lettre-mots ( $b = 0,03$ , E.S = 0,01,  $p = 0,039$ ). La présence de symptômes positifs, tous symptômes confondus, est négativement associée au ralentissement ressenti de l'écoulement du temps ( $b = -0,15$ , E.S = 0,05,  $p = 0,015$ ). La somme momentanée des symptômes positifs, tous symptômes confondus, est positivement associée à l'anxiété ressentie ( $b = 0,14$ , E.S = 0,06,  $p = 0,034$ ).

Tableau 39. *Variables associées aux symptômes positifs en vie quotidienne*

<b>Variables dépendantes</b>	<b>Variables indépendantes</b>	<b>Coeff.</b>	<b>E.S</b>	<b>t-ratio</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Idées délirantes</b>					
Présence (0/1)	Ralentissement	-0,17	0,06	-2,68	<i>0,012</i>
	Accélération	0,11	0,04	2,47	<i>0,019</i>
	Ralentissement/Accélération	0,10	0,03	2,89	<i>0,007</i>
Somme	Accélération	0,02	0,01	2,19	<i>0,036</i>
	Ralentissement/Accélération	0,02	0,01	2,24	<i>0,032</i>
<b>Hallucinations</b>					
Présence (0/1)	Détente	-0,08	0,04	0,91	<i>0,040</i>
	Anxiété	0,26	0,07	1,29	<i>0,001</i>
	Détente/Anxiété	0,07	0,03	1,07	<i>0,036</i>
	Tristesse	0,38	0,10	1,47	<i>0,001</i>
	Nb mots corrects GLM	0,042	0,01	1,04	<i>0,030</i>
<b>Symptômes positifs</b>					
Présence (0/1)	Anxiété	0,21	0,09	2,24	<i>0,032</i>
	Nb mots corrects GLM	0,03	0,01	2,15	<i>0,039</i>
	Ralentissement	-0,15	0,05	-2,58	<i>0,015</i>
	Ralentissement/Accélération	0,07	0,03	2,21	<i>0,035</i>
Somme	Détente	-0,03	0,01	-2,13	<i>0,040</i>
	Anxiété	0,14	0,06	2,22	<i>0,034</i>
	Détente/Anxiété	0,04	0,01	2,42	<i>0,021</i>

Note. GLM : tâche de Génération Lettre-Mots

## 4.2 Prédicteurs des symptômes positifs en vie quotidienne (relations prospectives)

Considérant le nombre important de modèles testé (environ 65), seuls les résultats significatifs des analyses explorant les relations prospectives entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs sont présentés Tableau 40. A titre de rappel, pour ces analyses, au niveau 1, les données répétées sont structurées de sorte qu'une mesure (performance cognitive, expérience émotionnelle, perception du temps) à une évaluation donnée (T0) puisse prédire l'intensité de la variable-réponse (présence ou absence d'hallucinations, d'idées délirantes ou de symptômes positifs indifférenciés) à la prochaine évaluation du même jour (T1). Toutes les analyses sont ajustées pour l'état de la variable-réponse lors de l'évaluation T0. Une schématisation des relations prospectives entre variables de niveau 1 est proposée Figure 8 (reproduite ci-dessous). Ces analyses ont permis de mettre en évidence les prédicteurs potentiels des symptômes positifs sur des périodes de temps brèves en vie quotidienne. A titre indicatif, le nombre moyen de symptômes positifs vécus sur la période d'évaluation est présenté en Annexe 9.

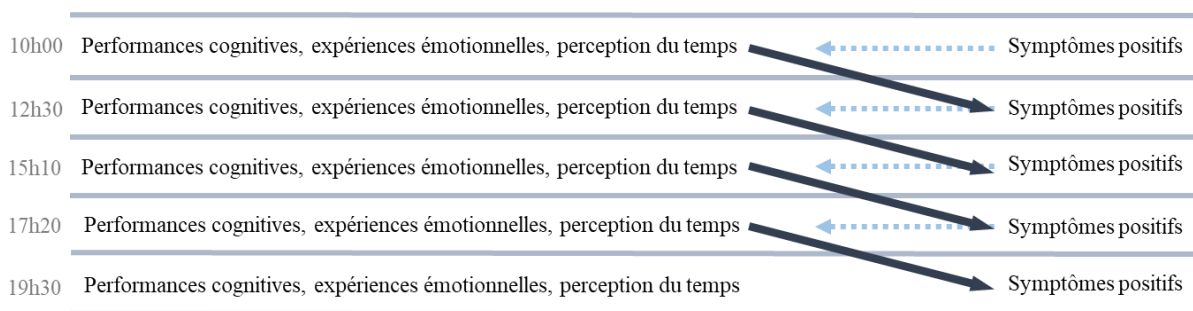


Figure 8. Schématisation des relations prospectives entre variables de niveau 1

### *Prédicteurs de la présence d'idées délirantes*

Le nombre de mots corrects à la tâche de génération lettre-mots est positivement associé au risque de survenue d'idées délirantes ( $b = 0,04$ , E.S = 0,02,  $p = 0,028$ ). Le ralentissement ressenti de l'écoulement du temps et le rapport DS/DO pour les durées allant de 1 à 3 secondes sont positivement associés au risque de survenue d'idées délirantes ( $b = 0,14$ , E.S = 0,06,  $p = 0,034$  et  $b = 1,27$ , E.S = 0,59,  $p = 0,039$ , respectivement). Le nombre d'erreurs aux tâches de génération lettre-mots et d'interférence couleur-mots sont négativement associées à la présence subséquente d'idées délirantes ( $b = -0,05$ , E.S = 0,01,  $p = 0,003$  et  $b = -0,22$ , E.S = 0,10,  $p = 0,037$ , respectivement), ainsi que le rapport DS/DO pour les durées allant de 6 à 13 secondes ( $b = -1,34$ , ES = 0,40,  $p = 0,002$ ).

### Prédicteurs de la présence d'hallucinations

La présence d'hallucinations est prédite par une augmentation du temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots ( $b = 0,13$ , E.S = 0,04,  $p = 0,005$ ), par une augmentation du niveau d'anxiété ressentie ( $b = 0,06$ , E.S = 0,03,  $p = 0,041$ ), et par la surestimation de durées longues ( $b = 0,31$ , E.S = 0,09,  $p = 0,002$ ). La présence ultérieure d'hallucination est négativement associée au nombre de mots corrects rapportés en tâche de génération lettre-mots ( $b = -0,07$ , E.S = 0,02,  $p = 0,002$ ) et au niveau de détente ressentie ( $b = -0,12$ , E.S = 0,03,  $p = 0,001$ ).

### Prédicteurs de la présence de symptômes positifs (indifférenciés)

Le risque de survenue de symptômes positifs, quel que soit le type de symptômes, est prédit par le temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots ( $b = 0,06$ , E.S = 0,02,  $p = 0,022$ ). La présence ultérieure de symptômes positifs, quel que soit le type de symptômes, est également associée au rapport DS/DO global ( $b = 0,35$ , E.S = 0,13,  $p = 0,015$ ), au DS/DO pour les durées allant de 1 à 3 secondes ( $b = 1,17$ , E.S = 0,51,  $p = 0,030$ ) et au rapport DS/DO pour les durées allant de 6 à 13 secondes ( $b = -0,38$ , E.S = 0,15,  $p = 0,021$ ).

Tableau 40. Prédicteurs des symptômes positifs en vie quotidienne

Variables dépendantes	Variables Indépendantes	Coeff.	E.S	t-Ratio	<i>p</i>
<b>Idées délirantes</b>	Ralentissement	0,14	0,06	1,16	0,034
	Nb mots corrects GLM	0,04	0,02	1,04	0,028
	Nb Erreurs GLM	-0,05	0,01	0,94	0,003
	Nb Erreurs ICM	-0,22	0,10	0,79	0,037
	DS/DO123	1,27	0,59	3,58	0,039
	DS/DO6913	-1,34	0,40	0,26	0,002
<b>Hallucinations</b>	Détente	-0,12	0,03	0,88	0,001
	Détente/Anxiété	0,06	0,03	1,06	0,041
	Nb mots corrects GLM	-0,07	0,02	0,92	0,002
	Temps de réponse ICM	0,13	0,04	1,14	0,005
	Erreur (absolu)	0,31	0,09	1,36	0,002
<b>Symptômes positifs</b>	Temps de réponse ICM	0,06	0,02	1,07	0,022
	DS/DO	0,35	0,13	1,42	0,015
	DS/DO123	1,17	0,51	3,24	0,030
	DS/DO6913	-0,38	0,15	0,68	0,021

Note. GLM : tâche de Génération lettre-mots ; ICM : tâche d'interférence Couleur-Mots



## **5. Corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels des liens prospectifs existant entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs (Objectif 2b)**

Afin d'identifier des corrélats cérébraux anatomiques et fonctionnels éventuels des liens prospectifs existant entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs, des analyses multiniveaux ont été appliquées, selon les modèles suivant :

- le niveau 1 comprend : les prédicteurs et symptômes positifs (présence d'hallucination, présence d'idées délirantes, présence de symptômes positifs) pour lesquels il existe un lien prospectif significatif (un prédicteur et une variable-réponse par modèle) ;
- le niveau 2 comprend : les volumes des clusters de régions cérébrales présentant une altération de MG et les métriques des réseaux ECN et DMN issues de la théorie des graphes (un volume ou une métrique par modèle).

Considérant le nombre important de modèles testé, seuls les résultats significatifs de ces analyses sont présentés.

### **5.1 Corrélats anatomiques**

#### *Présence d'idées délirantes*

Pour ce sous-échantillon de 12 patients, aucune association prospective n'est observée entre nombre de mots corrects et d'erreurs à la tâche de génération lettre-mots, nombre d'erreurs à la tâche interférente couleur-mots, et présence d'idées délirantes (associations précédemment observées au sein de l'échantillon de 33 patients). En raison du faible échantillon de données restantes, HLM ne peut estimer les modèles incluant les indices DS/DO moyens pour les durées de 6 à 13 secondes.

#### *Présence d'hallucinations*

La relation prospective moyenne entre niveau de détente/anxiété ressentie et la présence d'hallucinations (niveau 1) est positivement associée au volume de matière grise d'un ensemble de régions frontales ( $b = 0,69$ , E.S = 0,29,  $p = 0,039$ ). Ces résultats sont présentés Tableau 41.

Tableau 41. Association inter-niveaux significative entre relation prospective liant niveau de Détente/Anxiété ressentie et présence d'hallucinations (niveau 1) et volumes de matière grise (niveau 2)

	Coefficient	Erreur Standard	Odds Ratio	<i>p</i>
<b>Niveau 1 : relation prospective moyenne entre niveau de Détente/Anxiété ressentie et présence d'hallucinations</b>	0,10	0,03	1,11	0,005
<b>Niveau 2 : Volumes de matière grise</b>				
Cluster Gyrus frontal inférieur D - Gyrus frontal moyen D	0,69	0,29	1,98	0,039

#### *Présence de symptômes positifs*

En raison du faible échantillon de données restantes, HLM ne peut estimer les modèles incluant les indices DS/DO moyens.

Les analyses entre :

- niveau 1 : relations prospectives entre temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots et présence de symptômes positifs ;
- niveau 2 : volumes des clusters de régions cérébrales pour lesquels une altération de matière grise au sein du groupe de sujets avec schizophrénie est observée

ne révèlent aucunes relations inter-niveaux significatives.

## 5.2 Corrélats fonctionnels

### *Présence d'hallucinations*

Pour ce sous-échantillon de 13 sujets, les relations prospectives entre nombre de mots corrects, temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots et présence d'hallucinations ne sont plus observées (relations précédemment observées au sein de l'échantillon de 33 patients).

Les résultats significatifs des analyses inter-niveaux entre :

- niveau 1 : (i) relation prospective moyenne entre niveau de détente ressentie et présence d'hallucinations ; (ii) relation prospective moyenne entre détente/anxiété ressentie et présence d'hallucinations ; (iii) relation prospective moyenne entre erreur d'estimation de durées longues et présence d'hallucinations ;
- niveau 2 : métriques du réseau de contrôle exécutif et du réseau par défaut

sont présentés Tableau 42, Tableau 43 et Tableau 44.

La relation prospective moyenne entre niveau de détente ressentie et la présence d'hallucinations (niveau 1) est négativement associée au nombre de cliques du réseau de contrôle exécutif ( $b = -0,11$ ,  $ES = 0,02$ ,  $p < 0,001$ ), et positivement associée au niveau de transitivité de ce réseau ( $b = 0,98$ ,  $ES = 0,44$ ,  $p = 0,049$ ).

Tableau 42. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective moyenne liant détente ressentie et présence d'hallucinations (niveau 1) et métriques du réseau de contrôle exécutif (niveau 2)

	<b>Coefficient</b>	<b>Erreur Standard</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Niveau 1 : relation prospective moyenne entre niveau de détente ressentie et la présence d'hallucinations</b>	-0,24	0,09	0,78	0,018
<b>Niveau 2 : métriques du réseau de contrôle exécutif</b>				
Cliques	-0,11	0,02	0,90	<0,001
Transitivité	0,98	0,44	2,67	0,049

La relation prospective moyenne entre niveau de détente/anxiété ressentie et la présence d'hallucinations est négativement associée à différents indices de ségrégation et à l'organisation en « petit monde » du réseau de contrôle exécutif ( $b = -0,16$ ,  $E.S = 0,06$ ,  $p = 0,015$ ).

Tableau 43. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective moyenne liant détente/anxiété ressentie et présence d'hallucinations (niveau 1) et métriques du réseau de contrôle exécutif (niveau 2)

	<b>Coefficient</b>	<b>Erreur Standard</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Niveau 1 : relation prospective moyenne entre détente/anxiété ressentie et la présence d'hallucination(s)</b>	0,12	0,04	1,13	0,010
<b>Niveau 2 : métriques du réseau de contrôle exécutif</b>				
Coefficient de clustering	-0,58	0,14	0,56	0,001
Cliques	0,03	0,00	1,03	<0,001
Transitivité	-0,42	0,18	0,66	0,036
Modularité	-1,33	0,42	0,26	0,009
Efficacité Locale	-0,47	0,09	0,63	<0,001
Petit-Monde	-0,16	0,06	0,85	0,015

La relation prospective moyenne entre l'erreur (absolue) d'estimation de durées longues et la présence d'hallucinations (niveau 1) est négativement associée au nombre de cliques du

réseau par défaut ( $b = -0,05$ , E.S = 0,02,  $p = 0,026$ ), et positivement associée à l'organisation en « petit monde » du réseau par défaut ( $b = 2,13$ , E.S = 0,93,  $p = 0,043$ ).

Tableau 44. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective moyenne unissant erreur d'estimation de durées longues et présence d'hallucinations (niveau 1) et métriques du réseau par défaut (niveau 2)

	Coefficient	Erreur Standard	Odds Ratio	<i>p</i>
<b>Niveau 1 : relation prospective moyenne entre le niveau d'erreur (absolue) d'estimation de durées longues et la présence d'hallucinations</b>	0,23	0,09	1,26	0,020
<b>Niveau 2 : métriques du réseau par défaut</b>				
Cliques	-0,05	0,02	0,95	0,026
Petit-Monde	2,13	0,93	8,40	0,043

#### *Présence d'idées délirantes*

Pour ce sous-échantillon de 13 sujets, les relations prospectives entre nombre d'erreurs à la tâche de génération lettre-mots, nombre d'erreurs à la tâche interférente couleur-mots, et présence momentanée d'idées délirantes ne sont plus observées. En raison du faible échantillon de données restantes, HLM ne peut estimer les modèles incluant l'indice de ralentissement vécu de l'écoulement du temps et l'indice DS/DO moyen pour les durées de 1 à 3 secondes. Les analyses ne révèlent aucunes relations inter-niveaux significatives.

#### *Présence de symptômes positifs*

Pour ce sous-échantillon de 13 sujets, les relations prospectives entre rapport DS/DO moyen et présence momentanée de symptômes positifs (tous confondus) ne sont plus observées. En raison du faible échantillon de données restantes, HLM ne peut estimer les modèles incluant les indices DS/DO moyens pour les durées de 1 à 3 secondes et pour les durées de 6 à 9 secondes. Les résultats significatifs des analyses inter-niveaux entre :

- niveau 1 : relations prospectives entre temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots et présence de symptômes positifs ;
- niveau 2 : métriques du réseau de contrôle exécutif

sont présentés Tableau 45. Ces résultats font l'objet d'une publication en cours de rédaction.

Tableau 45. Associations inter-niveaux significatives entre relation prospective unissant temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots et présence de symptômes positifs (niveau 1) et métriques du réseau de contrôle exécutif (niveau 2)

	<b>Coefficient</b>	<b>Erreur Standard</b>	<b>Odds Ratio</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Niveau 1 : relation prospective entre temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots et présence de symptômes positifs</b>	0,23	0,09	1,26	0,020
<b>Niveau 2 : métriques du réseau de contrôle exécutif</b>				
Cliques	-0,02*	0,01	0,98	0,011
Transitivité	0,81*	0,23	2,25	0,005
Petit-Monde	0,20	0,06	1,22	0,005

Les analyses ne révèlent aucune relation inter-niveaux significative avec les différents indices du réseau par défaut.

## **DISCUSSION ET CONCLUSION**

## 1. Discussion

La problématique de ce travail de thèse était d'apporter de nouvelles informations concernant les liens à court terme entre fonctionnement cognitif, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes de la schizophrénie, tels qu'ils se manifestent en vie quotidienne, et leurs corrélats cérébraux. Pour répondre à cette problématique, une approche combinant une méthode d'évaluation écologique momentanée via une technologie mobile et de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale a été appliquée.

Dans un premier temps, en réponse à l'absence de données relatives à ces aspects dans la littérature, nous avons démontré la faisabilité et la validité des tests cognitifs et temporels mobiles au sein de cette population.

En deuxième lieu, l'exploration des performances cognitives, en particulier exécutives, aux différentes évaluations standards conduites en laboratoire suggère, d'une part, un certain niveau de préservation des processus exécutifs et d'autre part, la présence potentielle d'un ralentissement de la vitesse de traitement au sein de l'échantillon de patients atteints de schizophrénie. Par ailleurs, l'étude des performances aux différentes tâches temporelles conduites en laboratoire révèle la présence d'altérations au niveau du traitement de durées courtes à intermédiaires (inférieures à la seconde et de quelques secondes), notamment lorsqu'une composante motrice est sollicitée.

En outre, les analyses de comparaisons intergroupes des performances cognitives, des états émotionnels et de la perception du temps en vie quotidienne révèlent un certain nombre de différences entre les groupes. Premièrement, en tâche d'interférence couleur-mots, les patients mettent significativement plus de temps pour compléter la tâche que les sujets contrôles, et commettent significativement plus d'erreurs. En tâche de génération lettre-mots, les patients rapportent moins de mots corrects que les sujets contrôles et commettent davantage d'erreurs. Deuxièmement, sur la semaine d'évaluation, les patients expérimentent moins de joie et plus de tristesse que les sujets contrôles. Ils expérimentent également moins de détente et davantage d'anxiété que les sujets contrôles. Troisièmement, aucune différence significative n'est observée entre les groupes concernant l'estimation prospective de durées de quelques secondes. Concernant l'estimation de durées longues, les patients estiment moins correctement les durées de quelques heures, comparativement aux sujets contrôles. Enfin, les patients perçoivent le temps comme s'écoulant plus lentement que les sujets contrôles.

Une analyse morphométrique voxel à voxel sur cerveau entier révèle des altérations du volume de matière grise de régions fronto-temporo-cérébelleuses au sein de l'échantillon de patients avec schizophrénie, comparativement aux sujets sains. Les volumes de certaines régions frontales, limbiques et cérébelleuses ont pu être mis en lien avec les performances cognitives, le vécu de l'écoulement du temps et les symptômes positifs, tels qu'ils se manifestent en vie quotidienne.

Des analyses de comparaisons de l'organisation topologique au repos du réseau de contrôle exécutif et du réseau par défaut suggèrent une architecture fonctionnelle relativement préservée de ces réseaux pour le groupe de patients atteints de schizophrénie, au sein de laquelle apparaissent des altérations isolées de ségrégation fonctionnelle.

Des analyses de corrélations entre métrique des réseaux de contrôle exécutif et de repos et scores EMA moyens au sein du groupe de patients avec schizophrénie révèlent un certain nombre de relations significatives entre organisation topologique de ces réseaux et performances cognitives, expériences émotionnelles, vécu de l'écoulement temporel et symptômes positifs. En particulier, des altérations de la connectivité du réseau de contrôle exécutif, représentées par un déséquilibre entre ségrégation et intégration fonctionnelle, interviendraient dans la manifestation des symptômes, les performances cognitives, les états émotionnels et l'expérience du temps, chez des sujets atteints de schizophrénie. Par ailleurs, une performance cognitive optimale reposerait sur l'intégrité de la transmission d'informations à l'échelle globale du réseau par défaut.

Au moyen de modèles de régression linéaire hiérarchique, l'exploration des associations entre différentes variables intraindividuelles (i.e., mesures répétées en vie quotidienne) a permis de mettre en évidence des liens à court terme entre cognition, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes de la schizophrénie, sur la période d'évaluation en vie quotidienne.

La méthodologie EMA employée fournit des preuves précises de prédicteurs cognitifs, émotionnels et relatifs à la perception du temps, des symptômes positifs sur des périodes de temps brèves dans la vie quotidienne des patients. Notamment, pour la première fois, ces explorations ont permis de mettre en évidence qu'une diminution de la performance cognitive, représentée par une augmentation du temps requis pour compléter une tâche d'interférence, semble constituer un moment de vulnérabilité susceptible d'influer sur l'expression ultérieure de symptômes positifs. A cet égard, ces analyses ont également permis de révéler, qu'une



altération momentanée du traitement de durées de quelques secondes, influencerait sur la manifestation ultérieure de symptômes positifs.

Des analyses multiniveaux ont permis d'identifier certains corrélats anatomiques et fonctionnels des liens prospectifs existant entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs en vie quotidienne, confirmant notamment le rôle central des régions frontales et des perturbations cognitives dans cette pathologie.

Une discussion détaillée des résultats obtenus, à la lumière des données de la littérature, suivant les différents objectifs de recherche établis est proposée ci-après.

### **Comparaisons intergroupes des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps en vie quotidienne (Objectif 1a)**

#### *Etudes de la faisabilité et de la validité des tests cognitifs et temporels mobiles*

Bien que des recherches préliminaires confirment la faisabilité et l'acceptabilité de l'EMA via des dispositifs mobiles pour l'étude de la schizophrénie (Ben-Zeev et al., 2011 ; Granholm et al., 2008, Johnson et al., 2009), il n'existe pas de données publiées concernant la faisabilité et la validité des tests mobiles évaluant les performances cognitives ou les capacités d'estimation temporelle parmi les individus présentant une schizophrénie. En réponse à cette absence de données dans la littérature, nous avons conduit une étude, aujourd'hui publiée, concernant la faisabilité et la validité des tests mobiles évaluant les performances cognitives, et une étude recourant à une méthodologie similaire pour apprécier la faisabilité et la validité de tests mobiles évaluant les capacités d'estimation de durées courtes au sein d'une population de sujets sains et de sujets atteints de schizophrénie.

Nous observons des taux de compliance élevés aux tests mobiles cognitifs et temporels. La compliance aux tests cognitifs mobiles est de 91 % et 87 % pour la tâche d'interférence couleur-mot, pour le groupe de sujets contrôles et le groupe de patients, respectivement, et de 88 % et 83 % pour la tâche de génération lettre-mots, pour le groupe de sujets contrôles et de patients, respectivement. Concernant les tests d'estimations prospectives de durées courtes, 93 % et 90 % des évaluations sont complétées par les sujets contrôles et les patients, respectivement. Aucun effet de fatigue, apprécié en mesurant si le nombre de données manquantes augmente en fonction de l'avancée de l'étude, n'est observé pour les évaluations

cognitives et temporelles mobiles. Ces résultats démontrent que le recours à des tests répétés ne constitue pas, en soi, un obstacle à la participation aux études.

Concernant l'effet d'entraînement, le temps pour compléter la tâche couleur-mot interférente diminue en fonction de la durée de l'étude pour les deux groupes. En moyenne, les participants répondent avec une rapidité croissante au fur et à mesure de l'étude, indiquant une familiarisation graduelle à ces évaluations mobiles. Ces niveaux élevés de compliance et d'entraînement et l'absence d'effet de fatigue sont en faveur de « l'utilisabilité » de ces tests mobiles, c'est-à-dire de leur capacité à être utilisés sans difficulté. Ils seraient particulièrement adaptés aux habitudes comportementales et aux compétences des individus des populations concernées. En effet, si des applications sont conçues sans considérer suffisamment les spécificités de leurs utilisateurs potentiels, l'apprentissage de leur manipulation pourrait s'avérer difficile, elles pourraient être mal ou sous-utilisées, et ne permettraient pas d'atteindre leurs objectifs. Concernant la validité convergente de ces tests, les scores aux tests cognitifs et temporels mobiles sont significativement corrélés avec les scores aux tests neuropsychologiques et temporels correspondants, pour les deux groupes, indiquant qu'ils mesurent des construits similaires. Cette démonstration de validité convergente entre les tests mobiles et les mesures standards constitue une information essentielle pour l'interprétation des données recueillies par l'EMA.

De façon générale, ces résultats confirment ceux des études précédentes démontrant la faisabilité et l'acceptabilité de l'EMA via dispositifs électroniques mobiles pour l'étude de la schizophrénie (Ben-Zeev et al., 2011 ; Granholm et al., 2008, Jonhson et al., 2009). D'autre part, ils démontrent, en particulier, et pour la première fois, la faisabilité et la validité des tests cognitifs et temporels au sein de cette population, révélant qu'ils sont des outils adaptés aux particularités relatives à la pathologie (particularités symptomatiques, cognitives) et qu'ils sont en mesure de fournir des informations complémentaires aux outils précédemment validés.

#### *Comparaisons intergroupes des performances cognitives mesurées en laboratoire*

Concernant la tâche de Stroop, en condition d'interférence couleur-mot (planche C), les patients avec schizophrénie rapportent, en moyenne, moins de stimuli que les sujets contrôles. En outre, ils présentent un score moyen de résistance à l'interférence inférieur à celui des sujets sains. Cependant, ce score moyen, bien que faible, n'atteint pas une valeur négative, reflétant une capacité relativement préservée de suppression de la lecture automatique des mots en faveur de la dénomination de la couleur, pour le groupe de patients avec schizophrénie. De fait, nous

ne pouvons conclure à une atteinte des processus d'inhibition au sein de ce groupe de patients. Notons que sur l'ensemble du test (i.e., les trois planches), les patients présentent des performances inférieures à celles des sujets contrôles, en accord avec la littérature. Dès lors, nous supposons que ces moindres performances sont attribuables à un ralentissement de la vitesse de traitement, largement reconnu dans cette pathologie, qui interviendrait à tous les niveaux d'exploration de la tâche. Cette hypothèse est étayée par les résultats moyens obtenus par ce groupe de patients aux deux parties du TMT (voir Annexe 7), significativement plus faibles que ceux obtenus par le groupe de sujets contrôles. En outre, une limite importante relative aux données récoltées lors de cette tâche de Stroop de type Golden, est, que, selon cette procédure, nous ne disposons pas des erreurs commises par les participants. L'augmentation des erreurs en condition d'interférence pourrait constituer un meilleur indice d'interférence, étant donné que les taux d'erreurs ne sont pas influencés par les effets potentiellement confondants d'un ralentissement global de la vitesse de traitement (Perlstein, Carter, Barch, & Baird, 1998).

De façon intéressante, en ce qui concerne la fluence verbale alphabétique, quelle que soit la lettre, aucune différence de performances n'est observée entre les groupes. Ce résultat diffère des conclusions des méta-analyses récentes révélant des performances inférieures aux populations contrôles, quel que soit le type de tâche de fluence verbale. Bora et al. (2017), ont également démontré que parmi différents domaines cognitifs évalués, l'un des domaines les plus sévèrement atteints était la fluence verbale, catégorielle et alphabétique. Notamment, une relation étroite est observée entre fluence verbale et symptômes négatifs (de Gracia Dominguez et al., 2009). Une catégorisation expérimentale distinguant différents types d'erreurs ne permet pas non plus de mettre en évidence des altérations subtiles potentielles, hormis concernant les erreurs de type noms propres, significativement plus fréquentes chez les patients avec schizophrénie (Annexe 10). Ces résultats sont en faveur d'un certain niveau de préservation des processus exécutifs au sein de cet échantillon de patients, notamment des processus d'inhibition des mots non pertinents. Ils sont également en faveur d'une certaine préservation des processus de récupération stratégiques de l'information en mémoire et des processus de maintien de la consigne en mémoire de travail, associé à une réserve de connaissances verbales, ou à un stock lexico-phonémique, comparable à celui des sujets sains. Notons qu'un lien étroit est depuis longtemps démontré entre fluence verbale alphabétique et niveau d'études (Tombaugh, Kozak, & Rees, 1999). Il existerait un effet global du niveau d'étude se traduisant par une meilleure performance chez les sujets à niveaux d'études plus élevés. Bien qu'il existe une différence significative du nombre d'années d'études entre les échantillons du présent travail de recherche,

il nous semble important de souligner que le niveau d'éducation des patients atteints de schizophrénie correspond, en moyenne, au niveau du baccalauréat. Ce niveau d'éducation relativement élevé pourrait intervenir dans les performances comparables à celles des sujets contrôles.

#### *Comparaisons intergroupes de la perception du temps évaluée en laboratoire*

Nous observons que le seuil de discrimination de durées courtes est significativement plus élevé pour le groupe de patients comparativement au groupe de sujets sains, lorsque le standard est de 500 millisecondes exclusivement. Ces résultats indiquent que la différence de durées à partir de laquelle les patients distinguent les deux stimuli est plus importante que pour les sujets contrôles. En lien avec ces résultats, dans une série d'études impliquant des tâches de discrimination (visuelles et auditives) utilisant des durées standards de 200, 400 et 500ms, Davalos et al., ont mis en évidence que les patients avec schizophrénie commettent plus d'erreurs que les sujets contrôles, indiquant des difficultés à distinguer les intervalles dans cette gamme de durée (Davalos, Kisley, & Freedman, 2005; Davalos, Kisley, & Ross, 2002, 2003; Davalos, Rojas, & Tregellas, 2011). En ce qui concerne la tâche de reproduction de durées courtes (600, 900 ou 1350 ms), plusieurs différences significatives de performance sont observées entre les groupes. Premièrement, lorsque les stimuli sont auditifs, les patients présentent un rapport DS/DO plus élevé que les sujets contrôles, indiquant qu'ils reproduisent des durées plus longues que les durées des stimuli présentées, et ce, de façon plus importante que les sujets contrôles. Deuxièmement, lorsque les stimuli à reproduire sont présentés visuellement, les patients reproduisent correctement les durées alors que les sujets contrôles reproduisent des durées plus courtes que les durées des stimuli présentées, et ce, de façon significative. Enfin, le groupe de patients présente un coefficient de variation significativement plus élevé que celui du groupe de sujets sains lorsqu'il s'agit de stimuli auditifs exclusivement. D'après la méta-analyse de Thoenes et al., (2017), incluant seulement deux études portant sur des tâches de reproduction, dont une reposant sur du *tapping* continu, les réponses des patients ne diffèrent pas de celles des témoins (Roy, Grondin, & Roy, 2012). Néanmoins, les présents résultats révèlent des altérations du traitement de l'information temporelle auditive se manifestant tant au niveau de la qualité (surestimation supérieure à celle des sujets témoins) que de la précision de l'estimation (variabilité des réponses supérieure à celles des sujets témoins). Cette variabilité plus importante en tâche de reproduction s'aligne avec les résultats d'une étude précédente qui a, par ailleurs, démontré un lien entre variabilité des réponses et performances cognitives des sujets, suggérant une implication des troubles cognitifs dans ces

perturbations temporelles (Roy et al., 2012). Bien que nous ne disposions pas de mesure de fréquence de l'horloge interne, nous pouvons supposer, en lien avec la littérature, que cette variabilité inter-reproductions pourrait provenir d'une variabilité supérieure de l'horloge interne des patients, comparativement à des sujets témoins. Notons que cette variabilité pourrait se manifester aux différents niveaux de l'horloge, c'est-à-dire au niveau de la base de temps, du compteur, de l'interrupteur (capacités attentionnelles), au niveau du stockage des informations temporelles en mémoire, et également au niveau des mécanismes de prise de décision (comparateur, sélection d'une réponse). En outre, l'effet communément répliqué, selon lequel les stimuli auditifs sont jugés comme étant plus longs que les stimuli visuels de même durée objective est observé au sein des deux échantillons étudiés. Aussi, contrairement à ce qui a été précédemment démontré (Caroll et al., 2008), cet effet modalitaire n'est pas supérieur chez les patients comparativement aux sujets contrôles.

Concernant l'estimation verbale de durées intermédiaires, aucune différence significative n'est observée entre les groupes. En outre, en tâche de production, le groupe de patients avec schizophrénie présente un DS/DO plus élevé que celui observé pour le groupe de sujets sains. Les patients produisent, en moyenne, des durées plus longues que les durées données, contrairement à ce qui a pu être rapporté dans la méta-analyse la plus récente (Thoenes et al., 2017). Ceci est en faveur d'un ralentissement de l'horloge interne et/ou d'altérations des représentations des durées en mémoire. Il nous semble important de souligner que la tâche de production, à l'instar de la tâche de reproduction, inclut une réponse motrice. De fait, les résultats comportementaux observés pourraient dépendre non seulement de processus cognitifs ou de traitements de l'information temporelle, mais également de processus moteurs, connus pour être altérés dans la schizophrénie. Notamment, un ralentissement psychomoteur est fréquemment observé dès les premiers signes de la maladie, de façon durable et indépendamment des traitements médicamenteux (pour une revue, voir Morrens, Hulstijn, & Sabbe, 2007). Pour les tâches temporelles impliquant des durées longues, aucune différence de performances n'est observée entre les groupes.

Considérés dans leur ensemble, ces résultats semblent révéler la présence d'altérations au niveau du traitement de durées courtes à intermédiaires (inférieures à la seconde et de quelques secondes), notamment lorsqu'une composante motrice est sollicitée. L'hypothèse de l'implication d'un ralentissement psychomoteur dans les performances obtenues par les patients ne peut être écartée, étant donné que la majorité des différences avec les sujets contrôles se manifestent au niveau de tâches de reproduction et de production. En se référant à l'assomption

selon laquelle l'estimation de durées courtes relèverait de mécanismes automatiques exempts de modulation cognitive, alors que l'estimation de durées longues relèverait de mécanismes cognitivement contrôlés, modulés par les habiletés attentionnelles et mnésiques (Lewis & Miall, 2003), les présents résultats semblent relever des perturbations temporelles automatiques d'ordre perceptif, automatiques, concernant le traitement de durées courtes. Etant donné que les seules différences concernant le traitement de durées supérieures à la seconde, entre patients et sujets contrôles, apparaissent lors d'une tâche de reproduction uniquement, nous ne pouvons introduire l'hypothèse d'altérations temporelles relevant de perturbations du rythme de l'horloge interne, ou de troubles cognitifs de niveau supérieure. De plus, ces observations s'accordent avec les résultats précédemment présentés concernant les performances cognitives obtenues aux évaluations standards, indiquant des fonctions relativement préservées.

#### *Comparaisons intergroupes des performances cognitives mesurées en vie quotidienne*

Concernant la tâche d'interférence couleur-mots, les patients mettent significativement plus de temps pour compléter la tâche que les sujets contrôles et commettent significativement plus d'erreurs. Ces résultats évoquent les constatations de la littérature indiquant un effet d'interférence plus important chez les sujets atteints de schizophrénie comparativement aux sujets témoins sains, se traduisant par un allongement du temps de réponse accompagnée d'une augmentation du nombre d'erreurs, étayant l'hypothèse d'une atteinte du processus d'inhibition cognitive associée à la schizophrénie. Néanmoins, il nous semble important de relever que cette tâche d'interférence couleur-mot implémentée dans le dispositif mobile autorise une mesure de la performance des sujets en condition d'interférence uniquement et ne nous permet pas de calculer un score d'interférence relatif à une condition neutre, de contrôle (mots seuls et couleurs seules). En effet, le temps de réponse en condition d'interférence constitue une mesure générale pouvant relever, à la fois d'un ralentissement psychomoteur global, de déficits attentionnels et de déficits d'inhibition spécifiques (Henik & Salo, 2004). Dès lors, il convient d'utiliser une condition de base pour mesurer l'interférence qui, par définition, est un score de différence entre une condition de base et une condition conflictuelle. Cela permettrait également de préciser les différentes composantes de cette performance générale de ralentissement du temps de réponse. Par ailleurs, un certain nombre de recherches ont porté sur la nature de l'effet amplifié d'interférence fréquemment observé dans la schizophrénie. Parmi elles, la série d'expériences de Boucart et al. (1999) a permis de mettre en évidence que le ralentissement disproportionné du temps de réponse apparaît lorsque l'item cible est entouré de distracteurs (tels que les autres items d'une planche de Stroop) mais disparaît lorsque les items cibles sont

présentés un à un (Boucart, Mobarek, Cuervo, & Danion, 1999). Ce résultat suggère que les patients atteints de schizophrénie disposent de la capacité à supprimer l'interférence intra-item mais que leur performance est altérée lorsque la demande attentionnelle augmente, par exemple, en présence de distracteurs. Dans cette même lignée, Schooler et al. ont démontré que la suppression des informations impertinentes dans l'environnement immédiat de la cible à identifier élimine l'effet d'interférence accru traditionnellement observé chez les patients atteints de schizophrénie lorsque les différents items sont présentés simultanément et de façon rapprochée dans l'espace d'un même support (par exemple, une planche, ou un paragraphe, Schooler, Neumann, Caplan, & Roberts, 1997). En lien avec cette observation, les auteurs émettent l'hypothèse d'une difficulté à maintenir une continuité temporelle et spatiale entre l'expérience passée et l'action présente, chez certaines personnes atteintes de schizophrénie.

En tâche de génération lettre-mots, les patients rapportent moins de mots corrects que les sujets contrôles et commettent davantage d'erreurs. Ces résultats s'accordent avec ceux de la littérature (Bokat & Goldberg, 2003; Doughty & Done, 2009; Henry & Crawford, 2005; Lemieux & Macoir, 2017) et apportent des informations non révélées par les tests de fluence verbale conduits en laboratoire, malgré la démonstration d'une validité convergente satisfaisante entre ces tests. Notamment, l'emploi d'un plus grand nombre de lettres, dont le niveau de difficulté associé est variable, pourrait intervenir dans cette différence de performances entre patients et sujets sains, non mise en évidence en laboratoire. Une performance « optimale » en fluence verbale repose sur l'intégrité de deux stratégies cognitives : le regroupement (« *clustering* ») et la commutation (« *switching* »). Le processus de regroupement renvoie à la production successive de mots appartenant à une même sous-catégorie. Dans le cadre d'une tâche de fluence alphabétique, avec critère littéral, le regroupement consiste en un regroupement phonologique de mots, par exemple, débutant par le même phonème (pâtisserie/ palindrome) ou qui riment (prunier/panier). La stratégie de regroupement peut être appréciée par le nombre de regroupements employés, ainsi que par la taille des regroupements (nombre de mots au sein des sous-catégories). La commutation consiste à passer d'une sous-catégorie à une autre. Elle constitue une mesure de flexibilité mentale, puisqu'il s'agit d'interrompre une recherche/génération au sein d'une sous-catégorie, de rechercher et de sélectionner une nouvelle sous-catégorie et d'y récupérer des mots. Cette stratégie cognitive dépendrait donc, en partie, de l'intégrité des fonctions exécutives, et peut être évaluée en mesurant le nombre de commutations produites. L'analyse de ces stratégies n'est possible que par une analyse qualitative des productions des participants, non conduite

dans le présent travail de recherche, se limitant à une analyse quantitative des réponses en terme de nombres de mots produits et de nombre d'erreurs. Or, une analyse qualitative des productions des sujets permettrait d'explicitier la nature des altérations observées et les processus cognitifs impliqués. Une revue de la littérature portant sur la nature et l'origine fonctionnelle des déficits de fluence verbale dans la schizophrénie (Lemieux & Macoir, 2017) révèle que les personnes atteintes de schizophrénie produisent autant ou moins de regroupements que les sujets sains en tâches alphabétique. Néanmoins, cette différence disparaîtrait lorsque le nombre total de mots produits (inférieur pour les patients) est contrôlé dans ces analyses, suggérant que les personnes atteintes de schizophrénie recourent aux mêmes stratégies que les sujets contrôles, mais de façon moins efficace. De plus, cette revue rapporte que, majoritairement, les tailles des regroupements (i.e. nombre de mots produits dans chaque sous-catégorie) ne diffèrent pas entre les groupes. Une étude seulement rapporte des tailles de regroupements inférieures chez les personnes atteintes de schizophrénie comparativement à des sujets sains. De façon intéressante, les auteurs suggèrent qu'une désorganisation du lexique pourrait entraîner des difficultés de récupération des mots au sein des sous-catégories et qu'une réduction de la vitesse de traitement de l'information fréquemment observée dans cette pathologie, associée à la pression temporelle imposée par la tâche, inciteraient les patients à alterner fréquemment les sous-catégories pour produire un nombre total de mots maximal, en s'économisant de la recherche au sein de regroupement spécifique, diminuant leur taille. Cette récente revue rapporte également que le nombre de commutations est moins élevé chez les personnes atteintes de schizophrénie, comparativement aux individus sains. Selon les auteurs, des altérations des fonctions exécutives, notamment d'initiation de la recherche, une diminution de la vitesse de traitement, un déficit du processus de recherche lexicale et une altération du lexique et de la mémoire sémantique pourraient être impliqués dans ce phénomène. A l'instar des résultats observés concernant le processus de regroupement, la différence du nombre de commutations entre les groupes disparaît lorsque le nombre total de mots produits est pris en compte dans les analyses. Ce résultat étaye l'argument selon lequel les personnes atteintes de schizophrénie recourent aux mêmes stratégies que les sujets contrôles, mais de façon moins efficace. Les recherches explorant les processus cognitifs impliqués dans les troubles de fluence verbale associés à la schizophrénie révèlent que la vitesse de traitement de l'information ainsi que la mémoire de travail prédisent le plus fortement les performances aux tâches de fluence (Lemieux & Macoir, 2017). Curieusement, cette revue de la littérature révèle que les fonctions exécutives ne semblent pas liées aux faibles performances observées dans cette population. Des analyses supplémentaires (non présentées) conduites au sein de l'échantillon de patients étudié dans le



cadre du présent travail de recherche, révèlent un lien significatif entre performances en fluence verbale et vitesse de traitement, plus précisément, entre nombre moyen de mots corrects produits sur la semaine d'évaluation et nombre de mots lus sur la planche A du Stroop ( $r = 0,439$ ,  $p = 0,012$ ), et entre nombre de mots corrects fournis en fluence verbale (laboratoire) et score au TMTA ( $r = - 0,449$ ,  $p = 0,019$ ). Aucune relation significative n'est observée entre performances en fluence verbale en laboratoire ou en vie quotidienne et temps de réponse à la tâche interférence couleur-mots. Concernant les relations entre fluence verbale et mesures de fonctions exécutives, un lien significatif est observé entre fluence verbale (laboratoire) et score d'interférence au test de Stroop ( $r = 0,503$ ,  $p = 0,007$ ). Aucune relation significative n'est observée entre scores à la tâche de génération lettre-mots et tâche d'interférence couleur-mots (EMA). Ces résultats confirment ceux de la revue citée précédemment concernant l'implication de la vitesse de traitement dans les performances en fluence verbale au sein de cette population. En outre, ils viennent renforcer le constat d'une nécessité de conduire des explorations supplémentaires et approfondies des liens entre fluence verbale et autres mesures des fonctions exécutives, qui ne semblent pas clairement établis.

#### *Comparaisons intergroupes des expériences émotionnelles mesurées en vie quotidienne*

Les premières descriptions de la schizophrénie évoquaient déjà des perturbations émotionnelles. En effet, Bleuler rapportait des troubles de l'affectivité tandis que Schneider rapportait des variations de l'humeur et un appauvrissement affectif. Néanmoins, le champ d'études des émotions associées à la schizophrénie est plus récent et plus restreint que celui des troubles cognitifs. La littérature sur les expériences émotionnelles vécues par les personnes avec schizophrénie recueille majoritairement des études portant sur des états émotionnels « traits », abordés selon une approche bimodale, de laquelle émerge une diminution généralisée de l'intensité vécue de toute émotion, une diminution des niveaux vécus d'émotions positives associée à une expérience accrue des états émotionnels négatifs, ou des expériences émotionnelles similaires, chez les personnes avec diagnostic de schizophrénie, comparativement à des sujets sains (Cohen & Minor, 2010; Kring & Moran, 2008). Peu d'études portent sur les ressentis quotidiens des individus. L'EMA permet d'obtenir davantage de données empiriques concernant la gamme et le niveau des émotions vécues en vie quotidienne, permettant d'accroître notre compréhension des expériences émotionnelles vécues par ces personnes.

En moyenne, sur la semaine d'évaluation, les patients expérimentent moins de joie et plus de tristesse que les sujets contrôles. En outre, les patients avec schizophrénie expérimentent

moins de détente et d'avantage d'anxiété que les sujets contrôles. Notons que, malgré ces différences, les niveaux de tristesse et d'anxiété sont globalement faibles. Ces résultats sont dans la continuité de ceux d'une méta-analyse récente de 12 études d'EMA portant sur les expériences émotionnelles en vie quotidienne de personnes atteintes de schizophrénie (Cho et al., 2017). Fait intéressant, contrairement aux résultats issus de cette méta-analyse, les patients atteints de schizophrénie présentent des niveaux de tristesse et d'anxiété différents des sujets contrôles, et cette différence est retrouvée au niveau de la variabilité moyenne de ces états émotionnels. Sur la semaine d'évaluation, les patients présentent des niveaux de tristesse et d'anxiété plus variables que les sujets contrôles (voir Annexe 8).

#### *Comparaisons intergroupes de la perception du temps en vie quotidienne*

Sur l'ensemble de la semaine d'évaluation, il n'y a pas de différence significative entre les groupes au niveau des estimations prospectives de durées courtes à intermédiaires (1, 2, 3, 4, 6, 9 ou 13 secondes). Ces résultats sont en cohérence avec ceux concernant les performances obtenues à la tâche d'estimation verbale en laboratoire (2, 5 ou 9 secondes). Néanmoins, en restreignant l'exploration aux durées allant de 6 à 13 secondes, nous observons une sous-estimation de ces durées par les patients, comparativement aux sujets témoins. Concernant l'estimation de durées longues, les patients estiment moins correctement les durées de quelques heures, comparativement aux sujets contrôles. En analysant l'erreur d'estimation relative moyenne de chaque groupe (résultats non présentés), notons que les deux groupes sous-estiment les durées longues, sans différence significative entre les groupes.

Considérées dans leur ensemble, ces données issues de l'évaluation écologique momentanée révèlent des informations inexprimées par les évaluations conduites en laboratoire. Premièrement, elles ont permis de mettre en évidence une sous-estimation, par les patients atteints de schizophrénie, de durées allant de 6 à 13 secondes. Rapprochées aux résultats relatifs aux évaluations en laboratoire, ces données indiquent la présence, au sein de cet échantillon, de difficultés de discrimination et de reproduction d'intervalles courts (inférieurs à la secondes), de production et d'estimation de durées de quelques secondes, et d'estimation de durées longues, de quelques heures. Plus précisément, des phénomènes de surproduction et de sur-reproduction sont observés, ainsi que des phénomènes de sous-estimations de durées, en faveur d'un ralentissement hypothétique de l'horloge interne des patients. Notons que, parmi les hypothèses étio-pathophysiologiques majeures de la schizophrénie, l'hypothèse dopaminergique révisée évoque une transmission hyperactive de la dopamine dans les zones mésolimbiques et une transmission de la dopamine hypoactive au sein

du cortex préfrontal (Brisch et al., 2014). Il a été proposé qu'une diminution de l'activité dopaminergique entraîne un ralentissement de la vitesse de l'horloge interne, associée à une sous-estimation temporelle (Cheng et al., 2007; C. R. G. Jones & Jahanshahi, 2011; Meck, 1996; Rammsayer, 1993; Wiener et al., 2014).

En ce qui concerne le vécu de l'écoulement temporel, les patients rapportent vivre le temps comme s'écoulant plus lentement que les sujets contrôles. Tel que présenté en Annexe 8, leur expérience de la vitesse de l'écoulement du temps est également plus variable que celle des sujets contrôles. Des analyses supplémentaires (non présentées), révèlent une corrélation négative significative entre la vitesse perçue de l'écoulement temporel (1 = Très lentement et 7 = Très rapidement) et le score à l'échelle négative de la PANSS ( $r = -0,358$ ,  $p = 0,041$ ). Néanmoins, aucune relation négative significative n'est observée entre vitesse perçue et score à l'échelle de symptomatologie subjective de la dépression ( $r = -0,199$ ,  $p = 0,267$ ). Conformément à ce qui a pu être précédemment rapporté dans la littérature, une symptomatologie négative élevée est associée à un ralentissement perçu du passage du temps.

### **Corrélatés cérébraux anatomiques et fonctionnels des performances cognitives, des expériences émotionnelles, de la perception du temps et des symptômes positifs (Objectif 1b)**

#### *Différences de volumes régionaux de matière grise sur cerveau entier entre sujets présentant une schizophrénie et sujets contrôles*

Afin de mettre en évidence des différences éventuelles de volumes régionaux de matière grise entre sujets présentant une schizophrénie et sujets contrôles, nous avons réalisé une analyse morphométrique voxel à voxel sur cerveau entier. Les analyses statistiques au niveau des clusters (regroupements de minimum 100 voxels) révèlent, pour une valeur du  $p$  corrigée des comparaisons multiples (FWE), trois clusters dont le volume de matière grise est inférieur pour le groupe de patients, comparativement aux sujets contrôles. Ces ensembles de régions concernent principalement des régions fronto-temporo-cérébelleuses. La démonstration d'altérations anatomo-fonctionnelles de ces régions dans la schizophrénie est amplement répliquée (Habets et al., 2008, Segarra et al., 2008). Notamment, il a été démontré au sein d'échantillons de patients atteints de schizophrénie que des réductions volumétriques des régions frontales, temporales et cérébelleuses sont associées à des performances exécutives altérées (Habets et al., 2008, Segarra et al., 2008).

Plus précisément, nous observons une altération du gyrus frontal inférieur droit. Le gyrus frontal inférieur occupe une place importante de la surface ventrolatérale du cortex

préfrontal. Cette région est particulièrement connue pour son implication dans de nombreux aspects de la production du langage. Elle serait également impliquée dans la reconnaissance des mots, tant au niveau sémantique que phonologique. De plus, le gyrus frontal inférieur droit, en particulier, serait impliqué dans le sentiment de pouvoir agir sur son propre environnement (« *sense of agency* », Leube et al., 2003; Nahab et al., 2011). Nos résultats confirment ceux des études précédentes démontrant une réduction volumétrique de cette région dans la schizophrénie (Ellison-Wright, Glahn, Laird, Thelen, & Bullmore, 2008). Une dysconnectivité fonctionnelle entre le gyrus inférieur droit et d'autres régions cérébrales (cortex orbitofrontal, insula, putamen) a également été démontrée, et elle serait possiblement impliquée dans la distinction altérée soi-autrui chez des patients atteints de schizophrénie (Backasch et al., 2014). Par ailleurs, nous observons également une altération volumétrique du gyrus frontal moyen droit. Cette région compose majoritairement la surface dorsolatérale du cortex-préfrontal et serait impliquée, entre autres, dans la mémoire de travail. Dans la lignée de nos résultats, sa réduction volumétrique associée à la schizophrénie a précédemment été observée (Kikinis et al., 2010; Levitt, Bobrow, Lucia, & Srinivasan, 2010). Quan et al. (2013) ont, par ailleurs, démontré une diminution de la connectivité anatomique entre gyrus frontal inférieur droit/gyrus frontal moyen droit et striatum chez des patients présentant un premier épisode psychotique comparativement à des sujets contrôles, associée de façon significative à des performances exécutives altérées (Quan et al., 2013). A cet égard, nous avons mis en évidence une corrélation négative significative entre le volume d'un ensemble de régions frontales incluant le gyrus frontal inférieur et le nombre de mots corrects fournis à la tâche de génération lettre-mots, s'apparentant à une tâche de fluence verbale, indiquant qu'une augmentation du volume de ces régions est associée à une diminution du nombre de mots corrects rapportés. Outre ces altérations volumétriques, des altérations tant au niveau de l'activité que de la connectivité fonctionnelle du gyrus frontal inférieur, ont été mises en lien avec des troubles de fluence verbale dans la schizophrénie (Costafreda et al., 2011; Curtis et al., 1998; P. Fusar-Poli et al., 2011).

Les présents résultats s'accordent avec l'observation consistante, maintes fois répliquée, d'altérations du cortex préfrontal associées à la schizophrénie. Outre les altérations fonctionnelles de cette région, une réduction du volume du cortex préfrontal a été précédemment mise en relation avec la durée de la pathologie (Haijma et al., 2013), la consommation de cannabis (Van Haren et al., 2013), de cigarettes (Schneider et al., 2014) et les troubles cognitifs, en particulier exécutifs (Habets et al., 2008, Segarra et al., 2008). En outre,

cette région occupe une place considérable au sein de l'hypothèse dopaminergique et de « déconnexion » relatives à la physiopathologie de la schizophrénie (Zhou, Fan, Qiu, & Jiang, 2015).

Nous observons également une réduction du volume du gyrus temporal inférieur gauche au sein du groupe de patients présentant une schizophrénie, comparativement au groupe de sujets sains. Les altérations du lobe temporal figurent parmi les altérations les plus constatées dans la schizophrénie, notamment celles concernant le gyrus temporal supérieur et le complexe amygdalo-hippocampique. En particulier, un certain nombre d'études et méta-analyses rapportent, de façon consistante, une corrélation négative entre sévérité des hallucinations et volume du gyrus temporal supérieur (G.-W. Kim et al., 2017; Modinos et al., 2013; Palaniyappan et al., 2012). Le gyrus temporal inférieur serait impliqué dans les fonctions cognitives, le langage, et le traitement sensoriel multimodal. Une réduction du volume de cette région a été précédemment observée chez des individus présentant un premier épisode psychotique (Kuroki et al., 2006), ainsi qu'une schizophrénie chronique (Onitsuka et al., 2004).

Enfin, nous observons une réduction des régions cérébelleuses Crus II et Vermis 6 pour le groupe de patients avec schizophrénie, comparativement au groupe de sujets sains. Le cervelet a longtemps été considéré comme une structure exclusivement impliquée dans les processus moteurs. Les études anatomiques chez l'animal et l'humain démontrent que le cervelet échange des informations avec le cortex cérébral via deux boucles cortico-cérébelleuses (Salmi et al., 2009) : une « boucle motrice » et une « boucle préfrontale ». A travers la boucle motrice, le cortex moteur primaire projette vers les lobules cérébelleux (IV, V, VII, VIII) qui projettent en retour vers le cortex moteur primaire via la partie dorsale du noyau denté et le thalamus. La boucle préfrontale est composée du cortex préfrontal qui projette vers les lobes cérébelleux (Crus I et II) via le noyau pontique. Ces aires projettent en retour vers le cortex préfrontal via la partie ventrale du noyau denté et le thalamus. Depuis ces premières conceptions exclusivement motrices, de nombreuses études ont démontré l'implication du cervelet dans les processus émotionnels (Adamaszek et al., 2017; N. C. Andreasen et al., 1999; Schmahmann, 2004, 2010) et, principalement, dans les processus cognitifs (Balsters & Ramnani, 2011; Balsters, Whelan, Robertson, & Ramnani, 2013). Grâce aux études d'IRM fonctionnelle, il a été possible de mettre en évidence, à titre non exhaustif, que les lobules VI et Crus I, sont engagés dans le langage et la mémoire de travail verbale, que les lobules Crus I, Crus II et le lobule VIIB sont sollicités lors de tâches nécessitant une mise en œuvre de la mémoire de travail et des fonctions exécutives et que les vermis et les lobules VI et VII sont

impliqués dans les processus émotionnels (pour une revue, voir Schmahmann, 2018). Au cours des dernières décennies, le cervelet a pris une place importante dans les modèles physiopathologiques de la schizophrénie, le circuit cortico-thalamo-cérébelleux faisant, notamment, l'objet d'une attention singulière. Les manifestations cliniques de la schizophrénie elles-mêmes évoquent des altérations des fonctions cérébelleuses : troubles de la coordination psychomotrice, troubles de la posture, troubles de l'équilibre, troubles des apprentissages procéduraux, troubles cognitifs, troubles émotionnels etc. Les études morphométriques précédentes ont révélé une diminution du volume cérébelleux total (Moberget et al., 2018) des hémisphères cérébelleux (Quinn et al., 2018), des lobules Crus I/II (Kühn, Romanowski, Schubert, & Gallinat, 2012) et du vermis 6 (T. Kim et al., 2018). Des études, de plus en plus nombreuses, ont exploré les relations entre altérations volumétriques cérébelleuses et manifestations cliniques dans la schizophrénie, révélant principalement des relations entre anomalies volumiques et perturbations exécutives (Kühn et al., 2012; Schretlen et al., 2010; Segarra et al., 2008), et dans une moindre mesure, avec les symptômes positifs notamment les hallucinations (Neckelmann et al., 2006). De fait, les relations structures-fonctions cérébelleuses dans la schizophrénie restent à déterminer.

*Relations entre volumes régionaux de substance grise sur cerveau entier et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie*

Afin de révéler d'éventuelles relations entre volumes régionaux de matière grise sur cerveau entier et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie exclusivement, une série d'analyses de régressions linéaires multiples a été effectuée. Premièrement, ces analyses révèlent des associations négatives significatives entre les volumes de régions cérébelleuses postérieures (lobules VII, VIII, IX et Vermis 10) et la variable Ralentissement/Accélération de l'écoulement temporel. Ces résultats indiquent que plus le volume de gris de ces régions cérébelleuses postérieures est important, plus les patients perçoivent le temps comme s'écoulant lentement. Une dichotomie fonctionnelle entre lobes antérieurs et postérieurs du cervelet a été proposée, le lobe antérieur (lobules I-V) et le lobule VIII seraient impliqués dans les fonctions sensorimotrices et les lobules VI et VII (juxtaposant Crus I et II) interviendraient dans les fonctions langagières, mnésiques, exécutives, affectives et les représentations spatiales (Stoodley, Valera, & Schmahmann, 2012). La partie postérieure du vermis cérébelleux interviendrait dans les processus de régulation émotionnelle, une atteinte de cette aire cérébelleuse entraînant une gamme de symptômes émotionnels, incluant notamment un émoussement affectif (Stoodley et al., 2012; Strata, 2015; Turner et al., 2007).

Les présents résultats indiquent l'implication du cervelet dans l'expérience du temps, vécu comme s'écoulant lentement, chez les patients atteints de schizophrénie. Telle qu'abordée précédemment, l'expérience du temps dépend de l'intégrité de l'expérience de l'espace, du « soi », du corps et des états émotionnels du sujet. A la lumière de la littérature, il semble cohérent d'observer une relation entre régions cérébelleuses connues pour intervenir dans les représentations spatiales, la motricité, les états affectifs et la vitesse vécue de l'écoulement du temps. Ces résultats apportent de nouvelles informations concernant les corrélats cérébraux de la vitesse perçue de l'écoulement du temps, dans un contexte où les études de neuroimagerie se sont majoritairement concentrées sur la mise en évidence des substrats cérébraux de l'estimation d'intervalles, révélant notamment l'implication de régions frontales inférieures, de l'Aire Motrice Supplémentaire (SMA), du thalamus, des régions temporales et striatales et des régions cérébelleuses postérieures (Gómez, Jesús Marín-Méndez, Molero, Atakan, & Ortuño, 2014).

L'analyse des corrélats volumétriques des symptômes positifs rencontrés en vie quotidienne révèle que plus le volume de gris de différentes régions, incluant le gyrus frontal supérieure, le gyrus cingulaire, l'aire motrice supplémentaire, le gyrus lingual et le lobule cérébelleux IV-V, est important et moins les patients font l'expérience d'hallucinations. Les études de neuroimagerie, en particulier d'IRMf d'activation, présentent de vastes résultats concernant les régions cérébrales impliquées dans les phénomènes hallucinatoires, révélant notamment la participation de réseaux cortico et sous-corticaux largement distribués. Aussi, il émerge de cette littérature, de façon relativement consistante, l'implication de régions sensorimotrices, du cortex auditif, du gyrus frontal inférieur et du gyrus temporal inférieur, régions essentielles pour la perception auditive, la compréhension et la production du langage, au cours des hallucinations verbales auditives, et l'engagement du cortex occipital et temporal au cours des hallucinations visuelles (Zmigrod, Garrison, Carr, & Simons, 2016). Nos résultats s'accordent donc avec ceux de la littérature, en démontrant des corrélats anatomiques d'expériences hallucinatoires en vie quotidienne incluant des régions connues pour être impliquées dans des processus sensorimoteurs et relatifs au langage (gyrus frontal supérieur, SMA, lobule cérébelleux IV-V) et dans des régions impliquées dans les processus visuels (gyrus lingual). Notons que le gyrus cingulaire entretient une relation singulière avec les expériences hallucinatoires auditives (Adams & David, 2007; Boksa, 2009; Copolov et al., 2003; Shergill, Brammer, Williams, Murray, & McGuire, 2000) et serait impliqué dans l'attribution du discours à une source externe (P. Allen et al., 2007; Jardri et al., 2011). A cet égard, l'Aire Motrice

Supplémentaire (SMA), connue pour participer à la genèse du mouvement volontaire, auto-initié, serait engagée dans la perception de l'intentionnalité et dans le sentiment d'appropriation de ses propres actions et de son discours intérieur (Raij & Riekkki, 2012). A la lumière de la littérature, les présents résultats suggèrent que l'intégrité anatomique de différentes régions typiquement associées aux traitements sensoriels, moteurs, langagiers et à la distinction des phénomènes exogènes et endogènes, diminue la présence de percepts erronés et favorise l'expérience de ses propres actions et pensées.

#### *Matrices de connectivité fonctionnelle au repos*

L'inspection visuelle des matrices de connectivité du réseau de contrôle exécutif et du réseau par défaut démontre une diminution de la force de connectivité globale au sein de ces réseaux, ainsi qu'une augmentation ou une diminution du nombre de liens, pour le groupe de patients atteints de schizophrénie, comparativement au groupe de sujets sains. Ces résultats s'accordent avec l'hypothèse répandue d'un syndrome de « déconnexion » diffus associé à la schizophrénie (Fornito et al., 2012), caractérisé par une hypo- et une hyperconnectivité au sein et entre les réseaux cérébraux.

#### *Comparaisons intergroupes des métriques du réseau de contrôle exécutif*

Concernant la topologie du réseau de contrôle exécutif, une différence significative d'assortativité est observée entre les groupes. Une assortativité positive du réseau est observée pour le groupe de patients avec schizophrénie, révélant que les nœuds à degré élevé sont connectés entre eux. Une assortativité supérieure au sein du groupe de patients atteints de schizophrénie, comparativement à des sujets sains, est, bien que rarement supposée, fréquemment observée (Alexander-Bloch et al., 2010; Bassett et al., 2008; Fornito et al., 2012; Ray et al., 2017), notamment au sein de réseaux impliqués dans les performances cognitives (Ray et al., 2017, Bassett et al., 2008). Les nœuds à degré élevé, nommés « *hubs* » ou nœuds centraux, tendent à être anormalement regroupés, notamment ceux relevant du cortex préfrontal (gyrus frontal inférieur). Ces mêmes nœuds sont également connus pour présenter des altérations anatomiques dans la schizophrénie, tel que le démontrent les résultats des analyses morphométriques du présent projet de recherche. Une augmentation de l'assortativité au sein de ce réseau pourrait constituer une réponse fonctionnelle relative à une augmentation de la demande cognitive pour ces sujets (Ray et al., 2017). Aucune autre différence au niveau de l'organisation topologique du réseau de contrôle exécutif n'est observée entre les groupes,



suggérant une architecture fonctionnelle relativement préservée de ce réseau pour le groupe de patients atteints de schizophrénie.

#### *Comparaisons intergroupes des métriques du réseau par défaut*

Concernant la topologie du réseau par défaut, une différence significative au niveau du nombre de cliques est observée entre les groupes. Le nombre de cliques, soit le nombre de sous-ensemble de nœuds où les nœuds sont tous reliés deux à deux, est significativement plus faible pour le groupe de patients que pour le groupe de sujets contrôles au sein de ce réseau par défaut, impliquant une réduction de la connectivité locale au sein de ce réseau. Ce résultat est en accord avec les recherches rapportant une connectivité fonctionnelle réduite au sein du réseau par défaut, notamment entre les régions préfrontales et pariétales, chez les patients atteints de schizophrénie, comparativement aux sujets témoins (Hu et al., 2017). Aucune autre différence au niveau de l'organisation topologique du réseau par défaut n'est observée entre les groupes, suggérant une architecture fonctionnelle relativement préservée de ce réseau pour le groupe de patients atteints de schizophrénie.

#### *Relations entre indices métriques du réseau de contrôle exécutif et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie*

Des analyses de corrélations entre métriques du réseau ECN et scores EMA moyens au sein du groupe de patients avec schizophrénie révèlent des relations significatives entre organisation topologique de ce réseau et performances cognitives, expériences émotionnelles, vécu de l'écoulement temporel et symptômes positifs.

Premièrement, le nombre moyen de mots corrects obtenus à la tâche de génération lettre-mots est positivement corrélé à deux mesures de ségrégation, la transitivité et l'assortativité, et est négativement corrélé aux nombres de cliques de ce réseau. Le nombre moyen d'erreurs à cette tâche est négativement corrélé à la longueur de chemin caractéristique, une mesure d'intégration globale du réseau de contrôle exécutif. Ces résultats, en démontrant qu'une augmentation du niveau d'intégration local est associée à de meilleures performances cognitives, soutiennent l'idée précédemment abordée qu'une augmentation de la ségrégation au sein de ce réseau pourrait constituer une réponse fonctionnelle à une augmentation de la demande cognitive pour ces sujets. De façon intéressante, une diminution du nombre d'erreurs serait associée à une augmentation de la longueur du chemin caractéristique de ce réseau. Ce résultat semble indiquer qu'une meilleure performance cognitive repose sur l'acheminement de l'information en un maximum d'étapes entre composantes régionales du réseau de contrôle

exécutif, traduisant potentiellement une altération de la transmission globale de l'information, plus lente et moins efficace, dans un contexte où la ségrégation fonctionnelle locale semble privilégiée.

Par ailleurs, le nombre moyen d'erreurs à la tâche d'interférence couleur-mots est, quant à lui, positivement corrélé au nombre de cliques. Le fonctionnement « optimal » d'un réseau, repose sur un équilibre entre intégration et ségrégation fonctionnelle, entre efficacité locale et globale. L'ensemble de ces résultats semble indiquer un déséquilibre entre ces mécanismes fonctionnels, entravant l'efficacité des interactions au sein du réseau de contrôle exécutif, et potentiellement, la performance des sujets.

Le niveau moyen de joie ressentie est positivement corrélé à la transitivité, et négativement corrélé à l'efficacité globale de ce réseau. A l'instar des résultats présentés ci-dessus concernant les performances cognitives, il semblerait qu'une augmentation du niveau d'intégration locale soit associée à l'augmentation du niveau de joie vécue sur la semaine d'évaluation. Réciproquement, une altération de la transmission globale de l'information au sein du réseau de contrôle exécutif serait associée à un niveau plus faible d'expérience émotionnelle positive. En outre, ces résultats semblent indiquer que les performances cognitives et les expériences émotionnelles étudiées partagent des substrats cérébraux fonctionnels. Ces observations viennent étayer les résultats d'études précédentes témoignant de l'existence d'une intégration, notamment cérébrale, des processus cognitifs et émotionnels (Okon-Singer, Hendler, Pessoa, & Shackman, 2015; Shackman et al., 2011). Notamment, ces études rapportent que les états émotionnels peuvent fortement influencer certains processus du traitement de l'information en cours, tels que l'attention sélective, la mémoire de travail et le contrôle cognitif. Réciproquement, les réseaux impliqués dans l'attention, la mémoire de travail et le contrôle cognitif contribuent à la régulation volontaire des états émotionnels (pour une revue, voir (Okon-Singer et al., 2015).

La vitesse perçue moyenne de l'écoulement temporel, mesurée sur une échelle allant de « très lentement » à « très rapidement », est positivement corrélée à l'indice de modularité du réseau de contrôle exécutif, un indice de ségrégation du réseau. Considérant les liens unissant vécu de la vitesse de l'écoulement du temps et états émotionnels positifs, ce résultat semble en cohérence avec le résultat présenté précédemment. En effet, considérés dans leur ensemble, ils indiquent qu'une augmentation du niveau d'intégration locale est associée à une augmentation du niveau de joie vécue sur la semaine d'évaluation et à une accélération du temps perçu.

Concernant les symptômes positifs, la somme moyenne des hallucinations est négativement corrélée au coefficient de regroupement et à l'indice d'efficacité locale du réseau. La somme moyenne des hallucinations et des idées délirantes est négativement corrélée à l'indice d'organisation en « petit-monde » du réseau. Ces résultats indiquent qu'une diminution de la transmission locale d'information entre les régions temporellement interconnectées du réseau de contrôle exécutif est associée avec une augmentation du nombre d'hallucinations vécues sur la semaine d'évaluation. Tel qu'évoqué précédemment, il a été suggéré que les symptômes positifs de la schizophrénie relèveraient d'un dysfonctionnement temporel au niveau des interactions neuronales (Friston, 1998; Andreasen et al., 1998; Allman & Meck, 2012; Ciullo et al., 2016). Notons qu'une diminution du niveau d'organisation « petit-monde » du réseau serait associée à une augmentation du nombre de d'hallucinations et d'idées délirantes vécues sur la semaine d'évaluation. L'organisation « petit-monde » d'un réseau repose sur un équilibre entre intégration et ségrégation fonctionnelles, qui, d'après l'ensemble des résultats présentés, semble compromis au sein de cet échantillon de sujets, et pourrait donc intervenir dans la manifestation des symptômes de la pathologie. Notons, qu'en accord avec les présents résultats, des études antérieures ont également mis en évidence un lien entre altérations de la connectivité des aires préfrontales et sévérité des symptômes positifs (Fornito et al., 2013; Hoffman et al., 2011; Whitfield-Gabrieli et al., 2009).

Considérés dans leur ensemble, ces résultats indiquent que des altérations de la connectivité du réseau de contrôle exécutif, représentées par un déséquilibre entre ségrégation et intégration fonctionnelles, interviendraient dans la manifestation des symptômes, les performances cognitives, les états émotionnels et l'expérience du temps, chez des sujets atteints de schizophrénie.

#### *Relations entre indices métriques du réseau par défaut et variables mesurées en vie quotidienne chez les sujets présentant une schizophrénie*

Des analyses de corrélations entre métriques du réseau DMN et scores EMA moyens au sein du groupe de patients avec schizophrénie révèlent des relations significatives entre organisation topologique de ce réseau et performances cognitives, uniquement.

Le nombre moyen de mots corrects obtenus à la tâche de génération lettre-mots est positivement corrélé à la métrique « *coreness* » du réseau par défaut, un indicateur de son niveau d'intégration. Le nombre d'erreurs moyen à la tâche d'interférence couleur-mots est, quant à lui, négativement corrélé à l'indice d'efficacité globale du réseau par défaut. Ces

résultats semblent indiquer qu'une performance cognitive optimale repose sur l'intégrité de la transmission d'information à l'échelle globale du réseau par défaut. En effet, une meilleure performance est associée à un niveau d'intégration plus élevé. Réciproquement, une augmentation du nombre d'erreurs est associée à une diminution du niveau d'efficacité globale de ce réseau. Contrairement aux données et aux suggestions de la littérature, la connectivité au sein du DMN ne semble pas associée à la manifestation des symptômes positifs, aux états émotionnels et à l'expérience du temps de cet échantillon de sujets.

### **Implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles, de la perception du temps dans la survenue des symptômes (Objectif 2a)**

*Caractérisation des associations entre performances cognitives, expériences émotionnelles,, perception du temps et symptômes (relations transversales)*

Au moyen de modèles de régression linéaire hiérarchique, l'exploration des associations entre différentes variables intraindividuelles (i.e. mesures répétées en vie quotidienne) a permis de mettre en évidence des liens à court terme entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes de la schizophrénie, sur la période d'évaluation en vie quotidienne.

*Les performances cognitives varient en fonction de la vitesse perçue de l'écoulement temporel et des symptômes positifs*

Plus précisément, le temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots est négativement associé à l'accélération perçue de l'écoulement du temps, signifiant qu'une augmentation du niveau d'accélération ressenti du passage du temps implique une diminution du temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mot. Par ailleurs, le nombre de mots corrects à la tâche de génération lettre-mots est positivement associé à la somme momentanée des idées délirantes et des symptômes positifs tous confondus, signifiant qu'une augmentation momentanée d'idées délirantes s'accompagne d'une augmentation du nombre de mots corrects fournis à la tâche de génération lettre-mots.

*Les niveaux de joie et de tristesse ressentis varient en fonction de l'estimation des durées courtes et de la vitesse perçue de l'écoulement temporel*

Il est communément démontré que la vitesse perçue de l'écoulement du temps dépend de l'état émotionnel du sujet. Les présentes analyses ont permis de démontrer, d'une part, que les niveaux d'expériences émotionnelles varient également selon la vitesse perçue de l'écoulement du temps, et d'autre part, qu'ils varient selon la qualité de l'estimation de durées.

Plus précisément, le niveau de joie ressentie augmente en fonction du niveau d'accélération perçue de l'écoulement temporel et diminue en fonction de son ralentissement perçu. Par ailleurs, une sous-estimation des durées courtes (allant de 1 à 3 secondes), s'accompagne d'une augmentation du niveau de joie. Réciproquement, une surestimation des durées, s'accompagne d'une augmentation du niveau de tristesse ressentie.

*Le niveau d'anxiété ressentie varie en fonction des symptômes positifs*

Conformément aux résultats de la littérature (Delespaul et al., 2002; Thewissen et al., 2011), la présence de symptômes positifs (tous confondus), s'accompagne d'une augmentation du niveau d'anxiété ressentie.

*L'estimation de durées de quelques secondes varient en fonction des symptômes positifs et de l'estimation de durées longues de quelques heures*

Une augmentation de la somme momentanée de symptômes positifs implique une surestimation des durées allant de 6 à 13 secondes. Par ailleurs, plus l'erreur d'estimation de durées longues de quelques heures est importante, plus la surestimation de durées de quelques secondes augmente.

*La vitesse perçue de l'écoulement du temps varie en fonction des symptômes positifs*

Une augmentation de la somme d'idées délirantes implique une augmentation de l'accélération perçue de l'écoulement temporel. En d'autres termes, plus les patients font l'expérience d'idées délirantes, plus ils perçoivent le temps comme s'écoulant rapidement.

*Les symptômes positifs varient en fonction des performances cognitives, des expériences émotionnelles et du vécu de l'écoulement du temps*

La présence d'hallucinations est positivement associée au nombre de mots corrects rapportés en tâche de génération lettre-mots, indiquant qu'une augmentation du nombre de mots corrects s'accompagne d'une augmentation du risque de présence d'hallucinations. D'autre part, une augmentation du niveau d'anxiété et de tristesse ressentie implique une augmentation du risque de présence d'hallucinations.

La présence de symptômes positifs, tous types confondus, augmente en fonction du nombre de mots corrects rapportés en tâche de génération lettre-mots. D'autre part, la présence et la somme des symptômes positifs, est positivement associée à l'anxiété ressentie, signifiant qu'une augmentation du niveau d'anxiété s'accompagne d'une augmentation du risque de présence de symptômes positifs et de leur nombre. Par ailleurs, le risque de présence de symptômes positifs augmente en fonction du nombre de mots corrects rapportés en tâche de

génération lettre-mots. Enfin, curieusement, plus les patients ressentent le temps comme s'écoulant lentement, plus le risque de cooccurrence de symptômes positifs est élevé.

*Mise en évidence des prédicteurs des symptômes positifs en vie quotidienne (relations prospectives)*

A titre de rappel, pour ces analyses, au niveau 1, les données répétées sont structurées de sorte qu'une mesure à une évaluation donnée (T0) puisse prédire l'intensité de la variable-réponse à la prochaine évaluation du même jour (T1). Toutes les analyses sont ajustées pour l'état de la variable-réponse lors de l'évaluation T0. Ces analyses ont permis de mettre en évidence les prédicteurs potentiels de la manifestation des symptômes positifs sur des périodes de temps brèves en vie quotidienne.

*Prédicteurs de la présence d'idées délirantes*

Le risque de survenue d'idées délirantes augmente en fonction du nombre de mots corrects rapportés à la tâche de génération lettre-mots au signal précédent. De même, une augmentation du niveau de surestimation de durées allant de 1 à 3 secondes et du niveau de ralentissement ressenti de l'écoulement du temps augmente le risque de survenue d'idées délirantes quelques heures après. Par ailleurs, une augmentation du nombre d'erreurs aux tâches de génération lettre-mots et d'interférence couleur-mots diminue le risque de présence subséquente d'idées délirantes, ainsi que le rapport DS/DO pour les durées allant de 6 à 13 secondes.

*Prédicteurs de la présence d'hallucinations*

La présence d'hallucinations est prédite par une augmentation du temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots, par une augmentation du niveau d'anxiété ressentie, et par une augmentation de l'erreur d'estimation de durées longues. Par ailleurs, une augmentation du nombre de mots corrects rapportés en tâche de génération lettre-mots et du niveau de sérénité ressentie diminue le risque de survenue d'hallucinations dans les heures qui suivent.

*Prédicteurs de la présence de symptômes positifs*

Le risque de survenue de symptômes positifs, quel que soit le type de symptômes, augmente en fonction du temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots au signal précédent. Enfin, une augmentation du niveau de surestimation des durées de quelques secondes augmente le risque de manifestation de symptômes positifs dans les heures qui suivent.

La méthodologie EMA employée fournit des preuves précises de prédicteurs cognitifs, émotionnels et relatifs à la perception du temps des symptômes positifs sur des périodes de temps brèves dans la vie quotidienne des patients. Notamment, pour la première fois, ces explorations ont permis de mettre en évidence qu'une diminution de la performance cognitive, représentée par une augmentation du temps requis pour compléter une tâche d'interférence, semble constituer un moment de vulnérabilité susceptible d'influer sur l'expression ultérieure de symptômes positifs. A cet égard, ces analyses ont également permis de révéler, pour la première fois, qu'une altération momentanée du traitement de durées de quelques secondes, influencerait sur la manifestation ultérieure de symptômes positifs.

### **Corrélatés cérébraux anatomiques et fonctionnels des liens prospectifs existants entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs (Objectif 2b)**

Des analyses multiniveaux ont permis d'identifier certains corrélatés anatomiques et fonctionnels des liens prospectifs existant entre performances cognitives, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes positifs en vie quotidienne.

#### *Corrélatés anatomiques*

La relation prospective moyenne entre niveau de détente/anxiété ressentie et présence d'hallucinations varie en fonction du volume de matière grise d'un ensemble de régions frontales, comprenant majoritairement le gyrus frontal inférieur et moyen. En d'autres termes, une augmentation du volume de cet ensemble de régions frontales implique une augmentation de l'intensité de la relation entre le niveau de détente/anxiété ressentie et la présence d'hallucinations. En accord avec de nombreuses données de la littérature, ces résultats indiquent que les régions frontales et leurs altérations semblent être impliquées dans les manifestations cliniques de cette pathologie et en particulier, dans les relations complexes unissant expériences émotionnelles et symptômes.

#### *Corrélatés fonctionnels*

La relation prospective moyenne entre niveau de détente/anxiété ressentie et la présence d'hallucinations est négativement associée à différents indices de ségrégation et à l'organisation en « petit monde » du réseau de contrôle exécutif. En d'autres termes, une augmentation du niveau de ségrégation fonctionnelle et d'organisation en « petit monde » de ce réseau implique une diminution de l'intensité de la relation entre détente/anxiété ressentie et présence d'hallucinations. Ces résultats indiqueraient que l'intégrité fonctionnelle du réseau de contrôle

exécutif, se traduisant par une balance optimale entre ségrégation et intégration représentée par une organisation « petit monde », participe à l'atténuation des liens unissant deux dimensions psychopathologiques du trouble.

La relation prospective entre le niveau d'erreur d'estimation de durées longues et la présence d'hallucinations est négativement associée au nombre de cliques du réseau par défaut, et positivement associée à l'organisation en « petit monde » de ces réseaux. Rappelons que le nombre de cliques, soit le nombre de sous-ensembles de nœuds où les nœuds sous tous reliés deux à deux, est significativement plus faible pour le groupe de patients que pour le groupe de sujets contrôles au sein de ce réseau par défaut, impliquant une réduction de la connectivité locale au sein de ce réseau, en accord avec les données de la littérature sur ce sujet (Hu et al., 2017). Il semble donc cohérent de constater qu'une augmentation du nombre de cliques au sein de ce réseau soit associée à une diminution de l'intensité de la relation entre erreur d'estimation de durées longues et présence d'hallucinations. Néanmoins, une augmentation de l'organisation en « petit monde » de ce réseau favorisant la relation entre ces deux variables est un résultat difficile à interpréter et nécessite de conduire des recherches supplémentaires.

La relation prospective entre le temps de réponse à la tâche d'interférence couleur-mots et la présence de symptômes positifs est positivement associée à la transitivité et à l'organisation en « petit-monde » de ce réseau. Ces résultats signifient que lorsque la valeur du coefficient de transitivité et du coefficient d'organisation en « petit-monde » augmente, la pente de la relation linéaire entre la performance cognitive et les symptômes est plus forte. Au contraire, plus la valeur du nombre de cliques est élevée, plus les relations prospectives entre performance cognitive de symptômes positifs est faible. Ces résultats indiquent que les associations intra-jour entre la performance cognitive et les symptômes positifs dépendent, en partie, de la ségrégation locale et de l'organisation en « petit monde » de ce réseau de contrôle exécutif. Les propriétés de transitivité et d'organisation en « petit-monde » de ce réseau semblent sous-tendre une relation défavorable en vie quotidienne, à savoir une performance cognitive altérée suivie de l'apparition de symptômes positifs, indiquant un dysfonctionnement au sein de ce réseau, associée à des manifestations cliniques du trouble.

Par ailleurs, nous observons une relation négative entre le nombre de cliques du réseau et le lien prospectif entre performance cognitive et présence de symptômes positifs, ce qui constitue un résultat intéressant. Le nombre de cliques est un indicateur de robustesse de transmission de l'information locale au sein du réseau (Fornito et al., 2012). Ce résultat suggère



que plus la transmission locale de l'information est efficace et robuste, moins forte est la relation entre performances cognitives et symptômes. Ce résultat est conforme aux études précédentes qui démontraient une augmentation de la robustesse du réseau dans la schizophrénie (Alexander-Bloch et al., 2010; Lynall et al., 2010). Ces auteurs proposent qu'une robustesse accrue pourrait représenter un avantage fonctionnel potentiel au sein d'un ensemble de dysfonctionnements.

Ces observations fournissent de nouvelles informations sur la nature des liens entre symptômes positifs et troubles cognitifs, ainsi que sur le fonctionnement cérébral associé à la maladie et confirment une nouvelle fois le rôle central des régions frontales et des perturbations cognitives dans cette pathologie.

### *Limites et perspectives*

L'ensemble de ces résultats doit être interprété à la lumière des caractéristiques spécifiques et des limites du protocole de recherche et des méthodes employées. Premièrement, concernant les études de faisabilité et de validité des évaluations mobiles, il nous semble important de souligner que tous les sujets ont reçu une compensation financière pour leur participation. Plusieurs facteurs semblent influencer la décision des patients atteints de schizophrénie de participer à des projets de recherche (L. B. Dunn, Candilis, & Roberts, 2006) et, parmi eux, la récompense financière semble être une incitation importante (Kaminsky, Roberts, & Brody, 2003; Warner, Roberts, & Nguyen, 2003). La procédure utilisée ici a probablement contribué aux taux de compliance particulièrement élevés et à l'absence d'effets de fatigue. En conséquence, reproduire ce type de paradigme sans incitation financière serait particulièrement utile pour confirmer les résultats des études de faisabilité et de validité présentées. Par ailleurs, contrairement aux études précédentes sur la faisabilité de l'EMA, nous n'avons pas été en mesure d'estimer le taux d'acceptation initiale de participation à l'étude, un autre indice de faisabilité. En effet, un certain pourcentage d'individus contactés pour participer à une étude donnée refusera généralement pour diverses raisons. Dès lors, une problématique importante demeurante est de savoir si ces taux de non-participation sont plus élevés pour les études utilisant des évaluations cognitives et temporelles mobiles. De plus, cette recherche comporte le risque que l'échantillon de patients étudiés, contactés dans le cadre de leur suivi thérapeutique, ne soit pas représentatif de cette pathologie en population générale (non-clinique). En effet, les caractéristiques des patients rencontrés dans les centres de soins peuvent différer de celles de personnes atteintes de schizophrénie non impliquées dans une démarche de traitement. Par exemple, il a été démontré que les taux élevés de comorbidité entre les

manifestations positives et négatives de la schizophrénie, fréquemment observés dans les services de santé, étaient en partie dus au fait que ces deux dimensions influencent indépendamment le comportement de recherche d'aide et le besoin de soins, et seraient donc concernés par un biais de Berkson (Maric et al., 2004).

Globalement, les évaluations en laboratoire et en vie quotidienne ciblaient majoritairement les fonctions exécutives et non d'autres capacités cognitives susceptibles d'être altérées chez les patients atteints de schizophrénie, telles que la mémoire sémantique et épisodique et l'attention. En outre, une limite importante relative aux données récoltées lors de la tâche Stroop de type Golden est que, selon cette procédure, nous ne disposons pas des erreurs commises par les participants. L'augmentation des erreurs en condition d'interférence pourrait constituer un meilleur indice d'interférence, étant donné que les taux d'erreur ne sont pas influencés par les effets potentiellement confondants d'un ralentissement global de la vitesse de traitement (Perlstein et al., 1998). Par ailleurs, l'analyse des stratégies de regroupement (« *clustering* ») et de commutation (« *switching* ») en tâche de fluence verbale n'est possible que par une analyse qualitative des productions des participants, non conduite dans le présent travail de recherche, se limitant à une analyse quantitative des réponses en termes de nombres de mots produits et de nombre d'erreurs. Or, une analyse qualitative des productions des sujets permettrait d'explicitier la nature des altérations observées et les processus cognitifs impliqués. De plus, il émerge de la littérature que la performance en fluence sémantique est généralement plus affectée que la fluence alphabétique, dans la schizophrénie. Ces altérations seraient liées à une désorganisation de la mémoire sémantique, caractérisée par une cohérence sémantique inférieure à celles des sujets sains, en lien avec les symptômes, notamment hallucinatoires. Il serait particulièrement intéressant d'explorer les performances en fluence sémantique, susceptibles d'éclairer certaines manifestations cliniques telles que la tangentialité, la pauvreté de contenu, la circularité et l'incohérence du discours.

L'évaluation écologique momentanée ne fut conduite que sur une semaine d'évaluation, soulevant des questions sur la stabilité des résultats observés. Il serait donc particulièrement utile de prolonger cette période d'évaluation sur quelques semaines ou sur une semaine par mois pendant plusieurs mois, par exemple. Dans cette perspective, répéter les évaluations à court terme sur une période de temps plus longue pourrait permettre de préciser la variabilité intraindividuelle, au-delà des études de covariations et d'associations prospectives proposées dans ce travail de thèse, en termes de quantité de variation, de patterns de variations (e.g stabilité) ou de dépendance temporelle (e.g analyses de séries temporelles, Ram & Gerstorf,

2009; Röcke & Brose, 2013). Les présents résultats ont permis d'apporter de nouvelles informations concernant l'expression des symptômes positifs en vie quotidienne. L'indifférenciation des hallucinations visuelles et auditives dans les questions administrées par le dispositif mobile constitue une limite de l'évaluation en vie quotidienne. Il serait également particulièrement intéressant, dans des analyses ultérieures, d'étudier la dimension négative de la symptomatologie. Notamment, certaines questions de l'application permettraient d'approcher cette dimension (e.g. nombre d'interactions sociales, anhédonie). Le faible nombre d'essais administrés pour l'estimation des durées constitue également une limite méthodologique du protocole de recherche. Il serait également intéressant d'étendre l'étude de l'expérience du temps aux phénomènes de fragmentations, aux impressions de déjà vu/vécu, et aux prémonitions, fréquemment rapportés par les patients. Les analyses des corrélats cérébraux sont concernées par la faible taille des échantillons. De plus, les analyses des corrélats anatomiques étaient majoritairement exploratoires. Il serait intéressant, pour des travaux futurs, de réaliser des analyses en régions d'intérêt, ciblant par exemple les liens entre volumes des régions temporales, du putamen et de la SMA et les capacités d'estimation de durées. Concernant l'exploration des corrélats fonctionnels, le présent travail de thèse s'est limité à l'étude de l'implication de deux réseaux au repos connus pour être altérés dans la schizophrénie. La considération de réseaux supplémentaires, tels que le réseau attentionnel frontopariétal ou le réseau de la saillance, serait particulièrement pertinente. L'étude de la connectivité, non seulement intra-, mais inter-réseaux constitue également une perspective intéressante.

La taille globale des échantillons étudiés est faible (neuroimagerie) à modérée et certains phénomènes subtils pourraient ne pas avoir été détectés en raison de problèmes de puissance statistique. De plus, aucun appariement cas-témoins n'a été effectué. Par ailleurs, il serait intéressant d'intégrer, dans des analyses ultérieures, des facteurs relatifs au traitement médicamenteux (e.g. polypharmacie, dose d'antipsychotique, durée du traitement), à la pathologie (e.g. sévérité, durée) et à la présence d'une comorbidité addictive, facteurs susceptibles d'interagir avec les différentes dimensions étudiées dans le présent travail de recherche.

## 2. Conclusion

En conclusion, la problématique de cette thèse était d'apporter des informations manquantes concernant les liens à court terme entre fonctionnement cognitif, expériences émotionnelles, perception du temps et symptômes de la schizophrénie, tels qu'ils se manifestent en vie quotidienne, et leurs corrélats cérébraux. Pour répondre à cette problématique, une approche combinant méthode d'évaluation écologique momentanée via technologie mobile et imagerie par résonance magnétique cérébrale a été appliquée.

La méthodologie EMA employée a permis de mettre en évidence l'implication des performances cognitives, des expériences émotionnelles et de la perception du temps dans l'expression des symptômes de la schizophrénie sur des périodes de temps brèves dans la vie quotidienne des patients. Notamment, une diminution de la performance cognitive et une altération momentanée du traitement de durées de quelques secondes influeraient sur la manifestation ultérieure de symptômes positifs. L'IRM a permis de révéler certains corrélats anatomiques et fonctionnels de ces relations, confirmant notamment le rôle central des régions fronto-temporo-cérébelleuses dans cette pathologie. La mise en évidence des relations dynamiques entre processus majeurs du phénotype de la schizophrénie, en contexte écologique, en lien avec l'intégrité anatomo-fonctionnelle du cerveau constitue une avancée importante dans la compréhension intégrée de cette pathologie.



## **ANNEXES**

## ANNEXE 1. Contenu de l'application « Mobicog »

### 1. Combien d'heures avez-vous dormi ?

- Pas du tout
- 1 heure
- 2 heures
- 3 heures
- 4 heures
- 5 heures
- 6 heures
- 7 heures
- 8 heures
- 9 heures
- 10 heures
- 11 heures
- 12 heures
- 13 heures
- 14 heures ou plus

### 2. A quelle vitesse ressentez-vous le temps s'écouler en ce moment ?

- 1 Très lentement
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Très rapidement

### 3. Où êtes-vous en ce moment ?

- A mon domicile
- Chez ma famille ou un ami
- Au travail
- Lieu d'étude ou formation
- Au restaurant ou dans un bar
- Dans un magasin
- Dans un hôpital ou chez un médecin
- Dans un véhicule (voiture, bus)
- Dans un établissement public
- Dans un parc ou un jardin
- Autre endroit (intérieur)
- Autre endroit (extérieur)

### 4. Avec qui êtes-vous ?

- Personne (vous êtes seul)
- Famille ou conjoint
- Des amis
- Des collègues ou camarades
- Des inconnus
- Un animal domestique (chat, chien)
- Autre

### 5. Que faites-vous en ce moment ?

- Rien, attendre
- Dormir, sieste
- Manger
- Le ménage
- Travail (rémunéré ou bénévole)
- Shopping
- Toilette
- Loisir, exercice physique
- Voyage, trajet
- Regarder la TV
- Ecouter de la musique
- Lire
- Utiliser un ordinateur
- Téléphoner
- Parler avec quelqu'un
- Jeu vidéo, jeu de société
- Jeu d'argent, jeu de hasard
- Autre loisir (non sportif)
- Autre activité

### 6. Entre tristesse et joie, où vous situez-vous à cet instant ?

- 1 Très triste
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 De très bonne humeur, joyeux

### 7. A quel degré vous sentez-vous irritable à cet instant ?

- 1 Pas du tout irritable
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Très irritable

### 8. Quel plaisir ressentez-vous dans ce que vous faites à cet instant ?

- 1 Aucun plaisir
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Beaucoup de plaisir

**9. Entre anxiété et détente, où vous situez-vous à cet instant ?**

- 1 Très anxieux, nerveux
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Très détendu, calme

**10. Entre fatigue et grande forme, où vous situez-vous à cet instant ?**

- 1 Très fatigué, léthargique
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 En pleine forme, énergique

**11. A quel degré pensez-vous être concentré à cet instant ?**

- 1 Très déconcentré
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Très concentré, attentif

**12. Depuis le dernier questionnaire, combien d'interactions avez-vous eu avec d'autres personnes ?**

- 0 (aucune interaction)
- 1
- 2
- 3
- 4 ou plus

**13. Les questions suivantes concernent l'évènement ou l'expérience (bonne ou mauvaise) qui vous a le plus affecté depuis le dernier questionnaire.**

Laquelle de ces catégories décrit le mieux le domaine de vie dans lequel est survenu cet évènement ?

- Travail
- Education
- Famille ou relations amicales
- Interactions avec des collègues
- Interactions avec des étrangers
- Logement ou résidence
- Loisir
- Santé
- Finance
- Religion ou spiritualité
- Loi ou justice
- Voyage ou transport
- Autre

Quel effet a eu cet évènement sur vous ?

- 1 Extrêmement positif
- 2
- 3
- 4 Neutre
- 5
- 6
- 7 Extrêmement négatif

**14. Depuis le dernier questionnaire, avez-vous pris une décision ou fait quelque chose que vous regrettez ?**

- Non
- Oui

**15. Dans quelle mesure avez-vous fait ou dit des choses sans réfléchir depuis le dernier questionnaire ?**

- 1 Pas du tout
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Beaucoup

**16. Depuis le dernier questionnaire, avez-vous pris un médicament prescrit pour l'addiction ?**

- Non
- Oui



**17. En ce moment, à quel degré ressentez-vous l'envie ou le désir de consommer une substance ?**

- 1 Aucune envie
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Envi extrêmement forte

**18. Veuillez sélectionner toutes les substances que vous avez consommées depuis le dernier questionnaire.**

- Héroïne
- Codeine
- Morphine (Skenan)
- Autres opiacés non prescrits
- Cocaïne
- Amphetamine, ecstasy
- Alcool
- Tabac
- Cannabis
- Autre substance

**19. Veuillez sélectionner toutes les substances que vous avez consommées depuis hier soir.**

- Héroïne
- Codeine
- Morphine (Skenan)
- Autres opiacés non prescrits
- Cocaïne
- Amphetamine, ecstasy
- Alcool
- Tabac
- Cannabis
- Autre substance

**20. Il y a combien de temps que vous avez consommé cette (ou ces) substance(s) ?**

- Moins de 3 heures
- Entre 3 et 6 heures
- Entre 6 et 9 heures
- Entre 9 et 12 heures
- Je n'ai rien consommé depuis 12h

**21. Quelle quantité d'héroïne avez-vous consommé ?**

- Moins de 0,5g
- Entre 0,5g et 1g
- Plus de 1g
- Aucun usage d'héroïne

**22. Quelle quantité de codeine avez-vous consommé ?**

- 1 comprimé
- 2 comprimés
- 3 comprimés
- 4 comprimés
- 5 comprimés
- 6 comprimés
- 7 comprimés ou 1/4 de flacon
- 8 comprimés
- 9 comprimés
- 10-15 comprimés ou 1/2 flacon
- 16-30 comprimés ou 3/4 de flacon
- Plus de 30 comprimés ou 1 flacon
- Aucun usage de codéine

**23. Quelle quantité de morphine avez-vous consommé ?**

- Moins de 500mg
- Entre 500mg et 1000mg
- Plus de 1000mg
- Aucun usage de morphine

**24. Quelle quantité de cocaïne avez-vous consommé ?**

- Moins de 0,5g
- Entre 0,5g et 1g
- Plus de 1g
- Aucun usage de cocaïne

**25. Quelle quantité d'amphetamine ou ecstasy avez-vous consommé ?**

- 1 comprimé
- 2 comprimés
- 3 comprimés
- 4 comprimés
- 5 comprimés ou plus
- Aucun usage d'amphétamine

**26. Quelle quantité d'alcool avez-vous consommé ?**

- 1 verre
- 2 verres
- 3 verres
- 4 verres
- 5-10 verres
- Plus de 10 verres
- Aucun usage d'alcool

**27. Quelle quantité de tabac avez-vous consommé ?**

- 1 cigarette
- 2-5 cigarettes
- 6-10 cigarettes
- 11-15 cigarettes
- 16-20 cigarettes
- Plus d'un paquet
- Aucun usage de tabac

**28. Quelle quantité de cannabis avez-vous consommé ?**

- 1 joint
- 2 joints
- 3 joints
- 4 joints
- 5-10 joints
- Plus de 10 joints
- Aucun usage de cannabis

**29. A quelle vitesse avez-vous senti le temps s'écouler depuis le dernier signal ?**

- 1 Très lentement
- 2
- 3
- 4
- 5
- 6
- 7 Très rapidement

**30. Depuis le dernier questionnaire, avez-vous pris un médicament prescrit pour la schizophrénie ?**

- Non
- Oui

**31. Depuis le dernier questionnaire, avez-vous eu l'impression que quelqu'un vous espionnait, ou complotait contre vous ?**

- Non
- Oui

**32. Depuis le dernier questionnaire, avez-vous eu l'impression que des personnes pouvaient lire dans vos pensées, ou que vous pouviez lire les leurs ?**

- Non
- Oui

**33. Avez-vous eu la sensation d'être possédé, ou que quelqu'un ou quelque chose d'extérieur à vous introduisait dans votre tête des pensées étranges qui n'étaient pas les vôtres ?**

- Non
- Oui

**34. Avez-vous eu la sensation que quelqu'un s'adressait directement à vous à travers la télévision ou la radio ?**

- Non
- Oui

**35. Avez-vous eu la sensation d'avoir des pouvoirs spéciaux pour réaliser des choses, que personne d'autre ne peut réaliser ?**

- Non
- Oui

**36. Avez-vous entendu des choses (comme des voix), eu des visions, ou vu des choses que les autres ne pouvaient pas voir ou entendre ?**

- Non
- Oui

### 37. Tâche d'interférence couleur-mot (1 essai)

Au cours de cette tâche, on va vous présenter des noms de couleur, mais écrits dans une autre couleur ! Par exemple, vous pourrez voir Bleu. Vous ne devez pas lire le mot, mais vous devez nommer les couleurs que vous voyez, dans ce cas 'Rouge'. Quand vous aurez fini, vous pourrez appuyer sur 'Terminé'. Quand vous êtes prêt(e), appuyez sur le bouton 'Commencer'. Ne lisez pas les mots, dites les couleurs que vous voyez à haute voix.

Bleu	Rouge	Jaune	Vert
Rouge	Bleu	Vert	Jaune
Jaune	Vert	Bleu	Rouge
Vert	Rouge	Jaune	Bleu

### 38. Tâche de génération lettre-mots

Cette tâche va vous présenter une lettre et il faut dire à haute voix tous les mots que vous pouvez qui commencent par cette lettre pendant 60 secondes, sauf les noms propres. Quand vous êtes prêt(e), appuyez sur le bouton 'Commencer'. Dites maintenant à haute voix tous les mots que vous pouvez qui commencent par la lettre :

C	L	R	F	P	D	B	A	N	M	E	S	G	T
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

### 39. Estimation de durées courtes (1, 2, 3, 4, 6, 9 ou 13 secondes)

On va vous présenter un cercle sur l'écran, et c'est à vous de dire pendant combien de secondes. Utilisez seulement votre notion du temps (pas de montre). Appuyez sur OK pour commencer. Pendant combien de temps le cercle est-il apparu ?

1 seconde	11 secondes	21 secondes
2 secondes	12 secondes	22 secondes
3 secondes	13 secondes	23 secondes
4 secondes	14 secondes	24 secondes
5 secondes	15 secondes	25 secondes
6 secondes	16 secondes	26 secondes
7 secondes	17 secondes	27 secondes
8 secondes	18 secondes	28 secondes
9 secondes	19 secondes	29 secondes
10 secondes	20 secondes	30 secondes

### 40. En utilisant seulement votre ressenti, estimez le temps écoulé depuis le dernier signal (n'utilisez pas de montre) :

- Moins d'une heure
- Entre 1 et 2 heures
- Entre 2 et 3 heures
- Entre 3 et 4 heures
- Entre 4 et 5 heures
- Entre 5 et 6 heures
- Plus de 6 heures

## ANNEXE 2. Caractéristiques cliniques

Tableau 46. *Caractéristiques cliniques des deux échantillons étudiés*

<b>Variables cliniques</b>	<b>Patients (N=33) M ± E-T [min, max]</b>	<b>Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]</b>	<b><i>p</i></b>
<b>IDB-21</b>	14,79 ± 10,56 [1, 49]	1,62 ± 2,15 [0, 9]	0,000
<b>BIS11</b>			
Difficulté de planification	26,91 ± 4,65 [18, 38]	21,60 ± 3,51 [15, 29]	0,000
Impulsivité motrice	22,55 ± 4,16 [15, 33]	18,76 ± 3,24 [13, 30]	0,000
Impulsivité cognitive	16,52 ± 3,92 [9, 27]	13,24 ± 2,59 [9, 20]	0,000
<b>Autres affections médicales</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Dyslexie	2 (6,7%)	0	
Traumatisme Crânien	2 (6,3%)	2 (5%)	
Overdose	1 (3,0%)	0	
Delirium Tremens	0	0	
Troubles sensoriels	0	4 (9,5%)	
Troubles neurologiques	1 (3,0%)	2 (9,5%)	
VIH	0	0	
VHB	0	0	
VHC	1 (3,6%)	0	

Tableau 47. Comparaisons intergroupes des scores de sévérité obtenus à l'ASI

Indices de sévérité	Patients	Contrôles	P
	N = 33 M ± E-T [min, max]	N = 42 M ± E-T [min, max]	
Sévérité médical	1,42 ± 1,30 [0, 5]	1,17 ± 1,23 [0, 4]	0,302
Sévérité emploi	1,70 ± 1,45 [0, 6]	0,05 ± 0,31 [0, 2]	0,000
Sévérité alcool	1,15 ± 1,54 [0, 6]	0,02 ± 0,15 [0, 1]	0,000
Sévérité substances	1,70 ± 2,10 [0, 7]	0,05 ± 0,22 [0, 1]	0,000
Sévérité tabac	3,06 ± 2,25 [0, 7]	0,07 ± 0,34 [0, 2]	0,000
Sévérité e-cigarette	0,11 ± 0,42 [0, 2]	0	0,848
Sévérité jeu	0,76 ± 1,03 [0, 4]	0,07 ± 0,26 [0, 1]	0,000
Sévérité TCA	0,33 ± 1,11 [0, 6]	0,10 ± 0,48 [0, 3]	0,130
Sévérité autre	0,12 ± 0,55 [0, 3]	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,108
Sévérité légale	0,42 ± 0,61 [0, 2]	0,02 ± 0,15 [0, 1]	0,000
Sévérité familiale et social	2,21 ± 1,17 [0, 5]	0,36 ± 0,73 [0, 2]	0,000
Sévérité psychologique	4,18 ± 1,45 [2, 7]	0,19 ± 0,45 [0, 2]	0,000

Tableau 48. Mesures biomédicales (patients avec schizophrénie exclusivement)

	Avant EMA n (%)	Après EMA n (%)
<b>Dosage Urinaire</b>		
Cocaïne	0	1 (3,6%)
Cannabis	7 (24,1%)	8 (28,6%)
Méthadone	0	0
Opiacés	0	1 (3,6%)
Benzodiazépine	11 (37,9%)	11 (39,3%)
Buprénorphine	0	0
<b>Alcodose</b>	0,03 ± 0,10 [0,00, 0,52]	0,02 ± 0,06 [0,00, 0,30]

### ANNEXE 3. Troubles mentaux comorbides à la schizophrénie

Tableau 49. *Troubles mentaux comorbides à la schizophrénie*

<b>Troubles comorbides (DSM-IV)</b>	<b>Actuel n (%)</b>	<b>Passé n (%)</b>
<b>Troubles de l'humeur</b>		
Episode Dépressif Majeur	3 (9%)	13 (39%)
Risque suicidaire Actuel	18 (55%)	-
Episode Maniaque	0	2 (6%)
Troubles de l'humeur avec caractéristiques psychotiques	0	1 (3%)
<b>Troubles anxieux</b>		
Trouble panique sans agoraphobie	2 (6%)	4 (12%)
Agoraphobie sans antécédent de Trouble panique	7 (21%)	3 (9%)
Phobie sociale	6 (18%)	10 (30%)
Trouble Obsessionnel compulsif	0	3 (9%)
Etat de Stress Post-Traumatique	1 (3%)	2 (6%)
Trouble Anxieux Généralisé	7 (21%)	12 (36%)
<b>Troubles des conduites alimentaires</b>		
Anorexie mentale	0	1 (3%)
Boulimie	0	2 (6%)
<b>Troubles de la personnalité</b>		
Trouble de la Personnalité Antisociale	5 (15%)	-
<b>Troubles liés à une substance</b>		
Alcool		
Abus	1 (3%)	4 (13%)
Dépendance	4 (13%)	6 (19%)
Cannabis		
Abus	0	1 (3%)
Dépendance	9 (27%)	14 (42%)
Tabac		
Abus	2 (6%)	3 (9%)
Dépendance	16 (50%)	24 (75%)

**ANNEXE 4.** Médicaments consommés pendant la semaine d'évaluation par les patients avec schizophrénie

Tableau 50. *Médicaments consommés pendant la semaine d'évaluation par les patients avec schizophrénie*

<b>Médicaments</b>	<b>N=33 n (%)</b>
Neuroleptique atypique	28 (85%)
Neuroleptique typique	5 (15%)
Anxiolytique	10 (30%)
Antiparkinsonien	7 (21%)
Antalgique et antipyrétique	7 (21%)
Régulateur de l'humeur	7 (21%)
Antalgique apparenté à la morphine	1 (3%)
Antiagrégant plaquettaire	1 (3%)
Antiandrogène	1 (3%)
Antibiotique	1 (3%)
Antidépresseur	6 (18%)
Antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine	1 (3%)
Antiépileptique	1 (3%)
Antihypertenseur	1 (3%)
Anti-inflammatoire non stéroïdien	2 (6%)
Antipsoriasique	1 (3%)
Antisécrétoire gastrique	3 (9%)
Bêtabloquant	3 (9%)
Dermocorticoïde	1 (3%)
Hypnotique	1 (3%)
Hypolipémiant	2 (6%)
Laxatif osmotique	1 (3%)
Médicament du sevrage tabagique	2 (6%)

Model  
JTCC-332; No. of Pages 10

ARTICLE IN PRESS

Journal de thérapie comportementale et cognitive (2018) xxx, xxx–xxx



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
www.em-consulte.com



**ELSEVIER**

## ORIGINAL ARTICLE

## Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity

*Tests cognitifs mobiles chez des patients atteints de schizophrénie : une étude contrôlée de faisabilité et de validité*

Maud Dupuy<sup>a,b,\*</sup>, David Misdrahi<sup>c</sup>, Bernard N’Kaoua<sup>b</sup>,  
Arnaud Tessier<sup>c</sup>, Alexandra Bouvard<sup>d</sup>, Pierre Schweitzer<sup>a</sup>,  
Marc Auriacombe<sup>e</sup>, Fuschia Serre<sup>f</sup>, Melina Fatseas<sup>d</sup>,  
Joel Swendsen<sup>a,f</sup>

<sup>a</sup> University of Bordeaux, CNRS-UMR 5287, institut de neurosciences cognitives et intégratives d’Aquitaine (INICIA), 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

<sup>b</sup> University of Bordeaux, EA 4136, handicap activité cognition santé, 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France

<sup>c</sup> Pôle de Psychiatrie 347, centre hospitalier Charles-Perrens, 121, rue de la Béchade, 33076 Bordeaux, France

<sup>d</sup> University Paris-Sud, 15 rue Georges-Clemenceau, 91400 Orsay, France

<sup>e</sup> Addiction psychiatry Team, SANPsy CNRS USR 3413, pôle addictologie, centre hospitalier Charles-Perrens, CHU de Bordeaux, 121, rue de la Béchade, 33076 Bordeaux, France

<sup>f</sup> EPHE, PSL research university, Les Patios Saint-Jacques, 4–14, rue Ferrus, 75014 Paris, France

Received 1st April 2017 ; received in revised form 23 February 2018; accepted 25 February 2018

## KEYWORDS

Schizophrenia;  
Ecological  
momentary  
assessment;

**Summary** There is now abundant evidence that cognitive deficits are a core component of schizophrenia. Ecological momentary assessment (EMA) uses mobile technologies to provide lacking information concerning fluctuations in the cognitive functions and their immediate association with the expression of symptoms among individuals with this disorder. The present investigation examines the compliance rates, biases, and validity indicators of this methodology in patients with schizophrenia compared to healthy controls. Twenty-two outpatients with schizophrenia (50% with comorbid substance dependence comorbidity) and 27 healthy controls

\* Corresponding author at: University of Bordeaux, CNRS-UMR 5287, institut de neurosciences cognitives et intégratives d’Aquitaine (INICIA), 146, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France.

E-mail address: [maud.dupuy@u-bordeaux.fr](mailto:maud.dupuy@u-bordeaux.fr) (M. Dupuy).

<https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

1155-1704/© 2018 Association Française de Thérapie Comportementale et Cognitive. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. Journal de thérapie comportementale et cognitive (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>



Experience sampling  
method;  
Mobile cognitive  
testing

#### MOTS CLÉS

Schizophrénie ;  
Évaluation écologique  
momentanée ;  
Méthode  
d'échantillonnage  
des expériences ;  
Évaluation cognitive ;  
Technologies mobiles

participated in this study. All participants received a traditional battery of neuropsychological assessments including the Stroop test and Letter-verbal fluency. EMA was also used to provide five electronic interviews per day over a one-week period. Two different versions of a brief cognitive test were administered alternately during the electronic interviews to assess executive functioning (a color-word interference task and letter-word generation task). Feasibility was examined as a function of compliance, fatigue and practice effects. Convergent validity was assessed by examining the correlation between neuropsychological test scores and the corresponding EMA executive assessments. Our findings indicate strong support for the overall feasibility of mobile cognitive testing in this population, and significant correlations between mobile cognitive tests and standard clinical measures support their convergent validity.

© 2018 Association Française de Thérapie Comportementale et Cognitive. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

#### Résumé

**Introduction.** – Un nombre croissant de preuves indique que les déficits cognitifs sont une composante centrale de la schizophrénie. Malgré leur importance dans le pronostic clinique et fonctionnel, ces troubles ne s'améliorent que modérément avec les thérapies actuellement disponibles. Les effets modérés des prises en charge actuelles pourraient être dus à la complexité et l'hétérogénéité de la pathologie. Ainsi, une meilleure compréhension des difficultés et ressources cognitives et de leurs répercussions fonctionnelles en vie quotidienne est nécessaire pour améliorer l'efficacité des prises en charge thérapeutiques. Cependant, les évaluations traditionnelles conduites en laboratoire présentent d'importantes limites méthodologiques. En effet, celles-ci reposent généralement sur des mesures ponctuelles des performances des individus, négligeant les effets potentiellement puissants des fluctuations cognitives rapides. Par ailleurs, elles restent limitées au contexte particulier du laboratoire, soulevant la question de leur validité écologique. L'« ecological momentary assessment » (EMA) pourrait, au moyen de technologies mobiles, fournir des informations manquantes concernant les fluctuations de ces fonctions cognitives en vie quotidienne et leurs répercussions fonctionnelles. Cependant, il n'existe pas de données concernant la faisabilité et la validité des tests cognitifs mobiles parmi les individus présentant une schizophrénie. La présente étude se propose d'examiner les taux de compliance, de faisabilité et les indicateurs de validité de cette méthodologie chez des patients atteints de schizophrénie comparés à des sujets sains.

**Matériels et méthodes.** – Vingt-deux patients présentant une schizophrénie (50 % avec dépendance à une substance) et 27 sujets contrôles ont participé à cette étude. Tous les participants ont passé une batterie de tests neuropsychologiques classiques, incluant le test de Stroop et un test de fluence verbale lettre. L'EMA, via une application pour smartphones, présentait cinq entretiens électroniques par jour pendant une semaine, dans le contexte de vie quotidienne des participants. Une des deux versions d'un bref test cognitif était administrée à la fin de quatre des cinq entretiens électroniques quotidiens pour évaluer le fonctionnement exécutif (tâche couleur-mot interférente et génération lettres-mots). La faisabilité était examinée en fonction de la compliance aux évaluations répétées ainsi que des effets de fatigue et d'entraînement. Les effets de fatigue et d'entraînement étaient évalués en mesurant si les données manquantes ou la durée des réponses aux évaluations variaient en fonction de la progression de l'étude. La validité convergente était évaluée en examinant la corrélation entre les scores des tests neuropsychologiques et les évaluations cognitives mobiles correspondantes.

**Résultats.** – La compliance aux tests cognitifs mobiles était élevée avec 91 % et 87 % pour la tâche couleur-mot interférente, complété par les contrôles et les patients, respectivement et 88 % et 83 % pour l'évaluation par génération lettres-mots de l'EMA, complétée par les contrôles et les patients, respectivement. Aucun effet de fatigue ne fut observé. Concernant l'effet d'entraînement, le temps pour compléter la tâche couleur-mot interférente diminuait en fonction de la durée de l'étude pour les deux groupes. Les scores pour les tests cognitifs mobiles étaient significativement corrélés avec les scores aux tests neuropsychologiques correspondants, pour les deux groupes.

**Discussion.** – Malgré la rapide expansion de l'EMA dans la recherche en psychiatrie, un manque de données persiste concernant la faisabilité et la validité des tests cognitifs mobiles dans les populations psychiatriques sévères. La présente étude a utilisé une méthodologie contrôlée pour examiner la faisabilité et la validité de ces tests chez les individus avec schizophrénie présentant ou non une dépendance à une substance. Des taux élevés de compliance furent obtenus. Aucun effet de fatigue ne fut observé durant la semaine d'évaluation dans aucun des groupes et tous les participants ont répondu avec une rapidité croissante au fur et à mesure de l'étude.

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. Journal de thérapie comportementale et cognitive (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

Ces résultats étayent fortement la faisabilité globale des tests cognitifs mobiles dans cette population et devraient aider à promouvoir des recherches sur la manière dont ces difficultés affectent la vie quotidienne des individus présentant ces troubles. Ces résultats démontrent des corrélations significatives entre les tests cognitifs mobiles et les mesures cliniques standard, indiquant leur validité et fournissant les informations essentielles quant à l'interprétation des tests mobiles. Des investigations futures pourront augmenter le nombre de tests et le nombre de fonctions cognitives évaluées par cette nouvelle application de l'EMA.

© 2018 Association Française de Therapie Comportementale et Cognitive. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## Introduction

Schizophrenia is a chronic and severe disorder affecting approximately 0.7% of the population worldwide [1]. It is associated with a greater risk of mortality than the general population, and with high economic burden for affected individuals, their families, and society [2,3]. Cognitive impairment is a core feature of this disorder [4], are observed in chronic schizophrenia [5], those following a first psychotic episode [6,7], and in individuals at risk developing this disorder [8]. Evidence of cognitive deficits prior to the onset of psychosis and in the early stages of the illness [9] suggests that such impairment may not be solely a consequence of psychotic symptoms or medications but may also represent a candidate marker for this disorder. In particular, due to its high heritability, reliability and prevalence in other schizophrenia spectrum disorders, cognitive impairment represents a potential endophenotype for the illness [10,11]. These deficits affect a broad range of cognitive domains including memory, executive functions, attention, processing speed and social cognition, and they have been associated with more severe symptomatology and poorer functional outcomes [12,13].

## Cognitive impairment and comorbidity

In addition to the severe consequences of schizophrenia when considered individually, another major problem concerns its frequent comorbidity with other disorders. In particular, about 50% of individuals with this disorder will experience a substance use disorder (SUD) over their lifetime, placing SUDs as the most prevalent comorbid psychiatric condition in individuals with schizophrenia [14]. This co-occurrence is associated with serious consequences such as increased symptomatology, high risk of violence, socio-professional exclusion, difficulties in continuing treatment and a higher risk of early death [15]. The two primary explanations for these forms of comorbidity include the possibility that the presence of the index disorder may play a causal role in increasing the risk of a second condition (e.g. self-medication), or that both disorders may be linked to a common underlying vulnerability or risk factor. The former hypothesis has been a focus of much psychiatric research over the previous decade [16–23]. The latter hypothesis of common underlying vulnerabilities, however, has proven to be more difficult to test due to the large diversity of potential risk factors. One notion that is gaining increasing attention concerns the role of deficits in certain cognitive

capacities, notably executive functions that are necessary for the performance of complex tasks [24]. These functions are particularly implicated in planned action and decision-making, and their alterations may explain why certain individuals are unable to control substance use or progress to abuse and dependence despite awareness of harmful consequences. Individuals with either substance use disorders or schizophrenia commonly demonstrate deficits in executive functioning, representing potentially common vulnerabilities [25–38]. The use of certain substances by individuals vulnerable to schizophrenia has been shown to increase the frequency of psychotic-like symptoms (perceived hostility, unusual perceptions, or feelings that their thoughts are being influenced; [39,40]) and, among patients already diagnosed with schizophrenia, substance use has been shown to trigger the onset of new psychotic symptoms [23]. In this way, deficits in executive functions may increase the risk of substance use and, subsequently, explain the onset or severity of comorbid psychotic disorders.

## Therapies addressing cognitive impairment and functioning

To date, there is no strong evidence that antipsychotic medications or psychopharmacological agents for neurocognitive impairment produce lasting improvements in cognition among individuals with schizophrenia [41–43]. Consequently, diverse psychosocial therapies have emerged as a potential means of improving cognitive capacities and their resulting functional outcomes. Cognitive-behavioral therapies (CBT) for schizophrenia, notably social skills training and cognitive therapy, are used as an adjunctive treatment to pharmacotherapy and have been recommended by international treatment guidelines for many years [44]. According to recent meta-analysis, these approaches significantly reduce positive and negative symptoms and improve social functioning over extended periods [45]. Furthermore, CBT interventions for patients with comorbid substance use disorders have significant advantages for global functioning and symptoms [46]. In parallel, cognitive remediation (CR) includes a broad range of training-based interventions that aim to enhance cognitive processes with the ultimate goal of improving daily functioning in a sustainable way. Meta-analyses suggest that CR leads to moderate improvements in cognitive and functional outcomes, the latter being increased when CR is combined with an adjunctive therapy such as social skills training [47,48]. Evidence is growing in favor of the durability of cognitive and functional

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. *Journal de thérapie comportementale et cognitive* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

improvement over time through such integrated approaches [48–50].

Promising, but moderate and/or partial effects of these interventions, could be due to the complexity of the pathology itself [50]. Considering the tremendous cognitive heterogeneity of schizophrenia, several authors highlight the need to conduct an accurate neuropsychological assessment to precisely define cognitive profiles, as well as to identify specific cognitive deficits or resources and their functional repercussions [45,50,51]. Yet, traditional neuropsychological assessments are confronted by two conceptual or methodological barriers that may limit their identification of cognitive difficulties. The first concerns the fact that cognitive deficits are often thought to be relatively stable risk factors, or traits, that show little or no variation for a given individual. However, executive functioning may fluctuate rapidly over time (as does attention, memory, or other key cognitive functions), and therefore the comparisons of momentary or “average” cognitive test scores between healthy and clinical samples may show no significant differences (despite the potentially powerful effects of this variability on functional outcomes). A second barrier concerns the inability of traditional clinical research paradigms to adequately characterize the dynamic interactions between diverse psychological variables (including cognitive functioning) and subsequent symptoms or substance use [52]. These interactions often span periods of minutes to hours, while they are studied most often by assessments that occur on a weekly or monthly basis. For this reason, ambulatory monitoring techniques, such as ecological momentary assessment (EMA), are increasingly recognized by major health institutes around the world for their capacity to characterize rapidly-fluctuating variables in the daily lives of patients [53]. In other populations, mobile cognitive testing has produced highly significant results demonstrating that were unobtainable through traditional neuropsychological tests, and that revealed dynamic associations of daily life behaviors and cognitive functioning [54]. To date, these tools have not been examined in patients with schizophrenia. In response to this need, the present investigation provides the first test of the feasibility and validity of mobile cognitive testing in patients with schizophrenia. Its aims are to quantify the rate of compliance with the repeated cognitive assessments, characterize its potential biases, and examine validity indicators of this methodology in patients with this disorder (with and without comorbid substance dependence) compared to healthy controls.

## Materials and methods

### Participants

Twenty-two community-dwelling outpatients with schizophrenia (19–52 years old; mean age,  $34.8 \pm 10.7$  years, 72% male) and 27 healthy controls (22–45 years old; mean age,  $34.8 \pm 6.9$  years, 59% male) participated in this study. Patients were recruited in the context of regular consultation at a university hospital in southwest France; controls were volunteers from the local community. All participants provided written informed consent

to participate in the study, which was approved by the local human research committee. All individuals were screened with the Mini International Neuropsychiatric Interview-French Version 5.0.0 [55] to confirm or rule out DSM-IV-TR Axis I diagnoses. All patients met DSM-IV criteria for schizophrenia and were evaluated as clinically stable outpatients by a staff psychiatrist. The mean age of the first psychotic episode was 24 years (mean =  $23.7 \pm 5.8$ ) and the mean duration of illness was 10 years (mean =  $9.74 \pm 8.08$ ). All patients were taking antipsychotic medications. Fifty percent of patients with schizophrenia ( $n = 11$ ) also met DSM-IV criteria for substance dependence within the past 12 months. Among them, the most common type of substance used was tobacco (endorsed by 91% of this subsample,  $n = 10$ ). Four of these participants also had additional cannabis dependence, including one with supplemental alcohol dependence. One patient also had current alcohol dependence alone, without current tobacco or cannabis dependence. The mean age of dependence onset was 19 years (mean =  $18.9 \pm 3.8$ ). Exclusion criteria for control participants were lifetime psychotic disorder, bipolar disorder and substance dependence, as well as no other current DSM-IV Axis I disorder.

### Procedure

The full study protocol is summarized in Fig. 1. After providing consent to participate, all participants were administered a battery of neuropsychological assessments and were trained to operate the mobile device (Samsung Galaxy S with a 10.6 cm screen, 12-point font size). The complete EMA electronic interview was then reviewed with the participant by a member of the research staff during which the meaning of each item was explained. A sample electronic interview was then completed by the participant independently. Participants experiencing difficulty in understanding or completing the electronic interviews were provided additional training. After successful completion of this training session, participants were given a smartphone to carry with them for 7 consecutive days and were instructed to respond independently to an electronic interview at each signal emitted by the device. Five randomly-programmed electronic interviews were administered per day (approximately every 3 hours), with an average duration of 5 minutes or less. The first and last interviews of the day were adjusted to correspond to the typical sleep schedule of the participants. Each electronic interview questioned participants regarding their activities, environment, social interactions, stress, emotional states, substance use and (for patients only) psychotic symptoms, derived from previous EMA research [23,56]. A brief cognitive task, consisting either of a color-word interference

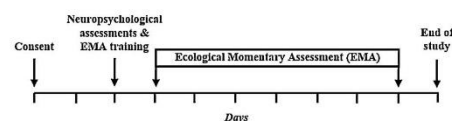


Figure 1 Study assessment protocol.  
Protocole d'évaluation de l'étude.

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. Journal de thérapie comportementale et cognitive (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
Signal 1			P	B	N		
Signal 2	C			A			G
Signal 3					M	E	
Signal 4	L	R	D				
Signal 5		F				S	T

Color-word interference  
 Letter-word generation

**Figure 2** Order of mobile cognitive assessments.  
*Ordre des évaluations cognitives mobiles.*

test or a letter-word generation test, was also administered at the end of four of the five daily electronic interviews to assess executive functioning. In order to avoid biases associated with time of day or test repetition, each test was administered fourteen times during the week in an order that was counterbalanced across the day (Fig. 2), and a unique item content was developed for each of the fourteen versions of each test. These mobile cognitive assessments recorded the verbal responses by participants and they were later coded by research staff. Inter-rater reliability for this coding procedure ranged from  $r=0.90$  to  $r=0.98$  for these tests. All functions of the device were deactivated so that it could only be used for the purposes of the study. In the final phase of the study, the smartphones were returned and data were uploaded. Participants receive a compensation of 30 euros in purchase vouchers if the 7-day evaluations were completed. If subjects responded to 75% or more of the total number of electronic interviews, they received an additional voucher for 20 euros.

### Neuropsychological assessments

#### Stroop test

The Stroop paradigm is a common procedure for measuring executive functions, in particular cognitive inhibition. The Stroop test is composed of three parts: a word page (color words printed in black ink), a color page (color hues printed in rectangle) and a competing word-color page (e.g., the word 'red' printed in blue ink). Each page contains 5 columns of 10 items. Participants were instructed to read the maximum number of words (word page) and name the maximum ink colors as quickly as possible, in 45 seconds. Three raw scores and an interference score [57] are generated using the number of items completed on each page. Higher scores reflect better performance and less interference on reading ability, and thus better inhibition abilities.

#### Letter-verbal fluency

The letter-verbal fluency (also called phonemic fluency) test assesses executive control ability, particularly targeting inhibition, flexibility and updating ability [58,59]. Participants are given one minute to produce as many unique words as possible starting with a given letter (for example, 'V' or 'T'). Participants are instructed to avoid repetitions, proper nouns and derived words (for example: the participant may

say 'trust' but not 'trusty' or 'trustable'). Participants must keep the instructions and the earlier responses in working memory and suppress irrelevant responses and repetitions, which requires executive control ability. The participant's score at each administration of this task is the number of unique correct words.

### EMA cognitive assessments

#### Color-word interference

A mobile Stroop-like color-word interference task presented participants with a unique competing word-color paragraph of 16 items at each administration of this test. Participants were instructed to name the ink colors of the 16 words as quickly as possible. After this task was completed, participants were instructed to immediately end the test by pressing a "finished" icon on the screen. Verbal responses were recorded by the EMA device and the estimated number of items completed by the participant in a maximum of 45 seconds was applied to the mobile test, providing a comparable index between the neuropsychological and mobile tests using the following equation:

$$\frac{16 \times 45 (s)}{\text{Color - word interference task response time (ms)}}$$

#### Letter-word generation

Participants were presented a letter such as "P" or "F", and asked to name as many words beginning with that letter as possible within one minute, avoiding repetitions and without naming proper nouns and derived words. Verbal responses were recorded by the EMA device and the total number of correct words served as the primary performance score.

### Data analyses

EMA data were analyzed using Hierarchical Linear and Non-linear Modeling Version 7 to accommodate the multilevel structure of the data [60]. Feasibility was examined as a function of compliance, fatigue and practice effects. Compliance was measured by calculating the percentage of electronic interviews completed among the total number administered. Fatigue and practice effects were assessed by examining whether missing data or assessment duration varied as a function of study progression (day of the study). Bernoulli models were used for dichotomous outcome variables and means-as-outcomes models were used for continuous outcomes. Convergent validity was assessed by examining the correlation between neuropsychological test scores and the corresponding EMA executive test scores.

### Results

The socio-demographic, clinical and mobile performance characteristics for the sample are presented in Table 1. Considering the high prevalence of substance comorbidity in the patient sample (50%), additional tests were conducted to

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. Journal de thérapie comportementale et cognitive (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

**Table 1** Demographic, clinical, and mobile assessment characteristics of the sample.  
*Caractéristiques démographiques, cliniques et des évaluations mobiles de l'échantillon.*

	Controls (n=27)	Patients (n=22)	P
<b>Demographics</b>			
Men, n (%)	16 (59%)	16 (73%)	0.320
Age	34.8 ± 6.9	34.8 ± 10.7	0.968
Level of education (years)	14.3 ± 3.5	12.3 ± 2.3	0.025
Employment status, (n and % unemployed)	1 (0.04%)	19 (86%)	0.000
<b>Clinical characteristics</b>			
Depressive Symptoms Score (BDI-21)	1.3 ± 2	13.8 ± 11.0	0.000
Attentional Impulsiveness (BIS-11)	12.7 ± 2.4	16.5 ± 4.2	0.001
Motor Impulsiveness (BIS-11)	18.6 ± 2.7	22.8 ± 4.5	0.000
Nonplanning Impulsiveness (BIS-11)	21.2 ± 3.4	26.3 ± 4.3	0.000
Age at first psychotic episode (n=20)	—	23.7 ± 5.8	
Duration of illness (n=19)	—	9.74 ± 8.08	
Total PANSS score	—	70.9 ± 14.8	
PANSS positive symptoms	—	16.2 ± 4.2	
PANSS negative symptoms	—	18.2 ± 5.8	
PANSS positive subtype, n (%)	—	4 (18%)	
PANSS negative subtype, n (%)	—	6 (27%)	
PANSS mix subtype, n (%)	—	0	
PANSS no subtype, n (%)	—	12 (55%)	
Substance comorbidity, n (%)	—	11 (50%)	
<b>Neuropsychological assessments</b>			
Stroop raw word score	110.5 ± 18.5	92.8 ± 18.5	0.000
Stroop raw color score	97.5 ± 17.6	75.3 ± 13.3	0.000
Stroop raw color-word score	66.6 ± 15	47.5 ± 13.3	0.000
Stroop interference score	17.3 ± 14.1	1.7 ± 10.8	0.000
Letter-verbal fluency total correct words (T)	11.5 ± 3.6	11.8 ± 4.7	0.063
Letter-verbal fluency total correct words (V)	10.9 ± 3.0	11.1 ± 3.9 (n=16)	0.899
<b>Mobile cognitive assessments</b>			
Color-word interference task response time (ms)	10028.9 ± 2397.6	14506.1 ± 4513.0	0.000
Color-word interference task (completed items)	76.3 ± 17.5	56.6 ± 16.0	0.000
Letter-word generation (total words correct)	14.5 ± 2.9	12.1 ± 3.8	0.015
<b>EMA compliance</b>			
Total	95%	95%	0.491
Color-word interference task compliance	91%	87%	0.967
Letter-word generation compliance	88%	83%	0.579

Mean and standard deviation for each group: controls (CTL), and patients with schizophrenia (SCHZ);  $\chi^2$  test and Mann–Whitney U tests were applied to test for group differences; statistical significance level was set at  $P < 0.05$ .

*Moyenne et écart-type pour chaque groupe : contrôles (CTL) et patients avec schizophrénie (SCHZ) ; des tests  $\chi^2$  et U de Mann–Whitney ont été appliqués pour mesurer les différences de groupe ; niveau de significativité statistiques établi à  $p < 0,05$ .*

assess for significant differences in neuropsychological and mobile performance scores between these two subsamples (schizophrenia with or without addiction). No differences were found, excepted for the mobile color-word interference test (the number of items completed by the participant in 45 seconds). Patients with comorbid substance dependence completed more items in 45 seconds than patients without dependence (Mann–Whitney U;  $P < 0.05$ ). This distinction was not detected using the traditional Stroop score.

## Feasibility

## Compliance

Compliance with the self-report EMA interviews by all participants was high, with 95% of the possible assessments being completed by both controls and patients in the context of their daily lives (resulting in 1654 observations). Examination of compliance with mobile cognitive tests that

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. *Journal de thérapie comportementale et cognitive* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

were recorded verbally by the device indicated that a small portion of participants may have received help from another individual to complete the assessments. When these questionable assessments were considered as missing data, 88% and 83% of the mobile letter-word generation assessments were completed by controls and patients, respectively. Regarding the mobile color-word interference task, 91% and 87% of the EMA assessments were completed by controls and patients, respectively.

### Fatigue effect

No fatigue effects were observed considering that there was no variation in the number of missing observations occurred as a function of study duration (Table 2). A direct comparison of effect sizes between the schizophrenia and controls groups revealed no significant differences for this effect (coefficient = -0.003, standard error = 0.084,  $P > .05$ ).

### Practice effect

Concerning practice effects, defined as the time needed to complete the color-word interference test, a significant decrease was observed as a function of study duration for both groups. A direct comparison of effect sizes between the schizophrenia and controls groups revealed no significant differences for this effect (coefficient = -0.071, standard error = 0.123). No direct comparison was performed between study groups for the letter-word generation test as it allowed a fixed time duration for all responses.

### Convergent validity

In order to examine convergent validity, scores from the mobile cognitive tests were correlated with those of corresponding neuropsychological test scores. These correlations were significant for both tests and for both groups (Table 2). Specifically, letter-verbal fluency scores were significantly correlated with mobile letter-word generation scores for controls,  $r = 0.68$ ,  $P < 0.001$ , and patients,  $r = 0.89$ ,  $P < 0.001$ . The Stroop test scores were also significantly correlated with

those of the mobile color-word interference task for controls,  $r = 0.90$ ,  $P < 0.001$ , and patients,  $r = 0.43$ ,  $P < 0.001$ .

### Discussion

Using a controlled design, the present investigation is the first to examine the compliance rates, fatigue effects, training effects and convergent validity of mobile cognitive tests in individuals with schizophrenia. Our major findings may be summarized as follows:

- particularly high rates of compliance were observed among both healthy controls and patients with schizophrenia;
- no salient fatigue effects were observed over the week-long assessment period in either group;
- participants in both groups were able to respond with increasing rapidity as the study progressed;
- scores from the mobile cognitive tests were significantly correlated with those of corresponding neuropsychological test scores.

The rapid expansion of EMA and other mobile assessments in psychiatry has closely followed corresponding advances in technology over the past two decades. The earliest versions of this methodology used paper-and-pencil materials coupled with multi-alarm watches or beepers, but such methods were characterized by errors concerning the timing of assessments [61]. With the introduction of the earliest electronic methods, such as personal digital assistants [62,63], researchers were able to verify the timing of assessments, and their more recent adaptation to smartphone devices has rendered this methodology accessible to the broader scientific community. In parallel to this evolution, important advances have also been made in the different options or applications available in mobile assessment. Mobile cognitive testing represents one of the most novel of such applications, as it permits the assessment of dynamic fluctuations of different cognitive functions in daily life as well as the examination of their relationship to symptom expression in real-time. To date, mobile cognitive testing has been used in healthy subjects, adults with epilepsy,

**Table 2** Time-dependent biases and convergent validity.  
*Biais liés à la durée de l'étude et validité convergente.*

	Coefficient		Standard error		t ratio	
	Controls	Patients	Controls	Patients	Controls	Patients
Fatigue and practice effects associated with time in the study						
Fatigue effect	0.003	0.023	0.057	0.067	0.053	0.349
Practice effect	-0.539	-0.575	0.040	0.090	-12.208**	-5.836**
Correlations between neuropsychological and mobile cognitive test scores						
Letter-verbal fluency/letter-word generation					0.684***	0.889**
Stroop test/color-word interference task					0.901***	0.427*
* $P < 0.05$ .						
** $P < 0.01$ .						
*** $P < 0.001$ .						

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. Journal de thérapie comportementale et cognitive (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

pre-surgical patients, adults who regularly consume alcohol, adult smokers and the elderly [64–69]. However, to our knowledge, there is no published work addressing the feasibility and validity of mobile cognitive testing in severe psychiatric populations known to be affected by cognitive deficits.

Concerning feasibility, particularly high rates of compliance were observed in both healthy controls and patients with schizophrenia, as both responded to a high percentage of the programmed assessments. These rates are even higher than those reported in previous feasibility studies [56,70] and demonstrate that the use of repeated cognitive testing is not in itself a hindrance for study participation. Consistent with these same investigations, no salient fatigue effects were observed over the week-long assessment period in either group (no increase in missing data was observed by day of study), and participants in both groups were able to respond with increasing rapidity as the study progressed. A direct comparison of effect sizes between the schizophrenia and controls groups revealed no significant differences for either of these effects. However, individuals with schizophrenia and substance dependence performed better on the mobile color-word interference task than patients without substance dependence. This finding may be explained by the heavy concentration of smokers in the addicted group, in light of evidence that nicotine may temporarily enhance certain cognitive [71].

An additional issue concerns the validity of mobile cognitive tests relative to the “gold standard” of clinical assessment. It is important to note that the overlap between such measures should not be considered as total, as mobile cognitive tests are characterized by many differences relative to these traditional tests. Neuropsychological tests are administered by a trained clinician who can explain instructions to patients and interpret the findings in light of the testing context and patient motivation. No such verification is possible with mobile cognitive tests. Moreover, the scores from neuropsychological tests may more often characterize the cognitive capacities of the individual under controlled circumstances, and not necessarily their actual functioning in daily life. For this reason, mobile cognitive tests may be seen as a complement to, and not a duplication of, traditional tests [65]. Nonetheless, the constructs measured by both forms of assessment are assumed to be similar, and the current study used parallel versions of traditional and mobile tests in order to examine convergent validity. These findings demonstrate significant correlations between both types of assessment, whether based on the letter-word or Stroop paradigms. Such a demonstration of convergent validity between mobile cognitive tests and standard clinical measures constitutes essential information for the interpretation of these data.

The current findings should be interpreted in light of specific characteristics of the study design. Notably, all individuals in the sample received financial compensation for their participation. Several factors seem to influence patient’s decisions to enroll in research projects [72], among them, financial reward appears to be an important incentive [73,74]. Considering the decision-making and motivational

impairment associated with schizophrenia [75], the procedure used here is likely to have contributed to the particularly high compliance rate and absence of fatigue effects. Consequently, replicating this type of paradigm without financial incentives would be particularly valuable to confirm this study findings.

Unlike previous studies of EMA, we were unable to estimate a primary barrier to feasibility that concerns initial study acceptance. That is, a percentage of individuals contacted to participate in any given study will typically refuse for various reasons, and an important question is whether such rates are higher for studies using mobile cognitive assessments. However, previous reports for EMA studies have estimated these initial refusal rates to be 3.6% for samples with schizophrenia and 7% for controls [56,70], and we do not have information indicating that these rates should differ for the present sample. This investigation also focused only on executive functions and not on other cognitive capacities that may be altered in patients with mental disorders, including semantic and episodic memory, attention, reaction time and other cognitive functions. Finally, despite the controlled design, the overall sample size remains moderate and more subtle differences may have been undetectable due to statistical power issues. Overall, these findings nonetheless indicate strong support for the feasibility of mobile cognitive testing in this population. In light of the cognitive deficits commonly seen in patients with schizophrenia [32,63,64,66,68,71] evidence for the feasibility of mobile cognitive testing should help promote investigations of how such difficulties may affect the daily life experiences of individuals with this disorder. Future investigations would profit from examining such effects through larger samples but also from expanding the number of tests and the number of cognitive functions assessed by this novel application of EMA. Our results, by demonstrating the feasibility and validity of mobile cognitive tests, support the possibility of implementing mobile interventions as part of novel cognitive therapy strategies and for complementing the already-existing techniques developed for clinics and hospitals.

## Funding

This investigation was supported by the Mobicog Grant from the Agence nationale de la recherche and the MobicogIM grant from the Fondation pour la recherche médicale.

## Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

## Acknowledgments

The authors kindly thank Hortense Hurmic and Manon Chevalier for their contribution to data collection. The authors also wish to express their gratitude to all participants for taking part in this investigation.

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. *Journal de thérapie comportementale et cognitive* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

## References

- [1] McGrath J, Saha S, Chant D, Welham J. Schizophrenia: a concise overview of incidence, prevalence, and mortality. *Epidemiol Rev* 2008;30:67–76.
- [2] Saha S, Chant D, McGrath J. A systematic review of mortality in schizophrenia: is the differential mortality gap worsening over time? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1123–31.
- [3] van Os J, Kapur S. Schizophrenia. *Lancet Lond Engl* 2009;374:635–45.
- [4] Schaefer J, Giangrande E, Weinberger DR, Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the world. *Schizophr Res* 2013;150:42–50.
- [5] Harvey PD, Palmer BW, Heaton RK, Mohamed S, Kennedy J, Brickman A. Stability of cognitive performance in older patients with schizophrenia: an 8-week test-retest study. *Am J Psychiatry* 2005;162:110–7.
- [6] Bilder RM, Goldman RS, Robinson D, Reiter G, Bell L, Bates JA, et al. Neuropsychology of first-episode schizophrenia: initial characterization and clinical correlates. *Am J Psychiatry* 2000;157:549–59.
- [7] Morales-Muñoz I, Jurado-Barba R, Fernández-Guinea S, Álvarez-Alonso MJ, Rodríguez-Jiménez R, Jiménez-Arriero MA, et al. Cognitive impairments in patients with first-episode psychosis: the relationship between neurophysiological and neuropsychological assessments. *J Clin Neurosci* 2017;36:80–7.
- [8] Bora E, Lin A, Wood SJ, Yung AR, McGorry PD, Pantelis C. Cognitive deficits in youth with familial and clinical high risk to psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand* 2014;130:1–15.
- [9] Meier MH, Caspi A, Reichenberg A, Keefe RSE, Fisher H, Harrington H, et al. Neuropsychological decline in schizophrenia from the premorbid to post-onset period: evidence from a population-representative longitudinal study. *Am J Psychiatry* 2014;171:91–101.
- [10] Lesh TA, Niendam TA, Minzenberg MJ, Carter CS. Cognitive control deficits in schizophrenia: mechanisms and meaning. *Neuropsychopharmacology* 2011;36:316–38.
- [11] Yeo RA, Gangestad SW, Walton E, Ehrlich S, Pommy J, Turner JA, et al. Genetic influences on cognitive endophenotypes in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;156:71–5.
- [12] Miles AA, Heinrichs RW, Ammari N, Hartman L, McDermid Vaz S, Muharib E. Stability and change in symptoms, cognition, and community outcome in schizophrenia. *Schizophr Res* 2014;152:435–9.
- [13] Shamsi S, Lau A, Lencz T, Burdick KE, DeRosse P, Brenner R, et al. Cognitive and symptomatic predictors of functional disability in schizophrenia. *Schizophr Res* 2011;126:257–64.
- [14] Rodríguez-Jiménez R, Bagnéy A, Martínez-Gras I, Ponce G, Sánchez-Morla EM, Aragües M, et al. Executive function in schizophrenia: influence of substance use disorder history. *Schizophr Res* 2010;118:34–40.
- [15] Schmidt LM, Hesse M, Lykke J. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia – a 15-year follow-up study: dual diagnosis over 15 years. *Schizophr Res* 2011;130:228–33.
- [16] Hoertel N, Le Strat Y, Angst J, Dubertret C. Subthreshold bipolar disorder in a US national representative sample: prevalence, correlates and perspectives for psychiatric nosography. *J Affect Disord* 2013;146:338–47.
- [17] Angst J, Cui L, Swendsen J, Rothen S, Cravchik A, Kessler RC, et al. Major depressive disorder with subthreshold bipolarity in the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2010;167:1194–201.
- [18] Glantz MD, Anthony JC, Berglund PA, Degenhardt L, Dierker L, Kalaydjian A, et al. Mental disorders as risk factors for later substance dependence: estimates of optimal prevention and treatment benefits. *Psychol Med* 2009;39:1365–77.
- [19] Kessler RC, Cox BJ, Green JG, Ormel J, McLaughlin KA, Merikangas KR, et al. The effects of latent variables in the development of comorbidity among common mental disorders. *Depress Anxiety* 2011;28:29–39.
- [20] Merikangas KR, Herrell R, Swendsen J, Rössler W, Ajdacic-Gross V, Angst J. Specificity of bipolar spectrum conditions in the comorbidity of mood and substance use disorders: results from the Zurich cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:47–52.
- [21] Merikangas KR, He J-P, Burstein M, Swanson SA, Avenevoli S, Cui L, et al. Lifetime prevalence of mental disorders in US adolescents: results from the National Comorbidity Survey Replication – Adolescent Supplement (NCS-A). *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2010;49:980–9.
- [22] Swendsen J, Conway KP, Degenhardt L, Glantz M, Jin R, Merikangas KR, et al. Mental disorders as risk factors for substance use, abuse and dependence: results from the 10-year follow-up of the National Comorbidity Survey. *Addict Abingdon Engl* 2010;105:1117–28.
- [23] Swendsen J, Ben-Zeev D, Granholm E. Real-time electronic ambulatory monitoring of substance use and symptom expression in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2011;168:202–9.
- [24] Ernst M, Paulus MP. Neurobiology of decision-making: a selective review from a neurocognitive and clinical perspective. *Biol Psychiatry* 2005;58:597–604.
- [25] Brevers D, Bechara A, Cleeremans A, Kornreich C, Verbanck P, Noël X. Impaired decision-making under risk in individuals with alcohol dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2014;38:1924–31.
- [26] Verdejo-García A, Chong TT-J, Stout JC, Yücel M, London ED. Stages of dysfunctional decision-making in addiction. *Pharmacol Biochem Behav* 2017;164:99–105.
- [27] Bechara A. Neurobiology of decision-making: risk and reward. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2001;6:205–16.
- [28] Bechara A, Damasio H. Decision-making and addiction (part I): impaired activation of somatic states in substance dependent individuals when pondering decisions with negative future consequences. *Neuropsychologia* 2002;40:1675–89.
- [29] Bechara A, Dolan S, Hinds A. Decision-making and addiction (part II): myopia for the future or hypersensitivity to reward? *Neuropsychologia* 2002;40:1690–705.
- [30] Ernst M, Grant SJ, London ED, Contoreggi CS, Kimes AS, Spurgeon L. Decision-making in adolescents with behavior disorders and adults with substance abuse. *Am J Psychiatry* 2003;160:33–40.
- [31] Bechara A, Martin EM. Impaired decision-making related to working memory deficits in individuals with substance addictions. *Neuropsychology* 2004;18:152–62.
- [32] Whitlow CT, Liguori A, Livengood LB, Hart SL, Mussat-Whitlow BJ, Lamborn CM, et al. Long-term heavy marijuana users make costly decisions on a gambling task. *Drug Alcohol Depend* 2004;76:107–11.
- [33] Dom G, De Wilde B, Hulstijn W, van den Brink W, Sabbe B. Decision-making deficits in alcohol-dependent patients with and without comorbid personality disorder. *Alcohol Clin Exp Res* 2006;30:1670–7.
- [34] Kim M-S, Kang B-N, Lim JY. Decision-making deficits in patients with chronic schizophrenia: Iowa Gambling Task and Prospect Valence Learning model. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016;12:1019–27.
- [35] Shurman B, Horan WP, Nuechterlein KH. Schizophrenia patients demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophr Res* 2005;72:215–24.
- [36] Kester HM, Sevy S, Yechiam E, Burdick KE, Cervellione KL, Kumra S. Decision-making impairments in adolescents with early-onset schizophrenia. *Schizophr Res* 2006;85:113–23.

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. *Journal de thérapie comportementale et cognitive* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>




- [37] Lee Y, Kim Y-T, Seo E, Park O, Jeong S-H, Kim SH, et al. Dissociation of emotional decision-making from cognitive decision-making in chronic schizophrenia. *Psychiatry Res* 2007;152:113–20.
- [38] Sevy S, Burdick KE, Visweswaraiah H, Abdelmessih S, Lukin M, Yechiam E, et al. Iowa gambling task in schizophrenia: a review and new data in patients with schizophrenia and co-occurring cannabis use disorders. *Schizophr Res* 2007;92:74–84.
- [39] Henquet C, van Os J, Kuepper R, Delespaul P, Smit M, Campo JA, et al. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2010;196:447–53.
- [40] Verdoux H, Gindre C, Sorbara F, Tournier M, Swendsen JD. Effects of cannabis and psychosis vulnerability in daily life: an experience sampling test study. *Psychol Med* 2003;33:23–32.
- [41] Goldberg TE, Goldman RS, Burdick KE, Malhotra AK, Lencz T, Patel RC, et al. Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Arch Gen Psychiatry* 2007;64:1115–22.
- [42] Ahmed AO, Bhat IA. Psychopharmacological treatment of neurocognitive deficits in people with schizophrenia: a review of old and new targets. *CNS Drugs* 2014;28:301–18.
- [43] Keefe RSE, Buchanan RW, Marder SR, Schooler NR, Dugar A, Zivkov M, et al. Clinical trials of potential cognitive-enhancing drugs in schizophrenia: what have we learned so far? *Schizophr Bull* 2013;39:417–35.
- [44] Gaebel W, Weinmann S, Sartorius N, Rutz W, McIntyre JS. Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2005;187:248–55.
- [45] Morin L, Franck N. Rehabilitation interventions to promote recovery from schizophrenia: a systematic review. *Front Psychiatry* 2017;8:100.
- [46] Haddock G, Barrowclough C, Tarriner N, Moring J, O'Brien R, Schofield N, et al. Cognitive-behavioural therapy and motivational intervention for schizophrenia and substance misuse. 18-month outcomes of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci* 2003;183:418–26.
- [47] Bryce S, Sloan E, Lee S, Ponsford J, Rossell S. Cognitive remediation in schizophrenia: a methodological appraisal of systematic reviews and meta-analyses. *J Psychiatr Res* 2016;75:91–106.
- [48] Wykes T, Huddy V, Cellard C, McGurk SR, Czobor P. A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *Am J Psychiatry* 2011;168:472–85.
- [49] Buonocore M, Spangaro M, Bechi M, Baraldi MA, Cocchi F, Guglielmino C, et al. Integrated cognitive remediation and standard rehabilitation therapy in patients of schizophrenia: persistence after 5 years. *Schizophr Res* 2017;192:335–9.
- [50] Larøi F, Van der Linden M. The need for an individualized, everyday life and integrative approach to cognitive remediation in schizophrenia. *J Psychother Integr* 2013;23:290–304.
- [51] Sablier J, Stip E, Franck N. Remédiation cognitive et assistants cognitifs numériques dans la schizophrénie. *Encephale* 2009;35:160–7.
- [52] Swendsen J. Swendsen, 2016—dialogues in CN n.d.
- [53] NIH. Mobile technologies and health care; 2011.
- [54] Allard M, Husky M, Catheline G, Pelletier A, Dilharreguy B, Amieva H, et al. Mobile technologies in the early detection of cognitive decline. *PLoS One* 2014;9:e112197.
- [55] 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. *J Clin Psychiatry* 1998;59(Suppl. 20):22–33 [quiz 34–57].
- [56] Johnson EI, Grondin O, Barrault M, Faytout M, Helbig S, Husky M, et al. Computerized ambulatory monitoring in psychiatry: a multi-site collaborative study of acceptability, compliance, and reactivity. *Int J Methods Psychiatr Res* 2009;18:48–57.
- [57] Chafetz MD, Matthews LH. A new interference score for the Stroop test. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:555–67.
- [58] Henry JD, Crawford JR. Verbal fluency deficits in Parkinson's disease: a meta-analysis. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:608–22.
- [59] Fitzpatrick S, Gilbert S, Serpell L. Systematic review: are overweight and obese individuals impaired on behavioural tasks of executive functioning? *Neuropsychol Rev* 2013;23:138–56.
- [60] Raudenbush, Bryk A, Cheong Y, Congdon R, du Toit M. HLM 6: hierarchical linear and nonlinear modeling. Scientific Software International. Lincolnwood: Scientific Software International; 2004.
- [61] Stone AA, Shiffman S, Schwartz JE, Broderick JE, Hufford MR. Patient compliance with paper and electronic diaries. *Control Clin Trials* 2003;24:182–99.
- [62] Shiffman S, Paty JA, Gnys M, Kassel JA, Hickcox M. First lapses to smoking: within-subjects analysis of real-time reports. *J Consult Clin Psychol* 1996;64:366–79.
- [63] Luo J. Portable computing in psychiatry. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr* 2004;49:24–30.
- [64] Frings L, Wagner K, Maiwald T, Carius A, Schinkel A, Lehmann C, et al. Early detection of behavioral side effects of antiepileptic treatment using handheld computers. *Epilepsy Behav* 2008;13:402–6.
- [65] Moore MC, Swendsen J, Depp CA. Applications for self-administered mobile cognitive assessments in clinical research: a systematic review. *Int J Methods Psychiatr Res* 2017. <http://dx.doi.org/10.1002/mpr.1562>.
- [66] Schweitzer P, Husky M, Allard M, Amieva H, Pères K, Foubert-Samier A, et al. Feasibility and validity of mobile cognitive testing in the investigation of age-related cognitive decline. *Int J Methods Psychiatr Res* 2016;26:e1521.
- [67] Sliwinski MJ, Mogle JA, Hyun J, Munoz E, Smyth JM, Lipton RB. Reliability and validity of ambulatory cognitive assessments. *Assessment* 2016;25(1):14–30.
- [68] Thomson AJ, Nimmo AF, Tiplady B, Glen JB. Evaluation of a new method of assessing depth of sedation using two-choice visual reaction time testing on a mobile phone. *Anaesthesia* 2009;64:32–8.
- [69] Tiplady B, Oshinowo B, Thomson J, Drummond GB. Alcohol and cognitive function: assessment in everyday life and laboratory settings using mobile phones. *Alcohol Clin Exp Res* 2009;33:2094–102.
- [70] Granholm E, Loh C, Swendsen J. Feasibility and validity of computerized ecological momentary assessment in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2008;34:507–14.
- [71] Sacco KA, Termine A, Seyal A, Dudas MM, Vessicchio JC, Krishnan-Sarin S, et al. Effects of cigarette smoking on spatial working memory and attentional deficits in schizophrenia: involvement of nicotinic receptor mechanisms. *Arch Gen Psychiatry* 2005;62:649–59.
- [72] Dunn LB, Candilis PJ, Roberts LW. Emerging empirical evidence on the ethics of schizophrenia research. *Schizophr Bull* 2006;32:47–68.
- [73] Kaminsky A, Roberts LW, Brody JL. Influences upon willingness to participate in schizophrenia research: an analysis of narrative data from 63 people with schizophrenia. *Ethics Behav* 2003;13:279–302.
- [74] Warner TD, Roberts LW, Nguyen K. Do psychiatrists understand research-related experiences, attitudes, and motivations of schizophrenia study participants? *Compr Psychiatry* 2003;44:227–33.
- [75] Fervaha G, Graff-Guerrero A, Zakzanis KK, Foussias G, Agid O, Remington G. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making. *J Psychiatr Res* 2013;47:1590–6.

Please cite this article in press as: Dupuy M, et al. Mobile cognitive testing in patients with schizophrenia: A controlled study of feasibility and validity. *Journal de thérapie comportementale et cognitive* (2018), <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2018.02.002>

*The American Journal on Addictions*, 27: 553–556, 2018  
© 2018 American Academy of Addiction Psychiatry  
ISSN: 1055-0496 print / 1521-0391 online  
DOI: 10.1111/ajad.12804

## Brief Report: Feasibility and Validity of Mobile Cognitive Testing in Patients With Substance Use Disorders and Healthy Controls

Alexandra Bouvard, MS,<sup>1</sup> Maud Dupuy, MS,<sup>2</sup> Pierre Schweitzer, PhD,<sup>2</sup>  
Mathieu Revranche, MA,<sup>2</sup> Melina Fatseas, MD, PhD,<sup>3</sup> Fuschia Serre, PhD,<sup>3</sup>  
David Misdrahi, MD,<sup>2,4</sup> Marc Auriacombe, MD, PhD,<sup>3</sup> Joel Swendsen, PhD <sup>2,5</sup>

<sup>1</sup>University Paris-Sud, Orsay, France

<sup>2</sup>University of Bordeaux, CNRS-UMR 5287–Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d’Aquitaine (INICIA), Bordeaux, France

<sup>3</sup>Addiction Psychiatry Team, SANPsy CNRS USR 3413, Pôle Addictologie, CH Charles Perrens and CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

<sup>4</sup>Pole de Psychiatrie 347, C.H. Charles Perrens, Bordeaux cedex, France

<sup>5</sup>EPHE, PSL Research University, Paris, France

**Background and Objectives:** Mobile testing of executive deficits in substance-related addictions is highly novel but requires validation. **Methods:** Sixty-one individuals (34 patients, 27 healthy controls) completed Ecological Momentary Assessments with mobile executive tests.

**Results:** Compliance with the tests was high (78% to 91%) in both the patient and control groups. No fatigue effects were detected, practice effects were observed for controls only, and convergent validity was found relative to neuropsychological assessments.

**Conclusions:** The use of mobile cognitive testing is feasible and valid in this population.

**Scientific Significance:** Mobile cognitive tests provide new opportunities for both research and clinical intervention. (*Am J Addict* 2018;27:553–556)

### INTRODUCTION

Individuals with substance use disorders frequently demonstrate cognitive deficits, and notably concerning executive functions necessary for planning and decision making.<sup>1</sup> Current debate concerns whether such deficits represent precipitating risk factors for harmful substance use,<sup>1,2</sup> the toxicological

consequences or correlates of substance use disorders,<sup>3</sup> or potentially multiple mechanisms of association. Direct tests of these hypotheses are hindered by the fact that neuropsychological assessments are best adapted to characterizing between-person differences in executive capacities, or its variation over substantial periods of time. However, cognitive capacities may vary over considerably shorter temporal intervals as a function of environmental contexts, fatigue, and other factors that fluctuate on a daily basis.<sup>4</sup>

With the expansion of mobile technologies, the assessment of within-day variation in cognitive functions would provide information that is currently lacking concerning the role of these factors in both craving management and substance use. Although methods such as Ecological Momentary Assessment (EMA) have been used in diverse substance-using populations, few investigations have applied mobile cognitive testing among individuals with these disorders. The aim of this controlled investigation is to examine the feasibility and validity of mobile cognitive testing in individuals seeking treatment for alcohol, cannabis use, and tobacco disorders.

### MATERIALS AND METHODS

#### Participants

Thirty-four outpatients with substance use disorders (mean age = 41.9 years; 53% female) and 27 healthy controls (mean age = 34.8 years, 41% female) participated in this study (Table 1). Patients were recruited through an outpatient addiction treatment clinic in Bordeaux, France, and met DSM-IV criteria for substance dependence with the substance

Received June 14, 2018; revised September 4, 2018; accepted September 12, 2018.

Address correspondence to Dr. Swendsen, University of Bordeaux, CNRS-UMR 5287–Institut de Neurosciences Cognitives et Intégratives d’Aquitaine (INICIA), Zone nord Bat 1 2ème étage, 146, rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux cedex, France. E-mail: joel.swendsen@u-bordeaux.fr

**TABLE 1.** Demographic, clinical, and mobile assessment characteristics of the sample

	Controls ( <i>N</i> = 27) % or Mean (SD)	Patients ( <i>N</i> = 34) % or Mean (SD)	<i>p</i>
<b>Demographics</b>			
Men, <i>n</i> (%)	16 (59%)	16 (47%)	0.244
Age	34.8 ± 6.9	41.9 ± 12.0	0.005
Level of education (years)	14.3 ± 3.5	13.09 ± 1.9	0.229
Unemployed ( <i>n</i> and %)	1 (0.04%)	11 (32.3%)	0.006
<b>Duration of addiction (years)</b>			
Alcohol		16.1 ± 11.2	
Cannabis		13.7 ± 11.0	
Tobacco		25.3 ± 14.0	
<b>Interviewer severity ratings</b>			
Alcohol		6.5 ± 0.6	
Cannabis		6.6 ± 0.8	
Tobacco		6.6 ± 0.7	
<b>Clinical neuropsychology</b>			
Stroop interference	17.26 ± 14.05	8.26 ± 21.02	0.713
Letter-verbal fluency	11.20 ± 3.05	11.57 ± 4.28	0.051
<b>EMA mobile tests</b>			
Color-word interference response time	10.4 ± 2.6	15.2 ± 5.1	0.000
Color-word interference errors	0.05 ± 0.10	0.78 ± 2.30	0.002
Letter-word generation	14.3 ± 3.0	14.21 ± 3.5	0.911

at origin of treatment being alcohol (*n* = 16), cannabis (*n* = 7), or tobacco (*n* = 11). Controls were non-treatment seeking community residents with no lifetime substance use disorder, psychotic disorder, or bipolar disorder, as well as no 12-month DSM-IV axis I disorder. Controls were recruited through flyers and advertisements in the local community and their eligibility was verified through a structured psychiatric interview. All participants provided written informed consent and the study was approved by the local human research committee.

### Procedure

Current and lifetime diagnoses were verified by the Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus,<sup>5</sup> and substance-related data were assessed using the French version of the Addiction Severity Index.<sup>6</sup> All participants completed a battery of neuropsychological assessments and were then trained to use mobile devices (Samsung Galaxy S with a 10.6 cm screen, 12-point font size). Five electronic interviews were administered per day, approximately every 3 hours, with an average assessment duration of 5 minutes. Each electronic interview questioned participants regarding their activities, environment, social interactions, stress, emotional states, craving, and substance use. Participants were allowed to respond to each EMA survey for 15 minutes following an auditory signal. One of two versions of a brief mobile test of executive functioning was also administered at the end of four of the five daily electronic interviews. In order to avoid biases

associated with time of day or test repetition, each test was administered fourteen times during the week in an order that was counterbalanced across the day, and unique item content was developed for the fourteen versions of each test.

### Neuropsychological and Mobile Cognitive Testing

Clinical neuropsychological assessments included the Stroop test, with higher interference scores reflecting better performance and less interference on reading ability, and thus better inhibition abilities.<sup>7</sup> In addition, the letter verbal fluency (also called phonemic fluency) test was used to assess executive control ability, particularly targeting inhibition, flexibility, and updating ability.<sup>8</sup> The participant's score is the number of unique correct words (excluding repetitions, proper nouns, and derived words). Mobile tests were developed to assess similar cognitive functions as those assessed by the clinical neuropsychological tools. A mobile stroop-like interference task presented participants with a paragraph of 16 color names that appeared in a color different than that designated by each word. Participants were instructed to name the ink colors of the 16 words as quickly as possible, and each presentation of this task altered the word order and contrasting color. After this task was completed, participants were instructed to immediately end the test by pressing a "finished" icon on the screen. Verbal responses were recorded by the EMA device in order to calculate the estimated number of items completed by the participant within a maximum of 45 seconds. The number of milliseconds necessary to complete

this task as well as interference errors were used as the primary performance scores. In the second mobile test, participants were presented a letter such as "P" or "F," and asked to name as many words beginning with that letter as possible within one minute, avoiding repetitions and without naming proper nouns or derived words. A distinct letter was used for each administration of this test. Verbal responses were recorded by the EMA device and the total number of correct words served as the primary performance score. Inter-rater reliability for this coding procedure ranged from  $r = .90$  to  $r = .99$  for both tests.

### Statistical Data Analyses

EMA data were analyzed using Hierarchical Linear and Non-linear Modeling Version 7 (HLM 7.00 for Windows, Lincolnwood, IL: Scientific Software International, Inc.). Feasibility was examined as a function of the number of tests completed (compliance), decreases in the number of tests completed over the course of the study (fatigue effects), and changes in test performance over time (practice effects). Convergent validity was assessed by examining the correlation between neuropsychological test scores and the corresponding EMA executive assessments.

### RESULTS

The sociodemographic and clinical characteristics for the sample are presented in Table 1. The total compliance rates with the mobile cognitive tests were high in both groups, with patients completing an average of 84% of the color-word interference tests (84% for alcohol, 81% cannabis, 87% tobacco) and 80% of the letter-word generation tests (78% for alcohol, 83% cannabis, 81% tobacco). By comparison, control participants completed 91% of the color-word interference tests and 88% of the letter-word generation tests. No fatigue effect was observed in either the patient or control groups, defined as a change in the frequency of missing data as a function of day of study. In order to detect potential practice effects, day of study was also used to model test response times, number of correct responses, and number of errors. Control participants needed less time to complete the color-word interference tests over the EMA period compared to patients (Coefficient =  $-.535$ , Standard Error =  $.06$ ,  $p < .001$ ), but provided fewer correct responses to the letter-word generation tests as a function of test number (Coefficient =  $-.223$ , Standard Error =  $.10$ ,  $p = .022$ ). No time-dependent effects were observed in the patient group. The fatigue and practice effects were also assessed according to addiction severity and no significant associations were observed. Concerning convergent validity, the stroop scores were significantly correlated with those of the mobile color-word interference task for controls ( $r = .90$ ,  $p = .000$ ) and patients ( $r = .70$ ,  $p = .000$ ). Similarly, the letter-verbal fluency scores assessed by a clinician were significantly correlated with mobile letter-word generation scores for controls ( $r = .68$ ,  $p = .000$ ) and patients ( $r = .42$ ;  $p = .022$ ).

### DISCUSSION

Strong support was found for the feasibility and validity of mobile cognitive testing in patients with alcohol, cannabis and tobacco dependence. Three-quarters or more of the programmed tests of executive functioning were completed in these groups over the one-week EMA period. No evidence of fatigue effects or salient differences by substance type was found. Practice effects were observed only for control participants in that they required less time to complete the color-word interference task as a function of the number of times this test was administered, while these individuals paradoxically made more errors on the letter-word generation task as a function of test number. However, when time-based biases are observed, they can be adequately addressed by adjusting statistical analyses for day of study (for fatigue effects) or the number of times a given test had been previously administered (for practice effects) over the EMA period. The magnitude of fatigue effects and practice effects did not vary by addiction severity. Finally, moderate to strong correlations were found between traditional neuropsychological test scores and those of the EMA tests, thereby supporting the convergent validity of these novel assessment tools. While still significant, these correlations were lowest for the letter-word generation test and may reflect the increased number of letters (potentially leading to a more difficult selection of letters) used in the mobile assessments.

Although the use of mobile cognitive testing remains highly novel, the small number of existing investigations has demonstrated real-time associations between cognitive fluctuations and symptom expression.<sup>9</sup> However, concerning substance use disorders, only one study to date has examined its feasibility and validity by using Personal Digital Assistants (PDAs) in a sample of individuals with tobacco dependence.<sup>10</sup> The use of more contemporary devices such as smartphones and their validation across different forms of substance use disorder therefore provides lacking information necessary for contemporary research applications.

*This investigation was supported by the Mobicog Grant from the Agence Nationale de la recherche ANR-12-BSH2-0012 (Dr. Swendsen) and the MobicogIM grant from the Fondation pour la Recherche Médicale DPA20140629807 (Dr. Swendsen). Funding sources had no involvement in design, collection, analysis and interpretation of data nor in the writing of the report or in the decision to submit the article for publication. The authors thank Hortense Hurmic and Manon Chevalier for their contribution to data collection, and wish to express their gratitude to all participants for taking part in this investigation.*

### Declaration of Interest

The authors report no conflicts of interest. The authors alone are responsible for the content and writing of this paper.

## REFERENCES

1. Verdejo-Garcia A, Chong TT-J, Stout JC, et al. Stages of dysfunctional decision-making in addiction. *Pharmacol Biochem Behav.* 2018;164:99–105.
2. Grant JE, Chamberlain SR. Impulsive action and impulsive choice across substance and behavioral addictions: cause or consequence?. *Addict Behav.* 2014;39:1632–1639.
3. Auriacombe M, Serre F, Denis C, et al. Chapter 10. Diagnosis of addictions. In: Pickard H, Ahmed SH, eds. *The Routledge Handbook of the Philosophy and Science of Addiction.* Oxford, UK: Routledge; 2018.
4. Sliwinski MJ, Mogle JA, Hyun J, et al. Reliability and validity of ambulatory cognitive assessments. *Assessment.* 2018;25:14–30.
5. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59:22–33; quiz 34–57.
6. Brisseau S, Auriacombe M, Franques P, et al. L'Addiction severity index. *Courr Addict.* 1999;5:200–203.
7. Chafetz MD, Matthews LH. A new interference score for the Stroop test. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol.* 2004;19:555–567.
8. Fitzpatrick S, Gilbert S, Serpell L. Systematic review: Are overweight and obese individuals impaired on behavioural tasks of executive functioning?. *Neuropsychol Rev.* 2013;23:138–156.
9. Moore RC, Swendsen J, Depp CA. Applications for self-administered mobile cognitive assessments in clinical research: A systematic review. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2017;26:e1562.
10. Waters AJ, Li Y. Evaluating the utility of administering a reaction time task in an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology (Berl).* 2008;197:25–35.

**ANNEXE 7.** Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux évaluations neuropsychologiques en laboratoire

Tableau 51. *Comparaisons intergroupes des scores obtenus aux évaluations neuropsychologiques en laboratoire*

	<b>Patients (N=33)</b> M ± E-T [min, max]	<b>Contrôles (N=42)</b> M ± E-T [min, max]	<b><i>p</i></b>
TMTA (sec)	41,30 ± 20,76 [16, 108]	24,52 ± 8,25 [12, 48]	0,000
TMT A Erreurs autocorrigées	0,06 ± 0,25 [0, 1]	0,07 ± 0,26 [0, 1]	0,880
TMT A Erreurs	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,00 ± 0,00 [0, 0]	1,000
TMT B (sec)	96,15 ± 75,44 [33,73, 455]	50,15 ± 21,24 [23, 108]	0,000
TMT B Erreurs autocorrigées	0,21 ± 0,60 [0, 3]	0,26 ± 0,59 [0, 2]	0,638
TMT B Erreurs	0,33 ± 0,82 [0, 3]	0,02 ± 0,15 [0, 1]	0,019
TMT B Erreurs de persévération	0,15 ± 0,62 [0, 3]	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,108
IGT Score total net	14,52 ± 29,85 [-96, 72]	12,48 ± 28,04 [-78, 66]	0,814

**ANNEXE 8.** Variabilité des performances cognitives, des mesures des expériences émotionnelles, et des mesures de perception du temps recueillies par EMA

Tableau 52. Comparaisons intergroupes de la variabilité des performances cognitives, des mesures d'expériences émotionnelles, et des mesures de perception du temps recueillies par EMA

	<b>Patients (N=33)</b>	<b>Contrôles (N=42)</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Expériences émotionnelles</b>			
Joie	0,66	0,71	0,097
Tristesse	0,39	0,10	0,000
Joie/Tristesse	0,92	0,75	0,118
Sérénité	0,77	0,77	0,823
Anxiété	1,01	0,15	0,002
Anxiété/Sérénité	0,37	0,86	0,069
<b>Cognition</b>			
Génération lettre-mots			
Nombre de mots corrects	3,13	3,37	0,224
Nombre d'erreur	1,42	0,96	0,012
Nombre de répétitions	0,71	0,59	0,785
Interférence couleur-mots			
Temps de réponse	23,49	18,04	0,013
Erreurs	0,47	0,20	0,025
<b>Vécu de l'écoulement temporel</b>			
Ralentissement	0,67	0,25	0,000
Accélération	0,72	0,72	0,729
Ralentissement/Accélération	1,17	0,85	0,002
<b>Estimation de durées</b>			
Durées longues			
Erreur (absolu)	0,46	0,32	0,004
Durées courtes			
DS/DO	0,36	0,48	0,390
DS/DO123	0,36	0,57	0,635
DS/DO6913	0,16	0,20	0,983

**ANNEXE 9.** Nombre moyens de symptômes positifs vécus sur la période d'évaluation

Tableau 53. *Nombre moyens de symptômes positifs vécus sur la période d'évaluation*

<b>Symptômes</b>	<b>M ± E-T [min, max]</b>
Impression d'être espionner	2,09 ± 6,01 [0, 30]
Impression de lire dans les pensées	3,06 ± 7,37 [0, 30]
Sensation d'être possédé	2,67 ± 7,00 [0, 30]
Sensation de communiquer avec quelqu'un à travers les médias	1,61 ± 4,16 [0, 19]
Sensation d'avoir des pouvoirs spéciaux	0,82 ± 2,14 [0, 9]
Hallucinations visuelles et auditives	4,39 ± 8,23 [0, 30]
Somme total	14,64 ± 30,18 [0, 141]



## ANNEXE 10. Catégorisation expérimentale des erreurs en tâche de fluence verbale

Tableau 54. Comparaisons intergroupes du nombre d'erreurs en fluence verbale alphabétique selon une catégorisation expérimentale

<b>Fluence verbale alphabétique</b>	<b>Patients (N=27) M ± E-T [min, max]</b>	<b>Contrôles (N=42) M ± E-T [min, max]</b>	<b><i>p</i></b>
<b>Lettre T</b>			
Nombre d'erreur de type Dérivés	0,56 ± 0,93 [0, 3]	[0,26 ± 0,63 [0, 3]	0,151
Nombre d'erreur de type Noms propres	0,11 ± 0,32 [0, 1]	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,028
Nombre d'erreur de type Homonymes	0,04 ± 0,19 [0, 1]	0,07 ± 0,26 [0, 1]	0,554
Nombre d'erreur de type Pseudo-mots	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,02 ± 0,15 [0, 1]	0,423
Nombre d'erreur de type Consignes	0,04 ± 0,19 [0, 1]	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,212
Nombre d'erreur de type Linguistiques	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,02 ± 0,15 [0, 1]	0,423
<b>Lettre V</b>			
Nombre d'erreur de type Dérivés	0,33 ± 0,73 [0, 3]	0,36 ± 0,62 [0, 2]	0,614
Nombre d'erreur de type Noms propres	0,04 ± 0,19 [0, 1]	0,05 ± 0,22 [0, 1]	0,835
Nombre d'erreur de type Homonymes	0,11 ± 0,42 [0, 2]	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,076
Nombre d'erreur de type Pseudo-mots	0,04 ± 0,19 [0, 1]	0,02 ± 0,15 [0, 1]	0,751
Nombre d'erreur de type Consignes	0,07 ± 0,27 [0, 1]	0,05 ± 0,22 [0, 1]	0,649
Nombre d'erreur de type Linguistiques	0,00 ± 0,00 [0, 0]	0,07 ± 0,26 [0, 1]	0,159

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Adamaszek, M., D'Agata, F., Ferrucci, R., Habas, C., Keulen, S., Kirkby, K. C., ... Verhoeven, J. (2017). Consensus Paper: Cerebellum and Emotion. *Cerebellum (London, England)*, *16*(2), 552–576. <https://doi.org/10.1007/s12311-016-0815-8>
- Adams, R., & David, A. S. (2007). Patterns of anterior cingulate activation in schizophrenia: a selective review. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *3*(1), 87–101.
- Addington, J., Brooks, B. L., & Addington, D. (2003). Cognitive functioning in first episode psychosis: initial presentation. *Schizophrenia Research*, *62*(1–2), 59–64.
- Addy, N., & Levin, E. D. (2002). Nicotine Interactions with Haloperidol, Clozapine and Risperidone and Working Memory Function in Rats. *Neuropsychopharmacology*, *27*(4), 534–541. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(02\)00327-5](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(02)00327-5)
- Ahmed, A. O., & Bhat, I. A. (2014). Psychopharmacological Treatment of Neurocognitive Deficits in People with Schizophrenia: A Review of Old and New Targets. *CNS Drugs*, *28*(4), 301–318. <https://doi.org/10.1007/s40263-014-0146-6>
- Alakörkkö, T., Saarimäki, H., Glerean, E., Saramäki, J., & Korhonen, O. (2017). Effects of spatial smoothing on functional brain networks. *The European Journal of Neuroscience*, *46*(9), 2471–2480. <https://doi.org/10.1111/ejn.13717>
- Alexander-Bloch, A. F., Gogtay, N., Meunier, D., Birn, R., Clasen, L., Lalonde, F., ... Bullmore, E. T. (2010). Disrupted modularity and local connectivity of brain functional networks in childhood-onset schizophrenia. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *4*, 147. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2010.00147>
- Allen, N. C., Bagade, S., McQueen, M. B., Ioannidis, J. P. A., Kavvoura, F. K., Khoury, M. J., ... Bertram, L. (2008). Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature Genetics*, *40*(7), 827–834. <https://doi.org/10.1038/ng.171>
- Allen, P., Amaro, E., Fu, C. H. Y., Williams, S. C. R., Brammer, M. J., Johns, L. C., & McGuire, P. K. (2007). Neural correlates of the misattribution of speech in schizophrenia. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *190*, 162–169. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.025700>
- Allman, M. J., & Meck, W. H. (2012). Pathophysiological distortions in time perception and timed performance. *Brain*, *135*(3), 656–677. <https://doi.org/10.1093/brain/awr210>
- Alptekin, K., Akvardar, Y., Akdede, B. B. K., Dumlu, K., Işık, D., Pirinççi, F., ... Kitiş, A. (2005). Is quality of life associated with cognitive impairment in schizophrenia? *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *29*(2), 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2004.11.006>
- American Psychiatric Association. (1960). *Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders : [DSM I]*. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association. (1968). *DSM-II: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association.
- American Psychiatric Association (Ed.). (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* (4th ed., text revision). Washington, DC: American Psychiatric Association.

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (Fifth Edition). American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- An der Heiden, W., & Häfner, H. (2015). Investigating the long-term course of schizophrenia by sequence analysis. *Psychiatry Research*, 228(3), 551–559. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.056>
- Andreasen, N. C., O’Leary, D. S., Paradiso, S., Cizadlo, T., Arndt, S., Watkins, G. L., ... Hichwa, R. D. (1999). The cerebellum plays a role in conscious episodic memory retrieval. *Human Brain Mapping*, 8(4), 226–234.
- 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.
- Andreasen, Nancy C., Carpenter, W. T., Kane, J. M., Lasser, R. A., Marder, S. R., & Weinberger, D. R. (2005). Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. *The American Journal of Psychiatry*, 162(3), 441–449. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441>
- Ang, Y.-G., & Tan, H.-Y. (2004). Academic deterioration prior to first episode schizophrenia in young Singaporean males. *Psychiatry Research*, 121(3), 303–307.
- Antonova, E. (2004). The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophrenia Research*, 70(2–3), 117–145. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.12.002>
- Antonova, Elena, Kumari, V., Morris, R., Halari, R., Anilkumar, A., Mehrotra, R., & Sharma, T. (2005). The Relationship of Structural Alterations to Cognitive Deficits in Schizophrenia: A Voxel-Based Morphometry Study. *Biological Psychiatry*, 58(6), 457–467. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.04.036>
- Arétée de Cappadoce, & Renaud, M. L. (1834). *Traité des signes, des causes et de la cure des maladies aiguës et chroniques / ouvrage d’Arétée ; traduit du grec, avec un supplément et des notes, par M. L. Renaud,...* Retrieved from <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k62136763>
- Backasch, B., Sommer, J., Klöhn-Saghatolislam, F., Müller, M. J., Kircher, T. T. J., & Leube, D. T. (2014). Dysconnectivity of the inferior frontal gyrus: implications for an impaired self-other distinction in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 223(3), 202–209. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.05.007>
- Balsters, J. H., & Ramnani, N. (2011). Cerebellar plasticity and the automation of first-order rules. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 31(6), 2305–2312. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4358-10.2011>
- Balsters, J. H., Whelan, C. D., Robertson, I. H., & Ramnani, N. (2013). Cerebellum and cognition: evidence for the encoding of higher order rules. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, 23(6), 1433–1443. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhs127>
- Baratta, A., & Morali, A. (2010). Les traitements biologiques en psychiatrie entre la seconde moitié du XIXe siècle et la première moitié du XXe siècle. *L’information psychiatrique*, 86(6), 539. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8606.0539>
- Bassett, D. S., Bullmore, E., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Weinberger, D. R., & Meyer-Lindenberg, A. (2008). Hierarchical organization of human cortical networks in health

- and schizophrenia. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 28(37), 9239–9248. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1929-08.2008>
- Baylé, F. J., Bourdel, M. C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J. M., Adés, J., & Lôo, H. (2000). [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Canadian Journal of Psychiatry. Revue Canadienne De Psychiatrie*, 45(2), 156–165. <https://doi.org/10.1177/070674370004500206>
- Beatty, W. W., & Rush, J. R. (1983). Spatial working memory in rats: Effects of monoaminergic antagonists. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 18(1), 7–12. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(83\)90242-3](https://doi.org/10.1016/0091-3057(83)90242-3)
- Bechara, A., Damasio, A. R., Damasio, H., & Anderson, S. W. (1994). Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex. *Cognition*, 50(1–3), 7–15.
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Carbin, M. G. (1988). Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*, 8(1), 77–100. [https://doi.org/10.1016/0272-7358\(88\)90050-5](https://doi.org/10.1016/0272-7358(88)90050-5)
- Bell, M. D., & Bryson, G. (2001). Work rehabilitation in schizophrenia: does cognitive impairment limit improvement? *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 269–279.
- Bell, M. D., Lysaker, P. H., & Milstein, R. M. (1996). Clinical benefits of paid work activity in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 22(1), 51–67.
- Bench, C. J., Frith, C. D., Grasby, P. M., Friston, K. J., Paulesu, E., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1993). Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31(9), 907–922.
- Ben-Zeev, D., Ellington, K., Swendsen, J., & Granholm, E. (2011). Examining a Cognitive Model of Persecutory Ideation in the Daily Life of People With Schizophrenia: A Computerized Experience Sampling Study. *Schizophrenia Bulletin*, 37(6), 1248–1256. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq041>
- Ben-Zeev, D., Morris, S., Swendsen, J., & Granholm, E. (2012). Predicting the Occurrence, Conviction, Distress, and Disruption of Different Delusional Experiences in the Daily Life of People with Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 38(4), 826–837. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq167>
- Berkman, E. T., & Lieberman, M. D. (2011). What’s Outside the Black Box?: The Status of Behavioral Outcomes in Neuroscience Research. *Psychological Inquiry*, 22(2), 100–107. <https://doi.org/10.1080/1047840X.2011.550182>
- Biswal, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., & Hyde, J. S. (1995). Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magnetic Resonance in Medicine*, 34(4), 537–541.
- Blanchard, J. J., Horan, W. P., & Brown, S. A. (2001). Diagnostic differences in social anhedonia: a longitudinal study of schizophrenia and major depressive disorder. *Journal of Abnormal Psychology*, 110(3), 363–371.
- Blanchard, J. J., Mueser, K. T., & Bellack, A. S. (1998). Anhedonia, positive and negative affect, and social functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24(3), 413–424.
- Bluhm, R. L., Miller, J., Lanius, R. A., Osuch, E. A., Boksman, K., Neufeld, R. W. J., ... Williamson, P. (2007). Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophrenia Bulletin*, 33(4), 1004–1012. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm052>

- Bokat, C. E., & Goldberg, T. E. (2003). Letter and category fluency in schizophrenic patients: a meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *64*(1), 73–78.
- Boksa, P. (2009). On the neurobiology of hallucinations. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, *34*(4), 260–262.
- Bolbecker, A. R., Westfall, D. R., Howell, J. M., Lackner, R. J., Carroll, C. A., O'Donnell, B. F., & Hetrick, W. P. (2014). Increased Timing Variability in Schizophrenia and Bipolar Disorder. *PLoS ONE*, *9*(5), e97964. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0097964>
- Bond, G. R., Drake, R. E., & Becker, D. R. (2008). An update on randomized controlled trials of evidence-based supported employment. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, *31*(4), 280–290. <https://doi.org/10.2975/31.4.2008.280.290>
- Bora, E., Binnur Akdede, B., & Alptekin, K. (2017). Neurocognitive impairment in deficit and non-deficit schizophrenia: a meta-analysis. *Psychological Medicine*, *47*(14), 2401–2413. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000952>
- Bora, Emre, & Murray, R. M. (2014). Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis? *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4), 744–755. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt085>
- Boucart, M., Mobarek, N., Cuervo, C., & Danion, J. M. (1999). What is the nature of increased Stroop interference in schizophrenia? *Acta Psychologica*, *101*(1), 3–25.
- Bourgeois, M.-L. (2017). *Les schizophrénies*. Paris: Presses Universitaires de France. Retrieved from <https://www.cairn.info/les-schizophrenies--9782130789482.htm>
- Bowie, C. R., Leung, W. W., Reichenberg, A., McClure, M. M., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2008). Predicting schizophrenia patients' real-world behavior with specific neuropsychological and functional capacity measures. *Biological Psychiatry*, *63*(5), 505–511. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2007.05.022>
- Bowie, C. R., Twamley, E. W., Anderson, H., Halpern, B., Patterson, T. L., & Harvey, P. D. (2007). Self-assessment of functional status in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *41*(12), 1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.08.003>
- Boyer, L., Cermolacce, M., Dassa, D., Fernandez, J., Boucekine, M., Richieri, R., ... Lancon, C. (2012). Neurocognition, insight and medication nonadherence in schizophrenia: a structural equation modeling approach. *PloS One*, *7*(10), e47655. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047655>
- Bozikas, V. P., Kosmidis, M. H., Anezoulaki, D., Giannakou, M., & Karavatos, A. (2004). Relationship of affect recognition with psychopathology and cognitive performance in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS*, *10*(4), 549–558. <https://doi.org/10.1017/S1355617704104074>
- Braw, Y., Benozio, A., & Levkovitz, Y. (2012). Executive functioning during full and partial remission (positive and negative symptomatic remission) of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *142*(1–3), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.10.011>
- Breska, A., & Deouell, L. Y. (2014). Mechanisms of Implicit Timing: Cognitive and Electrophysiological Manifestations of Temporal Expectations Following Rhythmic Visual Input. *Procedia - Social and Behavioral Sciences*, *126*, 45–46. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2014.02.312>

- Brisch, R., Saniotis, A., Wolf, R., Bielau, H., Bernstein, H.-G., Steiner, J., ... Gos, T. (2014). The Role of Dopamine in Schizophrenia from a Neurobiological and Evolutionary Perspective: Old Fashioned, but Still in Vogue. *Frontiers in Psychiatry*, 5. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00047>
- Brissos, S., Dias, V. V., Balanzá-Martinez, V., Carita, A. I., & Figueira, M. L. (2011). Symptomatic remission in schizophrenia patients: Relationship with social functioning, quality of life, and neurocognitive performance. *Schizophrenia Research*, 129(2–3), 133–136. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.001>
- Brissos, S., Dias, V. V., Carita, A. I., & Martínez-Arán, A. (2008). Quality of life in bipolar type I disorder and schizophrenia in remission: Clinical and neurocognitive correlates. *Psychiatry Research*, 160(1), 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2007.04.010>
- Broderick, J. E., Schwartz, J. E., Shiffman, S., Hufford, M. R., & Stone, A. A. (2003). Signaling does not adequately improve diary compliance. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, 26(2), 139–148. [https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2602\\_06](https://doi.org/10.1207/S15324796ABM2602_06)
- Bromet, E. J., Havenaar, J. M., & Guey, L. T. (2011). A 25 year retrospective review of the psychological consequences of the Chernobyl accident. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 23(4), 297–305. <https://doi.org/10.1016/j.clon.2011.01.501>
- Brown, A. S. (2011). The environment and susceptibility to schizophrenia. *Progress in Neurobiology*, 93(1), 23–58. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2010.09.003>
- Brown, S. (1997). Excess mortality of schizophrenia. A meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 171, 502–508.
- Brown, Steve, & Mitchell, C. (2012). Predictors of death from natural causes in schizophrenia: 10-year follow-up of a community cohort. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(6), 843–847. <https://doi.org/10.1007/s00127-011-0392-6>
- Bryce, S., Sloan, E., Lee, S., Ponsford, J., & Rossell, S. (2016). Cognitive remediation in schizophrenia: A methodological appraisal of systematic reviews and meta-analyses. *Journal of Psychiatric Research*, 75, 91–106. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.01.004>
- Buchanan, R. W., Holstein, C., & Breier, A. (1994). The comparative efficacy and long-term effect of clozapine treatment on neuropsychological test performance. *Biological Psychiatry*, 36(11), 717–725.
- Buonocore, M., Spangaro, M., Bechi, M., Baraldi, M. A., Cocchi, F., Guglielmino, C., ... Cavallaro, R. (2018). Integrated cognitive remediation and standard rehabilitation therapy in patients of schizophrenia: persistence after 5 years. *Schizophrenia Research*, 192, 335–339. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.022>
- Cannon, M., Jones, P. B., & Murray, R. M. (2002). Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, 159(7), 1080–1092. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.7.1080>
- Cannon, M., Moffitt, T. E., Caspi, A., Murray, R. M., Harrington, H., & Poulton, R. (2006). Neuropsychological performance at the age of 13 years and adult schizophreniform disorder: prospective birth cohort study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 189, 463–464. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.105.020552>

- Cardebat, D., Doyon, B., Puel, M., Goulet, P., & Joanette, Y. (1990). [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurologica Belgica*, *90*(4), 207–217.
- Carrión, R. E., McLaughlin, D., Auther, A. M., Olsen, R., Correll, C. U., & Cornblatt, B. A. (2015). The impact of psychosis on the course of cognition: a prospective, nested case-control study in individuals at clinical high-risk for psychosis. *Psychological Medicine*, *45*(15), 3341–3354. <https://doi.org/10.1017/S0033291715001233>
- Carrión, Ricardo E., Walder, D. J., Auther, A. M., McLaughlin, D., Zyla, H. O., Adelsheim, S., ... Cornblatt, B. A. (2018). From the psychosis prodrome to the first-episode of psychosis: No evidence of a cognitive decline. *Journal of Psychiatric Research*, *96*, 231–238. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.10.014>
- Carroll, C. A., Boggs, J., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2008). Temporal processing dysfunction in schizophrenia. *Brain and Cognition*, *67*(2), 150–161. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.12.005>
- Carroll, C. A., O'Donnell, B. F., Shekhar, A., & Hetrick, W. P. (2009). Timing dysfunctions in schizophrenia as measured by a repetitive finger tapping task. *Brain and Cognition*, *71*(3), 345–353. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2009.06.009>
- Cascella, N. G., Gerner, G. J., Fieldstone, S. C., Sawa, A., & Schretlen, D. J. (2011). The insula-claustrum region and delusions in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *133*(1–3), 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.004>
- Centorrino, F., Goren, J. L., Hennen, J., Salvatore, P., Kelleher, J. P., & Baldessarini, R. J. (2004). Multiple Versus Single Antipsychotic Agents for Hospitalized Psychiatric Patients: Case-Control Study of Risks Versus Benefits. *American Journal of Psychiatry*, *161*(4), 700–706. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.4.700>
- Chafetz, M. D., & Matthews, L. H. (2004). A New interference score for the Stroop test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, *19*(4), 555–567. <https://doi.org/10.1016/j.acn.2003.08.004>
- Chambers, R. A., Krystal, J. H., & Self, D. W. (2001). A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *50*(2), 71–83.
- Cheng, R.-K., Ali, Y. M., & Meck, W. H. (2007). Ketamine “unlocks” the reduced clock-speed effects of cocaine following extended training: evidence for dopamine--glutamate interactions in timing and time perception. *Neurobiology of Learning and Memory*, *88*(2), 149–159. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2007.04.005>
- Chino, B., Nemoto, T., Fujii, C., & Mizuno, M. (2009). Subjective assessments of the quality of life, well-being and self-efficacy in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *63*(4), 521–528. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.01995.x>
- Cho, H., Gonzalez, R., Lavaysse, L. M., Pence, S., Fulford, D., & Gard, D. E. (2017). Do people with schizophrenia experience more negative emotion and less positive emotion in their daily lives? A meta-analysis of experience sampling studies. *Schizophrenia Research*, *183*, 49–55. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.11.016>
- Ciullo, V., Spalletta, G., Caltagirone, C., Jorge, R. E., & Piras, F. (2016). Explicit Time Deficit in Schizophrenia: Systematic Review and Meta-Analysis Indicate It Is Primary and Not

- Domain Specific. *Schizophrenia Bulletin*, 42(2), 505–518.  
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv104>
- Cohen, A. S., & Minor, K. S. (2010). Emotional Experience in Patients With Schizophrenia Revisited: Meta-analysis of Laboratory Studies. *Schizophrenia Bulletin*, 36(1), 143–150. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn061>
- Cole, M. W., Anticevic, A., Repovs, G., & Barch, D. (2011). Variable Global Dysconnectivity and Individual Differences in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 70(1), 43–50. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.02.010>
- Copolov, D. L., Seal, M. L., Maruff, P., Ulusoy, R., Wong, M. T. H., Tochon-Danguy, H. J., & Egan, G. F. (2003). Cortical activation associated with the experience of auditory hallucinations and perception of human speech in schizophrenia: a PET correlation study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 122(3), 139–152. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(02\)00121-X](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(02)00121-X)
- Corigliano, V., De Carolis, A., Trovini, G., Dehning, J., Di Pietro, S., Curto, M., ... Comparelli, A. (2014). Neurocognition in schizophrenia: from prodrome to multi-episode illness. *Psychiatry Research*, 220(1–2), 129–134. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.067>
- Corrigan, P. W., & Addis, I. B. (1995). The effects of cognitive complexity on a social sequencing task in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 16(2), 137–144. [https://doi.org/10.1016/0920-9964\(94\)00072-G](https://doi.org/10.1016/0920-9964(94)00072-G)
- Costafreda, S. G., Fu, C. H., Picchioni, M., Touloupoulou, T., McDonald, C., Kravariti, E., ... McGuire, P. K. (2011). Pattern of neural responses to verbal fluency shows diagnostic specificity for schizophrenia and bipolar disorder. *BMC Psychiatry*, 11, 18. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-18>
- Coull, J., & Nobre, A. (2008). Dissociating explicit timing from temporal expectation with fMRI. *Current Opinion in Neurobiology*, 18(2), 137–144. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2008.07.011>
- Crump, C., Winkleby, M. A., Sundquist, K., & Sundquist, J. (2013). Comorbidities and Mortality in Persons With Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study. *American Journal of Psychiatry*, 170(3), 324–333. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12050599>
- Curtis, V. A., Bullmore, E. T., Brammer, M. J., Wright, I. C., Williams, S. C. R., Morris, R. G., ... McGuire, P. K. (1998). Attenuated Frontal Activation During a Verbal Fluency Task in Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 155(8), 1056–1063. <https://doi.org/10.1176/ajp.155.8.1056>
- Davalos, D. B., Kiskey, M. A., & Freedman, R. (2005). Behavioral and electrophysiological indices of temporal processing dysfunction in schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 17(4), 517–525. <https://doi.org/10.1176/jnp.17.4.517>
- Davalos, D. B., Kiskey, M. A., & Ross, R. G. (2002). Deficits in auditory and visual temporal perception in schizophrenia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 7(4), 273–282. <https://doi.org/10.1080/13546800143000230>
- Davalos, D. B., Kiskey, M. A., & Ross, R. G. (2003). Effects of interval duration on temporal processing in schizophrenia. *Brain and Cognition*, 52(3), 295–301.



- Davalos, D. B., Rojas, D. C., & Tregellas, J. R. (2011). Temporal Processing in Schizophrenia: Effects of Task-Difficulty on Behavioral Discrimination and Neuronal Responses. *Schizophrenia Research*, 127(0), 123–130. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.06.020>
- Davidson, M., Galderisi, S., Weiser, M., Werbeloff, N., Fleischhacker, W. W., Keefe, R. S., ... Kahn, R. S. (2009). Cognitive effects of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: a randomized, open-label clinical trial (EUFEST). *The American Journal of Psychiatry*, 166(6), 675–682. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08060806>
- de Gracia Dominguez, M., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic review of their associations. *Psychological Bulletin*, 135(1), 157–171. <https://doi.org/10.1037/a0014415>
- Deco, G., & Corbetta, M. (2011). The dynamical balance of the brain at rest. *Neuroscientist*, 17(1), 107–123. <https://doi.org/10.1177/1073858409354384>
- Delespaul, P., deVries, M., & van Os, J. (2002). Determinants of occurrence and recovery from hallucinations in daily life. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37(3), 97–104.
- Delorme, A., & Flückiger, M. (2014). Perception et réalité: une introduction à la psychologie des perceptions. De Boeck Supérieur.
- DeRosse, P., Nitzburg, G. C., Blair, M., & Malhotra, A. K. (2018). Dimensional symptom severity and global cognitive function predict subjective quality of life in patients with schizophrenia and healthy adults. *Schizophrenia Research*, 195, 385–390. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.10.018>
- Désaméricq, G., Schurhoff, F., Meary, A., Szöke, A., Macquin-Mavier, I., Bachoud-Lévi, A. C., & Maison, P. (2014). Long-term neurocognitive effects of antipsychotics in schizophrenia: a network meta-analysis. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 70(2), 127–134. <https://doi.org/10.1007/s00228-013-1600-y>
- Dickerson, F. B., Ringel, N. B., & Parente, F. (1998). Subjective quality of life in out-patients with schizophrenia: clinical and utilization correlates. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 98(2), 124–127.
- Didriksen, M. (1995). Effects of antipsychotics on cognitive behaviour in rats using the delayed non-match to position paradigm. *European Journal of Pharmacology*, 281(3), 241–250. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(95\)00242-D](https://doi.org/10.1016/0014-2999(95)00242-D)
- Didriksen, M., Kreilgaard, M., & Arnt, J. (2006). Sertindole, in contrast to clozapine and olanzapine, does not disrupt water maze performance after acute or chronic treatment. *European Journal of Pharmacology*, 542(1–3), 108–115. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.05.021>
- Dilla, T., Ciudad, A., & Álvarez, M. (2013). Systematic review of the economic aspects of nonadherence to antipsychotic medication in patients with schizophrenia. *Patient Preference and Adherence*, 7, 275–284. <https://doi.org/10.2147/PPA.S41609>
- Docherty, N. M. (2005). Cognitive impairments and disordered speech in schizophrenia: thought disorder, disorganization, and communication failure perspectives. *Journal of Abnormal Psychology*, 114(2), 269–278. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.2.269>

- Doughty, O. J., & Done, D. J. (2009). Is semantic memory impaired in schizophrenia? A systematic review and meta-analysis of 91 studies. *Cognitive Neuropsychiatry*, *14*(6), 473–509. <https://doi.org/10.1080/13546800903073291>
- Droit-Volet, S., Clément, A., & Wearden, J. (2001). Temporal generalization in 3- to 8-year-old children. *Journal of Experimental Child Psychology*, *80*(3), 271–288. <https://doi.org/10.1006/jecp.2001.2629>
- Droit-Volet, Sylvie. (2002). Scalar timing in temporal generalization in children with short and long stimulus durations. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology. A, Human Experimental Psychology*, *55*(4), 1193–1209. <https://doi.org/10.1080/02724980244000161>
- Droit-Volet, Sylvie. (2013). Time perception, emotions and mood disorders. *Journal of Physiology, Paris*, *107*(4), 255–264. <https://doi.org/10.1016/j.jphysparis.2013.03.005>
- Droit-Volet, Sylvie, & Coull, J. T. (2016). Distinct developmental trajectories for explicit and implicit timing. *Journal of Experimental Child Psychology*, *150*, 141–154. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2016.05.010>
- Droit-Volet, Sylvie, & Gil, S. (2009). The time–emotion paradox. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *364*(1525), 1943–1953. <https://doi.org/10.1098/rstb.2009.0013>
- Droit-Volet, Sylvie, & Wearden, J. (2003). Les modèles d’horloge interne en psychologie du temps. *L’Année psychologique*, *103*(4), 617–654. <https://doi.org/10.3406/psy.2003.29656>
- Droit-Volet, Sylvie, & Wearden, J. (2016). Passage of Time Judgments Are Not Duration Judgments: Evidence from a Study Using Experience Sampling Methodology. *Frontiers in Psychology*, *7*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2016.00176>
- Droit-Volet, Sylvie, & Wearden, J. H. (2015). Experience Sampling Methodology reveals similarities in the experience of passage of time in young and elderly adults. *Acta Psychologica*, *156*, 77–82. <https://doi.org/10.1016/j.actpsy.2015.01.006>
- Dunn, E. C., Wewiorski, N. J., & Rogers, E. S. (2008). The meaning and importance of employment to people in recovery from serious mental illness: Results of a qualitative study. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, *32*(1), 59–62. <https://doi.org/10.2975/32.1.2008.59.62>
- Dunn, L. B., Candilis, P. J., & Roberts, L. W. (2006). Emerging Empirical Evidence on the Ethics of Schizophrenia Research. *Schizophrenia Bulletin*, *32*(1), 47–68. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbj012>
- Élie, D., Poirier, M., Chianetta, J., Durand, M., Grégoire, C., & Grignon, S. (2010). Cognitive effects of antipsychotic dosage and polypharmacy: a study with the BACS in patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Journal of Psychopharmacology*, *24*(7), 1037–1044. <https://doi.org/10.1177/0269881108100777>
- Elliott, M. A., & Giersch, A. (2016). What Happens in a Moment. *Frontiers in Psychology*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01905>
- Ellison-Wright, I., Glahn, D. C., Laird, A. R., Thelen, S. M., & Bullmore, E. (2008). The Anatomy of First-Episode and Chronic Schizophrenia: An Anatomical Likelihood Estimation Meta-Analysis. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(8), 1015–1023. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07101562>

- Emsley, R., Asmal, L., du Plessis, S., Chiliza, B., Phahladira, L., & Kilian, S. (2017). Brain volume changes over the first year of treatment in schizophrenia: relationships to antipsychotic treatment. *Psychological Medicine*, 47(12), 2187–2196. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000642>
- Esteban, O., Markiewicz, C., Blair, R. W., Moodie, C., Isik, A. I., Aliaga, A. E., ... Gorgolewski, K. J. (2018). FMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *BioRxiv*, 306951. <https://doi.org/10.1101/306951>
- Ferreira, L. K., & Busatto, G. F. (2013). Resting-state functional connectivity in normal brain aging. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(3), 384–400. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.01.017>
- Fervaha, G., Agid, O., Takeuchi, H., Foussias, G., & Remington, G. (2016). Life satisfaction and happiness among young adults with schizophrenia. *Psychiatry Research*, 242, 174–179. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.05.046>
- Fett, A.-K. J., Viechtbauer, W., Dominguez, M.-G., Penn, D. L., van Os, J., & Krabbendam, L. (2011). The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 35(3), 573–588. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2010.07.001>
- for the ENIGMA Schizophrenia Working Group<sup>40</sup>, van Erp, T. G. M., Hibar, D. P., Rasmussen, J. M., Glahn, D. C., Pearlson, G. D., ... Turner, J. A. (2016). Subcortical brain volume abnormalities in 2028 individuals with schizophrenia and 2540 healthy controls via the ENIGMA consortium. *Molecular Psychiatry*, 21(4), 547–553. <https://doi.org/10.1038/mp.2015.63>
- Forbes, E. E., Hariri, A. R., Martin, S. L., Silk, J. S., Moyles, D. L., Fisher, P. M., ... Dahl, R. E. (2009). Altered Striatal Activation Predicting Real-World Positive Affect in Adolescent Major Depressive Disorder. *American Journal of Psychiatry*, 166(1), 64–73. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081336>
- Fornito, A., Harrison, B. J., Goodby, E., Dean, A., Ooi, C., Nathan, P. J., ... Bullmore, E. T. (2013). Functional dysconnectivity of corticostriatal circuitry as a risk phenotype for psychosis. *JAMA Psychiatry*, 70(11), 1143–1151. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.1976>
- Fornito, A., Zalesky, A., Pantelis, C., & Bullmore, E. T. (2012). Schizophrenia, neuroimaging and connectomics. *NeuroImage*, 62(4), 2296–2314. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.090>
- Fortunati, R., Ossola, P., Camerlengo, A., Bettini, E., De Panfilis, C., Tonna, M., ... Marchesi, C. (2015). Anhedonia in schizophrenia: The role of subjective experiences. *Comprehensive Psychiatry*, 62, 152–160. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2015.07.011>
- Frings, L., Wagner, K., Maiwald, T., Carius, A., Schinkel, A., Lehmann, C., & Schulze-Bonhage, A. (2008). Early detection of behavioral side effects of antiepileptic treatment using handheld computers. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 13(2), 402–406. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2008.04.022>
- Friston, K. J. (1998). The disconnection hypothesis. *Schizophrenia Research*, 30(2), 115–125.
- Fuchs, T. (2013). Temporality and psychopathology. *Phenomenology and the Cognitive Sciences*, 12(1), 75–104. <https://doi.org/10.1007/s11097-010-9189-4>

- Fusar-Poli, P., Howes, O. D., Allen, P., Broome, M., Valli, I., Asselin, M.-C., ... McGuire, P. (2011). Abnormal prefrontal activation directly related to pre-synaptic striatal dopamine dysfunction in people at clinical high risk for psychosis. *Molecular Psychiatry*, *16*(1), 67–75. <https://doi.org/10.1038/mp.2009.108>
- Fusar-Poli, Paolo, & Politi, P. (2008). Paul Eugen Bleuler and the birth of schizophrenia (1908). *The American Journal of Psychiatry*, *165*(11), 1407. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08050714>
- Gaebel, W., Weinmann, S., Sartorius, N., Rutz, W., & McIntyre, J. S. (2005). Schizophrenia practice guidelines: international survey and comparison. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *187*, 248–255. <https://doi.org/10.1192/bjp.187.3.248>
- García, S., Martínez-Cengotitabengoa, M., López-Zurbano, S., Zorrilla, I., López, P., Vieta, E., & González-Pinto, A. (2016). Adherence to Antipsychotic Medication in Bipolar Disorder and Schizophrenic Patients. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *36*(4), 355–371. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000523>
- Garrabé, J. (1992). *Histoire de la schizophrénie*. Paris: Seghers.
- Gibbon, J., Church, R. M., & Meck, W. H. (1984). Scalar timing in memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *423*, 52–77.
- Gibbon, John. (1977). Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, *84*(3), 279–325. <https://doi.org/10.1037/0033-295X.84.3.279>
- Giersch, A., Lalanne, L., Corves, C., Seubert, J., Shi, Z., Foucher, J., & Elliott, M. A. (2009). Extended Visual Simultaneity Thresholds in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *35*(4), 816–825. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn016>
- Giersch, Anne, Lalanne, L., Assche, M. van, & Elliott, M. A. (2013). On Disturbed Time Continuity in Schizophrenia: An Elementary Impairment in Visual Perception? *Frontiers in Psychology*, *4*. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2013.00281>
- Giersch, Anne, Lalanne, L., & Isope, P. (2016). Implicit Timing as the Missing Link between Neurobiological and Self Disorders in Schizophrenia? *Frontiers in Human Neuroscience*, *10*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00303>
- Giugiaro, M., Crivelli, B., Mingrone, C., Montemagni, C., Scalese, M., Sigaud, M., ... Rocca, P. (2012). Cognitive function and competitive employment in schizophrenia: relative contribution of insight and psychopathology. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *47*(4), 553–561. <https://doi.org/10.1007/s00127-011-0367-7>
- Gladsjo, J. A., McAdams, L. A., Palmer, B. W., Moore, D. J., Jeste, D. V., & Heaton, R. K. (2004). A six-factor model of cognition in schizophrenia and related psychotic disorders: relationships with clinical symptoms and functional capacity. *Schizophrenia Bulletin*, *30*(4), 739–754.
- Goff, D. C., Hill, M., & Barch, D. (2011). The treatment of cognitive impairment in schizophrenia. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *99*(2), 245–253. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2010.11.009>
- Gold, J. M., Goldberg, R. W., McNary, S. W., Dixon, L. B., & Lehman, A. F. (2002). Cognitive correlates of job tenure among patients with severe mental illness. *The American Journal of Psychiatry*, *159*(8), 1395–1402. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.8.1395>

- Goldberg, T. E., Goldman, R. S., Burdick, K. E., Malhotra, A. K., Lencz, T., Patel, R. C., ... Robinson, D. G. (2007). Cognitive improvement after treatment with second-generation antipsychotic medications in first-episode schizophrenia: is it a practice effect? *Archives of General Psychiatry*, *64*(10), 1115–1122. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.10.1115>
- Gómez, J., Jesús Marín-Méndez, J., Molero, P., Atakan, Z., & Ortuño, F. (2014). Time perception networks and cognition in schizophrenia: A review and a proposal. *Psychiatry Research*, *220*(3), 737–744. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.048>
- Gorgolewski, K., Burns, C. D., Madison, C., Clark, D., Halchenko, Y. O., Waskom, M. L., & Ghosh, S. S. (2011). Nipype: a flexible, lightweight and extensible neuroimaging data processing framework in python. *Frontiers in Neuroinformatics*, *5*, 13. <https://doi.org/10.3389/fninf.2011.00013>
- Gottesman, I. I., & Shields, J. B. (1982). *Schizophrenia, the epigenetic puzzle*. Cambridge; New York: Cambridge University Press.
- Granholm, E., Loh, C., & Swendsen, J. (2007). Feasibility and Validity of Computerized Ecological Momentary Assessment in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(3), 507–514. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm113>
- Granholm, Eric, Loh, C., & Swendsen, J. (2008). Feasibility and validity of computerized ecological momentary assessment in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(3), 507–514. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm113>
- Green, M. F., Kern, R. S., Braff, D. L., & Mintz, J. (2000). Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the “right stuff”? *Schizophrenia Bulletin*, *26*(1), 119–136.
- Grove, T. B., Tso, I. F., Chun, J., Mueller, S. A., Taylor, S. F., Ellingrod, V. L., ... Deldin, P. J. (2016). Negative affect predicts social functioning across schizophrenia and bipolar disorder: Findings from an integrated data analysis. *Psychiatry Research*, *243*, 198–206. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.06.031>
- Guilmatre, A., Dubourg, C., Mosca, A.-L., Legallie, S., Goldenberg, A., Drouin-Garraud, V., ... Champion, D. (2009). Recurrent rearrangements in synaptic and neurodevelopmental genes and shared biologic pathways in schizophrenia, autism, and mental retardation. *Archives of General Psychiatry*, *66*(9), 947–956. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.80>
- Guo, X., Zhai, J., Wei, Q., Twamley, E. W., Jin, H., Fang, M., ... Zhao, J. (2011). Neurocognitive effects of first- and second-generation antipsychotic drugs in early-stage schizophrenia: A naturalistic 12-month follow-up study. *Neuroscience Letters*, *503*(2), 141–146. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.08.027>
- Habets, P., Krabbendam, L., Hofman, P., Suckling, J., Oderwald, F., Bullmore, E., ... Marcelis, M. (2008). Cognitive performance and grey matter density in psychosis: functional relevance of a structural endophenotype. *Neuropsychobiology*, *58*(3–4), 128–137. <https://doi.org/10.1159/000182889>
- Haijma, S. V., Van Haren, N., Cahn, W., Koolschijn, P. C. M. P., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Brain Volumes in Schizophrenia: A Meta-Analysis in Over 18 000 Subjects. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(5), 1129–1138. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs118>

- Hakkaart-van Roijen, L., Bouwmans, C., de Sonnevile, C., & Mulder, C. (2015). Employment and the associated impact on quality of life in people diagnosed with schizophrenia. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 2125. <https://doi.org/10.2147/NDT.S83546>
- Haro, J. M., Novick, D., Suarez, D., Ochoa, S., & Roca, M. (2008). Predictors of the course of illness in outpatients with schizophrenia: A prospective three year study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(5), 1287–1292. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2008.04.003>
- Harris, E. C., & Barraclough, B. (1998). Excess mortality of mental disorder. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 173, 11–53.
- Harvey, P. D., Rabinowitz, J., Eerdeken, M., & Davidson, M. (2005). Treatment of cognitive impairment in early psychosis: a comparison of risperidone and haloperidol in a large long-term trial. *The American Journal of Psychiatry*, 162(10), 1888–1895. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.10.1888>
- Harvey, P. D., & Strassnig, M. (2012). Predicting the severity of everyday functional disability in people with schizophrenia: cognitive deficits, functional capacity, symptoms, and health status. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 11(2), 73–79.
- Haslam, J., Porter, R., Williams, D., Allouch, H., & Favard, L. (1996). *Politiquement fou: James Tilly Matthews*. Paris: EPEL.
- Haustgen, T., & Sinzelle, J. (2010). Emil Kraepelin (1856–1926) – 2. Le Traité. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 168(9), 716–719. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2010.08.001>
- Helldin, L., Kane, J. M., Karilampi, U., Norlander, T., & Archer, T. (2006). Remission and cognitive ability in a cohort of patients with schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 40(8), 738–745. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.07.005>
- Heller, A. S., Fox, A. S., Wing, E. K., McQuisition, K. M., Vack, N. J., & Davidson, R. J. (2015). The Neurodynamics of Affect in the Laboratory Predicts Persistence of Real-World Emotional Responses. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 35(29), 10503–10509. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0569-15.2015>
- Henik, A., & Salo, R. (2004). Schizophrenia and the Stroop Effect. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews*, 3(1), 42–59. <https://doi.org/10.1177/1534582304263252>
- Henriksen, M. G., & Parnas, J. (2014). Self-disorders and Schizophrenia: A Phenomenological Reappraisal of Poor Insight and Noncompliance. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 542–547. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt087>
- Henry, J. D., & Crawford, J. R. (2005). A meta-analytic review of verbal fluency deficits in schizophrenia relative to other neurocognitive deficits. *Cognitive Neuropsychiatry*, 10(1), 1–33. <https://doi.org/10.1080/13546800344000309>
- Herman, M. (2004). Neurocognitive functioning and quality of life among dually diagnosed and non-substance abusing schizophrenia inpatients. *International Journal of Mental Health Nursing*, 13(4), 282–291. <https://doi.org/10.1111/j.1440-0979.2004.00346.x>
- Herrman, H., Hawthorne, G., & Thomas, R. (2002). Quality of life assessment in people living with psychosis. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 37(11), 510–518. <https://doi.org/10.1007/s00127-002-0587-y>

- Higgins, J. (1976). Effects of child rearing by schizophrenic mothers: a follow-up. *Journal of Psychiatric Research*, *13*(1), 1–9.
- Ho, B.-C., Andreasen, N. C., Ziebell, S., Pierson, R., & Magnotta, V. (2011). Long-term Antipsychotic Treatment and Brain Volumes: A Longitudinal Study of First-Episode Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *68*(2), 128–137. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.199>
- Hofer, A., Baumgartner, S., Bodner, T., Edlinger, M., Hummer, M., Kemmler, G., ... Fleischhacker, W. (2005). Patient outcomes in schizophrenia II: the impact of cognition. *European Psychiatry*, *20*(5–6), 395–402. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2005.02.006>
- Hofer, A., Bodner, T., Kaufmann, A., Kemmler, G., Mattarei, U., Pfaffenberger, N. M., ... Fleischhacker, W. W. (2011). Symptomatic remission and neurocognitive functioning in patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *41*(10), 2131–2139. <https://doi.org/10.1017/S0033291711000353>
- Hoff, A. L., Svetina, C., Shields, G., Stewart, J., & DeLisi, L. E. (2005). Ten year longitudinal study of neuropsychological functioning subsequent to a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *78*(1), 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.05.010>
- Hoffman, R. E., Fernandez, T., Pittman, B., & Hampson, M. (2011). Elevated functional connectivity along a corticostriatal loop and the mechanism of auditory/verbal hallucinations in patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, *69*(5), 407–414. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.09.050>
- Holthausen, E. A. E., Wiersma, D., Cahn, W., Kahn, R. S., Dingemans, P. M., Schene, A. H., & van den Bosch, R. J. (2007). Predictive value of cognition for different domains of outcome in recent-onset schizophrenia. *Psychiatry Research*, *149*(1–3), 71–80. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.07.037>
- Horan, W. P., & Blanchard, J. J. (2003). Emotional responses to psychosocial stress in schizophrenia: the role of individual differences in affective traits and coping. *Schizophrenia Research*, *60*(2–3), 271–283.
- Horan, W. P., Blanchard, J. J., Clark, L. A., & Green, M. F. (2008). Affective Traits in Schizophrenia and Schizotypy. *Schizophrenia Bulletin*, *34*(5), 856–874. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn083>
- Horan, W. P., Subotnik, K. L., Reise, S. P., Ventura, J., & Nuechterlein, K. H. (2005). Stability and clinical correlates of personality characteristics in recent-onset schizophrenia. *Psychological Medicine*, *35*(7), 995–1005.
- Hori, H., Noguchi, H., Hashimoto, R., Nakabayashi, T., Omori, M., Takahashi, S., ... Kunugi, H. (2006). Antipsychotic medication and cognitive function in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *86*(1–3), 138–146. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.05.004>
- Hu, M.-L., Zong, X.-F., Mann, J. J., Zheng, J.-J., Liao, Y.-H., Li, Z.-C., ... Tang, J.-S. (2017). A Review of the Functional and Anatomical Default Mode Network in Schizophrenia. *Neuroscience Bulletin*, *33*(1), 73–84. <https://doi.org/10.1007/s12264-016-0090-1>
- Huang, X., Pu, W., Li, X., Greenshaw, A. J., Dursun, S. M., Xue, Z., ... Liu, Z. (2017). Decreased Left Putamen and Thalamus Volume Correlates with Delusions in First-Episode Schizophrenia Patients. *Frontiers in Psychiatry*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00245>

- Husa, A. P., Moilanen, J., Murray, G. K., Marttila, R., Haapea, M., Rannikko, I., ... Jääskeläinen, E. (2017). Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Research*, *247*, 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.10.085>
- Husa, A. P., Rannikko, I., Moilanen, J., Haapea, M., Murray, G. K., Barnett, J., ... Jääskeläinen, E. (2014). Lifetime use of antipsychotic medication and its relation to change of verbal learning and memory in midlife schizophrenia — An observational 9-year follow-up study. *Schizophrenia Research*, *158*(1–3), 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.06.035>
- ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems*. (2011). Geneva: World Health Organization.
- Jardri, R., Pins, D., Lafargue, G., Very, E., Ameller, A., Delmaire, C., & Thomas, P. (2011). Increased Overlap between the Brain Areas Involved in Self-Other Distinction in Schizophrenia. *PLoS ONE*, *6*(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0017500>
- Jeste, S. D., Patterson, T. L., Palmer, B. W., Dolder, C. R., Goldman, S., & Jeste, D. V. (2003). Cognitive predictors of medication adherence among middle-aged and older outpatients with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *63*(1–2), 49–58.
- Johnson, E. I., Grondin, O., Barrault, M., Faytout, M., Helbig, S., Husky, M., ... Swendsen, J. (2009). Computerized ambulatory monitoring in psychiatry: a multi-site collaborative study of acceptability, compliance, and reactivity. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *18*(1), 48–57. <https://doi.org/10.1002/mpr.276>
- Jones, C. R. G., & Jahanshahi, M. (2009). The Substantia Nigra, the Basal Ganglia, Dopamine and Temporal Processing. In G. Giovanni, V. Di Matteo, & E. Esposito (Eds.), *Birth, Life and Death of Dopaminergic Neurons in the Substantia Nigra* (pp. 161–171). Vienna: Springer Vienna. [https://doi.org/10.1007/978-3-211-92660-4\\_13](https://doi.org/10.1007/978-3-211-92660-4_13)
- Jones, C. R. G., & Jahanshahi, M. (2011). Dopamine Modulates Striato-Frontal Functioning during Temporal Processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00070>
- Jones, P., Rodgers, B., Murray, R., & Marmot, M. (1994). Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet (London, England)*, *344*(8934), 1398–1402.
- Kaminsky, A., Roberts, L. W., & Brody, J. L. (2003). Influences upon willingness to participate in schizophrenia research: an analysis of narrative data from 63 people with schizophrenia. *Ethics & Behavior*, *13*(3), 279–302. [https://doi.org/10.1207/S15327019EB1303\\_06](https://doi.org/10.1207/S15327019EB1303_06)
- Kavanagh, D. J., McGrath, J., Saunders, J. B., Dore, G., & Clark, D. (2002). Substance misuse in patients with schizophrenia: epidemiology and management. *Drugs*, *62*(5), 743–755.
- Kawai, N., Yamakawa, Y., Baba, A., Nemoto, K., Tachikawa, H., Hori, T., ... Iidaka, T. (2006). High-dose of multiple antipsychotics and cognitive function in schizophrenia: The effect of dose-reduction. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *30*(6), 1009–1014. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2006.03.013>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261–276.



- Kébir, O., Tarabeux, J., & Krebs, M.-O. (2012). 20. Facteurs génétiques dans la schizophrénie. In *Pathologies schizophréniques* (pp. 213–226). Lavoisier. Retrieved from [http://www.cairn.info/article.php?ID\\_ARTICLE=LAV\\_DALER\\_2012\\_01\\_0213&DocId=309237&hits=8098+8096+8094+8093+8092+8091+6+4+3+2+1+](http://www.cairn.info/article.php?ID_ARTICLE=LAV_DALER_2012_01_0213&DocId=309237&hits=8098+8096+8094+8093+8092+8091+6+4+3+2+1+)
- Keefe, R. S. E., Buchanan, R. W., Marder, S. R., Schooler, N. R., Dugar, A., Zivkov, M., & Stewart, M. (2013). Clinical Trials of Potential Cognitive-Enhancing Drugs in Schizophrenia: What Have We Learned So Far? *Schizophrenia Bulletin*, *39*(2), 417–435. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr153>
- Keefe, R. S. E., Young, C. A., Rock, S. L., Purdon, S. E., Gold, J. M., & Breier, A. (2006). One-year double-blind study of the neurocognitive efficacy of olanzapine, risperidone, and haloperidol in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *81*(1), 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.038>
- Keefe, R. S., Silva, S. G., Perkins, D. O., & Lieberman, J. A. (1999). The effects of atypical antipsychotic drugs on neurocognitive impairment in schizophrenia: a review and meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *25*(2), 201–222.
- Kety, S. S., Rosenthal, D., Wender, P. H., Schulsinger, F., & Jacobsen, B. (1976). Mental illness in the biological and adoptive families of adopted individuals who have become schizophrenic. *Behavior Genetics*, *6*(3), 219–225.
- Kety, Seymour S. (1983). Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees: Findings relevant to genetic and environmental factors in etiology. *The American Journal of Psychiatry*, *140*(6), 720–727. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.6.720>
- Kety, Seymour S. (1988). Schizophrenic Illness in the Families of Schizophrenic Adoptees: Findings From the Danish National Sample. *Schizophrenia Bulletin*, *14*(2), 217–222. <https://doi.org/10.1093/schbul/14.2.217>
- Kety, Seymour S., & Kety, S. S. (1980). The Syndrome of Schizophrenia: Unresolved Questions and Opportunities for Research: The Fifty-second Maudsley Lecture, delivered before the Royal College of Psychiatrists in London, 17 November, 1978. *The British Journal of Psychiatry*, *136*(5), 421–436. <https://doi.org/10.1192/bjp.136.5.421>
- Khandaker, G. M., Barnett, J. H., White, I. R., & Jones, P. B. (2011). A quantitative meta-analysis of population-based studies of premorbid intelligence and schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *132*(2–3), 220–227. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.017>
- Kikinis, Z., Fallon, J. H., Niznikiewicz, M., Nestor, P., Davidson, C., Bobrow, L., ... Shenton, M. E. (2010). Gray matter volume reduction in rostral middle frontal gyrus in patients with chronic schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *123*(2), 153–159. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.07.027>
- Kim, G.-W., Kim, Y.-H., & Jeong, G.-W. (2017). Whole brain volume changes and its correlation with clinical symptom severity in patients with schizophrenia: A DARTEL-based VBM study. *PloS One*, *12*(5), e0177251. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177251>
- Kim, K. R., Park, J. Y., Song, D.-H., Koo, H. K., & An, S. K. (2011). Neurocognitive performance in subjects at ultrahigh risk for schizophrenia: a comparison with first-

- episode schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 52(1), 33–40. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2010.04.010>
- Kim, T., Lee, K.-H., Oh, H., Lee, T. Y., Cho, K. I. K., Lee, J., & Kwon, J. S. (2018). Cerebellar Structural Abnormalities Associated With Cognitive Function in Patients With First-Episode Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00286>
- Kirov, G., Rees, E., Walters, J. T. R., Escott-Price, V., Georgieva, L., Richards, A. L., ... Owen, M. J. (2014). The penetrance of copy number variations for schizophrenia and developmental delay. *Biological Psychiatry*, 75(5), 378–385. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.022>
- Klein, É. (2003). *Les tactiques de chronos*. Paris: Flammarion.
- Knyazev, G. G., & Slobodskaya, H. R. (2006). Personality types and behavioural activation and inhibition in adolescents. *Personality and Individual Differences*, 41(8), 1385–1395. <https://doi.org/10.1016/j.paid.2005.11.035>
- Kopelowicz, A., Liberman, R. P., Ventura, J., Zarate, R., & Mintz, J. (2005). Neurocognitive correlates of recovery from schizophrenia. *Psychological Medicine*, 35(8), 1165–1173.
- Koskinen, J., Löhönen, J., Koponen, H., Isohanni, M., & Miettunen, J. (2010). Rate of cannabis use disorders in clinical samples of patients with schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 36(6), 1115–1130. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbp031>
- Kremen, W. S., Vinogradov, S., Poole, J. H., Schaefer, C. A., Deicken, R. F., Factor-Litvak, P., & Brown, A. S. (2010). Cognitive decline in schizophrenia from childhood to midlife: a 33-year longitudinal birth cohort study. *Schizophrenia Research*, 118(1–3), 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.009>
- Kring, A. M., Barrett, L. F., & Gard, D. E. (2003). On the broad applicability of the affective circumplex: representations of affective knowledge among schizophrenia patients. *Psychological Science*, 14(3), 207–214. <https://doi.org/10.1111/1467-9280.02433>
- Kring, A. M., & Moran, E. K. (2008). Emotional response deficits in schizophrenia: insights from affective science. *Schizophrenia Bulletin*, 34(5), 819–834. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn071>
- Kringlen, E. (2000). Twin studies in schizophrenia with special emphasis on concordance figures. *American Journal of Medical Genetics*, 97(1), 4–11.
- Krystal, J. H., D'Souza, D. C., Gallinat, J., Driesen, N., Abi-Dargham, A., Petrakis, I., ... Pearlson, G. (2006). The vulnerability to alcohol and substance abuse in individuals diagnosed with schizophrenia. *Neurotoxicity Research*, 10(3–4), 235–252.
- Kuha, A., Tuulio-Henriksson, A., Eerola, M., Perälä, J., Suvisaari, J., Partonen, T., & Lönnqvist, J. (2007). Impaired executive performance in healthy siblings of schizophrenia patients in a population-based study. *Schizophrenia Research*, 92(1), 142–150. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.01.007>
- Kühn, S., Romanowski, A., Schubert, F., & Gallinat, J. (2012). Reduction of cerebellar grey matter in Crus I and II in schizophrenia. *Brain Structure and Function*, 217(2), 523–529. <https://doi.org/10.1007/s00429-011-0365-2>
- Kuroki, N., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Hirayasu, Y., Onitsuka, T., Ersner, H., ... McCarley, R. W. (2006). Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume

- Abnormalities in First-Episode Schizophrenia: An MRI Study. *American Journal of Psychiatry*, 163(12), 2103–2110. <https://doi.org/10.1176/ajp.2006.163.12.2103>
- Kurtz, M. M., & Tolman, A. (2011). Neurocognition, insight into illness and subjective quality-of-life in schizophrenia: What is their relationship? *Schizophrenia Research*, 127(1–3), 157–162. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.12.004>
- Lacro, J. P., Dunn, L. B., Dolder, C. R., Leckband, S. G., & Jeste, D. V. (2002). Prevalence of and risk factors for medication nonadherence in patients with schizophrenia: a comprehensive review of recent literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 63(10), 892–909.
- Lake, J. I., LaBar, K. S., & Meck, W. H. (2016). Emotional modulation of interval timing and time perception. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 64, 403–420. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.003>
- Lapid, E., Ulrich, R., & Rammsayer, T. (2008). On estimating the difference limen in duration discrimination tasks: A comparison of the 2AFC and the reminder task. *Perception & Psychophysics*, 70(2), 291–305. <https://doi.org/10.3758/PP.70.2.291>
- Larøi, F., & Van der Linden, M. (2013). The need for an individualized, everyday life and integrative approach to cognitive remediation in schizophrenia. *Journal of Psychotherapy Integration*, 23(3), 290–304. <https://doi.org/10.1037/a0032358>
- Larsen, R. J., & Diener, E. (1992). Promises and problems with the circumplex model of emotion. In *Emotion* (pp. 25–59). Thousand Oaks, CA, US: Sage Publications, Inc.
- Laursen, Thomas M., Munk-Olsen, T., & Vestergaard, M. (2012). Life expectancy and cardiovascular mortality in persons with schizophrenia: *Current Opinion in Psychiatry*, 25(2), 83–88. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32835035ca>
- Laursen, Thomas Munk, Nordentoft, M., & Mortensen, P. B. (2014). Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10(1), 425–448. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>
- Lee, J. S., Park, H.-J., Chun, J. W., Seok, J.-H., Park, I.-H., Park, B., & Kim, J.-J. (2011). Neuroanatomical correlates of trait anhedonia in patients with schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *Neuroscience Letters*, 489(2), 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.11.076>
- Lee, K.-H., Bhaker, R. S., Mysore, A., Parks, R. W., Birkett, P. B. L., & Woodruff, P. W. R. (2009). Time perception and its neuropsychological correlates in patients with schizophrenia and in healthy volunteers. *Psychiatry Research*, 166(2–3), 174–183. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.03.004>
- Lee, M. A., Thompson, P. A., & Meltzer, H. Y. (1994). Effects of clozapine on cognitive function in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 55 Suppl B, 82–87.
- Lemieux, P., & Macoir, J. (2017). Fonctions cognitives sous-jacentes aux déficits de fluence verbale dans la schizophrénie : revue de la littérature. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 175(2), 127–139. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2016.06.002>
- Leube, D. T., Knoblich, G., Erb, M., Grodd, W., Bartels, M., & Kircher, T. T. J. (2003). The neural correlates of perceiving one's own movements. *NeuroImage*, 20(4), 2084–2090.
- Leung, W. W., Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2008). Functional Implications of Neuropsychological Normality and Symptom Remission in Old Outpatients with

- Schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 14(3), 479–488. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080600>
- Levin, E. D., Galen, D. M., & Ellison, G. D. (1987). Chronic haloperidol effects on oral movements and radial-arm maze performance in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 26(1), 1–6.
- Levin, Edward D., Petro, A., & Beatty, A. (2005). Olanzapine interactions with nicotine and mecamylamine in rats: effects on memory function. *Neurotoxicology and Teratology*, 27(3), 459–464. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2005.01.011>
- Levitt, J. J., Bobrow, L., Lucia, D., & Srinivasan, P. (2010). A selective review of volumetric and morphometric imaging in schizophrenia. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 4, 243–281.
- Lewandowski, K. E., Cohen, B. M., & Öngur, D. (2011). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 41(02), 225–241. <https://doi.org/10.1017/S0033291710001042>
- Lewis, P. A., & Miall, R. C. (2003). Distinct systems for automatic and cognitively controlled time measurement: evidence from neuroimaging. *Current Opinion in Neurobiology*, 13(2), 250–255.
- Lexén, A., Hofgren, C., Stenmark, R., & Bejerholm, U. (2016). Cognitive functioning and employment among people with schizophrenia in vocational rehabilitation. *Work*, 54(3), 735–744. <https://doi.org/10.3233/WOR-162318>
- Li, P., Fan, T.-T., Zhao, R.-J., Han, Y., Shi, L., Sun, H.-Q., ... Lu, L. (2017). Altered Brain Network Connectivity as a Potential Endophenotype of Schizophrenia. *Scientific Reports*, 7(1), 5483. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05774-3>
- Liao, J., Yan, H., Liu, Q., Yan, J., Zhang, L., Jiang, S., ... Wang, F. (2015). Reduced paralimbic system gray matter volume in schizophrenia: Correlations with clinical variables, symptomatology and cognitive function. *Journal of Psychiatric Research*, 65, 80–86. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.04.008>
- Liberman, R. P., Kopelowicz, A., Ventura, J., & Gutkind, D. (2002). Operational criteria and factors related to recovery from schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 14(4), 256–272. <https://doi.org/10.1080/0954026021000016905>
- Lim, C., Chong, S. A., & Keefe, R. S. E. (2009). Psychosocial factors in the neurobiology of schizophrenia: a selective review. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore*, 38(5), 402–406.
- Lipkovich, I. A., Deberdt, W., Csernansky, J. G., Sabbe, B., Keefe, R. S., & Kollack-Walker, S. (2009). Relationships among neurocognition, symptoms and functioning in patients with schizophrenia: a path-analytic approach for associations at baseline and following 24 weeks of antipsychotic drug therapy. *BMC Psychiatry*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-9-44>
- Liu, Y., Liang, M., Zhou, Y., He, Y., Hao, Y., Song, M., ... Jiang, T. (2008). Disrupted small-world networks in schizophrenia. *Brain*, 131(4), 945–961. <https://doi.org/10.1093/brain/awn018>
- Lopez, R. B., Chen, P.-H. A., Huckins, J. F., Hofmann, W., Kelley, W. M., & Heatherton, T. F. (2017). A balance of activity in brain control and reward systems predicts self-

- regulatory outcomes. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12(5), 832–838. <https://doi.org/10.1093/scan/nsx004>
- Lynall, M.-E., Bassett, D. S., Kerwin, R., McKenna, P. J., Kitzbichler, M., Muller, U., & Bullmore, E. (2010). Functional Connectivity and Brain Networks in Schizophrenia. *Journal of Neuroscience*, 30(28), 9477–9487. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0333-10.2010>
- Lysaker, P., Bell, M., & Beam-Goulet, J. (1995). Wisconsin card sorting test and work performance in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 56(1), 45–51.
- Lysaker, P. H., Bell, M. D., & Bioty, S. M. (1995). Cognitive deficits in schizophrenia. Prediction of symptom change for participants in work rehabilitation. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 183(5), 332–336.
- Lysaker, P. H., Bell, M. D., Kaplan, E., & Bryson, G. (1998). Personality and psychosocial dysfunction in schizophrenia: the association of extraversion and neuroticism to deficits in work performance. *Psychiatry Research*, 80(1), 61–68.
- Lysaker, P. H., Bell, M. D., Zito, W. S., & Bioty, S. M. (1995). Social skills at work. Deficits and predictors of improvement in schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 183(11), 688–692.
- Lysaker, Paul H., Bryson, G. J., Marks, K., Greig, T. C., & Bell, M. D. (2004). Coping style in schizophrenia: associations with neurocognitive deficits and personality. *Schizophrenia Bulletin*, 30(1), 113–121.
- Macar, F. (1992). *Le temps: perspectives psychophysiologiques*. Bruxelles: Pierre Mardaga.
- MacCabe, J. H., Koupil, I., & Leon, D. A. (2009). Lifetime reproductive output over two generations in patients with psychosis and their unaffected siblings: the Uppsala 1915–1929 Birth Cohort Multigenerational Study. *Psychological Medicine*, 39(10), 1667–1676. <https://doi.org/10.1017/S0033291709005431>
- Mak, L. E., Minuzzi, L., MacQueen, G., Hall, G., Kennedy, S. H., & Milev, R. (2017). The Default Mode Network in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Connectivity*, 7(1), 25–33. <https://doi.org/10.1089/brain.2016.0438>
- Malchow, B., Hasan, A., Fusar-Poli, P., Schmitt, A., Falkai, P., & Wobrock, T. (2013). Cannabis abuse and brain morphology in schizophrenia: a review of the available evidence. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 263(1), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s00406-012-0346-3>
- Maric, N., Myin-Germeys, I., Delespaul, P., de Graaf, R., Vollebergh, W., & Van Os, J. (2004). Is our concept of schizophrenia influenced by Berkson's bias? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 39(8), 600–605. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0803-z>
- Mausbach, B. T., Depp, C. A., Cardenas, V., Jeste, D. V., & Patterson, T. L. (2008). Relationship Between Functional Capacity and Community Responsibility in Patients with Schizophrenia: Differences Between Independent and Assisted Living Settings. *Community Mental Health Journal*, 44(5), 385–391. <https://doi.org/10.1007/s10597-008-9141-z>
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D., & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67–76. <https://doi.org/10.1093/epirev/mxn001>

- McGurk, S. (2004). Cognitive functioning, symptoms, and work in supported employment: a review and heuristic model. *Schizophrenia Research*, 70(2–3), 147–173. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.01.009>
- McGurk, S. R., & Mueser, K. T. (2006). Cognitive and Clinical Predictors of Work Outcomes in Clients with Schizophrenia Receiving Supported Employment Services: 4-year Follow-Up. *Administration and Policy in Mental Health and Mental Health Services Research*, 33(5), 598–606. <https://doi.org/10.1007/s10488-006-0070-2>
- McGurk, S. R., Mueser, K. T., Harvey, P. D., LaPuglia, R., & Marder, J. (2003). Cognitive and Symptom Predictors of Work Outcomes for Clients With Schizophrenia in Supported Employment. *Psychiatric Services*, 54(8), 1129–1135. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.54.8.1129>
- McLellan, A. T., Alterman, A. I., Cacciola, J., Metzger, D., & O'Brien, C. P. (1992). A new measure of substance abuse treatment. Initial studies of the treatment services review. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 180(2), 101–110.
- McLellan, A. T., Luborsky, L., Woody, G. E., & O'Brien, C. P. (1980). An improved diagnostic evaluation instrument for substance abuse patients. The Addiction Severity Index. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 168(1), 26–33.
- Meck, W. H. (1996). Neuropharmacology of timing and time perception. *Brain Research. Cognitive Brain Research*, 3(3–4), 227–242.
- Menon, R. R., Barta, P. E., Aylward, E. H., Richards, S. S., Vaughn, D. D., Tien, A. Y., ... Pearlson, G. D. (1995). Posterior superior temporal gyrus in schizophrenia: grey matter changes and clinical correlates. *Schizophrenia Research*, 16(2), 127–135.
- Mesholam-Gately, R. I., Gibson, L. E., Seidman, L. J., & Green, A. I. (2014). Schizophrenia and co-occurring substance use disorder: reward, olfaction and clozapine. *Schizophrenia Research*, 155(1–3), 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.002>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (2009). Neurocognition in first-episode schizophrenia: A meta-analytic review. *Neuropsychology*, 23(3), 315–336. <https://doi.org/10.1037/a0014708>
- Minkowski, E. (1995). *Le temps vécu: études phénoménologiques et psychopathologiques*. Paris: Quadrige.
- Mishara, A. L., & Goldberg, T. E. (2004). A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed book. *Biological Psychiatry*, 55(10), 1013–1022. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.01.027>
- Moberget, T., Doan, N. T., Alnæs, D., Kaufmann, T., Córdova-Palomera, A., Lagerberg, T. V., ... Westlye, L. T. (2018). Cerebellar volume and cerebellocerebral structural covariance in schizophrenia: a multisite mega-analysis of 983 patients and 1349 healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 23(6), 1512–1520. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.106>
- Modinos, G., Costafreda, S. G., van Tol, M.-J., McGuire, P. K., Aleman, A., & Allen, P. (2013). Neuroanatomy of auditory verbal hallucinations in schizophrenia: A quantitative meta-analysis of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, 49(4), 1046–1055. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2012.01.009>

- Mohamed, S., Rosenheck, R., Swartz, M., Stroup, S., Lieberman, J. A., & Keefe, R. S. E. (2008). Relationship of Cognition and Psychopathology to Functional Impairment in Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, *165*(8), 978–987. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07111713>
- Moore, R. C., Swendsen, J., & Depp, C. A. (2017). Applications for self-administered mobile cognitive assessments in clinical research: A systematic review. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *26*(4). <https://doi.org/10.1002/mpr.1562>
- Morin, L., & Franck, N. (2017). Rehabilitation Interventions to Promote Recovery from Schizophrenia: A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, *8*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2017.00100>
- Morrens, M., Hulstijn, W., & Sabbe, B. (2007). Psychomotor Slowing in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(4), 1038–1053. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbl051>
- Murray, R. M., & Lewis, S. W. (1987). Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *295*(6600), 681–682.
- Myin-Germeys, I., Nicolson, N. A., & Delespaul, P. A. E. G. (2001). The context of delusional experiences in the daily life of patients with schizophrenia. *Psychological Medicine*, *31*(03). <https://doi.org/10.1017/S0033291701003646>
- Nahab, F. B., Kundu, P., Gallea, C., Kakareka, J., Pursley, R., Pohida, T., ... Hallett, M. (2011). The neural processes underlying self-agency. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *21*(1), 48–55. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq059>
- Narvaez, J. M., Twamley, E. W., McKibbin, C. L., Heaton, R. K., & Patterson, T. L. (2008). Subjective and objective quality of life in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *98*(1–3), 201–208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.09.001>
- Neckelmann, G., Specht, K., Lund, A., Erslund, L., Smievoll, A. I., Neckelmann, D., & Hugdahl, K. (2006). Mr morphometry analysis of grey matter volume reduction in schizophrenia: association with hallucinations. *The International Journal of Neuroscience*, *116*(1), 9–23. <https://doi.org/10.1080/00207450690962244>
- Nielsen, R. E., Levander, S., Kjaersdam Tellús, G., Jensen, S. O. W., Østergaard Christensen, T., & Leucht, S. (2015). Second-generation antipsychotic effect on cognition in patients with schizophrenia—a meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *131*(3), 185–196. <https://doi.org/10.1111/acps.12374>
- Niendam, T. A., Bearden, C. E., Rosso, I. M., Sanchez, L. E., Hadley, T., Nuechterlein, K. H., & Cannon, T. D. (2003). A prospective study of childhood neurocognitive functioning in schizophrenic patients and their siblings. *The American Journal of Psychiatry*, *160*(11), 2060–2062. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.2060>
- Nordentoft, M., Mortensen, P. B., & Pedersen, C. B. (2011). Absolute risk of suicide after first hospital contact in mental disorder. *Archives of General Psychiatry*, *68*(10), 1058–1064. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.113>
- Northoff, G. (2015). Resting State Activity and the “Stream of Consciousness” in Schizophrenia—Neurophenomenal Hypotheses. *Schizophrenia Bulletin*, *41*(1), 280–290. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbu116>
- Northoff, Georg. (2015). Is schizophrenia a spatiotemporal disorder of the brain’s resting state? *World Psychiatry*, *14*(1), 34–35. <https://doi.org/10.1002/wps.20177>

- Northoff, Georg, & Duncan, N. W. (2016). How do abnormalities in the brain's spontaneous activity translate into symptoms in schizophrenia? From an overview of resting state activity findings to a proposed spatiotemporal psychopathology. *Progress in Neurobiology*, 145–146, 26–45. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2016.08.003>
- Northoff, Georg, Qin, P., & Feinberg, T. E. (2011). Brain imaging of the self--conceptual, anatomical and methodological issues. *Consciousness and Cognition*, 20(1), 52–63. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2010.09.011>
- Northoff, Georg, & Stanghellini, G. (2016). How to Link Brain and Experience? Spatiotemporal Psychopathology of the Lived Body. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00172>
- Ogino, S., Miyamoto, S., Miyake, N., & Yamaguchi, N. (2014). Benefits and limits of anticholinergic use in schizophrenia: Focusing on its effect on cognitive function: Anticholinergic use in schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 68(1), 37–49. <https://doi.org/10.1111/pcn.12088>
- Øie, M., Sundet, K., & Rund, B. R. (2010). Neurocognitive decline in early-onset schizophrenia compared with ADHD and normal controls: evidence from a 13-year follow-up study. *Schizophrenia Bulletin*, 36(3), 557–565. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn127>
- Okon-Singer, H., Hendler, T., Pessoa, L., & Shackman, A. J. (2015). The neurobiology of emotion–cognition interactions: fundamental questions and strategies for future research. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00058>
- O’Leary, D. S., Flaum, M., Kesler, M. L., Flashman, L. A., Arndt, S., & Andreasen, N. C. (2000). Cognitive correlates of the negative, disorganized, and psychotic symptom dimensions of schizophrenia. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(1), 4–15. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.4>
- Olfson, M., Gerhard, T., Huang, C., Crystal, S., & Stroup, T. S. (2015). Premature Mortality Among Adults With Schizophrenia in the United States. *JAMA Psychiatry*, 72(12), 1172–1181. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.1737>
- Olino, T. M., McMakin, D. L., Morgan, J. K., Silk, J. S., Birmaher, B., Axelson, D. A., ... Forbes, E. E. (2014). Reduced reward anticipation in youth at high-risk for unipolar depression: A preliminary study. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 8, 55–64. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2013.11.005>
- Onay, A., Eser, H. Y., Ulaşoğlu-Yıldız, Ç., Aslan, S., & Talı, E. T. (2017). A combined VBM and DTI study of schizophrenia: bilateral decreased insula volume and cerebral white matter disintegrity corresponding to subinsular white matter projections unlinked to clinical symptomatology. *Diagnostic and Interventional Radiology*, 23(5), 390–397. <https://doi.org/10.5152/dir.2017.16519>
- Onitsuka, T., Shenton, M. E., Salisbury, D. F., Dickey, C. C., Kasai, K., Toner, S. K., ... McCarley, R. W. (2004). Middle and Inferior Temporal Gyrus Gray Matter Volume Abnormalities in Chronic Schizophrenia: An MRI Study. *American Journal of Psychiatry*, 161(9), 1603–1611. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.9.1603>
- Oorschot, M., Lataster, T., Thewissen, V., Lardinois, M., Wichers, M., van Os, J., ... Myin-Germeys, I. (2013). Emotional experience in negative symptoms of schizophrenia--no



- evidence for a generalized hedonic deficit. *Schizophrenia Bulletin*, 39(1), 217–225. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr137>
- Pachoud, B., Llorca, P. M., Azorin, J. M., Dubertret, C., de Pierrefeu, I., Gaillard, R., & Franck, N. (2015). Comment améliorer les pratiques et interventions de soutien à l’insertion professionnelle des patients souffrant de schizophrénie en France ? *L’Encéphale*, 41(6), 507–514. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2015.09.006>
- Palaniyappan, L., Balain, V., Radua, J., & Liddle, P. F. (2012). Structural correlates of auditory hallucinations in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 137(1), 169–173. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.01.038>
- Papageorgiou, C., Karanasiou, I. S., Kapsali, F., Stachteia, X., Kyprianou, M., Tsianaka, E. I., ... Papadimitriou, G. N. (2013). Temporal processing dysfunction in schizophrenia as measured by time interval discrimination and tempo reproduction tasks. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 40, 173–179. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.017>
- Pelizza, L., & Ferrari, A. (2009). Anhedonia in schizophrenia and major depression: state or trait? *Annals of General Psychiatry*, 8, 22. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-8-22>
- Perlstein, W. M., Carter, C. S., Barch, D. M., & Baird, J. W. (1998). The Stroop task and attention deficits in schizophrenia: A critical evaluation of card and single-trial Stroop methodologies. *Neuropsychology*, 12(3), 414–425. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.12.3.414>
- Perret, E. (1974). The left frontal lobe of man and the suppression of habitual responses in verbal categorical behaviour. *Neuropsychologia*, 12(3), 323–330. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(74\)90047-5](https://doi.org/10.1016/0028-3932(74)90047-5)
- Peterburs, J., Nitsch, A. M., Miltner, W. H. R., & Straube, T. (2013). Impaired Representation of Time in Schizophrenia Is Linked to Positive Symptoms and Cognitive Demand. *PLOS ONE*, 8(6), e67615. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067615>
- Pinel, P. (1745-1826) A. du texte. (1809). *Traité médico-philosophique sur l’aliénation mentale , par Ph. Pinel, [...] Seconde édition, entièrement refondue et très-augmentée*. Retrieved from <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k76576g>
- Piras, F., & Coull, J. T. (2011). Implicit, predictive timing draws upon the same scalar representation of time as explicit timing. *PloS One*, 6(3), e18203. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018203>
- Ploeger, G. E., Spruijt, B. M., & Cools, A. R. (1992). Effects of haloperidol on the acquisition of a spatial learning task. *Physiology & Behavior*, 52(5), 979–983.
- Pogarell, O., Koch, W., Karch, S., Dehning, S., Müller, N., Tatsch, K., ... Möller, H.-J. (2012). Dopaminergic neurotransmission in patients with schizophrenia in relation to positive and negative symptoms. *Pharmacopsychiatry*, 45 Suppl 1, S36-41. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1306313>
- Powers, K. E., Chavez, R. S., & Heatherton, T. F. (2016). Individual differences in response of dorsomedial prefrontal cortex predict daily social behavior. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 11(1), 121–126. <https://doi.org/10.1093/scan/nsv096>
- Price, R. B., Allen, K. B., Silk, J. S., Ladouceur, C. D., Ryan, N. D., Dahl, R. E., ... Siegle, G. J. (2016). Vigilance in the laboratory predicts avoidance in the real world: A dimensional analysis of neural, behavioral, and ecological momentary data in anxious

- youth. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 19, 128–136.  
<https://doi.org/10.1016/j.dcn.2016.03.001>
- Prouteau, A., & Verdoux, H. (2011). 5. Les relations entre cognition et handicap psychique dans la schizophrénie. In A. Prouteau, *Neuropsychologie clinique de la schizophrénie* (p. 135). Dunod. <https://doi.org/10.3917/dunod.prout.2011.01.0135>
- Provencher, H. L., Gregg, R., Mead, S., & Mueser, K. T. (2002). The role of work in the recovery of persons with psychiatric disabilities. *Psychiatric Rehabilitation Journal*, 26(2), 132–144.
- Purdon, S. E., Woodward, N., Lindborg, S. R., & Stip, E. (2003). Procedural learning in schizophrenia after 6 months of double-blind treatment with olanzapine, risperidone, and haloperidol. *Psychopharmacology*, 169(3–4), 390–397.  
<https://doi.org/10.1007/s00213-003-1505-z>
- Qin, P., & Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage*, 57(3), 1221–1233.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.05.028>
- Quan, M., Lee, S.-H., Kubicki, M., Kikinis, Z., Rathi, Y., Seidman, L. J., ... Levitt, J. J. (2013). White matter tract abnormalities between rostral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and striatum in first-episode schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 145(1), 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.11.028>
- Queyroi, F. (2013). *Partitionnement de grands graphes : mesures, algorithmes et visualisation* (Université Sciences et Technologies-Bordeaux I).
- Quinn, M., McHugo, M., Armstrong, K., Woodward, N., Blackford, J., & Heckers, S. (2018). Impact of substance use disorder on gray matter volume in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 280, 9–14.  
<https://doi.org/10.1016/j.pscychresns.2018.08.002>
- Rabanea-Souza, T., Akiba, H. T., Berberian, A. A., Bressan, R. A., Dias, Á. M., & Lacerda, A. L. T. (2016). Neuropsychological correlates of remission in chronic schizophrenia subjects: The role of general and task-specific executive processes. *Schizophrenia Research: Cognition*, 3, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2015.12.001>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(2), 676–682.  
<https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raichle, Marcus E. (2015). The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 370(1668).  
<https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0172>
- Raij, T. T., & Riekk, T. J. J. (2012). Poor supplementary motor area activation differentiates auditory verbal hallucination from imagining the hallucination. *NeuroImage: Clinical*, 1(1), 75–80. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2012.09.007>
- Rais, M., Cahn, W., Van Haren, N., Schnack, H., Caspers, E., Hulshoff Pol, H., & Kahn, R. (2008). Excessive brain volume loss over time in cannabis-using first-episode schizophrenia patients. *The American Journal of Psychiatry*, 165(4), 490–496.  
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2007.07071110>

- Ram, N., & Gerstorf, D. (2009). Time-structured and net intraindividual variability: Tools for examining the development of dynamic characteristics and processes. *Psychology and Aging, 24*(4), 778–791. <https://doi.org/10.1037/a0017915>
- Rammsayer, T. H. (1993). On dopaminergic modulation of temporal information processing. *Biological Psychology, 36*(3), 209–222.
- Raskin, S. A., Maye, J., Rogers, A., Correll, D., Zamroziewicz, M., & Kurtz, M. (2014). Prospective memory in schizophrenia: relationship to medication management skills, neurocognition, and symptoms in individuals with schizophrenia. *Neuropsychology, 28*(3), 359–365. <https://doi.org/10.1037/neu0000040>
- Ray, K. L., Lesh, T. A., Howell, A. M., Salo, T. P., Ragland, J. D., MacDonald, A. W., ... Carter, C. S. (2017). Functional network changes and cognitive control in schizophrenia. *NeuroImage : Clinical, 15*, 161–170. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.001>
- Rees, E., Walters, J. T. R., Georgieva, L., Isles, A. R., Chambert, K. D., Richards, A. L., ... Kirov, G. (2014). Analysis of copy number variations at 15 schizophrenia-associated loci. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science, 204*(2), 108–114. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.131052>
- Reichenberg, A., Rabinowitz, J., Weiser, M., Mark, M., Kaplan, Z., & Davidson, M. (2000). Premorbid functioning in a national population of male twins discordant for psychoses. *The American Journal of Psychiatry, 157*(9), 1514–1516. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.9.1514>
- Reichenberg, Abraham, Caspi, A., Harrington, H., Houts, R., Keefe, R. S. E., Murray, R. M., ... Moffitt, T. E. (2010). Static and Dynamic Cognitive Deficits in Childhood Preceding Adult Schizophrenia: A 30-Year Study. *American Journal of Psychiatry, 167*(2), 160–169. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2009.09040574>
- Reichenberg, Abraham, & Harvey, P. D. (2007). Neuropsychological impairments in schizophrenia: Integration of performance-based and brain imaging findings. *Psychological Bulletin, 133*(5), 833–858. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.833>
- Reichenberg, Abraham, Weiser, M., Caspi, A., Knobler, H. Y., Lubin, G., Harvey, P. D., ... Davidson, M. (2006). Premorbid intellectual functioning and risk of schizophrenia and spectrum disorders. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 28*(2), 193–207. <https://doi.org/10.1080/13803390500360372>
- Reichenberg, Abraham, Weiser, M., Rabinowitz, J., Caspi, A., Schmeidler, J., Mark, M., ... Davidson, M. (2002). A population-based cohort study of premorbid intellectual, language, and behavioral functioning in patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, and nonpsychotic bipolar disorder. *The American Journal of Psychiatry, 159*(12), 2027–2035. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.159.12.2027>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills, 11*, 6.
- Rémillard, S., Pourcher, E., & Cohen, H. (2008). Long-term effects of risperidone versus haloperidol on verbal memory, attention, and symptomatology in schizophrenia. *Journal of the International Neuropsychological Society: JINS, 14*(1), 110–118. <https://doi.org/10.1017/S1355617708080090>

- Repovs, G., & Barch, D. M. (2012). Working memory related brain network connectivity in individuals with schizophrenia and their siblings. *Frontiers in Human Neuroscience*, *6*. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00137>
- Ridgewell, C., Blackford, J. U., McHugo, M., & Heckers, S. (2017). Personality traits predicting quality of life and overall functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *182*, 19–23. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2016.10.007>
- Robinson, D. G., Woerner, M. G., Alvir, J. M. J., Bilder, R. M., Hinrichsen, G. A., & Lieberman, J. A. (2002). Predictors of medication discontinuation by patients with first-episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophrenia Research*, *57*(2–3), 209–219.
- Röcke, C., & Brose, A. (2013). Intraindividual Variability and Stability of Affect and Well-Being. *GeroPsych*, *26*(3), 185–199. <https://doi.org/10.1024/1662-9647/a000094>
- Rolls, E. T., Joliot, M., & Tzourio-Mazoyer, N. (2015). Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *NeuroImage*, *122*, 1–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.07.075>
- Rosen, J. L., Miller, T. J., D’Andrea, J. T., McGlashan, T. H., & Woods, S. W. (2006). Comorbid diagnoses in patients meeting criteria for the schizophrenia prodrome. *Schizophrenia Research*, *85*(1–3), 124–131. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2006.03.034>
- Roy, M., Grondin, S., & Roy, M.-A. (2012). Time perception disorders are related to working memory impairment in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *200*(2–3), 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.06.008>
- Rubinov, M., & Sporns, O. (2010). Complex network measures of brain connectivity: Uses and interpretations. *NeuroImage*, *52*(3), 1059–1069. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.10.003>
- Rund, B. R. (2009). Is schizophrenia a neurodegenerative disorder? *Nordic Journal of Psychiatry*, *63*(3), 196–201. <https://doi.org/10.1080/08039480902767286>
- Rund, B. R., Barder, H. E., Evensen, J., Haahr, U., Hegelstad, W. ten V., Joa, I., ... Friis, S. (2015). Neurocognition and Duration of Psychosis: A 10-year Follow-up of First-Episode Patients. *Schizophrenia Bulletin*, sbv083. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv083>
- Salmi, J., Pallesen, K. J., Neuvonen, T., Brattico, E., Korvenoja, A., Salonen, O., & Carlson, S. (2009). Cognitive and Motor Loops of the Human Cerebro-cerebellar System. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *22*(11), 2663–2676. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21382>
- Savilla, K., Kettler, L., & Galletly, C. (2008). Relationships between cognitive deficits, symptoms and quality of life in schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *42*(6), 496–504. <https://doi.org/10.1080/00048670802050512>
- Scherer, H., Bedard, M.-A., Stip, E., Paquet, F., Richer, F., Bériault, M., ... Motard, J.-P. (2004). Procedural learning in schizophrenia can reflect the pharmacologic properties of the antipsychotic treatments. *Cognitive and Behavioral Neurology: Official Journal of the Society for Behavioral and Cognitive Neurology*, *17*(1), 32–40.

- Schmahmann, J. D. (2004). Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *16*(3), 367–378. <https://doi.org/10.1176/jnp.16.3.367>
- Schmahmann, J. D. (2010). The role of the cerebellum in cognition and emotion: personal reflections since 1982 on the dysmetria of thought hypothesis, and its historical evolution from theory to therapy. *Neuropsychology Review*, *20*(3), 236–260. <https://doi.org/10.1007/s11065-010-9142-x>
- Schmahmann, J. D. (2018). The cerebellum and cognition. *Neuroscience Letters*. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2018.07.005>
- Schmidt, L. M., Hesse, M., & Lykke, J. (2011). The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia--a 15-year follow-up study: dual diagnosis over 15 years. *Schizophrenia Research*, *130*(1–3), 228–233. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.04.011>
- Schneider, C. E., White, T., Hass, J., Geisler, D., Wallace, S. R., Roessner, V., ... Ehrlich, S. (2014). Smoking status as a potential confounder in the study of brain structure in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, *50*, 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.12.004>
- Schön, U.-K., Denhov, A., & Topor, A. (2009). Social relationships as a decisive factor in recovering from severe mental illness. *The International Journal of Social Psychiatry*, *55*(4), 336–347. <https://doi.org/10.1177/0020764008093686>
- Schooler, C., Neumann, E., Caplan, L. J., & Roberts, B. R. (1997). Stroop theory, memory, and prefrontal cortical functioning: reply to Cohen et al. (1997). *Journal of Experimental Psychology. General*, *126*(1), 42–44.
- Schretlen, D. J., Vannorsdall, T. D., Winicki, J. M., Mushtaq, Y., Hikida, T., Sawa, A., ... Cascella, N. G. (2010). Neuroanatomic and cognitive abnormalities related to herpes simplex virus type 1 in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *118*(1–3), 224–231. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.008>
- Schweitzer, P., Husky, M., Allard, M., Amieva, H., Pérès, K., Foubert-Samier, A., ... Swendsen, J. (2017). Feasibility and validity of mobile cognitive testing in the investigation of age-related cognitive decline. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, *26*(3). <https://doi.org/10.1002/mpr.1521>
- Segarra, N., Bernardo, M., Valdes, M., Caldu, X., Falcón, C., Rami, L., ... Junque, C. (2008). Cerebellar deficits in schizophrenia are associated with executive dysfunction. *Neuroreport*, *19*(15), 1513–1517. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e3283108bd8>
- Seidman, L. J., Cherkerzian, S., Goldstein, J. M., Agnew-Blais, J., Tsuang, M. T., & Buka, S. L. (2013). Neuropsychological performance and family history in children at age 7 who develop adult schizophrenia or bipolar psychosis in the New England Family Studies. *Psychological Medicine*, *43*(1), 119–131. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000773>
- Seidman, Larry J., Buka, S. L., Goldstein, J. M., & Tsuang, M. T. (2006). Intellectual decline in schizophrenia: evidence from a prospective birth cohort 28 year follow-up study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *28*(2), 225–242. <https://doi.org/10.1080/13803390500360471>
- Shackman, A. J., Salomons, T. V., Slagter, H. A., Fox, A. S., Winter, J. J., & Davidson, R. J. (2011). The Integration of Negative Affect, Pain, and Cognitive Control in the Cingulate

- Cortex. *Nature Reviews. Neuroscience*, 12(3), 154–167.  
<https://doi.org/10.1038/nrn2994>
- Shamay-Tsoory, S. G., Shur, S., Harari, H., & Levkovitz, Y. (2007). Neurocognitive basis of impaired empathy in schizophrenia. *Neuropsychology*, 21(4), 431–438.  
<https://doi.org/10.1037/0894-4105.21.4.431>
- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., & Meyer, A. S. (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in Psychology*, 5.  
<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.00772>
- Shergill, S. S., Brammer, M. J., Williams, S. C., Murray, R. M., & McGuire, P. K. (2000). Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Archives of General Psychiatry*, 57(11), 1033–1038.
- Shi, L., Tu, N., & Patterson, P. H. (2005). Maternal influenza infection is likely to alter fetal brain development indirectly: the virus is not detected in the fetus. *International Journal of Developmental Neuroscience: The Official Journal of the International Society for Developmental Neuroscience*, 23(2–3), 299–305.  
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2004.05.005>
- Sibon, I., Lassalle-Lagadec, S., Renou, P., & Swendsen, J. (2012). Evolution of depression symptoms following stroke: a prospective study using computerized ambulatory monitoring. *Cerebrovascular Diseases (Basel, Switzerland)*, 33(3), 280–285.  
<https://doi.org/10.1159/000334663>
- Sigaudo, M., Crivelli, B., Castagna, F., Giugiario, M., Mingrone, C., Montemagni, C., ... Rocca, P. (2014). Quality of life in stable schizophrenia: The relative contributions of disorganization and cognitive dysfunction. *Schizophrenia Research*, 153(1–3), 196–203. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.01.013>
- Skarsfeldt, T. (1996). Differential effect of antipsychotics on place navigation of rats in the Morris water maze. A comparative study between novel and reference antipsychotics. *Psychopharmacology*, 124(1–2), 126–133.
- Skudlarski, P., Jagannathan, K., Anderson, K., Stevens, M. C., Calhoun, V. D., Skudlarska, B. A., & Pearlson, G. (2010). Brain Connectivity Is Not Only Lower but Different in Schizophrenia: A Combined Anatomical and Functional Approach. *Biological Psychiatry*, 68(1), 61–69. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2010.03.035>
- Soyka, M., Winter, C., Kagerer, S., Brunbauer, M., Laux, G., & Möller, H.-J. (2005). Effects of haloperidol and risperidone on psychomotor performance relevant to driving ability in schizophrenic patients compared to healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*, 39(1), 101–108. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2004.04.006>
- Stanford, M. S., Mathias, C. W., Dougherty, D. M., Lake, S. L., Anderson, N. E., & Patton, J. H. (2009). Fifty years of the Barratt Impulsiveness Scale: An update and review. *Personality and Individual Differences*, 47(5), 385–395.  
<https://doi.org/10.1016/j.paid.2009.04.008>
- Stanghellini, G., Ballerini, M., Presenza, S., Mancini, M., Raballo, A., Blasi, S., & Cutting, J. (2015). Psychopathology of Lived Time: Abnormal Time Experience in Persons With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, sbv052. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv052>

- Stirling, J., White, C., Lewis, S., Hopkins, R., Tantam, D., Huddy, A., & Montague, L. (2003). Neurocognitive function and outcome in first-episode schizophrenia: a 10-year follow-up of an epidemiological cohort. *Schizophrenia Research*, *65*(2–3), 75–86.
- Stone, A. A., Shiffman, S., Schwartz, J. E., Broderick, J. E., & Hufford, M. R. (2003). Patient compliance with paper and electronic diaries. *Controlled Clinical Trials*, *24*(2), 182–199.
- Stoodley, C. J., Valera, E. M., & Schmahmann, J. D. (2012). Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: an fMRI study. *Neuroimage*, *59*(2), 1560–1570. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.08.065>
- Strata, P. (2015). The emotional cerebellum. *Cerebellum (London, England)*, *14*(5), 570–577. <https://doi.org/10.1007/s12311-015-0649-9>
- Strauss, G. P., & Gold, J. M. (2012). A new perspective on anhedonia in schizophrenia. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(4), 364–373. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.11030447>
- Stroop, J. R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, *18*(6), 643–662. <https://doi.org/10.1037/h0054651>
- Sullivan, P. F., Kendler, K. S., & Neale, M. C. (2003). Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Archives of General Psychiatry*, *60*(12), 1187–1192. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.12.1187>
- Sumich, A., Chitnis, X. A., Fannon, D. G., O’Ceallaigh, S., Doku, V. C., Faldrowicz, A., & Sharma, T. (2005). Unreality symptoms and volumetric measures of Heschl’s gyrus and planum temporal in first-episode psychosis. *Biological Psychiatry*, *57*(8), 947–950. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.041>
- Sun, S. X., Liu, G. G., Christensen, D. B., & Fu, A. Z. (2007). Review and analysis of hospitalization costs associated with antipsychotic nonadherence in the treatment of schizophrenia in the United States. *Current Medical Research and Opinion*, *23*(10), 2305–2312. <https://doi.org/10.1185/030079907X226050>
- Takeuchi, H., Suzuki, T., Remington, G., Bies, R. R., Abe, T., Graff-Guerrero, A., ... Uchida, H. (2013). Effects of Risperidone and Olanzapine Dose Reduction on Cognitive Function in Stable Patients With Schizophrenia: An Open-Label, Randomized, Controlled, Pilot Study. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(5), 993–998. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt090>
- Tao, H., Wong, G. H. Y., Zhang, H., Zhou, Y., Xue, Z., Shan, B., ... Liu, Z. (2015). Grey matter morphological anomalies in the caudate head in first-episode psychosis patients with delusions of reference. *Psychiatry Research*, *233*(1), 57–63. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.011>
- Tas, C., Brown, E., Cubukcuoglu, Z., Aydemir, O., Danaci, A. E., & Brüne, M. (2013). Towards an integrative approach to understanding quality of life in schizophrenia: the role of neurocognition, social cognition, and psychopathology. *Comprehensive Psychiatry*, *54*(3), 262–268. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2012.08.001>
- Thewissen, V., Bentall, R. P., Oorschot, M., A Campo, J., van Lierop, T., van Os, J., & Myin-Germeys, I. (2011). Emotions, self-esteem, and paranoid episodes: an experience sampling study. *The British Journal of Clinical Psychology*, *50*(2), 178–195. <https://doi.org/10.1348/014466510X508677>

- Thoenes, S., & Oberfeld, D. (2017). Meta-analysis of time perception and temporal processing in schizophrenia: Differential effects on precision and accuracy. *Clinical Psychology Review, 54*, 44–64. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2017.03.007>
- Thoma, P., & Daum, I. (2013). Comorbid substance use disorder in schizophrenia: A selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings: Schizophrenia and substance use disorder. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 67*(6), 367–383. <https://doi.org/10.1111/pcn.12072>
- Thomson, A. J., Nimmo, A. F., Tiplady, B., & Glen, J. B. (2009). Evaluation of a new method of assessing depth of sedation using two-choice visual reaction time testing on a mobile phone\*. *Anaesthesia, 64*(1), 32–38. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05683.x>
- Thönes, S., & Oberfeld, D. (2015). Time perception in depression: A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders, 175*, 359–372. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.12.057>
- Tiplady, B., Oshinowo, B., Thomson, J., & Drummond, G. B. (2009). Alcohol and cognitive function: assessment in everyday life and laboratory settings using mobile phones. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research, 33*(12), 2094–2102. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2009.01049.x>
- Tolman, A. W., & Kurtz, M. M. (2012). Neurocognitive Predictors of Objective and Subjective Quality of Life in Individuals With Schizophrenia: A Meta-Analytic Investigation. *Schizophrenia Bulletin, 38*(2), 304–315. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbq077>
- Tombaugh, T. N., Kozak, J., & Rees, L. (1999). Normative data stratified by age and education for two measures of verbal fluency: FAS and animal naming. *Archives of Clinical Neuropsychology: The Official Journal of the National Academy of Neuropsychologists, 14*(2), 167–177.
- Tomida, K., Takahashi, N., Saito, S., Maeno, N., Iwamoto, K., Yoshida, K., ... Ozaki, N. (2010). Relationship of psychopathological symptoms and cognitive function to subjective quality of life in patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences, 64*(1), 62–69. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2009.02033.x>
- Torniainen, M., Suvisaari, J., Partonen, T., Castaneda, A. E., Kuha, A., Suokas, J., ... Tuulio-Henriksson, A. (2012). Cognitive Impairments in Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: Relationship With Clinical Characteristics. *The Journal of Nervous and Mental Disease, 200*(4), 316–322. <https://doi.org/10.1097/NMD.0b013e31824cb359>
- Toulopoulouand, T., & Murray, R. M. (2004). Verbal memory deficit in patients with schizophrenia: an important future target for treatment. *Expert Review of Neurotherapeutics, 4*(1), 43–52. <https://doi.org/10.1586/14737175.4.1.43>
- Treisman, M. (1963). Temporal discrimination and the indifference interval. Implications for a model of the “internal clock.” *Psychological Monographs, 77*(13), 1–31.
- Tu, P.-C., Lee, Y.-C., Chen, Y.-S., Li, C.-T., & Su, T.-P. (2013). Schizophrenia and the brain’s control network: Aberrant within- and between-network connectivity of the frontoparietal network in schizophrenia. *Schizophrenia Research, 147*(2–3), 339–347. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.04.011>
- Turner, B. M., Paradiso, S., Marvel, C. L., Pierson, R., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. D., & Robinson, R. G. (2007). The Cerebellum and Emotional Experience. *Neuropsychologia, 45*(6), 1331–1341. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.09.023>



- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., ... Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage*, *15*(1), 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Ueoka, Y., Tomotake, M., Tanaka, T., Kaneda, Y., Taniguchi, K., Nakataki, M., ... Ohmori, T. (2011). Quality of life and cognitive dysfunction in people with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*(1), 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.08.018>
- Valente, P. (2006). Les effets mnésiques de l'électroconvulsivothérapie : nature, facteurs aggravants, mécanismes supposés, options thérapeutiques. *L'information psychiatrique*, *82*(5), 415. <https://doi.org/10.3917/inpsy.8205.0415>
- Van Haren, N. E., Cahn, W., Hulshoff Pol, H. E., & Kahn, R. S. (2013). Confounders of excessive brain volume loss in schizophrenia. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *37*(10 Pt 1), 2418–2423. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2012.09.006>
- Van Mastrigt, S., Addington, J., & Addington, D. (2004). Substance misuse at presentation to an early psychosis program. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, *39*(1), 69–72. <https://doi.org/10.1007/s00127-004-0713-0>
- Vendrell, P., Junqué, C., Pujol, J., Jurado, M. A., Molet, J., & Grafman, J. (1995). The role of prefrontal regions in the Stroop task. *Neuropsychologia*, *33*(3), 341–352.
- Ventura, J., Helleman, G. S., Thames, A. D., Koellner, V., & Nuechterlein, K. H. (2009). Symptoms as mediators of the relationship between neurocognition and functional outcome in schizophrenia: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *113*(2–3), 189–199. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.03.035>
- Wapner, S., & Krus, D. M. (1960). Effects of lysergic acid diethylamide, and differences between normals and schizophrenics on the Stroop Color-Word Test. *Journal of Neuropsychiatry*, *2*, 76–81.
- Warner, T. D., Roberts, L. W., & Nguyen, K. (2003). Do psychiatrists understand research-related experiences, attitudes, and motivations of schizophrenia study participants? *Comprehensive Psychiatry*, *44*(3), 227–233. [https://doi.org/10.1016/S0010-440X\(03\)00042-7](https://doi.org/10.1016/S0010-440X(03)00042-7)
- Waters, A. J., & Li, Y. (2008). Evaluating the utility of administering a reaction time task in an ecological momentary assessment study. *Psychopharmacology*, *197*(1), 25–35. <https://doi.org/10.1007/s00213-007-1006-6>
- Waters, A. J., Szeto, E. H., Wetter, D. W., Cinciripini, P. M., Robinson, J. D., & Li, Y. (2014). Cognition and Craving During Smoking Cessation: An Ecological Momentary Assessment Study. *Nicotine & Tobacco Research*, *16*(Suppl 2), S111–S118. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt108>
- Wearden, J. H., & McShane, B. (1988). Interval production as an analogue of the peak procedure: Evidence for similarity of human and animal timing processes. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology Section B*, *40*(4), 363–375. <https://doi.org/10.1080/14640748808402330>
- Weinberger, D. R. (1987). Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, *44*(7), 660–669.

- Welham, J., Scott, J., Williams, G. M., Najman, J. M., Bor, W., O'Callaghan, M., & McGrath, J. (2010). The antecedents of non-affective psychosis in a birth-cohort, with a focus on measures related to cognitive ability, attentional dysfunction and speech problems. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *121*(4), 273–279. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2009.01470.x>
- Werner, S., Malaspina, D., & Rabinowitz, J. (2007). Socioeconomic status at birth is associated with risk of schizophrenia: population-based multilevel study. *Schizophrenia Bulletin*, *33*(6), 1373–1378. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm032>
- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia: A meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia Research*, *133*(1–3), 172–181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025>
- Whitfield-Gabrieli, S., Thermenos, H. W., Milanovic, S., Tsuang, M. T., Faraone, S. V., McCarley, R. W., ... Seidman, L. J. (2009). Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *106*(4), 1279–1284. <https://doi.org/10.1073/pnas.0809141106>
- Whitford, T. J., Farrow, T. F. D., Williams, L. M., Gomes, L., Brennan, J., & Harris, A. W. F. (2009). Delusions and dorso-medial frontal cortex volume in first-episode schizophrenia: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, *172*(3), 175–179. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.07.011>
- Wiener, M., Lee, Y.-S., Lohoff, F. W., & Coslett, H. B. (2014). Individual differences in the morphometry and activation of time perception networks are influenced by dopamine genotype. *NeuroImage*, *89*, 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.11.019>
- Wilkins, J. N. (1997). Pharmacotherapy of schizophrenia patients with comorbid substance abuse. *Schizophrenia Bulletin*, *23*(2), 215–228.
- Wilson, S. J., Smyth, J. M., & MacLean, R. R. (2014). Integrating Ecological Momentary Assessment and Functional Brain Imaging Methods: New Avenues for Studying and Treating Tobacco Dependence. *Nicotine & Tobacco Research*, *16*(Suppl 2), S102–S110. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntt129>
- Wolf, R. C., Höse, A., Frasch, K., Walter, H., & Vasic, N. (2008). Volumetric abnormalities associated with cognitive deficits in patients with schizophrenia. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *23*(8), 541–548. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.02.002>
- Wonderlich, J. A., Breithaupt, L. E., Crosby, R. D., Thompson, J. C., Engel, S. G., & Fischer, S. (2017). The relation between craving and binge eating: Integrating neuroimaging and ecological momentary assessment. *Appetite*, *117*, 294–302. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2017.07.005>
- Woodberry, K. A., Giuliano, A. J., & Seidman, L. J. (2008). Premorbid IQ in schizophrenia: a meta-analytic review. *The American Journal of Psychiatry*, *165*(5), 579–587. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07081242>
- Woodward, N. D., Purdon, S. E., Meltzer, H. Y., & Zald, D. H. (2005). A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *8*(3), 457–472. <https://doi.org/10.1017/S146114570500516X>

- Woon, P. S., Chia, M. Y., Chan, W. Y., & Sim, K. (2010). Neurocognitive, clinical and functional correlates of subjective quality of life in Asian outpatients with schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *34*(3), 463–468. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.01.014>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A meta-analysis of cognitive remediation for schizophrenia: methodology and effect sizes. *The American Journal of Psychiatry*, *168*(5), 472–485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Yamauchi, K., Aki, H., Tomotake, M., Iga, J.-I., Numata, S., Motoki, I., ... Ohmori, T. (2008). Predictors of subjective and objective quality of life in outpatients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *62*(4), 404–411. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01818.x>
- Yeo, B. T. T., Krienen, F. M., Sepulcre, J., Sabuncu, M. R., Lashkari, D., Hollinshead, M., ... Buckner, R. L. (2011). The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *Journal of Neurophysiology*, *106*(3), 1125–1165. <https://doi.org/10.1152/jn.00338.2011>
- Yu, Q., Plis, S. M., Erhardt, E. B., Allen, E. A., Sui, J., Kiehl, K. A., ... Calhoun, V. D. (2012). Modular Organization of Functional Network Connectivity in Healthy Controls and Patients with Schizophrenia during the Resting State. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *5*. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2011.00103>
- Yu, Q., Sui, J., Rachakonda, S., He, H., Gruner, W., Pearlson, G., ... Calhoun, V. D. (2011). Altered Topological Properties of Functional Network Connectivity in Schizophrenia during Resting State: A Small-World Brain Network Study. *PLoS ONE*, *6*(9), e25423. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0025423>
- Yun, D. Y., Hwang, S. S.-H., Kim, Y., Lee, Y. H., Kim, Y.-S., & Jung, H. Y. (2011). Impairments in executive functioning in patients with remitted and non-remitted schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *35*(4), 1148–1154. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.03.018>
- Zalesky, A., Fornito, A., & Bullmore, E. T. (2010). Network-based statistic: identifying differences in brain networks. *NeuroImage*, *53*(4), 1197–1207. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.041>
- Zalesky, A., Fornito, A., Egan, G. F., Pantelis, C., & Bullmore, E. T. (2012). The relationship between regional and inter-regional functional connectivity deficits in schizophrenia. *Human Brain Mapping*, *33*(11), 2535–2549. <https://doi.org/10.1002/hbm.21379>
- Zalesky, A., Fornito, A., Harding, I. H., Cocchi, L., Yücel, M., Pantelis, C., & Bullmore, E. T. (2010). Whole-brain anatomical networks: does the choice of nodes matter? *NeuroImage*, *50*(3), 970–983. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.12.027>
- Zammit, S., Allebeck, P., David, A. S., Dalman, C., Hemmingsson, T., Lundberg, I., & Lewis, G. (2004). A longitudinal study of premorbid IQ Score and risk of developing schizophrenia, bipolar disorder, severe depression, and other nonaffective psychoses. *Archives of General Psychiatry*, *61*(4), 354–360. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.61.4.354>

- Zanello, A., Perrig, L., & Huguelet, P. (2006). Cognitive functions related to interpersonal problem-solving skills in schizophrenic patients compared with healthy subjects. *Psychiatry Research, 142*(1), 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.07.009>
- Zhang, D., Zhao, Y., Liu, Y., & Tan, S. (2016). Perception of the duration of emotional faces in schizophrenic patients. *Scientific Reports, 6*, 22280. <https://doi.org/10.1038/srep22280>
- Zhou, Y., Fan, L., Qiu, C., & Jiang, T. (2015). Prefrontal cortex and the dysconnectivity hypothesis of schizophrenia. *Neuroscience Bulletin, 31*(2), 207–219. <https://doi.org/10.1007/s12264-014-1502-8>
- Zhou, Y., Liang, M., Tian, L., Wang, K., Hao, Y., Liu, H., ... Jiang, T. (2007). Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophrenia Research, 97*(1–3), 194–205. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.05.029>
- Zmigrod, L., Garrison, J. R., Carr, J., & Simons, J. S. (2016). The neural mechanisms of hallucinations: A quantitative meta-analysis of neuroimaging studies. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 69*, 113–123. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.037>