



HAL
open science

Remédiation des troubles de la cognition sociale : impact sur les processus décisionnels, cognitifs et l'activité cérébrale en électro-encéphalographie dans la schizophrénie

Laura Bon

► To cite this version:

Laura Bon. Remédiation des troubles de la cognition sociale : impact sur les processus décisionnels, cognitifs et l'activité cérébrale en électro-encéphalographie dans la schizophrénie. Neurosciences [q-bio.NC]. Université de Lyon, 2022. Français. NNT : 2022LYSE1018 . tel-03944873

HAL Id: tel-03944873

<https://theses.hal.science/tel-03944873v1>

Submitted on 18 Jan 2023

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.



N° d'ordre NNT: 2022LYSE1018

THESE de DOCTORAT de L'UNIVERSITE DE LYON

**Opérée au sein de
L'Université Claude Bernard Lyon 1**

**Ecole Doctorale N°476
NSco Neurosciences et Cognition**

**Spécialité de doctorat :
Neurosciences cognitives**

**Soutenue publiquement le 16/02/2022 par :
BON Laura**

Remédiation des troubles de la cognition sociale : impact sur les processus décisionnels, cognitifs
et l'activité cérébrale en électro-encéphalographie dans la schizophrénie

Devant le jury composé de :

Dr Frédéric HAESEBAERT	Université Lyon 1	Président du jury
Pr Chrystel BESCHE-RICHARD	Université de Reims	Rapporteur
Pr Jean-Yves BAUDOIN	Université Lyon 2	Rapporteur
Dr Anne GIERSCH	Inserm, Strasbourg	Examinatrice
Pr Caroline CELLARD	Université Laval	Examinatrice
Pr Nicolas FRANCK	CNRS, CH Le Vinatier, Lyon	Directeur de thèse
Dr Léon TREMBLAY	CNRS, Lyon	Co-directeur de thèse

Résumé

Les troubles cognitifs sont fréquents dans la schizophrénie, ils sont globaux, touchant toutes les sphères de la neurocognition et de la cognition sociale. Les antipsychotiques n'ont qu'un effet limité sur ces atteintes qui présentent donc un impact fonctionnel important, entravant l'insertion sociale, académique et professionnelle des personnes vivant avec une schizophrénie. Ces déficits sont également associés à des troubles de la prise de décision en contexte social, ainsi qu'à des anomalies de l'activité cérébrale. Les interventions en remédiation de la cognition sociale offrent une réponse à ces troubles et se sont largement développées au cours des dernières années. La littérature récente s'est intéressée aux facteurs de réponses à la remédiation cognitive. Il apparaît que la compréhension des processus cérébraux sous-jacents à son efficacité pourrait permettre une meilleure appréhension de ces facteurs de réponse. Cette thèse s'est donc intéressée aux effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale et la prise de décision. Dans une première étude, nous avons effectué une revue de la littérature existante concernant les effets de différents programmes de remédiation : axée sur une compensation ou une restauration des fonctions lésées, sur l'activité cérébrale. Notre seconde étude s'est basée sur la création d'un paradigme expérimental innovant de prise de décision en contexte social afin de caractériser les processus décisionnels dans la schizophrénie, sur le plan comportemental et cérébral. Enfin notre dernière étude s'est intéressée aux effets d'un programme de remédiation de la cognition sociale sur la prise de décision avec l'utilisation de ce même paradigme et l'activité cérébrale en électroencéphalographie.

Mots clés : schizophrénie, cognition sociale, prise de décision, activité cérébrale, électroencéphalographie

Centre Hospitalier Le Vinatier
95 Boulevard Pinel, 69675 Bron
Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod
UMR 5229 CNRS
67 boulevard Pinel, 69675 Bron

Abstract

Cognitive deficits are frequent in schizophrenia. They concern all domains of neurocognition and social cognition. Antipsychotic drugs only have a small effect on these troubles that are associated with a strong functional impact in social and professional insertion. Cognitive deficits are also associated with decision making difficulties and abnormalities in cerebral activity. Cognitive remediation can be a promising tool to improve cognitive functioning, but its effects can be variable. Recent literature has shown a growing interest on response to cognitive remediation factors. It appears that given the fact that abnormalities in cerebral activity are associated to cognitive difficulties, studying links between cognitive remediation and cerebral activity could help knowing more about processes underlying cognitive remediation effects. Therefore, this thesis work focused on the effects of cognitive remediation on cerebral activity and decision-making processes. In our first study, we review existing literature concerning the effects of cognitive remediation depending on the type of remediation administered: compensatory or training methods. Our second study used an innovative paradigm, created to better characterize decision making difficulties in social context and associated cerebral activity in electroencephalography. Finally, our last study focused on the effect of a social cognition intervention on social decision making and cerebral activity in electroencephalography.

Keywords: schizophrenia, social cognition, decision making, cerebral activity, electroencephalography

Remerciements

Je tiens en premier lieu à chaleureusement remercier le Professeur Nicolas Franck ainsi que le Docteur Léon Tremblay. Merci à vous Nicolas, je vous suis très reconnaissante de m'avoir donné ma chance, sans me connaître, et de m'avoir ainsi permis de me lancer dans ce projet il y a maintenant 5 ans. Merci pour votre soutien dans mes choix, vos encouragements, votre disponibilité et votre réactivité impressionnante, malgré votre emploi du temps de plus en plus chargé tout au long de ma thèse. Et merci... de m'avoir présenté Léon ! Merci à vous Léon d'avoir accepté de me suivre dans cette longue aventure ! Merci pour le suivi rapproché que vous m'avez apporté tout au long des étapes de ce projet : de la création des tâches aux demandes de financements en passant par les dossiers CPP et posters scientifiques jusqu'à la rédaction de cette thèse aujourd'hui. Merci pour vos relectures nombreuses et votre investissement non seulement dans ma thèse mais aussi dans la globalité de ce projet de recherche. J'ai beaucoup appris auprès de vous.

Je tiens également remercier la Professeure Chrystel Besche-Richard, le Professeur Jean-Yves Baudouin d'avoir chaleureusement accepté d'être mes rapporteurs ainsi que le Docteur Frédéric Haesebaert et la Docteure Anne Giersch de m'avoir fait l'honneur d'être membre de mon jury.

Particulièrement, je tiens à remercier la Professeure Caroline Cellard, d'avoir également accepté d'être membre de mon jury. Merci pour ta confiance, ton écoute, tes encouragements et tes nombreux conseils qui ont été très précieux et aidants pour moi.

Enfin, je tiens à remercier ainsi que le Professeur le Professeur George Michael et le Docteur Arnaud Leleu pour le suivi et les conseils qu'ils m'ont apporté chaque année lors de mes comités de suivi de thèse.

Cette thèse et mon travail de neuropsychologue en parallèle ont été l'occasion pour moi de rencontrer bon nombre de personnes que j'admire. Je tiens beaucoup à remercier l'ensemble de l'équipe du SUR/CL3R/PEPS et autres dénominations. Merci pour votre soutien sans faille, de près et de loin. Pour toutes vos petites et très grandes attentions, pour tous ces moments à venir prendre de mes nouvelles dans mon bureau malgré vos emplois du temps si chargés, pour votre aide

précieuse sur le plan clinique et dans ma très longue période d'inclusion... Merci également de vous être proposé pour tester mes tâches, même si cela impliquait un bon lavage de cheveux après coup ! Je mesure l'immense chance que j'ai eu de travailler avec une telle équipe, composée uniquement de belles personnes, bienveillantes, solidaires, positives et partageant les mêmes valeurs de respect des usagers.

Merci à vous Karen, de nous avoir si bien « cadré » et d'avoir permis et soutenu la reprise de mes groupes et des passations expérimentales malgré un contexte sanitaire très difficile.

Merci à Mélanie, Chloé et Lucie Oriane pour votre aide précieuse dans les inclusions. Merci à toi Sophie, pour ton aide dans ces inclusions mais également pour tes conseils méthodologiques et pratiques lorsque j'ai lancé cette étude.

Merci à Alexandra pour tes conseils sur le SCIT mais aussi pour les précieux conseils « humains » que tu as pu me donner.

Merci à toi Antoine pour tes bons conseils et contacts concernant cette phase d'inclusion également.

Merci à vous Romain et Elsa, pour votre soutien, vos vidéos (très réussies) et pour les moments « conviviaux » précieux qu'on a pu passer ensemble malgré ces temps de pandémie.

Merci à Véronique pour tes attentions musicales et artistiques qui m'ont bien encouragé à travailler !

Un très grand merci à notre équipe de neuropsychologues du CL3R d'abord, étendue au pôle centre aujourd'hui : Amélie, Marie, Eloïse, Justine, Loraine et Charlotte. Je tiens à vous remercier pour votre solidarité toujours réconfortante, vos encouragements et votre soutien tout au long de ce projet : sans votre précieuse aide pour les inclusions, les bilans, les séances de remédiation, sans votre soutien moral, vos mots d'encouragements et vos nombreux conseils, tout aurait été bien plus compliqué. Merci à toi Amélie également pour ton écoute et tous les conseils rassurants de docteur que tu as pu me donner.

Et enfin, à ma « garde rapprochée » du CRR : Floriane, Marie, Julien, Anne-Cécile, Aude, Juliette, Emmanuel, Mara, Naima, Mélanie, Lee, Sarah et aux nouveaux arrivants Oriane, Léo et Lotfi...

Je pense sincèrement que sans vous, j'aurais pu abandonner. Mais à chaque coup dur, à chaque étape importante, à chaque déception et à chaque joie vous avez été là. Pour partager mon enthousiasme (parfois un peu trop débordant), me conseiller dans tous les domaines : statistiques, communication, base de données, gestion administrative, relations humaines, méthodologie, bibliographie, me requinquer ou tout simplement m'accompagner prendre l'air. Merci également de m'avoir préservé et soulagé de pas mal de tâches afin que je puisse me concentrer sur ma thèse. Merci à Naima et Mara pour votre attitude toujours réconfortante. Merci à notre incroyable Anne-Cécile d'avoir partagé notre bureau, d'être toujours à l'écoute et de si bons conseils. Merci à toi Aude pour ta sincérité, tes encouragements constants et ton enthousiasme au travail. Merci à toi également Emmanuel : on t'entend malgré de loin, mais tu es toujours là pour nous aider avec le sourire !

Plus particulièrement, je tiens à remercier Floriane. Merci pour ton soutien dans tous mes projets quels qu'ils soient, sans jamais me juger et en m'encourageant toujours. Merci pour ces moments de joie, d'excitation, de chants, de sport, pour ces attentions qui m'ont beaucoup aidé, touché et fait rire aussi ! Merci pour les relectures de cette très longue thèse que tu as accepté de faire. Tu es pour moi un exemple de fun et de courage.

A toi Marie, je te remercie pour ton soutien, ton partage d'expérience, tous tes conseils si précieux et aidants pour moi dès le début de ma thèse. Quand j'ai commencé, je n'avais aucun autre « docteur », ni aucun autre doctorant sous la main dans mon entourage et tu as su me soutenir comme si j'en avais tout plein près de moi ! Merci pour tous ces moments où tu m'as compris, aidé, rassuré et soutenue dans ce que j'étais en train de vivre. Merci également pour tes relectures pertinentes et encourageantes ! J'ai en tête nombre de nos conversations qui ont constitué des tournants importants pour moi dans cette thèse.

A Julien, mon colocataire de bureau depuis maintenant 4 ans. Merci d'avoir supporté mon énergie un peu trop présente parfois, mon vélo dans le bureau, mes bavardages avec moi-même, quasiment au quotidien. Merci pour ta compagnie, tes appels du lundi matin pendant les confinements, ton soutien et ton aide si précieuse en statistiques, en programmation, en méthodologie de recherche, en base de données, en outils de bricolage et en remontage de vélo. Tu portes décidément bien ton titre de « bricolo ».

Et enfin, merci à toi Juliette d'être Juliette ! Au départ, tu m'impressionnais un peu mais j'ai rapidement découvert à quel point tu étais une chouette personne ! Merci pour ces verres après le travail, ces discussions enrichissantes et surtout merci d'avoir continué d'être présente malgré le fait que tu habites maintenant dans le grand nord.

J'aimerais aussi remercier notre petite équipe « Impact-RCS ». Merci à Lauralee, Clotilde, Marion, Océane et Valentine qui ont fait leur mémoire de master sur ce projet. Merci à Lauralee et Marion, binôme de « choc », vous étiez tellement efficaces ! Merci à Clotilde, pour moi un symbole de positivisme et de débrouillardise ! Merci pour ton soutien dans toutes les étapes de ce projet, je me rappelle très bien du jour de ton arrivée ! Merci à Océane et Valentine, pour votre dynamisme et votre enthousiasme. Merci également Cora qui a été présente pour le lancement du protocole sur de bonnes bases ! Je tenais à vous remercier pour votre implication, qui a largement dépassé celle requise pour vos études/contrats. J'espère ne pas vous avoir trop découragée de faire peut-être une thèse un jour ! Il y en aura au moins un que je n'ai pas découragé : un grand merci à toi Quentin pour ta grande implication depuis plus de deux ans maintenant, ton écoute et ton aide. Je suis ravie que tu puisses continuer à travailler sur ce projet !

Merci également à toutes les structures extérieures qui m'ont mis en contact avec des patients lors de ma phase d'inclusion. Et plus particulièrement merci à la clinique Addipsy pour cela. Ces phases sont compliquées dans nombre de protocoles et votre aide a été très précieuse !

Je tiens beaucoup à clôturer cette page de remerciements « professionnels » en remerciant toutes les personnes ayant accepté de participer à mon étude, participants « contrôles » ou vivant avec schizophrénie. Et je tiens plus particulièrement à remercier nos participants avec schizophrénie. En effet, pour eux la participation demandait une implication sur une durée de plus de 3 mois dans un contexte d'évolution constante des mesures sanitaires qui n'était pas toujours facile à suivre ! Alors un immense merci à vous tous pour votre flexibilité, votre compréhension et votre aide. Sans vous cette recherche et ma thèse n'auraient pas pu avoir lieu.

Et comme une thèse demande forcément une implication sur le plan personnel, je tiens à remercier chaleureusement mon entourage personnel, pour leur soutien et leurs accompagnements.

A mes chers amis, qui après plus de 3 ans de thèse à être peu joignable et peu disponible ont toujours été là, à mes côtés !

Merci à Delphine, mon amie depuis plus de 15 ans de près et de loin. Merci à Jimmy, d'avoir su me parler d'autre chose. Merci à toi Camille d'avoir été là et d'avoir toujours réussi à m'apaiser. Merci à Marlène de ne jamais t'être découragée de m'écrire malgré mon manque de disponibilité ! Merci à Mélissa pour ses encouragements constants malgré la distance (et ma difficulté à répondre au téléphone). A Dimitri et Aurélie, qui m'ont permis de garder insouciance et légèreté tout au long de cette thèse en me proposant sorties, weekends en tout genre, vacances... En m'écoutant râler souvent et en me soutenant toujours. Merci pour toutes vos petites attentions touchantes (et très aidantes). Merci à mon cher Vivien, aujourd'hui au bout du monde et quand même là malgré tout. Et merci à notre bande de copains : Amélie et Tommy, Gaby et Victoria, Cindy et Alex, Aïcha et Kévin d'avoir continué à prendre des nouvelles de cette interminable thèse. Merci pour votre solidarité, pour ces gouters, ces soirées et ces vacances, moments de pause précieux !

Merci à ma famille, importante pour moi. Merci à ma mère Josyane qui me soutient depuis le début de mes études qui ont pourtant été plutôt longues ! A ma grand-mère Josette, 96 ans qui m'a toujours donné tant de bons conseils et d'encouragements. Merci de t'être souvenue de toutes mes dates de rendu jusqu'au bout, tu es notre fierté à tous. A ma grande sœur Julie, que j'admire depuis toujours et que je continue d'admirer même en « grandissant ». Merci de m'avoir toujours fait me sentir « capable » et d'avoir pris le relais quand j'en ai eu tellement besoin. A Pauline, ma « petite » nièce de 24 ans, exemple de résilience et de courage pour moi. Et à mes autres neveux et nièces : Chiara, Billie et Max pour leur légèreté. Merci également à Dominique et Jean-Claude pour leur soutien et leurs appels. Merci également à mon père, pour le goût du travail qu'il a pu me donner. Et bien sûr, merci au reste de ma grande famille.

Je souhaite aussi remercier Jacqueline et Alain : vos appels et vos messages d'encouragements m'ont beaucoup touché.

Ça peut sembler amusant mais les amis des bêtes me comprendront certainement : merci à mon chien et à mon chat, pour ces jours et ces nuits de confinement, d'analyses et de rédaction passés à mes côtés, sans rechigner !

Et enfin, merci à Joffray. Tu es l'un des seuls à pouvoir expliquer mon sujet de thèse (ce qui n'est pas chose facile). Depuis le début de cette aventure, tu m'as soutenue et encouragée à chaque minute ! Merci d'avoir tout géré, d'avoir su me redonner le sourire, de m'avoir écouté et surtout d'avoir respecté mes choix jusqu'au bout dans ce projet. On forme une sacrée équipe !

Table des matières

Résumé	3
Abstract	4
Remerciements	5
Table des matières	11
Table des illustrations	15
Introduction	16
PARTIE THEORIQUE	17
Chapitre I. Schizophrénie d’hier et d’aujourd’hui : évolution du diagnostic et de la prise en charge	19
I. De la folie à la désinstitutionalisation	19
A. Avant Bleuler, brève histoire de la « folie » et des neurosciences	19
B. Loi 1838 et évolution de l’hospitalisation	23
C. De l’aliénation à la désinstitutionalisation	25
II. Schizophrénie d’hier et d’aujourd’hui	27
A. Vers le diagnostic de la schizophrénie	27
B. Evolution de la prise en charge de la schizophrénie	31
III. Réhabilitation psychosociale	34
A. Développement et valeurs	35
B. Développement de la réhabilitation psychosociale	36
Chapitre II : Fonctionnement cognitif dans la schizophrénie	38
I. Importance des troubles cognitifs dans la schizophrénie : degré d’atteinte, prévalence et domaines touchés	38

A.	Fonctions neurocognitives.....	39
B.	Troubles de la cognition sociale.....	42
C.	Importance de l'évaluation des troubles neuropsychologiques	44
II.	Troubles cognitifs et processus décisionnels.....	46
A.	Modèles cognitifs pour comprendre l'interaction entre les différentes fonctions cognitives dans la prise de décision.....	46
B.	Le phénomène de saut aux conclusions ;	48
C.	Bases neurales des déficits cognitifs dans la schizophrénie	49
III.	Impact fonctionnel.....	50
A.	Notion de handicap psychique	50
B.	Caractérisation de l'impact fonctionnel sur le plan clinique	52
Chapitre III. Prise en charge des troubles cognitifs dans la schizophrénie		54
I.	Méthodes de stimulation cérébrale.....	55
A.	Stimulation magnétique transcrânienne	55
B.	Neurofeedback	56
II.	Remédiation cognitive dans la schizophrénie	57
A.	Remédiation centrée sur la neurocognition	57
B.	Remédiation centrée sur les processus de cognition sociale	60
C.	Remédiation cognitive et impact fonctionnel.....	61
III.	Facteurs modérateurs des effets de la remédiation cognitive	62
A.	Influence des facteurs personnels.....	63
B.	Influence des facteurs motivationnels et cognitifs	65
C.	Influence des facteurs biologiques et effets de la remédiation sur l'activité cérébrale.....	66
Le Social Cognition and Interaction Training (SCIT).....		67
I.	Principes de base	67
II.	Organisation générale du programme.....	68
A.	Première partie : reconnaissance des émotions	68
B.	Seconde partie : biais d'attribution et saut aux conclusions.....	69

C.	Troisième partie : Transfert, mise en application	70
D.	Principe des tâches à domicile et de « practice partner »	71
III.	Effets du SCIT dans la littérature	71
Chapitre IV. Schizophrénie et potentiels évoqués		73
I.	Electroencéphalographie et potentiels évoqués.....	73
A.	Principe de l'électroencéphalographie	73
B.	Principe des potentiels évoqués.....	75
II.	Etudes en potentiels évoqués dans la schizophrénie	76
A.	Troubles cognitifs et anomalies EEG associées	76
B.	Utilisation de l'électroencéphalographie et des potentiels évoqués dans la remédiation cognitive et la psychiatrie clinique.....	79
Objectifs de travail		81
PARTIE EXPERIMENTALE		83
Travail expérimental – Première partie : Impact de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale dans la schizophrénie : une revue de littérature systématique		85
I.	Contexte de l'étude	85
II.	Résultats principaux	85
I.	Article.....	86
Travail expérimental – deuxième partie : impact d'une remédiation de la cognition sociale sur la prise de décision et l'activité cérébrale en EEG.....		103
I.	Eléments méthodologiques communs aux deux études	103
A.	Participants	103
B.	Procédure.....	103
C.	Tâches expérimentales	104
D.	Mesures en électroencéphalographie.....	108
E.	Mesures cliniques et cognitives	109

II.	Les déficits de cognition sociale dans la schizophrénie sont associés à une activité frontale précoce anormale : Etude en potentiels évoqués dans une tâche de prise de décision en contexte social.	110
III.	Article 3 : Impact d'une remédiation de la cognition sociale sur l'activité cérébrale et la prise de décision en contexte social dans la schizophrénie.	137
DISCUSSION GENERALE		167
I.	Etat de la littérature actuelle sur les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale dans la schizophrénie	168
A.	Importance de la prise en compte du contenu des programmes de remédiation proposés	168
B.	Remédiation de la cognition sociale et activité cérébrale, apport des travaux en EEG.	169
C.	Facteurs de réponses à la remédiation et impact de ces programmes sur le plan fonctionnel	169
II.	Mécanismes de prise de décision en contexte social dans la schizophrénie	170
A.	Caractérisation des anomalies décisionnelles en contexte social	170
B.	Apport de la littérature existante sur le saut aux conclusions.	172
C.	Influence de la psychopathologie sur les processus décisionnels	172
D.	Apport de l'étude des processus décisionnels en électroencéphalographie	174
III.	Remédiation de la cognition sociale, prise de décision et implication des résultats en électroencéphalographie.	175
A.	Effet d'un programme de type SCIT sur la cognition sociale et les processus décisionnels en contexte social	175
B.	Intérêt de l'électroencéphalographie dans l'étude des processus décisionnels et des effets de la remédiation cognitive	176
C.	Remédiation de la cognition sociale et effets sur le plan fonctionnel	177
IV.	Limites et perspectives	179
Bibliographie		181

Table des illustrations

<i>Figure 1: Représentation du cerveau par Léonard de Vinci.....</i>	19
<i>Figure 2: Représentation du cerveau par André Vésale.....</i>	20
<i>Figure 3: Grandes dates de la fondation des neurosciences par Clara et Ternaux (2008) : cette figure montre l'importante évolution des représentations du cerveau depuis l'an 1400, permise notamment grâce à la découverte de nouvelles techniques de neuroimagerie.</i>	22
<i>Figure 4 Illustration de la diversité et de l'hétérogénéité des sites d'action des principaux antipsychotiques de première génération.</i>	33
<i>Figure 5: Représentation des fonctions exécutives selon le modèle de Diamonds (2013)</i>	41
<i>Figure 6: Modèle du contrôle cognitif de Koechlin, tiré de Chambon et al (2008).....</i>	47
<i>Figure 7: Dispositif de rTMS (Valéro-Cabré et., al, 2010). A) Différentes bobines de SMT ; B) Equipement de SMT ; C) et D) différentes possibilités de positionnement de la bobine.</i>	55
<i>Figure 8 : Principe général du neurofeedback par Vion-Dury et Mougin (2017).....</i>	56
<i>Figure 9: Exemple d'un exercice de morphing au sein du groupe SCIT représentant l'émotion de joie.....</i>	68
<i>Figure 10: Exercice des scènes sociales issu du programme SCIT. Ici, les participants doivent lister les éléments de la scène et faire des suppositions sur l'action en cours de déroulement. Ces suppositions sont discutées en groupe en évaluant leur probabilité.....</i>	70
<i>Figure 11 Triangle du SCIT.....</i>	71
<i>Figure 12 Représentation schématique de la provenance des signaux d'origine hémodynamique (IRMf et TEP) et électromagnétique (EEG et MEG) issus de Hot, P et al (2013).....</i>	74
<i>Figure 13 Représentation des étapes de l'enregistrement du signal par Luck et al., (2016).....</i>	76
<i>Figure 14: Frise descriptive des différentes étapes du projet et de ses 2 phases.</i>	104
<i>Figure 15 : Représentation de la première tâche de reconnaissance d'objets.....</i>	106
<i>Figure 16 : Illustration de la seconde tâche de reconnaissance d'émotions faciales.</i>	107
<i>Figure 17 : Illustration de la troisième tâche de prise de décision en contexte social.</i>	108

Introduction

La schizophrénie est un trouble psychique touchant 0.7 à 1% de la population mondiale (Millan, 2014) et dont les premiers symptômes se manifestent généralement entre 14 et 35 ans (Kessler et al 2007) avec un âge d'apparition plus tardif chez les femmes (Riecher-Rössler et al., 2018). Aujourd'hui, bien que la stigmatisation de cette maladie reste importante, les perspectives de rétablissement de la schizophrénie sont de plus en plus connues et les prises en charge orientées vers le rétablissement se développent à grande échelle sur le territoire français et mondial. Toutefois, selon l'Organisation Mondiale de la Santé, cette pathologie reste la huitième cause de handicap dans le monde chez les 15-44 ans avec un coût considérable en termes de santé publique (Charrier et al., 2013). En effet, si les symptômes les plus connus de cette maladie tels que le délire ou les hallucinations répondent de manière efficiente aux traitements antipsychotiques, certains troubles persistent et entravent la réinsertion des personnes vivant avec une schizophrénie. Parmi ces troubles, on retrouve les difficultés cognitives. En effet, la schizophrénie est dans une majorité de cas associée à des troubles de la neurocognition et de la cognition sociale. Or, les troubles cognitifs ont un fort impact sur le rétablissement et la réinsertion sociale et professionnelle. Ils sont associés à des anomalies de l'activité cérébrale ainsi qu'à des troubles de la prise de décision. De ce fait, les prises en charge en réhabilitation psychosociale et en remédiation cognitive se sont largement développées en France au cours des dernières années. La remédiation cognitive se définit comme « une intervention thérapeutique impliquant un entraînement qui vise à améliorer les processus cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives, cognition sociale ou métacognition) de telle manière que les bénéfices se maintiennent dans la durée et se généralisent permet en effet une amélioration du fonctionnement cognitif » (Barlati et al., 2013; Péneau & Franck, 2015). Ces programmes offrent une efficacité sur les fonctions cognitives travaillées (Revell et al., 2015) mais cette efficacité peut être variable en fonction des patients. De ce fait, la littérature récente s'est intéressée aux facteurs de réponse à la remédiation cognitive. Il s'avère que certains facteurs tels que le fait d'être suivi en réhabilitation simultanément, le niveau cognitif en début de prise en charge ou encore la conscience de ses troubles peuvent influencer les effets de ces thérapies

(Seccomandi et al., 2020). Par ailleurs, il apparaît qu'une meilleure conception des mécanismes d'action de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale pourrait permettre une compréhension de cette variabilité entre les patients. De ce fait, ce travail de thèse s'intéresse aux effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale et la prise de décision dans la schizophrénie. Ce manuscrit sera divisé en trois grandes parties :

Tout d'abord, un premier volet de contexte théorique est exposé. Il se divise en quatre chapitres. Le premier chapitre porte sur l'évolution du diagnostic et de la prise en charge de la schizophrénie depuis la découverte du diagnostic. Le second chapitre traite de la question du fonctionnement cognitif dans la schizophrénie. Le troisième chapitre porte sur la prise en charge des troubles cognitifs dans la schizophrénie. Enfin, le dernier chapitre s'intéresse aux études en potentiel existantes portant sur les anomalies de l'activité cérébrale dans ce trouble.

En second lieu, la partie expérimentale de ce travail de thèse se divise en deux parties. D'une part une revue de littérature compare les effets de deux types de remédiation cognitives distincts sur l'activité cérébrale dans la schizophrénie. D'autre part, un travail expérimental portant sur la création d'une tâche innovante de prise de décision en contexte social et étant divisé en deux études. La première étude porte sur les mécanismes de prise de décision en contexte sociale et de l'activité cérébrale associée pour des personnes vivant avec une schizophrénie comparativement à des sujets contrôles. La seconde étude porte sur les effets d'un programme de remédiation de la cognition sociale sur l'activité cérébrale en électroencéphalographie, la cognition sociale et la prise de décision en contexte social chez des participants avec schizophrénie.

Enfin, cette thèse se clôture par une discussion générale.

Partie Théorique

Chapitre I. Schizophrénie d’hier et d’aujourd’hui : évolution du diagnostic et de la prise en charge

Dans ce chapitre, nous ferons un bref état des lieux de l’histoire des maladies psychiques et de la schizophrénie jusqu’à aujourd’hui. Ce diagnostic, bien qu’ayant vu le jour il y a près de 200 ans reste encore actuellement en constante évolution. Nous reviendrons également sur l’histoire de la prise en charge de ces troubles, utilisant le Centre Hospitalier comme illustration. En effet, cette institution lyonnaise emblématique créée en 1876 accueillant aujourd’hui près de 26000 patients par an n’a cessé d’évoluer au fil de l’histoire.

Alors que la psychiatrie est toujours confrontée à des changements majeurs et que les prises en charge et accompagnements proposés ne cessent d’évoluer, il nous semble essentiel de revenir sur son histoire.

I. De la folie à la désinstitutionalisation

A. Avant Bleuler, brève histoire de la « folie » et des neurosciences

Histoire, traitement et perception des maladies psychiques dès le moyen âge

Le terme de schizophrénie n’est apparu que récemment dans l’histoire, cependant, les maladies psychiques semblent avoir toujours été présentes, décrites sous différentes formes et différentes



Figure 1: Représentation du cerveau par Léonard de Vinci.

dénominations. En effet, le terme de « folie » était déjà présent au moyen-âge. A cette époque, la folie étant largement mise en lien avec l’aspect religieux, comprise comme un fait démoniaque à exorciser. A cette époque, mendiants et errants sont renvoyés vers ce qui est appelé « l’hôpital général » (Najman, 2015). Ce type de structure, malgré sa dénomination d’hôpital, servait surtout de lieu de vie et de passage pour les personnes vivant en marge de la société. Il faudra attendre la renaissance pour que les troubles psychiques soient considérés comme des maladies et non comme l’expression de forces divines. A partir de ce

moment, les « fous » deviennent les « aliénés » c’est-à-dire les êtres dépourvus de discernement et sont considérés inaptes à la vie en communauté du fait de leur maladie mentale. Pinel, décrit pour la première fois en 1801 différents degrés d’aliénation, montrant par ce biais que l’on peut être aliéné, tout en conservant son statut de sujet puisque les degrés les plus légers d’aliénation étaient plus compatibles avec la vie en communauté (Arveiller, 2002). Toutefois, malgré la perception de l’aliénation comme une maladie et le fait que ces malades commençaient à être traités dans les hôpitaux, l’absence de traitement efficace limite largement les possibilités de prise en charge. Ainsi, le seul moyen perçu comme acceptable pour protéger ces sujets était l’enfermement. L’apport des neurosciences, la découverte d’une pharmacologie efficace ainsi que des évolutions sur le plan politique vont peu à peu permettre d’améliorer la prise en charge de ces pathologies.

L’apport des neurosciences

L’étude du cerveau, de son fonctionnement et des atteintes qu’il peut rencontrer démarre dès le 3^e siècle avant JC avec Eristrate et Hérophile qui vont d’ores et déjà s’intéresser à son anatomie. En effet, ils pratiquent alors la dissection de cerveaux post-mortem, pratique pourtant prohibée à l’époque. Ils vont alors pouvoir fournir des premières représentations de cet organe. Depuis, l’étude du système nerveux qu’il soit humain ou animal n’a cessé de passionner médecins, philosophes et scientifiques (Ternaux & Clarac, 2015). D’autres personnalités s’en saisissent par la suite dans l’histoire, notamment Léonard de Vinci, premier à produire des dessins réalistes du cerveau (voir *Figure 1*) et des ventricules ou encore André Vésale qui propose dans son œuvre « la fabrique du corps humain » des coupes du cerveau avec une importante précision pour l’époque (voir *Figure 2*).

A partir du XVIII^e siècle, la science commence à être reconnue par les institutions, et à

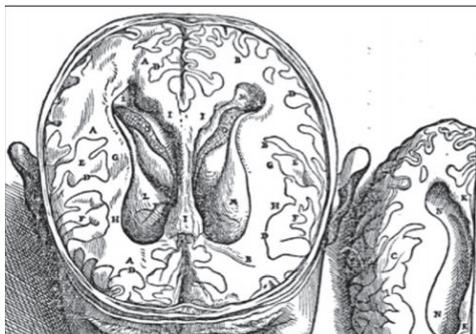


Figure 2: Représentation du cerveau par André Vésale.

progresser plus largement. La science relative à l’étude du cerveau évolue donc également. Descartes est parmi les premiers à proposer des théories reliant le corps et l’esprit. La question de l’articulation entre l’âme et le corps change peu à peu de formulation avec l’essor de la phrénologie et du localisationnisme de Gall. Par la suite, Flourens montre quelles peuvent être les conséquences de lésions dans des cerveaux de pigeons. Il montre ainsi que chaque partie du

cerveau a sa fonction propre : moelle épinière, tronc cérébral (fonctions vitales), cervelet (mouvements, locomotion), lobes cérébraux (perception, mémoire et volonté). Broca reprend l’idée de l’importance de la localisation cérébrale. Il va donner une explication plus fine de cette topographie des circonvolutions grâce à l’approche anatomo-clinique postulant que les processus mentaux sont sous-tendus par les événements psycho-chimiques commandés par le cerveau. Il va mettre en lumière la question des localisations cérébrales. Ses travaux vont permettre une description des 4 lobes et d’une nomenclature qui persiste jusqu’à nos jours. Une illustration de l’évolution des représentations du cerveau est proposée en **Erreur ! Source du renvoi introuvable.**

Il faudra cependant attendre le XIXe siècle pour que la méthode anatomopathologique commence à être utilisée pour décrire les maladies mentales. Le terme de neurosciences apparaît dans les années 1960 pour désigner une science s’intéressant à l’étude du système nerveux et de son fonctionnement (Ternaux & Clarac, 2015). Peu à peu, ce domaine se structure et se précise, les neurosciences sont alors désignées comme étudiant tous les aspects du fonctionnement du système nerveux, du niveau moléculaire ou synaptique aux fonctions cognitives. Peu à peu, la recherche dans le domaine s’amplifie, notamment avec la mise en place du Neurosciences Research Program en 1962, réunissant les plus éminents scientifiques du domaine. Les méthodes d’observation du système nerveux vont alors largement évoluer, se consacrant dans un premier temps à des études sur l’animal ou sur l’homme post-mortem. L’électrophysiologie et l’étude des potentiels évoqués se développera dès 1920 avec les découvertes d’Hans Berger. Bien que les méthodes d’imagerie IRM aient été développées sur le plan théorique dès les années 1924, il faudra attendre 1973 pour la première réalisation d’une imagerie par Paul Lauterbur.

Peu à peu, ces techniques vont être utilisées pour mieux définir et comprendre les maladies psychiques. En effet, une meilleure compréhension des circuits neuronaux impliqués dans de complexes processus comme les pensées ou la motivation vont permettre un meilleur diagnostic des maladies mentales et troubles tels que l’autisme. Ainsi, l’essor de méthodes telles que la neuroimagerie permet alors de préciser les différents diagnostics de la psychiatrie. Aujourd’hui, ces précisions restent majoritairement apportées par le biais de la symptomatologie clinique. En effet, il n’existe à ce jour aucun critère neurobiologique pour les maladies psychiques décrites dans

le DSM-5 (Thibaut, 2014). Ceci s’explique en partie par différentes difficultés techniques rendant l’utilisation de ces techniques compliquée sur le plan diagnostic.

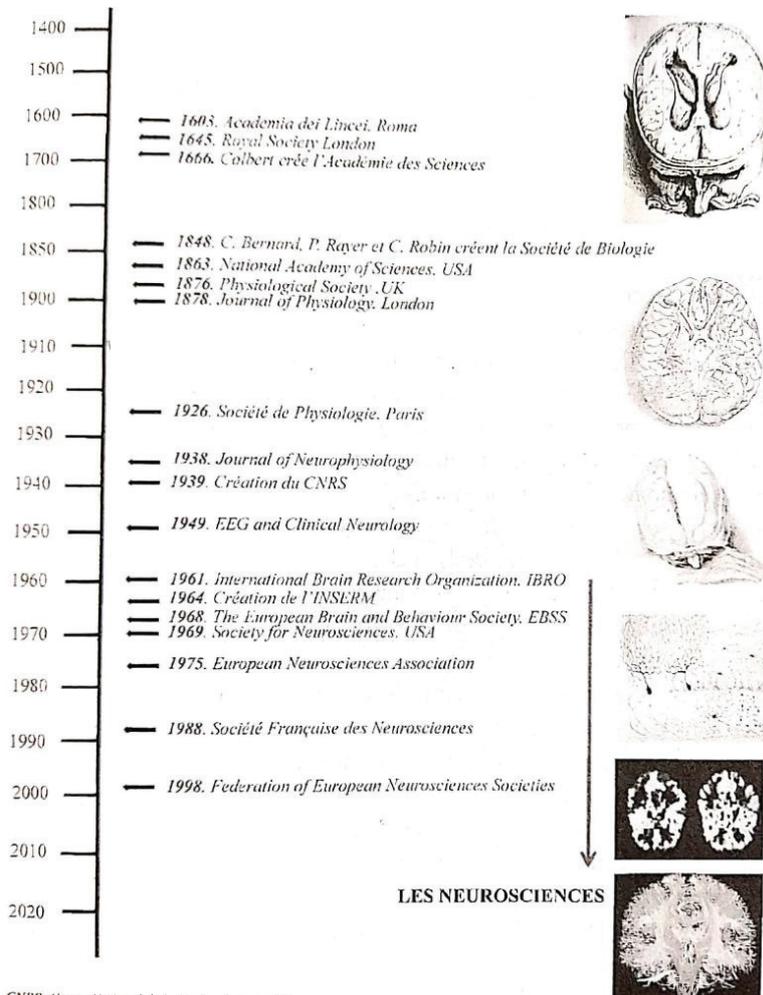


Figure 3: Grandes dates de la fondation des neurosciences par Clara et Ternaux (2008) : cette figure montre l’importante évolution des représentations du cerveau depuis l’an 1400, permise notamment grâce à la découverte de nouvelles techniques de neuroimagerie.

En effet, bon nombre d’examens nécessitent une immobilité atteignable uniquement lorsque le sujet est statique. Or, cette posture est difficile à obtenir chez des patients encore non-stabilisés. Les neurosciences permettent toutefois une meilleure compréhension de la maladie et de ses mécanismes de développement et peuvent également viser à l’amélioration des perspectives de prise en charge, identifiant alors les effets de celles-ci sur l’activité cérébrale. Ceci est visible par exemple sur les études ayant eu lieu sur les antipsychotiques et leurs effets secondaires sur le fonctionnement cérébral (pour les premières générations) et métaboliques (pour les secondes générations). En

effet, les mécanismes d’actions sont de mieux en mieux connus et permettent d’en apprendre plus sur les mécanismes cérébraux de maladies psychiques telles que la schizophrénie. L’histoire des neurosciences avance donc parallèlement à celle de la psychiatrie et il faudra attendre le XIXe siècle pour que ces deux disciplines interagissent.

B. Loi 1838 et évolution de l’hospitalisation

Nous avons vu que la folie, longtemps considérée sur le plan religieux ne fut considérée que tardivement comme une maladie mentale. Les conditions de détention et de prise en charge au début du XVIII sont donc encore largement controversées : les aliénés occupent alors bien souvent les quartiers les moins sains des hôpitaux : humidité, manque de lumière, absence de sorties et odeurs nauséabondes sont fréquentes dans tous les établissements de France accueillant ce type de public. La loi de 1838 est donc très attendue par les aliénistes de l’époque et notamment par Esquirol qui publie un article décrivant les établissements qu’il avait visité partout en France et dans lesquels les malades vivaient dans de déplorables conditions. Cette loi tarde à apparaître du fait de la conjoncture politique en France à l’époque (Quétel, 2012). Ainsi, c’est en 1838 après consultation de spécialistes connus de l’époque tels que Esquirol, Ferrus et Falret que la première loi sur les aliénés voit le jour, abordant différents sujets tels que les lieux ou les conditions de prise en charge de ces personnes promulguant l’idée que « chaque département est tenu d’avoir un établissement public, spécialement destiné à recevoir et soigner les aliénés, ou de traiter, à cet effet, avec un établissement public ou privé, soit de ce département, soit d’un autre département » (Al. 1er). Dès lors, chaque département de France doit à présent bénéficier d’un lieu spécifique pour accueillir les personnes présentant des troubles mentaux ou psychiques. L’idée est alors de rassembler et de les isoler afin de pouvoir les soigner (*Le XIXe siècle, la loi de 1838 et l’« aliéniste » - Le site du CNLE, 2021.*). Cette loi constitue une évolution majeure dans la prise en charge des maladies mentales. En effet, jusqu’alors, sans lieu spécifique, la seule possibilité de prendre en charge ces personnes restait l’enfermement. Par ailleurs, cette loi, encadre pour la première fois les placements de ces aliénés en différentes sous parties : placements libres et placements ordonnés par l’autorité publique. Tout au long du texte, on retrouve l’idée d’isoler les personnes souffrant de maladies psychiques des autres malades. En effet, elle enjoint les autorités à créer des structures séparées au niveau départemental. Pour recevoir des personnes souffrant de troubles psychiques dans des hôpitaux généraux, ceux-ci doivent bénéficier de quartiers séparés et isolés. Une perspective de rétablissement existe déjà puisque la perspective que ces aliénés puissent sortir si leur état venait à s’améliorer est malgré tout évoquée « toute personne placée dans un établissement d’aliénés cessera d’y être retenue aussitôt que les médecins de l’établissement auront déclaré, sur le registre énoncé en l’article précédent, que la guérison est obtenue » (Al. 13).

Ainsi, à Lyon en 1876, les « aliénés » quittent les « cachots » de l’hôpital général de l’Hôtel Dieu pour rejoindre l’Asile départemental d’aliénés de Bron récemment créé. Ce terrain, isolé de la ville comporte 37 hectares dans la commune de Bron, alors plutôt rurale. Ceci constitue une évolution importante dans leur prise en charge. En effet, dans ce lieu isolé de la ville, l’hospitalisation offre de meilleures possibilités d’occupations et de libertés pour les malades s’y trouvant. Il devient alors possible pour les patients de travailler dans les terres cultivables présentes sur site ou dans divers ateliers.

Si certains spécialistes se consacraient déjà spécifiquement à la psychiatrie, elle se développe et s’autonomise peu à peu de la neurologie en France en 1968. Auparavant, certains neurologues s’intéressaient à la psychiatrie qui devient peu à peu considérée comme une spécialité à part entière et de plus en plus de moyens sont accordés pour traiter les maladies mentales.

Cependant, en l’absence de traitements efficaces, l’asile départemental des aliénés de Bron fait rapidement face à une importante surpopulation.

Découverte des neuroleptiques

Au XVIII^e siècle, malgré l’avancée importante de la loi de 1838, les prises en charges relatives aux maladies psychiques restent peu développées. Peu à peu, certaines thérapeutiques de choc voient le jour, cependant leur efficacité limitée ne permet pas la vie en communauté pour les patients, d’où l’importante surpopulation dans les hôpitaux psychiatriques de France. Il faudra attendre les années 1950 et le début de la psychopharmacologie pour permettre une amélioration des conditions des malades.

Le traitement par neuroleptiques (aujourd’hui appelés antipsychotiques) a débuté dans les années 1950 avec la découverte de la chlorpromazine et de l’halopéridol. Ces deux neuroleptiques à spectre large transformèrent radicalement l’approche thérapeutique des patients, facilitant alors le contact avec eux. Ce tournant, véritable « révolution thérapeutique » permet pour la première fois d’envisager la vie et la prise en charge des patients en dehors de l’hôpital. En effet, les symptômes positifs tels que le délire ou les hallucinations sont pour la première fois traités, réduisant l’agitation

motrice des patients permettant ainsi plus aisément leur vie en communauté. Ce premier progrès est rapidement suivi de la découverte d’autres médicaments permettant de traiter troubles de l’humeur, symptômes dépressifs et anxiété. À la suite de ces importantes découvertes, il faudra attendre la fin du XXe siècle pour voir apparaître de nouvelles molécules dites de « seconde génération » telles que la rispéridone ou l’olanzapine.

Pourtant, au Vinatier en 1939, malgré cette évolution majeure modifiant grandement le contact avec les patients, plus de 97% des malades sont encore hospitalisés d’office, sans possibilité de sortie de l’hôpital (Najman, 2015).

C. De l’aliénation à la désinstitutionalisation

Depuis les débuts de l’histoire de la psychiatrie, la conception des maladies mentales et des traitements proposés a largement évolué. L’apparition des neuroleptiques ainsi qu’une évolution des mentalités vis-à-vis de ces maladies ont permis de mettre en évidence la possibilité d’un rétablissement. L’institutionnalisation des patients et la possibilité de les isoler dans des établissements spécialisés, bien qu’ayant été considérée au départ comme une amélioration notable de leurs conditions de vie est amenée à être revue du fait de l’efficacité des neuroleptiques. En effet, dès 1838, le législateur prévoyait déjà de permettre une sortie si une amélioration des symptômes était relevée. Si cette perspective fut au départ peu investie, les perspectives de sortie vont venir à se développer.

Le terme de désinstitutionalisation est d’abord employé dans les pays anglo-saxons dans les années 1980 du fait d’une politique de fermeture des asiles psychiatriques. En France, cette évolution se fait plus tardivement et en deux temps. Tout d’abord les conditions de vie en institution sont modifiées afin qu’elles deviennent réellement thérapeutiques et non plus uniquement occupationnelles. Dans un second temps, certains services « ouverts » voient le jour afin d’accueillir des patients hospitalisés librement mais également d’accueillir des patients à l’extérieur de l’hôpital (Eyraud & Velpry, 2014).

Au Vinatier, différents services ouverts se développent, proposant des ateliers inspirés de différentes disciplines telles que la psychothérapie ou l’ergothérapie. Toutefois, le nombre de patients hospitalisés classiques reste quatre fois plus important que celui des admissions dans les services ouverts. Il faut attendre les années 50 pour qu’une nouvelle évolution se produise. En effet, les professionnels commencent à se saisir de ces problématiques, œuvrant en groupes de travail sur la réflexion de la participation de l’hôpital aux processus de chronicisation des patients.

Au printemps 1955, la première unité sans moyen de contention voit le jour à l’hôpital du Vinatier (Najman, 2015)

A la fin des années 1960, la politique de sectorisation est créée, l’idée n’est plus uniquement de transformer la personne malade au sein de l’institution hospitalière mais également d’adapter son environnement à ses difficultés, ce sont les débuts du soin communautaire. Cette vision est structurée en 3 axes : déployer la thérapeutique dans le milieu dit « ordinaire » (c’est à dire dans le lieu de vie habituel du patient), d’intervenir également autour de leur entourage et enfin de limiter le rôle de l’hôpital au maximum, pour la gestion des temps de crise (Eyraud & Velpry, 2014) .

Dans la région lyonnaise, l’initiative « santé mentale et communauté » voit le jour en 1968 avec pour but de promouvoir des alternatives à l’hospitalisation en psychiatrie telles que des hospitalisations à domicile ou la possibilité de recevoir des soins infirmiers en dehors de l’hôpital « *Soigner dans leur milieu de vie habituel, les personnes souffrant de troubles psychiques, promouvoir des alternatives à l’hospitalisation psychiatrique évitant aux malades l’exclusion sociale et/ou tendant à faciliter leur réinsertion sociale* » (Présentation - SMC, Santé Mentale et Communautés, s. d.). En 1975, la Fondation Messidor est créée par Vincent Verry dans le but de proposer une aide à la réinsertion pour les personnes souffrant de troubles psychiques à l’extérieur de l’hôpital. A l’époque, cette proposition est inédite : il ne s’agit non plus d’un travail occupationnel en intra hospitalier mais bien d’emplois extérieurs visant à la réinsertion professionnelle des patients. Cette fondation, au départ composée de 4 employés en compte aujourd’hui plus de 300 et accompagne plus de 705 personnes par an, ce qui montre que, bien loin des inquiétudes initiales, une réelle demande existe autour de la psychiatrie communautaire et de la réinsertion professionnelle (Ferry, 2015).

II. Schizophrénie d’hier et d’aujourd’hui

Avec l’évolution de la psychiatrie en tant que véritable discipline médicale, il devient nécessaire de définir les différents types de troubles psychiques afin d’en appréhender les différences symptomatologiques ainsi que la prise en charge (Gori, 2010). Différents diagnostics tels que celui de dépression ou de démence précoce puis de schizophrénie voient peu à peu le jour.

A. Vers le diagnostic de la schizophrénie

De la démence précoce à la séparation de l’esprit

Bien que certains tableaux cliniques historiques décrivent des symptômes qui pourraient aujourd’hui être apparentés à la schizophrénie, la description de cette maladie est relativement récente dans l’histoire de la psychiatrie. Cappadoce, médecin grec du 1^{er} siècle après JC rapporte un premier des cas de repli social et de délire pouvant ressembler au tableau de schizophrénie. Au cours du XIXe, ce qui sera plus tard désigné comme la schizophrénie est défini par l’expression « démence précoce » par plusieurs auteurs dont Bénédicte Augustin Morel. Dans son traité des maladies mentales, il décrit le cas d’un adolescent, probablement atteint de schizophrénie. En effet, il décrit un jeune, plutôt bon élève qui présenta soudain un changement de comportement avec une tendance à l’isolement, à la mélancolie et à l’agressivité. Dans ce traité, il évolue par la suite vers un état de déclin cognitif pouvant faire penser à une schizophrénie sur le versant hétérologique (Crocq, 2012). Le terme de démence précoce est repris officiellement en 1889 par Emil Kraepelin dans la 6^e édition de son traité de psychiatrie. Enfin en 1911, Eugen Bleuler confirme ce trouble, proposant alors le terme de schizophrénie, venant du grec « schizo » séparer, « phren » esprit afin d’insister sur la scission opérée au sein du fonctionnement psychique avec cette maladie. Bleuler décrit pour la première fois un ensemble de symptômes fondamentaux tels que des perturbations de l’affectivité et de l’ambivalence, l’autisme ainsi qu’une perturbation du cours de la pensée. Ces symptômes seraient désignés comme l’expression de symptômes négatifs.

D’après Bleuler, les symptômes primaires se traduisaient par des comportements et pensées autistiques, une dissociation de la pensée, une certaine ambivalence ainsi qu’une dissociation affective. Les symptômes secondaires rassemblaient quant à eux les hallucinations, le délire, le retrait social ainsi que la diminution de la motivation (Ashok et al., 2012).

La schizophrénie simple était ainsi définie par la présence de quelques symptômes fondamentaux, sans hallucinations ni délire. Selon Bleuler, ce type de schizophrénie nécessite rarement des hospitalisations et pourrait être plus présent que ce que nous pensons dans notre société (Crocq, 2012). La schizophrénie hébéphrénique recouvrait les formes avec une prédominance de dissociation et d’autisme, la forme catatonique les symptômes de négativisme et de catalepsie. La forme paranoïde était caractérisée par la prédominance de symptômes positifs, progressant par épisodes de différenciations. D’autres formes sont également décrites comme la schizophrénie schizo-affective, chronique ou encore infantile et résiduelle. A l’époque, cette première catégorisation permet d’expliquer les symptômes de nombreuses personnes atteintes de cette maladie et constitue donc une avancée importante.

Actuellement, la schizophrénie est définie comme se traduisant par une perception altérée de la réalité ainsi que des manifestations psychiques qui peuvent être productives (présence d’hallucinations, de délire) ou passives (isolement social et relationnel). Les symptômes dits productifs sont les plus visibles, ils se caractérisent par la présence d’idées délirantes, d’hallucinations, une désorganisation de la pensée ainsi qu’une agitation motrice (Patel et al., 2014). Les hallucinations peuvent être auditives, visuelles ou encore synesthésiques, quelle que soit la modalité d’apparition, elles se caractérisent par des perceptions n’étant pas engendrées par des stimuli externes (Kay et al., 1987). Les hallucinations synesthésiques peuvent se traduire par des sensations corporelles étranges et sont liées à une perturbation de l’activité fronto-thalamique (Spalletta et al., 2013). Les symptômes négatifs sont moins visibles et spectaculaires. Cependant, ils n’en demeurent pas moins problématiques pour l’inclusion des patients dans la société. Ils se manifestent par :

- Présentation de signes d’apathie : manque d’énergie, d’entrain et de centres d’intérêts. Il en résulte des difficultés à initier les activités dirigées vers un but.
- Retrait/Pauvreté affective : diminution de l’expression et de la sensibilité aux émotions.
- Alogie : diminution de la quantité du discours et de son élaboration spontanée. Elle peut également entraîner des suspensions inappropriées et d’importantes latences dans les réponses données (Andreasen & Grove, 1986).
- Anhédonie, retrait social : difficultés à trouver des sources de plaisir ainsi qu’une perte d’intérêt pour les activités habituellement agréables. L’anhédonie peut s’expliquer par une

expression limitée du plaisir ou une incapacité à anticiper le plaisir généré par des activités habituellement plaisantes (Marder & Galderisi, 2017).

- Retrait social : réduction des initiatives sociales.

Evolution de la schizophrénie dans le DSM

La schizophrénie est définie dans le Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), dès ses premières éditions publiées respectivement en 1952 puis en 1968. La schizophrénie compte alors 9 sous-types de diagnostics. Le diagnostic évolue ensuite lors de la parution du DSM III pour être désigné par l’expression « désordres schizophréniques ». Plus tard, en 2013, les formes cliniques disparaissent des classifications avec la création du DSM-5. En effet, aux vues de la grande disparité existant entre les patients, le terme de « spectre de la schizophrénie » est adopté afin de pouvoir permettre une catégorisation moins spécifique et plus exacte (Bhati, 2013). Ainsi, les troubles ne sont plus regroupés en fonction des symptômes psychotiques mais plutôt en fonction du gradient de la psychopathologie. Cette catégorie compte ensuite 16 codes, dont le diagnostic de schizophrénie et le diagnostic de « trouble du spectre de la schizophrénie ou autre trouble psychotique non spécifié » créé dans cette édition.

Dans le DSM actuel, la schizophrénie compte plusieurs critères rassemblés dans les catégories suivantes: la symptomatologie, les atteintes fonctionnelles, la durée ainsi que l’exclusion d’autres possibles diagnostics.

Concernant la symptomatologie, la présence d’au minimum deux des manifestations suivantes doit être constatée sur une période significative et sur une durée d’au moins un mois :

- Idées délirantes
- Hallucinations
- Discours désorganisé
- Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique
- Symptômes négatifs (aboulie ou diminution de l’expression émotionnelle)

Depuis le début du trouble, ces symptômes doivent avoir entraîné une répercussion fonctionnelle importante dans le quotidien dans des domaines tels que le travail, les relations interpersonnelles ou l’hygiène de vie et ce sur une période minimale de 6 mois, en plus des symptômes décrits plus

hauts. Enfin, la possibilité d’autres troubles tels que le trouble schizoaffectif, dépressif, bipolaire ainsi que la possibilité de troubles d’origines physiologiques (prise de substance), développementales ou médicales doit avoir été exclue.

Trouble du spectre de la schizophrénie ou autre trouble psychotique non spécifié

Le DMS-5 décrit pour la première fois la catégorie de troubles du spectre de la schizophrénie ou autre trouble psychotique non spécifié en tant que diagnostic à part entière. En effet, au cours des dernières années, le diagnostic de schizophrénie est de plus en plus remis en question. Il y a parfois une diversité importante de symptômes qu’il est alors difficile de catégoriser. Au-delà de la catégorisation, les évolutions possibles pour une schizophrénie sont également très variables bien que selon les considérations actuelles, les possibilités de rémission complète reste peu envisagées dans la littérature actuelle (Bottéro, 2010). Pourtant, aux vues de la diversité de diagnostics, cette idée d’une rémission encore peu envisagée pose question et peut s’avérer difficile à accepter pour les patients, d’autant plus lorsqu’ils reçoivent ce diagnostic étant jeunes.

Premiers épisodes psychotiques

Peu à peu, l’accent est mis sur la prévention du risque de psychose avec le développement de la recherche sur les premiers épisodes psychotiques. Lors de ces épisodes, les sujets manifestent de manière aigüe des symptômes tels qu’un retrait social, des troubles de l’humeur, des hallucinations ou encore une désorganisation du comportement et de la pensée. L’étude de ces premiers stades de psychose démarre dès l’époque de Bleuler qui parle déjà de démence « précoce ». Peu à peu l’étude des différentes phases de la psychose prend de l’importance. Au-delà de ce que propose le DSM 5 comme catégorisation, le modèle du staging définit 3 phases d’évolution : la phase prodromale durant laquelle on peut observer des changements dans le comportement des patients, sans pour autant que les critères diagnostics pour une schizophrénie soient identifiés, la phase aigüe durant laquelle la symptomatologie est plus franche et enfin la phase de rétablissement d’environ 5 ans pendant laquelle la probabilité de rechute peut se produire (Monville et al., 2017). C’est important car plus les troubles sont pris en charge tôt, meilleures sont les chances de rémission. Il est donc crucial de traiter ces troubles au plus tôt, en y étant sensibilisé. En France, cet axe de prévention et de prise en charge des premiers épisodes psychotiques se développe très largement avec la création de centres d’intervention dite “précoce”. Ils s’adressent à des jeunes vivant avec des troubles psychiques, dans l’objectif de réduire la durée de psychose non traitée et ainsi limiter le risque de

rechute. Si pour ces premiers épisodes, les symptômes peuvent disparaître rapidement avec la mise en place du traitement antipsychotique (54,1%), le rétablissement fonctionnel est moins évident puisque seul environ 29,4 % des patients obtiennent conjointement une rémission symptomatique et fonctionnelle (Verma et al., 2012). Pour ces populations jeunes, la rémission symptomatique n’est d’ailleurs pas forcément sujet à une absence totale de plainte ou à un sentiment de rétablissement. En effet, l’aspect effets secondaires, isolement social et stigmatisation occupe pour eux une place importante (Martin et al., 2017).

A Lyon, la filière Peps « premier épisode psychotique » a été récemment créée. Elle couvre l’ensemble du territoire de santé de l’établissement afin de prendre en charge les jeunes patients ayant eu un premier épisode ou ayant un risque accru d’en développer.

B. Evolution de la prise en charge de la schizophrénie

A l’instar de l’évolution de son diagnostic, la prise en charge de la schizophrénie, comme celle de nombreuses maladies mentales a largement évolué au cours des dernières décennies. En effet, elle a suivi l’évolution des autres maladies psychiques. Si les seuls « soins » proposés au XVIII étaient l’enfermement en asile, la découverte des neuroleptiques ainsi que l’évolution de la vision de cette maladie lors des campagnes de désinstitutionalisation ont mené à la perception actuelle, bien plus orientée vers le concept de rétablissement. Par ailleurs, le diagnostic lui-même et ses différentes formes ont évolué vers des profils moins chroniques et ayant des attentes tournées plutôt vers l’extérieur que vers l’institution de l’hôpital. En effet, les personnes tout juste entrées dans la psychose doivent se voir proposer d’autres soins orientés vers la réinsertion ou le maintien dans l’emploi ou l’éducation. Il est intéressant de constater que ce qui peut nous sembler maltraitant telles que les conditions d’hospitalisations et de vie en marge de la société décrites au cours du XXe siècle constituaient à l’époque une évolution majeure.

Schizophrénie et antipsychotiques

Il est possible de classer les antipsychotiques selon plusieurs types de critères : leurs effets cliniques ou leur structure chimique. Dans ce paragraphe, nous les décrirons selon leurs classes pharmacologiques, permettant dans le cas présent de détailler deux types d’antipsychotiques fréquemment utilisés dans la prise en charge de la schizophrénie. Tout d’abord, les

antipsychotiques de première génération (ou antipsychotiques typiques), sont les toutes premières molécules ayant une action de blocage des récepteurs dopaminergiques. Les antipsychotiques de première génération peuvent présenter des effets secondaires cérébraux et cognitifs (Stevens & Rodin, 2011). En effet, la forte action de certains d’entre eux, dits « incisifs », sur le système dopaminergique entraîne des symptômes extrapyramidaux – dyskinésies aiguës ou tardives, symptômes parkinsoniens tels que des pertes de motivation ou une apathie (Hartling et al., 2012). Par ailleurs, le blocage des récepteurs D2 dans les circuits méso-corticaux peut entraîner une aggravation des symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie (Hudepohl & Nasrallah, 2012). Les antipsychotiques de seconde génération (dits atypiques) comprennent des mécanismes d’actions complémentaires et agissent également sur d’autres systèmes de transmission (sérotoninergique, noradrénergique, histaminergique ou cholinergiques). Une représentation des sites d’action principaux (Kaar et al., 2020) est visible en Figure 4. De part des affinités préférentielles vers ces différents domaines de transmission, une grande diversité d’antipsychotiques atypiques ont été développés et plusieurs d’entre eux ont une action plus importante sur les récepteurs sérotoninergiques que les récepteurs dopaminergiques (Kuroki et al., 2008; Patel et al., 2014). La réduction des effets antagonistes de la dopamine a permis de diminuer l’expression de certains effets secondaires liés à la première génération de traitement. Cependant, ils peuvent générer des effets secondaires métaboliques ainsi que des effets anticholinergiques se traduisant par une vision floue, une bouche sèche, une constipation, une hypertension ou des dysfonctions d’ordre sexuel (Stevens & Rodin, 2011). Une méta-analyse récente de Huhn et collaborateurs (2019) portant sur 32 antipsychotiques utilisés dans la schizophrénie, montrent qu’ils exercent des effets thérapeutiques différents, sur les symptômes positifs et négatifs. De plus et dans le cadre de cette étude, cette méta-analyse souligne des différences sur le fonctionnement social, pour lequel Olanzapine et la Quétiapine apparaissent plus favorables (Huhn et al., 2019). La clozapine, premier antipsychotique de 2^e génération est découverte dès 1959. Du fait d’un risque important d’anémie, la clozapine est réservée aux schizophrénies dites résistantes aux traitements antipsychotiques usuels. Or, cette molécule a un impact significatif sur ce type de patient (Verdoux et al., 2019). L’aripiprazole à l’inverse est un agoniste dopaminergique partiel à l’origine de moins de symptômes extrapyramidaux. Son efficacité sur les symptômes négatifs et cognitifs est intéressante tout en permettant de diminuer la symptomatologie positive. Ces effets secondaires

peuvent avoir un effet délétère sur l’adhérence des patients au traitement, et il est essentiel qu’ils soient pris en compte par les différents acteurs de la prise en charge.

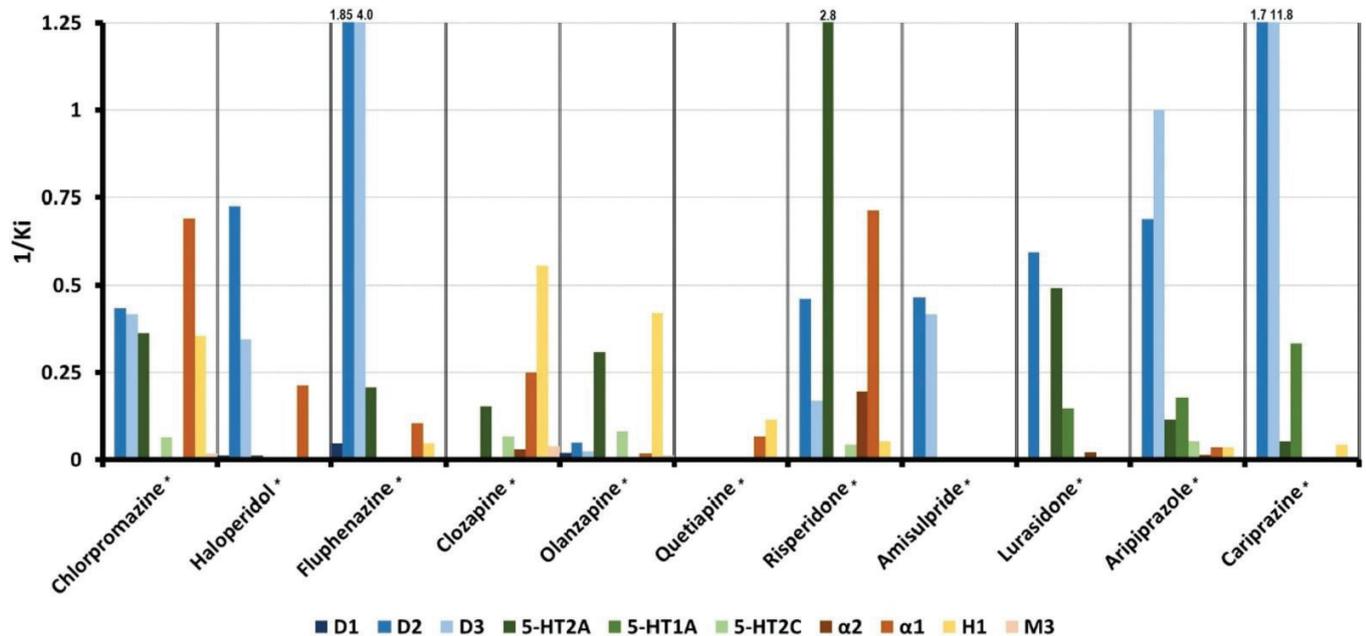


Figure 4 Illustration de la diversité et de l’hétérogénéité des sites d’action des principaux antipsychotiques de première génération (Chlorpromazine et Halopéridol), deuxième génération, formant la classe des atypiques, et exerçant des actions sur les récepteurs sérotoninergique (5-HT2A ; 5-HT1A ; 5-HT2C), noradrénergique (α2 ; α1), histaminergique (H1) et cholinergique (M3) en plus d’action sur le système dopaminergique (D1 ; D2 ; D3). Cette représentation est tirée de la revue de Kaar et al. (2020).

Freins au rétablissement

La prise en charge médicamenteuse est favorable à une rémission symptomatique qui peut être définie selon deux axes : un axe clinique, caractérisé par un score « faible, minime ou nul » à des échelles cliniques telles que la PANSS et un axe temporel selon lequel ce niveau de score doit rester effectif pendant une période d’au moins 6 mois (Koenig-Flahaut et al., 2011). Cette rémission implique un possible retour au fonctionnement antérieur sans toutefois exclure la possibilité de rechutes. Du fait de ces rechutes, il reste compliqué de parler de rémission complète dans ces maladies, le DSM reste d’ailleurs prudent sur le sujet, ne l’évoquant que dans un diagnostic spécifique. Par ailleurs, la notion de rétablissement est introduite dans les années 1990. Bill Anthony, célèbre usager à l’origine du concept le définit comme « un processus foncièrement personnel et unique qui vise à changer ses attitudes, ses valeurs, ses sentiments, ses objectifs, ses aptitudes et ses rôles. C’est un moyen de vivre une vie satisfaisante, remplie d’espoir malgré les limites résultant de la maladie. Le rétablissement va de pair avec la découverte d’un nouveau sens et d’un nouveau but à sa vie, à mesure qu’on réussit à surmonter les effets catastrophiques de la

maladie mentale... ». Selon Andresen les dimensions du rétablissement sont clinique, fonctionnelle, sociale, physique et existentielle. Malgré l’évolution de la vision de la maladie ainsi que la prise de conscience de la possibilité d’un rétablissement, il apparaît que les personnes avec schizophrénie retournent rarement à leur niveau pré-morbide en termes d’insertion sociale et professionnelle.

En effet, le taux de personnes vivant avec une schizophrénie ayant un emploi est d’environ 10 à 20% en France et le taux de rétablissement reste modéré. Parmi les principaux obstacles au rétablissement, on retrouve les difficultés d’adhérence au traitement médicamenteux (Caqueo-Urizar et al., 2021), l’anxiété sociale ou encore les troubles cognitifs (Franck, 2018b).

Les traitements médicamenteux sont efficaces chez environ 70% des patients, ils permettent donc d’atténuer considérablement la symptomatologie positive (Nucifora et al., 2019). Cependant, 50% de la population présentant une schizophrénie n’adhère pas à son traitement. Or, cela conduit à une augmentation du risque de rechutes et d’hospitalisations (Tessier et al., 2017). Il est important de préciser que malgré une efficacité avérée sur la symptomatologie de la maladie, les traitements psychopharmacologiques génèrent un nombre important d’effets secondaires gênants pouvant entraver l’adhésion et l’observance au traitement. Ainsi, le taux de rétablissement reste modéré à faible, comme le montre une étude définissant le rétablissement comme la combinaison entre une rémission clinique et un rétablissement social ayant duré au moins deux ans. Cette étude, rapporte un pourcentage de seulement 13.5% de rétablissement chez des personnes avec schizophrénie (Jääskeläinen et al., 2013).

III. Réhabilitation psychosociale

L’amélioration des conditions d’hospitalisation, la découverte des neuroleptiques ainsi que les débuts de la psychiatrie communautaire ont largement contribué à une amélioration du pronostic de la schizophrénie et des troubles psychiques sévères. Cependant ils ouvrent également de nouvelles perspectives : les freins identifiés au rétablissement restent présents et la volonté d’y remédier est importante. La réhabilitation psychosociale regroupe les outils thérapeutiques permettant de répondre à cet enjeu.

A. Développement et valeurs

Définitions

La définition de la réhabilitation psychosociale est plurielle. Marianne Farkas la définit comme l’ensemble des interventions visant à aider les personnes souffrant de troubles psychiques en utilisant différentes actions pour optimiser l’utilisation des capacités persistantes de ces personnes pour pallier aux difficultés qu’elles peuvent rencontrer. Guy Deleu propose une définition incluant l’idée de « soutien communautaire » comme nécessaire pour pratiquer ce type de prise en charge (Morin & Franck, 2018). On peut ainsi définir la réhabilitation psychosociale comme l’ensemble des prises en charges visant à aider des personnes vivant avec des troubles psychiques à se rétablir en s’appuyant sur les capacités préservées que présentent ces personnes et en tenant compte de leurs souhaits et de leurs besoins (Franck, 2018a). La réhabilitation psychosociale repose sur le postulat que toute personne souffrant d’un trouble psychique est capable d’évoluer vers un projet de vie choisi. Elle concerne différentes dimensions : clinique (symptômes, traitements), fonctionnel (capacités cognitives, relationnelles, autonomie) et social (logement, gestion du budget, retour à l’emploi) d’où l’importance de l’aspect communautaire dans ce type de prises en charge. La réhabilitation s’appuie sur les capacités préservées des personnes et les utilise pour palier au mieux ses déficits. L’idée est de moins se centrer sur la maladie en elle-même que sur la partie saine (Franck, 2018). Ceci constitue un avancement primordial puisque pour la première fois dans l’histoire de la psychiatrie et de la schizophrénie, on ne met plus en avant la maladie en elle-même et son expression symptomatique mais les possibilités des personnes ayant des troubles psychiques. Sur le plan historique, c’est également une évolution majeure car pour la première fois depuis que la psychiatrie est une discipline médicale, la prise en charge n’est plus uniquement axée sur le soin et concentrée dans les murs des hôpitaux. En effet, le fait d’accompagner les patients dans leurs projets nécessite une action concertée des acteurs sanitaires et communautaires et non plus uniquement une concentration sur l’aspect médical. D’autres professionnels font peu à peu leur apparition dans le soin en psychiatrie : ergothérapeutes, psychomotriciens, psychologues, mais également des acteurs du social tels que des assistants sociaux et des éducateurs spécialisés.

Valeurs de la réhabilitation

La psychiatrie communautaire et la prise en charge des patients en dehors des murs de l’hôpital a constitué la première étape du déploiement de la réhabilitation psychosociale en France. Aujourd’hui la réhabilitation psychosociale prône des valeurs clés telles que l’orientation vers la

personne, c’est-à-dire le fait de la considérer avant tout comme une personne et non comme une maladie. L’aspect fonctionnel est également mis en avant avec l’idée que l’accompagnement doit être centré autour des activités quotidiennes de la personne. Le soutien doit également être proposé aussi longtemps que l’usager l’estime nécessaire. Par ailleurs, l’accent est mis sur l’environnement de base de la personne suivie. Ces personnes doivent être au cœur de leur prise en charge et leur choix doivent constamment être respectés et mis en avant. Ainsi, la priorité de la réhabilitation est l’atteinte des objectifs fixés par l’usager lui-même (Morin & Franck, 2018).

B. Développement de la réhabilitation psychosociale

En 1997 le Département de Réadaptation Socio Professionnel (DRSP) est créé, c’est un service proposant une réadaptation professionnelle hors des murs de l’hôpital via différents ateliers thérapeutiques (horticulture, conditionnement etc.). Ce sont les débuts de la philosophie « réhabilitation » en effet, le travail y est utilisé comme outil thérapeutique. Les ateliers de cette structure sont d’ailleurs encadrés par des éducateurs spécialisés veillant aux objectifs des personnes suivies.

Le Service Universitaire de Réhabilitation, service extra hospitalier rattaché au Vinatier est créé en 2010 par le Pr Nicolas Franck avec le soutien de l’ARS Rhone Alpes. C’est l’une des premières structures de réhabilitation de la région et de France. Les deux services fusionnent rapidement pour former une unique structure centrée sur la réhabilitation psychosociale et professionnelles de toute personne souffrant de troubles psychiques. Différentes prises en charges y sont proposées : psychoéducation, remédiation cognitive, suivis psychologiques, soutien à l’insertion professionnelle.

L’offre de soin ne cesse de se développer et d’autres centres de réhabilitations sont créés sur la même base dans plusieurs villes de France. Le SUR devient alors le Centre Référent en Réhabilitation Lyonnais (CL3R), il compte aujourd’hui une cinquantaine de professionnels et suit une file active d’environ 1000 patients par an.

Peu à peu, les soins de réhabilitation se déploient également sur le CH du Vinatier.

Aujourd’hui, la réhabilitation psychosociale, le rétablissement et l’inclusion des personnes souffrant de troubles psychiques sont considérées comme des priorités de santé (Décret n° 2017-1200 du 27 juillet 2017 relatif au projet territorial de santé mentale).

Les travaux de recherche sur le rétablissement dans le cas de la schizophrénie se sont multipliés. Une étude de 2019 s’est intéressée aux besoins et demandes des patients suivis en centre de réhabilitation. Les centres proposant des soins de réhabilitation accueillent les personnes présentant tout type de troubles psychiques sévères, et après une évaluation individualisée, proposent une prise en charge centrée sur leur rétablissement. Pour ce faire, ces structures travaillent en lien avec différentes organisations médico-sociales et professionnelles de leur territoire afin de pouvoir proposer un accompagnement vaste et ancré dans la cité. Les personnes accueillies dans ce type de dispositif doivent donc présenter une stabilisation et un suivi psychiatrique régulier afin de pouvoir bénéficier des thérapies proposées. Cette étude met en évidence trois besoins principaux chez les usagers en psychiatrie : le fait de pouvoir reprendre une activité professionnelle ou de formation, le fait de pouvoir mieux gérer sa santé et le fait d’améliorer ses capacités cognitives (Franck et al., 2019). Or, ces dernières sont étroitement liées à la capacité à retrouver un emploi et à s’y maintenir ou à reprendre des études (Bowie et al., 2008). Parmi l’éventail de propositions de prises en charges existant en réhabilitation psychosociale, celle qui concerne les troubles cognitifs prend une place importante. Prendre en charge les capacités cognitives apparaît comme essentiel pour faciliter un retour à l’emploi, réduire le coût de la prise en charge et est l’un des besoins prioritaires exprimés par les usagers. Ainsi, il est essentiel et urgent de pouvoir les traiter, à travers une prise en charge adaptée comme celle proposée en réhabilitation. L’association d’une prise en charge pharmacologique et non pharmacologique est à privilégier pour de meilleurs effets à long terme. (Patel et al 2014).

Chapitre II : Fonctionnement cognitif dans la schizophrénie

La description des troubles cognitifs dans la schizophrénie est déjà présente dès la description de la dementia praecox faite par Kraepelin « the development of a simple, fairly high grade state of mental impairment accompanied by an acute or subacute mental disturbance »(Shepherd, 1987). En effet, il décrit des troubles de l'attention se divisant en troubles de l'attention « passive » c'est-à-dire le fait d'être attiré par des stimuli externes non pertinents et l'attention dite « active » avec une inaptitude à fixer son attention même sur de courtes durées (Green & Harvey, 2014). Par la suite, Bleuler décrit un « désintérêt social » chez les patients avec schizophrénie pouvant être aujourd'hui mis en lien avec des troubles de la cognition sociale.

Comme évoqué dans le chapitre précédent (ci-dessus), la découverte des antipsychotiques dans les années 50, les possibilités de stabilisation clinique des patients et les nouvelles perspectives de vie en dehors de l'hôpital ont mis en lumière les difficultés cognitives inhérentes à la maladie et leur impact sur la vie quotidienne des patients. Des évaluations neuropsychologiques ont vu le jour au cours du XXe siècle, à la suite de la seconde guerre mondiale, permettant enfin de mesurer plus objectivement ces troubles. En effet jusque-là, l'évaluation et la prise en charge de ces troubles étaient secondaires, la prise en charge des symptômes positifs occupait toute la scène des décisions thérapeutiques. Nous allons donc à présent mettre en évidence l'importance des troubles cognitifs et leur interaction dans la schizophrénie puis nous nous intéresserons à leur impact sur le quotidien des patients.

I. Importance des troubles cognitifs dans la schizophrénie : degré d'atteinte, prévalence et domaines touchés

La cognition désigne l'ensemble des processus mentaux impliqués dans le traitement, l'acquisition et l'utilisation de connaissances. Ces processus sont largement touchés dans la schizophrénie, à des

intensités variables en fonction des personnes mais dans tous les domaines de la cognition (Dickinson et al., 2004).

Les troubles cognitifs concernent près de 80% des personnes vivant avec une schizophrénie (Vianin et al., 2014). Celles-ci présentent des scores inférieurs à la population générale dans tous les domaines évalués (Schaefer et al., 2013). Certains auteurs détaillent même les symptômes cognitifs, au même titre que les symptômes primaires (Patel et al., 2014), ce qui témoigne de l'importance et de leur fréquence d'apparition. Fait intéressant, bien que la plupart des études portent sur des patients plutôt chroniques avec un long historique de maladie, de récentes études ont montrées que des troubles cognitifs sont également fréquents chez les jeunes présentant un premier épisode psychotique, notamment sur le plan exécutif (Mesholam-Gately et al., s. d.) bien que ces déficits soient de moindre intensité en début de maladie.

De façon générale, malgré le fait que les traitements médicamenteux sont indispensables à l'obtention d'une stabilité clinique (Millan et al., 2014), les troubles cognitifs ne sont pas directement atténués par les antipsychotiques. L'impact de ces derniers sur la cognition est largement discuté dans la littérature (Sharma, 2002). La récente étude CATIE n'a pas montré de différence significative entre les effets produits par les différents types d'antipsychotiques sur la cognition (Franck et al., 2015; Keefe et al., 2007).

Nous avons donc des troubles présents chez une majorité de patients, quel que soit le stade de la maladie, entravant les perspectives de réinsertion sociale et professionnels et n'étant pas diminué par le traitement primaire de la schizophrénie.

Dans la littérature actuelle, les troubles cognitifs sont divisés en deux catégories distinctes dépendant de bases neurales également distinctes : la neurocognition désignant les mécanismes impliqués dans nos interactions avec l'environnement (la mémoire, l'attention, les fonctions visuospatiales etc.) et la cognition sociale, c'est à dire les mécanismes impliqués dans les relations avec autrui et les interactions sociales (Fett et al., 2011).

A. Fonctions neurocognitives

Les troubles neurocognitifs constituent une caractéristique centrale de la schizophrénie, ils sont présents dès les phases prodromales de la maladie et persistent après stabilisation médicamenteuse (Giakoumaki et al., 2011; Schaefer et al., 2013). Sans prise en charge adaptée, ces atteintes restent

présentes tout au long de la vie des patients et ne sont donc pas uniquement liées aux périodes de crise (East-Richard et al., 2019).

Des troubles neurocognitifs sont tout d'abord observés dans des processus primaires tels que la perception visuelle avec une tendance à traiter préférentiellement les fréquences spatiales visuelles de bas niveau, négligeant le traitement de haut niveau. Il en résulte des atteintes de la perception visuelle d'objets ou de visages (Laprévotte et al., 2010). Ce trouble se répercute sur la cognition sociale (McCleery et al., 2020).

D'une manière générale, la littérature montre des atteintes touchant la quasi-totalité des fonctions neurocognitives. Toutefois, certains domaines apparaissent particulièrement touchés dont la mémoire épisodique verbale ainsi que les fonctions exécutives et attentionnelles (Dickinson et al., 2008; Schaefer et al., 2013). Dans ce paragraphe, nous nous focaliserons sur le fonctionnement exécutif dans la schizophrénie.

Les fonctions exécutives sont l'ensemble des processus mentaux permettant de réagir face à des situations nouvelles auxquelles les processus mentaux automatiques ne permettent pas de faire face (Diamond, 2013). Dans son modèle, Diamond (2013) définit 3 fonctions exécutives principales ou de base que sont l'inhibition, la mémoire de travail ainsi que la flexibilité mentale. La mémoire de travail est la capacité à maintenir et manipuler des informations mentales. La flexibilité mentale est la faculté à alterner rapidement entre le traitement de deux informations distinctes mais également à considérer les choses de différents points de vue. Enfin, l'inhibition est la capacité à laisser de côté des stimuli non pertinents pour traiter les informations pertinentes. Ces fonctions de base sont largement liées. Par exemple, il est nécessaire d'avoir de bonnes capacités de mémoire de travail afin de conserver les informations pertinentes à traiter en tête et de savoir lesquelles conserver ou non. Selon le modèle de Diamond, ces fonctions exécutives de base impactent les fonctions exécutives de haut niveau telles que le raisonnement, la résolution de problèmes ou la planification (Diamond, 2013). Une illustration de ce modèle est disponible en Figure 5.

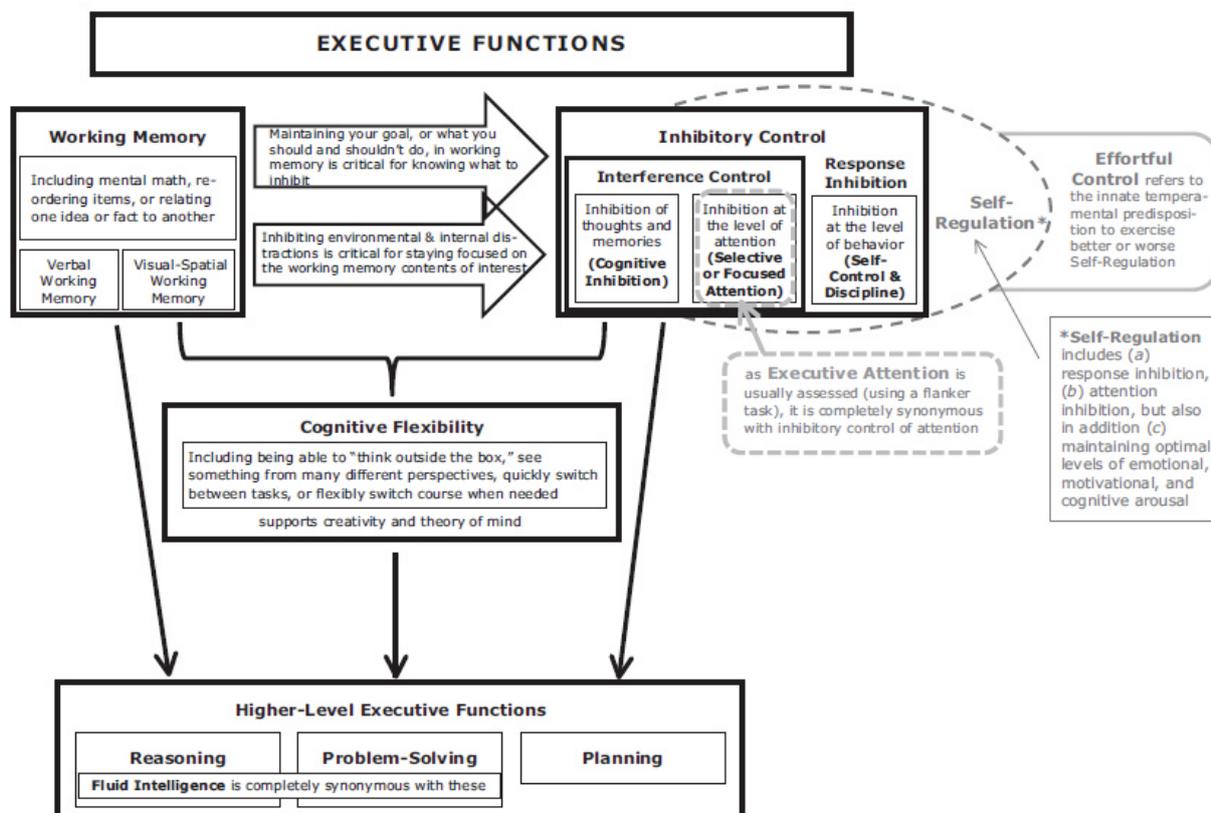


Figure 5: Représentation des fonctions exécutives selon le modèle de Diamonds (2013)

Les fonctions exécutives sont fréquemment altérées dans la durée dans la schizophrénie et de manière d'autant plus sévère pour les troubles avec un début précoce (East-Richard et al., 2019). Ces difficultés sont présentes avant même l'apparition des premiers symptômes puisqu'elles sont retrouvées chez des personnes ayant un ultra haut risque de développer une psychose, ainsi que dans les premiers épisodes psychotiques (Orellana & Slachevsky, 2013) et de manière très prononcée chez les patients plus chroniques.

Dans le cas de la schizophrénie, toutes les fonctions exécutives de base du modèle de Diamonds apparaissent altérées. En effet, les capacités d'inhibition motrices sont atteintes avec des temps de réaction plus importants et un nombre plus important d'erreurs dans la réalisation de tâches telle que le Stroop (Westerhausen et al., 2011). Dans cette tâche, les sujets doivent traiter un stimulus cible (la couleur de l'encre avec laquelle est écrite le mot) en priorité en inhibant la réponse

automatique (couleur décrite par le mot écrit). La mémoire de travail est également altérée, en lien notamment avec des altérations des fonctions attribuées au cortex préfrontal médian (J. Lee & Park, 2005; Lett et al., 2014). Enfin, la flexibilité mentale apparaît également déficitaire dans la schizophrénie avec de faibles capacités au Wisconsin Card Sorting Test (Prentice et al., 2008). Dans ce test, les sujets doivent découvrir, suivre et alterner entre différentes règles pour classer un set de cartes.

Ainsi, les fonctions exécutives de haut niveau telles que la planification ou la résolution de problèmes se trouvent également altérées dans la schizophrénie (Rodewald et al., 2011). Huang et al (2013) mettent en évidence que les capacités de mémoire de travail mesurées dans un test de n-back sont le plus en lien avec la résolution de problèmes sociaux. Dans cette étude, la résolution de problèmes sociaux est évaluée via une version chinoise du Assessment of Social Problem Solving Skills (CAIPSS) mettant en scène des personnages interagissant entre eux. Les sujets doivent identifier le problème social étant représenté puis trouver une solution et jouer la solution proposer dans un jeu de rôle (Huang et al., 2014). Ces données sont cohérentes avec le modèle de Diamonds proposant une interaction entre les capacités d'inhibition, de flexibilité et de mémoire de travail avec les fonctions exécutives de haut niveau.

B. Troubles de la cognition sociale

La cognition sociale est un ensemble d'opérations mentales qui sous-tendent les interactions sociales, comprenant la perception, l'interprétation et la genèse de réponses aux intentions, dispositions et comportement des autres. La « Social Cognition Psychometric Evaluation » identifie 4 construits validés pour définir les opérations mentales que sont la reconnaissance des émotions, la théorie de l'esprit, le style attributionnel, la perception sociale (Green et al., 2008). La reconnaissance des émotions est définie comme la possibilité de gérer et d'identifier les émotions. La théorie de l'esprit est la capacité à inférer les états mentaux d'autrui (leurs intentions, leurs croyances ou leurs émotions) (Achim et al., 2020). Le style attributionnel désigne la manière dont les individus interprètent la cause des événements et des interactions sociales. Enfin, la perception sociale comprend les processus aidant à décoder les règles sociales. D'autres définitions existent, comme celle de Penn qui définit la cognition sociale comme la manière dont les gens pensent leurs rapports à l'autre dans le monde social ou comme la manière dont ils traitent les informations en contexte sociale (D. L. Penn et al., 2008).

De manière générale, les patients avec schizophrénie ont des performances significativement inférieures à celles des personnes saines dans tous les domaines évoqués ci-dessus (Savla et al., 2013).

Perception émotionnelle

La schizophrénie génère d'importantes difficultés dans la reconnaissance des émotions, elles sont stables au cours des phases de la maladie et peuvent toucher les différentes émotions d'une manière hétérogène (Chambon et al., 2006; É. Peyroux et al., 2013). Ces atteintes sont d'intensité modérée à sévère selon les patients touchés (Chan et al., 2010). Certains auteurs considèrent que les troubles de la perception émotionnelle s'expliquent par un scan visuel réduit et inadapté des émotions faciales. En effet, l'allocation attentionnelle pour la reconnaissance des émotions est différente dans le cas de la schizophrénie. (D. L. Penn et al., 2008).

Théorie de l'esprit

La théorie de l'esprit se définit comme la capacité à pouvoir attribuer des états mentaux à autrui. La théorie de l'esprit est altérée de manière importante dans la schizophrénie (Brüne, 2005). Les déficits de théorie de l'esprit sont d'autant plus prégnants et invalidants dans le cas des schizophrénies dites déficitaires ou sévères (Csukly et al., 2014). Des théories développementales mettent en lien l'insight, c'est à dire la conscience de son trouble mentale et les troubles de la théorie de l'esprit. Ces théories proposent qu'il peut être difficile d'attribuer un état mental à autrui lorsqu'on a du mal à se représenter son propre état mental (Gallagher & Meltzoff, 1996). Une étude de Rowena Ng (2015) montre d'ailleurs que l'insight clinique est associé à la théorie de l'esprit (Ng et al., 2015).

D'après Pickup (2008) les capacités de théorie de l'esprit seraient a priori indépendantes des fonctions exécutives et dépendantes d'ailleurs de régions cérébrales distinctes (Pickup, 2008). Toutefois, les troubles de la théorie de l'esprit peuvent impacter la prise de décision en contexte social. Par exemple, une étude de Yang (2017) a montré que les déficits de théorie de l'esprit (plus que les déficits neurocognitifs globaux) sont en lien avec le fait d'accepter plus de propositions désavantageuses à la tâche de l'ultimatum Game pour des personnes avec une schizophrénie (Yang

et al., 2017). L'ultimatum Game est un jeu régulièrement utilisé dans des expériences de psychologie. Dans ce jeu, un joueur A, se voit attribué une somme d'argent et doit décider de la part qu'il conserve et de la part qu'il souhaite attribuer au joueur B. Le joueur B doit alors décider s'il refuse ou accepte l'autre. Lorsqu'il refuse la proposition, aucun des joueurs ne reçoit d'argent. Lorsqu'ils sont dans la position de répondeur, les personnes avec schizophrénie ont tendance à accepter des offres injustes (Brüne, 2005).

Style attributionnel

Le style attributionnel se définit comme le type d'explication que chaque personne génère par rapport aux causes des événements positifs et négatifs rencontrés dans sa vie quotidienne. Dans la schizophrénie, une tendance importante à blâmer l'autre plutôt que la situation est observée pour les situations négatives. Ce biais peut aller jusqu'au saut aux conclusions c'est-à-dire le fait de faire une inférence basée sur un nombre insuffisant de preuves mais également à la construction d'hypothèses confirmatoires c'est-à-dire le fait de privilégier les informations allant dans le sens de nos hypothèses même lorsque celles-ci ne sont pas vérifiées (D. L. Penn et al., 2008).

La mesure de ces biais est actuellement plus largement proposée sous forme de questionnaires ou d'auto-évaluations (Pinkham et al., 2014) ce qui pose la question de la possible existence d'un biais de désirabilité dans ces tests (R. J. Fisher, 1993).

C. Importance de l'évaluation des troubles neuropsychologiques

Les troubles présents dans la schizophrénie sont d'une grande hétérogénéité. Ils peuvent être d'intensité ou toucher des domaines très variables d'une personne à l'autre. De plus, ces difficultés peuvent avoir un impact différent en fonction du mode de vie des personnes concernées par ces troubles. De ce fait, la caractérisation des troubles neuropsychologique dans la schizophrénie est cruciale pour être en mesure de proposer une prise en charge adaptée.

Dans certains cas, les évaluations neuropsychologiques peuvent avoir un but diagnostique : visant à déterminer une pathologie ou distinguer deux possibles atteintes. Dans le cas de l'évaluation neuropsychologique de la schizophrénie, les enjeux sont tout autres : il s'agit de mettre en évidence les capacités cognitives préservées ainsi que celles pouvant être atteintes dans le but d'établir un profil cognitif et d'adapter la prise en charge.

L'évaluation des troubles neuropsychologiques a fait l'objet de nombreuses recherches, notamment avec le programme Measurements And Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) développé par le National Institute of Mental Health (NIMH) en 2003. Ce programme avait pour objectif de créer un ensemble de fonctions à évaluer systématiquement ainsi qu'une méthodologie pour ces évaluations. Sept domaines majeurs avaient été déterminés comme cruciaux dans cette évaluation : l'attention et la vigilance ; la vitesse de traitement ; la mémoire de travail ; la mémoire et les apprentissages verbaux ; la mémoire et les apprentissages visuels ; la résolution de problèmes et enfin la cognition sociale (Nuechterlein et al., 2004).

Concernant l'évaluation de la cognition sociale, un consensus sur les fonctions à évaluer est plus difficile à obtenir. En effet, selon les implications de l'étude américaine SCOPE (Social Cognition Psychometric Evaluation), les évaluations de la cognition sociale restent encore éparses et les tests choisis selon des contextes spécifiques et non globaux à la population générale. Cette étude fait ressortir au global 4 dimensions importantes et étant liées aux dimensions altérées dans la schizophrénie : le traitement des émotions, la théorie de l'esprit ainsi que le style attributionnel et cognitif. L'évaluation de la cognition sociale a pour but d'évaluer la plainte et de permettre une meilleure adhésion de la personne à sa prise en charge par la suite grâce à une prise de conscience de ses troubles. Dans le cas de la cognition sociale, domaine largement imbriqué dans les relations sociales, l'évaluation peut également permettre à l'entourage d'être au fait des difficultés et d'éventuellement adapter son comportement (Franck, 2014)

L'évaluation des troubles cognitifs en psychiatrie a une vocation de mise en évidence des ressources et des difficultés des personnes concernées avec l'idée qu'elles puissent s'appuyer sur leurs ressources et identifier l'impact fonctionnel de leurs difficultés (Bellier-Teichmann et al., 2018). En identifiant cet impact, l'adhésion à la prise en charge est plus importante et favorise donc le déroulement de celle-ci. La recherche sur les troubles cognitifs s'est largement développée au cours des dernières décennies, grâce à l'essor de la neuropsychologie et au développement de tests neuropsychologiques adaptés et spécifiques à chaque fonction. Par ailleurs, les progrès dans le domaine de l'imagerie cérébrale ont permis d'établir des liens entre les troubles cognitifs et les anomalies de l'activité cérébrale associée.

II. Troubles cognitifs et processus décisionnels

A. Modèles cognitifs pour comprendre l'interaction entre les différentes fonctions cognitives dans la prise de décision.

Les processus décisionnels sont impactés dans la schizophrénie tant en ce qui concerne les décisions à aspect social que les décisions sans liens avec les interactions interindividuelles (Shurman et al., 2005). Les processus exécutifs jouent un rôle majeur dans la prise de décision, quel que soit le contexte. En effet, le fait de pouvoir sélectionner une information conceptuelle importante impacte les processus de cognition sociale tels que la théorie de l'esprit (Hardy-Baylé et al., 2003). Dans cette partie nous détaillerons plusieurs modèles s'attachant à décrire la prise de décision dans la schizophrénie ainsi que l'interaction entre les fonctions neurocognitives et de cognition sociales impliquées dans ces mécanismes.

Le modèle du contrôle cognitif en cascade de Koechlin (2003), considère trois niveaux de prise de décision respectivement reliés à 3 régions frontales. Tout d'abord, le cortex prémoteur assure la sélection d'une réponse motrice adaptée à la situation. Ensuite, la région caudale du cortex préfrontal latéral guide les réponses prémotrices à opérer en fonction des signaux contextuels accompagnant les premiers stimuli sensoriels perçus. Enfin, le contrôle épisodique est influencé par les événements passés et permet la sélection d'actions sur la base du contexte en s'appuyant notamment sur le cortex préfrontal latéral dorsal. Ces trois étapes permettraient la sélection d'une réponse appropriée. Une représentation de ce modèle est proposée en Figure 6. Dans la schizophrénie, il existe une atteinte des processus de sélection d'une réponse comportementale appropriée au plan d'action actuel (Chambon et al., 2008). Ce déficit peut également impacter le fonctionnement social. Il semble que les déficits neurocognitifs et de cognition sociale puissent être impliqués conjointement dans les processus de décision en contexte social. Frith le décrivait déjà en 1992 : il est possible que des déficits de théorie de l'esprit ainsi que les déficits de prise en compte du contexte soient sous-tendus par un seul et même déficit cognitif dans la schizophrénie.

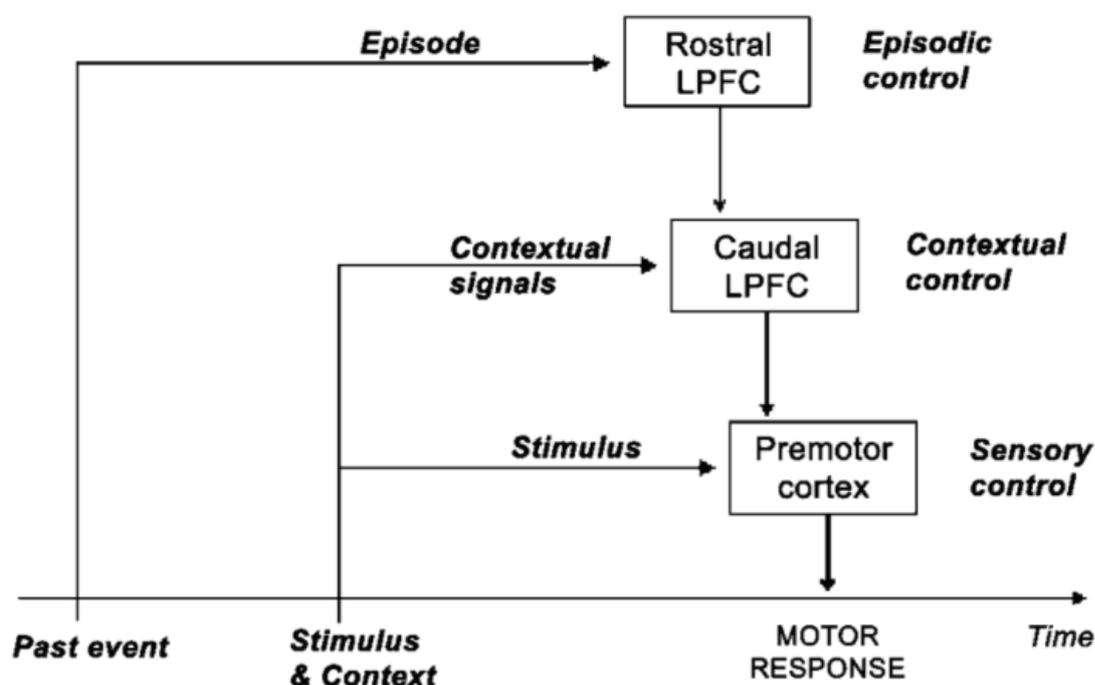


Figure 6: Modèle du contrôle cognitif de Koechlin, tiré de Chambon et al (2008)

Frith (1992) avait décrit en effet trois phénomènes qui lient la théorie de l'esprit aux symptômes de la maladie. Tout d'abord, une désorganisation des actions volontaires (en lien avec les symptômes négatifs et la désorganisation), puis une désorganisation du self monitoring (en lien avec les processus hallucinatoires) et enfin un désordre du monitoring des intentions d'autrui (qui peut se lier aux délires de persécutions). La désorganisation serait donc au centre de ce déficit (Frith, 1992).

Hardy-Baylé a décrit un modèle faisant le postulat que tout patient vivant avec une schizophrénie et présentant une désorganisation a un déficit de l'intégration contextuelle ainsi qu'un déficit de théorie de l'esprit. Ici, des troubles de la neurocognition ont donc un impact sur la théorie de l'esprit et notamment les processus exécutifs, suivant le postulat qu'un déficit de la planification empêcherait les sujets d'organiser leurs propres actions, rendant ainsi difficile la compréhension de celles des autres (Hardy-Baylé, 1994).

Ce lien entre neurocognition et cognition sociale est difficile à qualifier (É. Peyroux et al., 2013) mais ces modèles, orientés vers la prise de décision peuvent permettre d'envisager des hypothèses concernant leur interaction.

B. Le phénomène de saut aux conclusions ;

Le phénomène de saut aux conclusions est un trouble de la prise de décision ayant fait son apparition dans la littérature scientifique de la schizophrénie en 1991 avec la description de Garety (Garety, 1991) qui le liait aux phénomènes hallucinatoires, tout en précisant qu'il pouvait toutefois persister au-delà de ceux-ci. Le saut aux conclusions se définit comme une prise de décision hâtive et souvent fautive dans un contexte où une prise d'information supplémentaire aurait été nécessaire. Il est souvent décrit comme ayant un lien étroit avec le délire (Freeman, 2007). En effet, les personnes présentant des hallucinations ont tendance à prendre des décisions en prenant en compte moins d'éléments que les sujets ne présentant pas de délire et ce style de prise de décision est très proche du saut aux conclusions lui-même (Bristow et al., 2014). Il peut se manifester dans des situations sociales et est alors en lien avec les biais d'attribution de la responsabilité. Si le saut aux conclusions peut être présent avant la stabilisation médicamenteuse, comme de nombreux troubles cognitifs, il peut également persister. Certaines études montrent que le phénomène de saut aux perceptions (c'est-à-dire le fait de se fier à sa perception primaire qui peut-être altérée dans le cas de la schizophrénie) est étroitement lié aux phénomènes hallucinatoires tandis que le phénomène de saut aux conclusions est plus en lien avec le délire (Bristow et al., 2014). Pourtant, ces deux phénomènes persistent après stabilisation et constituent une gêne fonctionnelle fréquente et importante chez les patients. Ce biais est généralement évalué via des paradigmes expérimentaux tels que le « beads task » (Averbeck et al., 2011). Dans cette tâche, des perles de couleurs sont présentées aux participants qui doivent décider l'urne de laquelle proviennent ces perles. L'une des urnes a 85% de perles bleues et la seconde 85% de perles rouges. Au plus les participants attendent et voient un nombre important d'essais avant de prendre leur décision et meilleurs sont leurs chances de trouver la bonne réponse. La « box task » est aussi classiquement utilisée pour évaluer les processus décisionnels et le biais de saut aux conclusions (Moritz et al., 2020). Dans ce paradigme, les participants reçoivent la consigne d'ouvrir des boîtes contenant des balles de différentes couleurs et décider de la couleur étant la plus fréquemment présentée. Cependant, ces paradigmes n'abordent pas l'aspect social des difficultés qui peuvent être rencontrées par les personnes vivant avec une schizophrénie. D'autres tâches telles que l'Ultimatum Game, dans lequel les participants sont emmenés à accepter ou à refuser une offre en étant en interaction avec une expression faciale incluent un aspect plus « social » (Horat et al., 2018) mais n'évaluent pas le même biais décisionnel. Le saut aux conclusions est la cible de plusieurs programmes de

remédiation cognitive, notamment dans des situations sociales (Moritz & Woodward, 2007; D. Penn et al., 2005). Toutefois, à notre connaissance, les études portant sur les effets de ces programmes sur ce biais restent peu nombreuses dans la littérature actuelle. Par ailleurs, comme évoqué précédemment, peu de paradigmes de la littérature actuelle proposent une intégration de l'aspect relationnel dans la mesure du phénomène de saut aux conclusions. Cette question sera abordée dans la partie expérimentale de ce travail de thèse.

C. Bases neurales des déficits cognitifs dans la schizophrénie

Les fonctions cognitives sont sous tendues par des patterns d'activation spécifiques observés via différentes méthodes d'imagerie. L'étude du lien entre les fonctions cognitives a démarré par l'étude des troubles générés par différentes atteintes cérébrales. Dans le cas de la schizophrénie, les bases neurales des troubles cognitifs ont été largement étudiés dans la littérature, l'idée étant d'utiliser des tests de la neuropsychologie clinique et d'observer les variations d'activité cérébrales associées à la réalisation de ces tâches. (Moutier, 2003). Il est cependant difficile d'obtenir un consensus quant aux données de la littérature scientifique. Dans cette partie nous étudierons différents résultats issus de différentes méthodes d'imagerie pour comprendre les anomalies de l'activité cérébrale en lien avec les troubles cognitifs dans la schizophrénie.

Bases neurales en imagerie fonctionnelle

L'imagerie par résonance magnétique et fonctionnelle est une technique permettant de déterminer la concentration d'oxygène sanguin dans l'ensemble du cerveau. La comparaison des différentes concentrations en fonction de la réalisation de différentes tâches permet d'émettre des hypothèses quant aux aires cérébrales impliquées dans leur réalisation. L'IRMf présente une très bonne résolution spatiale, de l'ordre de 3-4mm permettant des localisations plus précises que les autres méthodes existantes telles que l'électroencéphalographie (Campanella, 2013). Toutefois, elles présentent souvent une précision temporelle moindre (Andreelli & Mosbah, 2014). Dans le cas de la schizophrénie, des anomalies de l'activité cérébrale sont retrouvées comme étant en lien avec les processus neurocognitifs et de cognition sociale.

Tout d'abord, on observe des anomalies de l'activité étant en lien avec les fonctions exécutives (Minzenberg et al., 2009). En effet, le réseau cortical-sous cortical est normalement impliqué dans la résolution de conflits cognitifs. Ainsi, le cortex préfrontal dorsolatéral permet la sélection et le maintien des règles de l'action tandis que le cortex cingulaire antérieur détecte les erreurs ou les conflits cognitifs. Enfin, les régions pariétales ainsi que le thalamus vont refléter la focalisation attentionnelle.

Or, dans les tâches impliquant une mesure du contrôle cognitif, on observe chez les sujets atteints de schizophrénie une diminution de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur comparativement aux sujets contrôles. (Minzenberg et al., 2009).

Par ailleurs, en lien avec les difficultés mnésiques observées dans le cas de la schizophrénie, il apparaît que les patients ne présentent pas d'augmentation de l'activité frontale comme cela peut-être le cas chez les sujets contrôle lorsqu'ils réalisent une tâche de rappel de mots. Des patterns similaires sont retrouvés lors de la réalisation de tâches de fluences verbales (Mitchell et al., 2001).

En résumé, Mitchell et al. 2001 ont mis en évidence un point crucial dans l'étude des anomalies de l'activité du cerveau en IRMf en lien avec les troubles cognitifs dans la schizophrénie : elle est bien souvent en lien avec une sous-activité du cortex temporal. Gur et al (2001) reprennent également ce constat du lien entre anomalies de l'activité frontale et troubles cognitifs (Gur & Gur, 2010).

Ces études en IRMf permettent d'identifier avec précisions les activations cérébrales reflétant les différents troubles cognitifs dans la schizophrénie. Toutefois, cette méthode permet plus difficilement d'explorer l'aspect temporel des processus neuronaux. Or, cet aspect peut apporter des informations cruciales concernant les mécanismes cognitifs et psychologiques (Amodio et al., 2014). L'étude des anomalies de l'activité cérébrale en EEG dans la schizophrénie feront l'objet d'un prochain chapitre.

III. Impact fonctionnel

A. Notion de handicap psychique

La notion de handicap psychique est reconnue par la loi depuis 2005 « *Constitue un handicap toute limitation d'activité ou restriction de participation à la vie en société subie dans son environnement* »

par une personne, en raison d'une altération substantielle, durable ou définitive d'une ou plusieurs fonctions physiques, sensorielles, mentales, cognitives ou psychiques, d'un polyhandicap ou d'un trouble de santé invalidant. »

Aujourd'hui, bien que la prise en charge de la schizophrénie ait largement évolué, la découverte des antipsychotiques n'a pas permis de gommer toutes les atteintes inhérentes à la schizophrénie et des troubles cognitifs et de la prise de décision persistent. Cet impact peut se constater par le biais de l'insertion sociale et professionnelle. Les personnes vivant avec une schizophrénie ont des cercles amicaux moins développés que des personnes sans troubles psychiques (Harley et al., 2012). Par ailleurs, seule une faible proportion de patients retrouve ou conserve une activité professionnelle après le premier épisode psychotique (Mueser et al., 2001). Dernièrement, une étude sur une cohorte de patients avec troubles psychiques sévères suivis dans 5 centres de réhabilitation en France a montré que seulement 9% des personnes suivies sont insérées dans un emploi ordinaire et 2% dans un emploi protégé. Par ailleurs, 13% des patients de cette cohorte étaient en couple. Selon les données de l'INSEE relatives à la population ordinaire, 74% des hommes et 56% des femmes âgés de 18 à 24 ans n'ont jamais été en couple. Dans la catégorie d'âge 25-34 ans, 26% des hommes et 34% des femmes sont encore dans ce cas. Par ailleurs, en 2020, 28.5% des 15/24 ans et 80.6% des 25/49 ans de la population française sont en emploi (*Insee - Institut national de la statistique et des études économiques*, 2021.). Pourtant, la population de l'étude de Franck et al (2019) peut apparaître comme représentative d'une population de personnes avec troubles psychiques sévères puisque les patients accueillis sont a priori stabilisés sur le plan clinique (Franck et al., 2019). Les personnes vivant avec une schizophrénie déclarent également une qualité de vie inférieure à celle d'une population contrôle. (Prouteau & Verdoux, 2011). Or, plusieurs études sur la schizophrénie et les troubles psychiques montrent aujourd'hui que la cognition constitue un meilleur prédicteur de l'amélioration fonctionnelle que la rémission symptomatique (Green & Harvey, 2014). Selon les données psychosociales relatives à la maladie, il semble que la notion de handicap psychique reste importante dans le cas de la schizophrénie étant donné que divers domaines de la vie quotidienne sont touchés. De plus, les difficultés cognitives, très présentes semblent être un prédicteur fonctionnel important et un facteur crucial à prendre en compte dans le rétablissement (Halverson et al., 2019). Les deux prochaines parties de ce chapitre seront dédiées à la caractérisation des atteintes fonctionnelles en lien avec les difficultés cognitives de la schizophrénie et à leur évaluation.

B. Caractérisation de l'impact fonctionnel sur le plan clinique

Les fonctions cognitives ont un impact crucial sur la composante psychosociale ainsi que sur la réinsertion professionnelle des personnes vivant avec une schizophrénie (Barlati et al., 2019).

Certains auteurs se sont attachés à définir différents domaines d'atteintes fonctionnelles possibles (Fett et al., 2011; Green, 1996; Halverson et al., 2019). De manière générale, ces descriptions concernent des dimensions telles que l'indépendance, les relations interpersonnelles, le fonctionnement au travail ou encore dans les loisirs. Green et al (1996) ont conduit l'un des premiers travaux regroupant différentes études sur les répercussions des troubles fonctionnels en 3 grandes catégories : le succès dans les soins de réhabilitation, l'étude de résolution de problèmes sociaux en laboratoire et le fonctionnement en communauté dans la vie quotidienne (Green, 1996). Le succès des soins de réhabilitation est généralement mesuré via des échelles permettant d'évaluer les demandes inhérentes au projet de réhabilitation. Enfin, le fonctionnement en communauté est mesuré via différentes échelles également. Cette revue de littérature conclut sur la notion que la neurocognition produit un impact fonctionnel important, mais qu'il serait pertinent de savoir comment et pourquoi.

D'autres auteurs ont par la suite détaillé différentes catégories d'impact fonctionnels, c'est le cas de Fett décrivant le fonctionnement dans la communauté, le comportement social, la résolution de problèmes sociaux ainsi que les compétences sociales. Cette revue de littérature rassemble différentes études dans le but de déterminer quelles fonctions cognitives peuvent impacter ces domaines. L'étude montre que le fonctionnement en communauté est généralement en lien avec la fluence verbale, la mémoire verbale et la vitesse de traitement. Le comportement social est en lien avec l'apprentissage et la mémoire verbale. La résolution de problèmes sociaux est en lien avec les capacités de raisonnement et de résolution de problèmes. Enfin, les compétences sociales sont liées aux capacités de vigilance et d'attention (Fett et al., 2011).

Dernièrement, Halverson et al, ont évoqué quatre grandes catégories de domaines fonctionnels pour lesquels ils comparent l'impact conjoint des atteintes de la neurocognition mais également de la cognition sociale. Tout d'abord, le fonctionnement en communauté qu'il définit comme l'ensemble des activités et relations interpersonnelles quotidiennes, le comportement social dans son milieu qui représente l'ensemble des comportements observables en contexte spécifique. Par ailleurs, la résolution de problèmes sociaux c'est-à-dire la capacité à faire face à des problèmes

sociaux et de les résoudre. Enfin, les compétences sociales qui représentent la capacité à participer à des conversations ou d'avoir des contacts visuels adaptés (Halverson et al., 2019). Cette méta-analyse montre l'impact que peuvent avoir différentes atteintes cognitives dans ces domaines. Il semblerait donc que la mémoire épisodique verbale ainsi que les connaissances sociales aient un impact sur le fonctionnement dans la communauté. La mémoire de travail et la théorie de l'esprit semblent dans cette méta-analyse impacter le comportement social et les compétences sociales. Bien que ces deux derniers exemples rassemblent des troubles de la cognition sociale et de la neurocognition comme ayant un même impact fonctionnel, cette méta-analyse montre que les atteintes de la cognition sociale ont un impact fonctionnel plus important que celles de la neurocognition.

D'autres auteurs considèrent que les troubles de la mémoire épisodique verbale sont associés au fonctionnement social et au fonctionnement dans les activités professionnelles. Les troubles attentionnels et des fonctions exécutives liées au fonctionnement dans la communauté (Franck, 2018b). Les atteintes de la cognition sociale ont une importance particulière mais on peut aussi considérer que les domaines proposés dans la littérature restent plus largement orientés vers l'aspect social de la vie quotidienne. Cependant, on observe que les troubles neurocognitifs ont également un impact sur ces dimensions fonctionnelles, pourtant orientées vers les processus de cognition sociale. Cela montre à quel point ces dimensions, bien qu'étant dépendantes de régions cérébrales distinctes ont une action conjointe dans les troubles ; Ainsi, les déficits cognitifs peuvent expliquer 20 à 60% de l'influence des troubles dans le quotidien. Il est absolument crucial de leur proposer un traitement et une prise en charge adaptée (Barlati et al., 2019).

Les études présentées dans cette partie montrent l'intérêt grandissant concernant l'étude de l'impact des troubles cognitifs et de la prise de décision sur le domaine fonctionnel dans la schizophrénie. Bien qu'utilisant des terminologies différentes, tous ces auteurs mettent en avant l'importance de la résolution de problème ainsi que l'aspect relationnel dans ces caractérisations de l'impact fonctionnel. Il apparaît donc crucial d'évaluer cet impact en réhabilitation. Plus impactant encore, la prise en charge des difficultés cognitives figure parmi les demandes d'aides prioritaires des patients suivis en réhabilitation (Franck et al., 2019).

Chapitre III. Prise en charge des troubles cognitifs dans la schizophrénie

Les prises en charge en réhabilitation psychosociales se sont développées du fait notamment de la désinstitutionalisation, elles répondent à de nouveaux besoins cruciaux pour la réinsertion sociale, professionnelle et communautaire des patients (Prouteau & Verdoux, 2011). Par ailleurs, les souhaits et demandes des patients sont aujourd’hui mis au cœur de l’accompagnement. La prise en charge des troubles cognitifs figure parmi les demandes principales des patients ayant des troubles psychiques. (Franck et al., 2019). Face à ces difficultés fréquentes, de nombreuses possibilités thérapeutiques ont été développées. La remédiation cognitive se définit comme « *une approche permettant d’améliorer le fonctionnement cognitif, soit en entraînant les fonctions déficitaires, soit en permettant aux patients d’acquérir des stratégies leur permettant d’exploiter aux mieux leurs fonctions résiduelles* » (Franck, 2012). Le Cognitive Remediation Experts Workshops est un groupe rassemblant différents experts de la remédiation cognitive. En 2010, ce groupe a défini la remédiation cognitive comme un entraînement comportemental dont le but serait d’améliorer les processus cognitifs tels que l’attention, la mémoire, les fonctions exécutives, la cognition sociale ou encore la métacognition dans une idée de durabilité et de généralisation des effets (Wykes & Spaulding, 2011). Ce type de thérapie, appartient aux outils de soin de la réhabilitation psychosociale. A ce titre, il s’appuie sur les fonctions préservées afin de limiter l’impact des troubles. Dans ce chapitre, nous évoquerons brièvement les différentes méthodes de stimulation cognitive existants actuellement. Puis, nous étudierons en profondeur les différentes techniques de remédiation cognitive existantes et largement utilisées dans le cas de la schizophrénie. Nous présenterons les différents types de programmes visant la neurocognition et la cognition sociale avant de nous intéresser aux facteurs de réponses aux traitements.

I. Méthodes de stimulation cérébrale

A. Stimulation magnétique transcrânienne

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une technique de stimulation cérébrale décrite en 1985 par Baker et al. Une sonde est utilisée pour délivrer un champ magnétique générant une dépolarisation des ensembles de neurones situés à proximité de cette sonde. Cette dépolarisation peut avoir différents effets comportementaux en fonction des zones stimulées. Une illustration de cette technique est visible en *Figure 7* (Valero-Cabré et al., 2011). Par exemple, au niveau des aires corticales associatives, l'administrations d'impulsions ne génère pas de modifications motrices mais perturbe les activités comportementales auxquelles les régions participent (langage, perception de l'espace, mémoire etc.). Cette technique est généralement utilisée dans le cas des

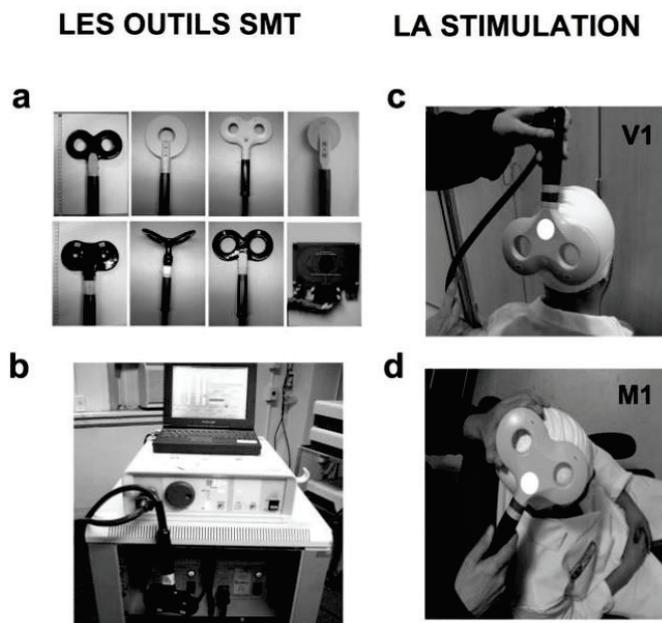


Figure 7: Dispositif de rTMS (Valéro-Cabré et al., 2010). A) Différentes bobines de SMT ; B) Equipement de SMT ; C) et D) différentes possibilités de positionnement de la bobine.

dépressions résistantes (Berlim et al., 2014) ou dans le traitement de certains symptômes positifs tels que hallucinations verbales (Freitas et al., 2009). La littérature actuelle s'intéresse également aux effets de la SMT sur les symptômes négatifs et cognitifs de la schizophrénie (Hasan et al., 2016). Une étude récente, (Limongi et al., 2021) s'est focalisée aux effets de la SMT sur les symptômes positifs et négatifs, notamment via la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral, cette étude montre une diminution de la symptomatologie positive et notamment des hallucinations. En 2019, Jiang et al ont publié une revue de littérature sur le sujet. L'étude de 8

travaux portant sur 351 patients a montré que la SMT du cortex préfrontal dorsolatéral permet une amélioration des performances cognitives. Toutefois, ces améliorations ne concernent que certaines fonctions telles que la mémoire de travail. Les performances exécutives, attentionnelles et langagières ainsi que la vitesse de traitement n'ont pas été modifiées par la SMT. Ces effets

perdurent dans le temps (Jiang et al., 2019). Toutefois, ces résultats sont peu reproductibles, les effets étant très variables en fonction des sujets (Ji et al., 2019). Enfin, à notre connaissance, aucune étude ne s’est penchée sur l’impact fonctionnel de ces techniques (Minzenberg & Carter, 2012).

B. Neurofeedback

La méthode du neurofeedback est une technique permettant aux patients d’avoir un retour visuel ou auditif sur l’activité électrique de leur cerveau en temps réel, ce qui leur permet de moduler leur propre activité neurale, une illustration est disponible en *Figure 8*. Plusieurs études se sont intéressées aux effets de cette technique sur les troubles cognitifs. Cette technique appliquée chez des sujets sains d’âge différents permet une amélioration des capacités attentionnelles et de la mémoire de travail chez des sujets d’un âge moyen de 65 ans. Chez des sujets sains plus jeunes (âge moyen 22.6 ans), cette méthode semble plutôt générer une amélioration des fonctions exécutives mesurées dans une tâche de prise de décision (Wang & Hsieh, 2013). Escolano et al., (2014) ont investigué les effets du neurofeedback sur des patients souffrant de dépression et montre une amélioration de la vitesse de traitement (Escolano et al., 2014). Cette méthode est également utilisée auprès de patients victimes d’un accident vasculaire cérébrale et elle génère des améliorations sur le plan mnésique (mémoire visuospatiale à court terme ou mémoire de travail en fonction de la technique engagée) (Kober et al., 2015). Dans le cas de la schizophrénie, de récentes études ont rapporté une efficacité du neurofeedback sur les symptômes négatifs (Pazooki et al., 2019) ainsi qu’une amélioration du fonctionnement exécutif (Feizzadeh et al., 2015).

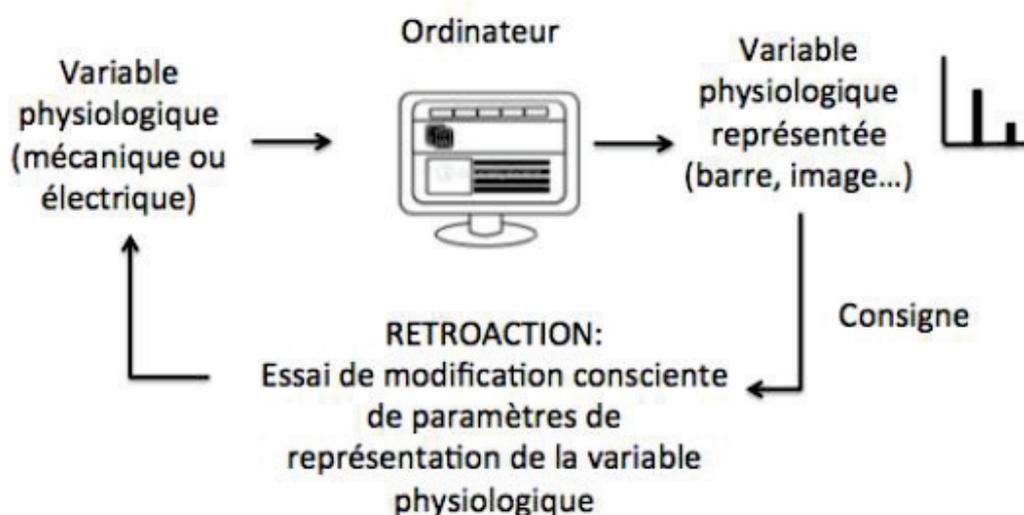


Figure 8 : Principe général du neurofeedback par Vion-Dury et Mougin (2017).

Cependant une récente revue de littérature a mis en exergue que la grande diversité de protocoles existants et le peu d'études empiriques dans le cas de la schizophrénie, ne permet pas de conclure quant à leur efficacité sur le fonctionnement cognitif bien que des modifications de la connectivité et des signaux électriques soient observés à la suite du traitement (Gandara et al., 2020).

La stimulation cognitive a des effets positifs sur les fonctions cognitives. Cependant, ces bénéfices ne concernent que les fonctions visées et peu d'études se sont intéressées aux transferts de ces bénéfices dans le quotidien des patients. La question des effets fonctionnels reste encore peu investiguée. La remédiation cognitive doit être distinguée de la stimulation cognitive. La première vise avant tout à recouvrer un niveau de fonctionnement acceptable pour les patients plus qu'une récupération de la fonction spécifiquement touchée. Enfin, les personnes vivant avec une schizophrénie peuvent souffrir de délires de persécution ou de biais d'attribution de la responsabilité (renvoi chapitre II) et il est possible que ces techniques puissent sembler impressionnantes pour ce type de population et donc moins accessible.

II. Remédiation cognitive dans la schizophrénie

A. Remédiation centrée sur la neurocognition

Les programmes de remédiation peuvent cibler différents processus neurocognitifs et de cognition sociale (Morin & Franck, 2018). Ces programmes se sont très largement développés au cours des dernières années et leurs bénéfices sont largement rapportés par littérature. Wykes et Spaulding ont défini 4 types de techniques en remédiation: l'apprentissage sans erreurs, le « self monitoring » (chaque sujet peut développer une technique individuelle pour résoudre la tâche), le « scaffolding » (les sujets font face à des tâches difficiles requérant dès le départ leurs capacités de réflexion) et enfin le « chunking » dans lequel les stratégies utilisées pourront être reproduites dans la vie quotidienne (Wykes & Spaulding, 2011).

Dans cette partie, nous utiliserons la distinction entre les méthodes basées sur la mise en place de stratégies et celles basées sur une restauration des fonctions déficitaires, classification également largement utilisée dans la littérature scientifique actuelle (Bon & Franck, 2018; Wykes & Spaulding, 2011). Nous évoquerons également en détail les programmes existants concernant la

remédiation de la cognition sociale puisque c'est l'objet de la recherche présentée ici, pour ces derniers, la distinction entre stratégie et restauration n'est pas utilisée dans la littérature actuelle.

Remédiation basée sur un entraînement des fonctions déficitaires

La remédiation peut s'appuyer sur une restauration des fonctions déficitaires, grâce à un entraînement intense et répétitif (Subramaniam et al., 2014a). Dans ce cas, la remédiation est basée sur la répétition d'exercices, démarrant par des niveaux faibles de difficultés (Bon & Franck, 2018). Peu à peu, le niveau de difficulté augmente et les exercices sollicitent d'autres fonctions telles que les fonctions exécutives, la mémoire ou l'attention mais surtout à des niveaux de difficultés plus importants. Avec ce type de thérapie, le travail est généralement global, portant sur toutes les modalités de la cognition qu'elles se trouvent altérées ou pas. Un exemple de ce type de thérapie est le programme Neurocognitive Enhancement Therapy (NET) qui est composé d'exercices informatisés se focalisant en premier lieu sur l'attention soutenue, puis sur l'attention divisée et la focalisation attentionnelle avant de s'intéresser à la mémoire et à la résolution de problème. Les exercices sont au départ conçus pour être très facilement réalisés par les participants et le niveau augmente à mesure des essais et de leur progression (Bell et al., 2001). Ce type de programme produit des améliorations dans les fonctions cognitives effectivement visées par les exercices (Kurtz, 2012). Les méthodes basées sur la restauration des fonctions déficitaires semblent produire un effet perdurant à long terme sur le plan des fonctions cognitives travaillées ainsi que sur le plan fonctionnel. Sans pour autant apporter de bénéfices sur les fonctions non directement travaillées dans le programme (M. Fisher et al., 2010).

Remédiation basée sur la mise en place de stratégies

La remédiation basée sur la mise en place de nouvelles stratégies implique que le thérapeute travaille avec le patient à la mise en place de techniques efficaces pour atténuer les difficultés de traitement de l'information. La thérapie est spécifique aux difficultés de la personne concernée et s'appuie sur ses fonctions préservées. Tout le travail et la sélection des exercices est fait en fonction de ses objectifs. Dans le cas de la mise en place de stratégies, la remédiation est axée sur le développement de méthodes visant à pallier les déficits. L'entraînement cognitif est couplé à un

travail de réflexion soutenu par le thérapeute sur l'application de ces stratégies au quotidien (Wykes et al., 2011). C'est le cas pour le programme REmédiation COgnitive dans la Schizophrénie (RECOS) proposant divers modules : mémoire verbale et visuospatiale, attention, mémoire de travail, attention sélective et raisonnement à choisir en fonction des besoins du patient. Une évaluation neuropsychologique approfondie est nécessaire en début de prise en charge afin d'évaluer les plaintes subjectives du patient ainsi que ses difficultés sur le plan cognitif. Le but est de sélectionner les modules dans lesquels il rencontre le plus de difficultés. En lien avec différentes études recommandant d'utiliser une approche psychosociale en parallèle pour plus d'efficacité, ce programme comprend aussi des séances de psychoéducation en début de prise en charge afin de favoriser une appropriation des troubles cognitifs (Vianin, 2007).

Ces deux modalités de remédiation cognitive sont à l'origine d'améliorations significatives sur le plan cognitif, avec en particulier des gains en mémoire de travail, en résolution de problèmes et en mémoire à long terme (Minzenberg & Carter, 2012). Par ailleurs, des effets de la remédiation sur l'activité cérébrale ont été rapportés, avec des augmentations d'activité dans les régions frontales, préfrontales mais également dans le cortex cingulaire antérieur (Isaac & Januel, 2016). La remédiation favorise une compensation des troubles (utilisation d'autres zones cérébrales que celle qui sont dysfonctionnelles), mais également une restauration partielle des activations auparavant diminuées (Ramsay & MacDonald, 2015). Toutefois, compte tenu des différences dans ces deux types de thérapie, on pourrait attendre des effets différents sur l'activité cérébrale. Il est possible que les méthodes basées sur l'utilisation de stratégies reposent plus globalement sur les fonctions exécutives étant donné qu'il s'agit d'adapter son comportement de manière différente face à certaines situations. À l'inverse, il est possible que les exercices d'entraînement, reposant sur la répétition d'exercice fasse plus appel à des processus de type attentionnel. Dans cette optique, il peut être attendu que ces deux méthodes, reposant sur des mécanismes cognitifs différents pourraient être à l'origine de modes de fonctionnement différents sur l'activité cérébrale. Cette question sera investiguée dans la première partie du travail expérimental. La seconde partie expérimentale de ce travail de recherche porte sur une remédiation de la cognition sociale, de ce fait les programmes de remédiation de la neurocognition ne sont pas développés en détails mais une revue de littérature récente porte sur ce sujet (Manoli & Franck, 2021)

B. Remédiation centrée sur les processus de cognition sociale

Concernant les troubles de la cognition sociale, une majorité de programmes se base sur la mise en place de stratégies et sur l'application de techniques apprises au quotidien (Gaudelus et al., 2016; Moritz & Woodward, 2007; D. Penn et al., 2005; E. Peyroux & Franck, 2014). Les programmes présentés dans cette partie seront plus axés sur cette approche. Comme abordé dans le Chapitre II : Fonctionnement cognitif dans la schizophrénie, les troubles de la cognition sociale concernent le lien à autrui. Les programmes développés spécifiquement pour la cognition sociale sont parfois proposés en groupe ou en format individuel en fonction des besoins et des demandes des patients. Les interventions en cognition sociale sont souvent divisées en 3 catégories : les interventions dites larges ciblant à la fois des processus de neurocognition et de cognition sociale, dans l'idée qu'un travail des fonctions cognitives de base aide à l'amélioration des relations sociales (E. Peyroux & Franck, 2014). C'est le cas par exemple des programmes IPT (Roder et al., 2011) et CET (Hogarty & Flesher, 1999). Certains programmes visent une fonction spécifique comme la reconnaissance des émotions ou la théorie de l'esprit, sans prendre en compte les autres fonctions de la cognition sociale. D'autres proposent une approche globale faisant intervenir différentes modalités de la cognition sociale. Dans cette partie, nous nous intéresserons aux interventions spécifiques et globales. Pour une revue des effets de ces différents types d'interventions sur les différentes dimensions de la cognition sociale, voir (É. Peyroux et al., 2013).

Interventions spécifiques

Les programmes à intervention dite spécifique, contrairement aux programmes basés sur une intervention large se concentrent sur une fonction déficitaire à la fois. L'idée étant de proposer des durées de prise en charge plus courtes et adaptables aux patients. Le travail peut s'effectuer sur les aspects les plus basiques de la cognition sociale telle que la reconnaissance d'émotions faciales comme c'est le cas du programme GAIA dans lequel les patients doivent suivre un personnage à l'écran et s'entraîner à en reconnaître les émotions. Ce programme est proposé en individuel aux patients avec une modalité de 3 séances par semaine durant 10 semaines. Ce programme comporte trois phases : la première se basant sur l'utilisation de photographies pour lesquels le patient doit développer des stratégies de reconnaissance des émotions faciales ; la seconde se base sur des vidéos au cours desquelles les patients doivent réutiliser les techniques apprises lors du visionnage de photos. Enfin, une phase de transfert des acquis au quotidien au cours de laquelle les patients doivent appliquer les stratégies dans leur vie quotidienne en fonction de leurs demandes et sur des

émotions plus complexes (Gaudelus et al., 2016). De même, le programme « ToMRemed » effectué en groupe sur une durée de 10 semaines (séances d'une heure 30) travaille spécifiquement sur les capacités de théorie de l'esprit (Bazin et al., 2010) en utilisant des supports de vidéos en plus des expériences de la vie quotidienne des patients.

Interventions globales

Les programmes de remédiation cognitive peuvent également se baser sur une approche globale, traitant de plusieurs processus au sein d'un même programme. C'est le cas du programme RC2S (Remédiation Cognitive de la Cognition Sociale), traitant du traitement des émotions, de la théorie de l'esprit, du style attributionnel et de la perception des connaissances sociales. Ce programme de remédiation cognitive s'effectue en thérapie individuelle pendant une durée d'1h30 par semaine sur une durée de 14 semaines. Cette durée est adaptable. Ce programme effectué sur l'outil informatique se base sur la réalité virtuelle présentant un avantage certain. En effet, elle permet aux patients d'expérimenter les relations sociales dans un environnement virtuel sans avoir à faire face à un groupe (Peyroux & Franck, 2014). Il existe également des interventions groupales à visée globale, c'est le cas du programme Social Cognition and Interaction Training (SCIT) (Penn et al., 2005), choisi pour une partie du présent travail de recherche et qui sera donc détaillé plus bas.

Nous avons vu que les difficultés cognitives avaient un fort impact fonctionnel dans la schizophrénie et que la littérature s'était beaucoup intéressée à ces questions dernièrement. Il apparait donc important de pouvoir étudier l'impact fonctionnel de ces thérapies en plus de la mesure de leurs effets sur la cognition.

C. Remédiation cognitive et impact fonctionnel

Il est donc des programmes de remédiation cognitive centrés sur la neurocognition et également sur la cognition sociale. Bien que ciblant des difficultés spécifiques, on observe parfois une généralisation des effets obtenus à d'autres sphères de la cognition, pourtant non ciblées initialement. En effet, en dépit de l'approche modulaire fondant la neuropsychologie, les fonctions cognitives restent largement interdépendantes. Dans une étude de Penadés et al (2010), une remédiation cognitive axée notamment sur les fonctions exécutives via le Cognitive Remediation Training (CRT) produit une amélioration des capacités sociales mesurées avec l'échelle Life Skills Profile (LSP) bien que les scores des tests des fonctions exécutives et ceux de la LSP n'aient pas

montré d'association significative en baseline (Penadés et al., 2010), ce qui montre que cognition sociale et neurocognition peuvent avoir un mode d'action conjoint sur l'amélioration fonctionnelle.

Les effets positifs de la remédiation cognitive sur le plan fonctionnel sont visibles dans le cas des premiers épisodes psychotiques et également dans le cas de schizophrénie plus chroniques (Revell et al., 2015). La remédiation cognitive peut produire des effets de modérés à larges en fonction des études et le fait d'ajouter des programmes de réhabilitation psychosociale en simultané peut permettre d'en améliorer les effets (Wykes et al., 2011). Cependant, ce type de thérapie n'offre pas de réponse positive pour environ 40% des patients (Biagianti et al., 2021) et la littérature récente s'est donc intéressée aux facteurs de meilleure réponse à la remédiation cognitive.

III. Facteurs modérateurs des effets de la remédiation cognitive

Dans cette partie, nous nous intéresserons donc aux facteurs qui vont influencer la réponse des patients aux programmes de remédiation cognitive, afin d'identifier comment déterminer les programmes desquels ils pourraient le plus bénéficier ainsi que les profils de patients répondant mieux à ce type de traitements.

Seccomandi en 2020 propose une revue de littérature s'intéressant aux différents facteurs pouvant influencer la réponse à la remédiation cognitive. Cette revue de littérature rassemble près de 36 études en différenciant 5 facteurs dits modérateurs de réponse à la remédiation :

- Un facteur démographique comprenant le genre, le niveau socioculturel et l'âge
- Une composante en lien avec la maladie regroupant les symptômes, le type de médication, le diagnostic, les comorbidités existantes, la durée de maladie et le nombre d'hospitalisations.
- Un facteur de cognition et de fonctionnement s'intéressant au quotient intellectuel, au potentiel d'apprentissage, au niveau cognitif et fonctionnel en baseline et au niveau d'insight sur le plan cognitif
- Un facteur psychologique comprenant une composante de motivation et d'estime de soi
- Un facteur biologique s'intéressant à la structure du cerveau (réserve corticale notamment) et à la composante génétique

Dans cette partie, nous développerons tout d’abord les composantes personnelles en lien avec la maladie, ainsi que les facteurs démographiques. Puis, nous évoquerons les facteurs cognitifs et psychologiques. Enfin, nous étudierons les facteurs biologiques en lien avec la structure du cerveau.

A. Influence des facteurs personnels

Facteurs démographiques

Les études relatives aux effets de facteurs démographiques sur l’efficacité de la remédiation cognitive apportent des résultats contraires. En effet, hormis le sexe, peu décrit comme ayant un quelconque effet modérateur sur la RC (Kurtz, 2012; Seccomandi et al., 2020; Vita et al., 2021), les autres facteurs tels que l’âge ou le niveau d’étude présentent des résultats divergents dans la littérature actuelle. Concernant le niveau d’éducation, une revue de (Vita et al., 2021) met en évidence le fait que des patients avec un faible niveau d’étude montreraient un meilleur bénéfice après une remédiation cognitive. Pourtant, cet effet n’est pas reporté dans la revue de (Seccomandi et al., 2020).

Ce constat est le même concernant les études en lien avec les potentiels effets de l’âge sur l’efficacité de la RC. En effet, certaines revues comme celle de Wykes et al 2011 ne montrent pas d’effet de l’âge sur l’efficacité de la remédiation cognitive. A l’inverse, (Revell et al., 2015) observe des effets moins importants chez les populations de jeunes patients, certainement car ils ont moins de marge d’amélioration que les patients chroniques.

De manière générale les facteurs démographiques restent difficiles à prendre en compte. En effet, les études comptent généralement une majorité d’hommes dans le cas de la schizophrénie, rendant difficile toute comparaison. Par ailleurs, les niveaux socio-culturels ne sont pas toujours mesurés de manière équivalente (Seccomandi et al., 2020).

Facteurs en lien avec la maladie

Le niveau de symptomatologie, les comorbidités en lien avec le diagnostic ou encore la durée et la sévérité de la maladie sont des facteurs étudiés comme modérateurs des effets de la remédiation cognitive. En effet, plusieurs études et revues de littérature s’intéressent aux conséquences de la symptomatologie sur la réponse à des prises en charge telles que la remédiation cognitive. Ainsi, deux travaux de revues de littérature récents rapportent une meilleure amélioration tant sur le plan

cognitif que fonctionnel chez des patients présentant une symptomatologie plus importante en début de prise en charge (Seccomandi et al., 2020; Vita et al., 2021). Ces effets concernent principalement la symptomatologie négative (Cella et al., 2017; Twamley et al., 2011) ou une symptomatologie positive à un niveau modéré (score moyen de 16.5 à la Positive And Negative Symptoms Scale (Kay et al., 1987) pour les participants ayant terminé le programme comparativement à 16.9 pour les participants ne l'ayant pas terminé) (Twamley et al., 2011). Les comparaisons sont donc souvent faites entre deux échantillons mais le niveau de symptôme reste globalement modéré puisque les participants tirant un meilleur bénéfice de la RC sont rapportés comme étant stables (Wykes & Spaulding, 2011).

Les effets des traitements antipsychotiques comme modérateurs sont controversés dans la littérature. En effet certaines études n'identifient pas la dose de traitement administrée comme un modérateur de l'efficacité de la remédiation cognitive (Gomar et al., 2015; Sánchez et al., 2014) alors que d'autres travaux montrent des différences en fonction du type de traitement prescrit aux participants. Ainsi, Wykes et al., 2007 relèvent le type de médication pris par leurs participants. Une partie de leur effectif a donc une prescription d'antipsychotiques typiques alors que la seconde partie du groupe utilise des antipsychotiques dits atypiques ou de seconde génération. Le type d'antipsychotique pris n'a pas montré d'effet sur le Wisconsin Card Sorting Test (WCST) (test dans lequel les participants doivent trouver des règles inhérentes au classement de cartes évaluant la flexibilité mentale et l'inhibition) ou les empan de chiffre mais une interaction significative est montrée avec la fonction de planification. Les participants prenant de la clozapine avaient un niveau de planification moins élevée en baseline, ce qui a pu expliquer leur plus grande amélioration également. Toutefois, les effets en lien avec les antipsychotiques de seconde génération peuvent être dus au fait que ceux-ci sont généralement prescrits pour des profils de patients moins atteints et donc peut-être plus réceptifs aux effets de la remédiation cognitive (Seccomandi et al., 2020).

Il est donc difficile de conclure à un effet facilitant ou modérant concernant les traitements médicamenteux.

B. Influence des facteurs motivationnels et cognitifs

Facteurs motivationnels

Les troubles motivationnels font partie des symptômes négatifs fréquemment présents dans le cas de la schizophrénie (Saperstein & Medalia, 2016). Dans la population générale, l'impact de la motivation intrinsèque sur les capacités d'apprentissage est important notamment concernant l'engagement dans l'apprentissage et la persistance de l'apprentissage dans le temps (Vansteenkiste et al., 2004). Dans le cas de la schizophrénie, deux théories sur les déterminants de la motivation intrinsèque sont développées dans la littérature actuelle. Tout d'abord, la théorie de la détermination de soi, faisant le postulat que nos comportements sont orientés par la satisfaction et la signification psychologique que chacun place dans ses actions. Selon cette théorie, la motivation intrinsèque serait influencée par les besoins psychologiques d'autonomie et d'indépendance pouvant être atteints en réalisant certaines actions (Deci & Ryan, 2013). D'autre part, la théorie centrée sur les attentes de valeurs faisant le postulat que les attentes de succès de l'apprenant influencent sa motivation à apprendre (Saperstein & Medalia, 2016). Appliquées au cas de la remédiation cognitive, il faudrait que ces prises en charge soient donc perçues comme pouvant permettre d'atteindre une certaine autonomie pour les patients. Par ailleurs, leur motivation intrinsèque pourrait être influencée par leur perception d'un possible succès (Saperstein & Medalia, 2016). Toutefois, les études travaillant sur les facteurs motivationnels comme modérateurs du fonctionnement de la remédiation rapportent des effets contradictoires dans la littérature actuelle et il est difficile de conclure à un quelconque effet de la motivation sur le fonctionnement de la remédiation cognitive. Dans sa revue, Seccomandi rapporte le fait que cela peut être dû au fait que la motivation est difficile à évaluer (Seccomandi et al., 2020)

Facteurs cognitifs

L'étude des facteurs cognitifs en baseline comme possible modérateur des effets de la remédiation cognitive a été plus largement étudiée dans la littérature actuelle. Les effets du niveau cognitif avant remédiation divergent (Seccomandi et al., 2020). Toutefois, de manière intéressante Twamley et al (2011) montre que le fait de rapporter des troubles cognitifs en début de prise en charge permettait de meilleurs effets de la remédiation sur les fonctions cognitives travaillées. Ce constat peut être mis en lien avec le facteur motivationnel décrit précédemment : les patients ayant conscience de leur difficulté cognitive verraient alors la remédiation comme un moyen d'atteindre leurs objectifs personnels. Benoit et al (2016) montrent en effet qu'un niveau d'incertitude à

l'échelle Beck Cognitive Insight est prédicteurs de meilleurs effets d'un programme de remédiation cognitive sur la vitesse de traitement et la mémoire visuelle (Benoit et al., 2016). Ceci souligne l'intérêt de programmes de remédiation cognitive centrés sur la métacognition et la mise en place de stratégie : en ayant conscience de leurs troubles et des conséquences de ceux-ci dans leur quotidien, les patients pourraient se saisir plus aisément des enjeux de la remédiation.

C. Influence des facteurs biologiques et effets de la remédiation sur l'activité cérébrale

Sur le plan biologique, plusieurs modérateurs probables sont étudiés dans la littérature actuelle. Subramian en 2017 montre que l'activité du gyrus frontal médian est associée avec de meilleurs effets de la remédiation (80 heures d'un programme informatisé) sur la mémoire de travail ainsi qu'à un meilleur fonctionnement occupationnel (Subramaniam et al., 2014b). Par ailleurs, le volume de matière grise ainsi que l'épaisseur corticale pré thérapie semblent pouvoir modérer les effets de la remédiation sur la cognition sociale, la mémoire ou les fonctions exécutives (Keshavan et al., 2017; Penadés et al., 2010). De la même manière, l'intégrité des zones fronto occipitale, cortico spinale et du lemni médi latéral semblent pouvoir influencer la manière dont les sujets réagissent aux programmes de remédiation (Seccomandi et al., 2020). Dans la revue de Seccomandi, seuls 4 études portent sur ce facteur biologique. Par ailleurs, relativement peu d'études se sont intéressées aux liens entre remédiation cognitive et activité cérébrale (Bon & Franck, 2018).

Pour exemple, une revue de Campos en 2015 s'intéresse aux effets de la remédiation de la cognition sociale sur l'activité cérébrale, et le nombre d'études incluses dans cette revue est porté à 11 (Campos et al., 2016). Concernant ces données, le postulat est pour l'instant que la remédiation de la cognition sociale produit des changements au niveau de la neuroplasticité du cerveau et que ceux-ci s'accompagnent d'améliorations sur le plan cognitif (Campos et al., 2016; Dodell-Feder et al., 2015). La plupart des études existantes, qu'elles portent sur l'activité comme modérateur de la remédiation cognitive ou qu'elles s'intéressent aux effets de la RC sur celle-ci, portent sur des études en IRMf. Pourtant, d'autres techniques d'imagerie telles que l'électroencéphalographie (EEG) pourraient permettre, grâce à une meilleure précision temporelle d'en apprendre plus sur le décours du traitement de l'information après une thérapie en remédiation cognitive. L'intérêt de cette technique pour ce type de problématiques sera discuté dans le chapitre suivant.

L'étude des facteurs de réponse à la remédiation dans la schizophrénie est de plus en plus développée. Plusieurs revues de littérature récentes se sont intéressées à la question. Toutefois, beaucoup de facteurs montrent des résultats controversés ou contradictoires en fonction des études et les étudier séparément pourrait permettre une meilleure compréhension de ces facteurs.

Le Social Cognition and Interaction Training (SCIT)

Plusieurs types de programmes de remédiation cognitive ont été présentés dans ce chapitre. Le programme décrit dans ce paragraphe est un programme groupal et global. Il propose des séances portant sur différentes fonctions de la cognition sociale et un nombre important de séances relatives au transfert des stratégies travaillées en séances à la vie quotidienne. Par ailleurs, il est largement utilisé en psychiatrie et de nombreuses études se sont intéressées à ses effets dans la littérature scientifique actuelle.

I. Principes de base

Le programme SCIT (Social Cognition and Interaction Training) est un dispositif groupal d'ordre global prenant en compte les troubles de la cognition sociale et les biais de raisonnement. Il est proposé aux personnes souffrant de troubles psychiques sévères présentant des difficultés dans leurs relations interpersonnelles, en lien avec des difficultés de cognition sociale. Le SCIT est un dispositif, ciblant à la fois plusieurs processus de la cognition sociale tels que la reconnaissance des émotions, les capacités de théorie de l'esprit et le phénomène de sauts aux conclusions (D. Penn et al., 2005). Dans cette thérapie, l'aspect groupal a une importance majeure puisque les participants peuvent s'entraider et interagir mutuellement sur les situations qu'ils rapportent lors des séances.

II. Organisation générale du programme

Le programme SCIT se déroule en 20 séances ayant une durée moyenne de 45 minutes à 1h30, des séances additionnelles peuvent être proposées. Il est recommandé d'inclure entre 5 et 8 participants par groupe afin de favoriser suffisamment d'échanges tout en évitant un trop grand nombre de participants. Il est généralement dispensé par deux thérapeutes formés. Ce groupe utilise différents types de supports tels que des photographies, des vignettes vidéo avec la proposition d'effectuer des tâches à domicile. Ce groupe se déroule en 3 parties, décrites dans le *Tableau 1*.

A. Première partie : reconnaissance des émotions

Lors des deux premières séances, un travail sur l'instauration d'une dynamique de groupe confortable pour tous ainsi que sur les objectifs personnels des participants en lien avec la remédiation sont proposés avant d'attaquer le travail spécifiquement en lien avec la reconnaissance des émotions faciales. Le triangle SCIT est présenté avec l'idée que les pensées sont à différencier des émotions et des actions, tout en considérant qu'elles s'impactent mutuellement et conjointement, ce triangle est illustré en *Figure 11*. Puis, le travail spécifiquement en lien avec la reconnaissance des émotions démarre en se basant sur un partage d'expériences personnelles en



Figure 9: Exemple d'un exercice de morphing au sein du groupe SCIT représentant l'émotion de joie.

lien avec des difficultés de reconnaissance des émotions. Un travail sur la définition de chaque émotion de base et de leurs caractéristiques est abordé afin d'aider à leur reconnaissance. Un exemple d'exercice est illustré en *Figure 9*. L'exercice de morphing consiste à montrer des images de visages exprimant une émotion d'abord de manière très peu prononcée. A chaque image, les participants peuvent faire une tentative de description de l'émotion et indiquer

leur certitude quant à celle-ci, ils reproduisent ce processus jusqu'à l'intensité émotionnelle la plus élevée, en décrivant chaque détail sur lesquels s'appuyer lors de cette reconnaissance. Cette

première partie se clôture par un travail sur la paranoïa ainsi que le sentiment de méfiance décrites comme des « émotions », faisant ainsi le lien avec la seconde partie du programme traitement des biais d'attribution de la responsabilité et du saut aux conclusions.

Tableau 1 Différentes parties du SCIT par Penn et al.

Séances	Partie	Contenu
1-7	1) Introduction et émotions	Présentation du programme SCIT et de la cognition sociale, établissement d'une dynamique de groupe, explication du rôle des émotions dans les situations sociales, amélioration de la reconnaissance des émotions.
8-15	2) Comprendre une situation	Comprendre le saut aux conclusions et les biais d'attribution, apprendre à supporter l'ambiguïté, distinguer les faits des impressions, recueillir des données pour mieux construire ses interprétations
16-20	3) Intégration et mise en pratique	Consolidations des compétences acquises et généralisation aux situations quotidiennes.

B. Seconde partie : biais d'attribution et saut aux conclusions

La deuxième partie du programme est consacrée à la théorie de l'esprit, aux biais d'attribution de la responsabilité ainsi qu'au biais de saut aux conclusions avec la proposition de différentes stratégies pouvant être utilisées dans des situation ambiguës pour éviter ces difficultés. Par exemple, le fait de générer plusieurs hypothèses face à un évènement négatif, le fait de distinguer

les faits des suppositions sociales et enfin le fait de pouvoir tolérer l'ambiguïté dans les situations sociales sont évoqués. Cette deuxième partie se base sur l'utilisation de supports vidéo ainsi que



sur un travail situationnel. Un exemple d'exercice de scènes sociales est présenté en *Figure 10*. Ici, les participants sont invités à présenter des hypothèses sur la scène se déroulant sur l'image en justifiant les éléments présents sur la scène pour aller vers l'hypothèse choisie.

Figure 10: Exercice des scènes sociales issu du programme SCIT. Ici, les participants doivent lister les éléments de la scène et faire des suppositions sur l'action en cours de déroulement. Ces suppositions sont discutées en groupe en évaluant leur probabilité.

C. Troisième partie : Transfert, mise en application

Enfin, la troisième partie est dévolue au transfert des stratégies travaillées en groupe dans le quotidien des participants. Pour cela, les séances sont axées sur un aspect situationnel portant sur différentes problématiques évoquées par les participants du groupe lors des séances et sur l'utilisation de jeux de rôles pour les travailler.

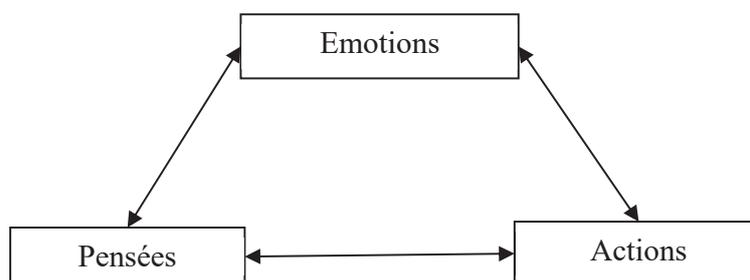


Figure 11 Triangle du SCIT

D. Principe des tâches à domicile et de « practice partner »

Le SCIT est très largement axé sur le transfert des acquis vers l'extérieur et vers la vie quotidienne. De ce fait, dès le départ du groupe, la possibilité est offerte aux participants de s'appuyer sur le fait de travailler en lien avec un « practice partner ». C'est une personne partenaire, proche du participant et ayant donné son accord pour l'aider à développer les stratégies proposées en séances. Cela peut être un ami, une personne de la famille ou encore un soignant bien qu'il soit préféré qu'une personne hors protocole de soin puisse tenir ce rôle. Ces personnes partenaires sont importantes dans le déroulement du groupe car chaque semaine, une tâche à domicile est proposée aux participants de favoriser l'appropriation des stratégies évoquées en séance et de permettre aux participants de les adapter au mieux à leurs besoins.

III. Effets du SCIT dans la littérature

Le travail à la fois groupal et global proposé dans le SCIT ainsi que sa construction très structurée et détaillée constituent des atouts considérables dans son déroulement. De nombreuses études se sont intéressées aux effets du SCIT dans la littérature scientifique, ces travaux expérimentaux portent globalement sur les effets du SCIT sur les processus de cognition sociale. En effet, les résultats positifs du SCIT ont été démontrés sur la perception des émotions (Penn et al., 2007; Roberts & Penn, 2009; Voutilainen et al., 2016). Par ailleurs, d'autres travaux ont montré que ce programme pouvait générer une diminution des biais d'attribution négatif ainsi qu'une amélioration du comportement social (Lahera et al., 2013; D. L. Roberts et al., 2014). Toutefois,

paradoxalement, bien que le saut aux conclusions soit une cible privilégiée de ce programme, ses effets sur la prise de décision et le saut aux conclusions ont été peu explorés sur le plan comportemental. Or, l'amélioration de la perception des émotions ainsi que la diminution des biais d'attribution de la responsabilité sont des données cruciales mais ne permettent pas de saisir l'évolution des processus décisionnels après ce type de thérapie. Par ailleurs, de la même manière que pour les études en lien avec la remédiation de la neurocognition, peu d'études se sont intéressées aux effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale (Campos et al., 2016) et les processus sous-jacents à son fonctionnement restent donc peu connus. Enfin, peu d'études se sont intéressées aux effets du SCIT sur le domaine fonctionnel des participants. Ces questions seront en partie adressées dans la seconde partie du travail expérimental de cette thèse.

Chapitre IV. Schizophrénie et potentiels évoqués

Dans « Esquisse d'une psychologie scientifique » paru en 1865, Freud décrivait déjà l'idée que les mécanismes cognitifs, que ce soit dans leur fonctionnement normal ou pathologique, étaient liés à des processus cérébraux très précis et spécifiques. Depuis cette époque, les anomalies de l'activité cérébrale associées aux troubles cognitifs inhérents à différentes pathologies psychiatriques ont été très investiguées. L'EEG étant une méthode précise temporellement, peut permettre d'observer les variations représentant les différentes étapes d'un traitement cognitif sain (Campanella et al., 2019a). Dans ce chapitre, nous décrirons les principes de l'utilisation de cette technique ainsi que les études ayant décrit plus spécifiquement les anomalies de l'activité cérébrale en EEG dans la schizophrénie.

I. Electroencéphalographie et potentiels évoqués

A. Principe de l'électroencéphalographie

L'électroencéphalographie (EEG) est une technique d'imagerie fonctionnelle utilisant des électrodes placées sur le scalp pour mesurer l'activité électrique du cerveau. C'est donc une technique non invasive permettant un enregistrement de l'activité cérébrale tout en conservant une relative liberté de mouvements puisqu'elle ne nécessite pas que les participants se trouvent dans un environnement cloisonné. L'activité électrique générée par une population de neurones se traduit par des variations rythmiques qui peuvent être captées à la surface du cuir chevelu par le biais d'électrodes disposées à des emplacements définis (Campagne & Vercueil, 2013). Cette technique repose sur l'idée que tous les signaux recueillis sur le scalp sont les témoins de l'activité d'une masse de neurones suffisamment importante et étant impliquée dans le traitement du stimulus en cours. Différentes méthodes d'analyses peuvent ensuite être utilisées pour l'analyse de ce signal. La méthode des potentiels évoqués consiste en l'observation d'ondes électriques mesurables sur le scalp en réponse à des stimuli spécifiques et représentant les changements de l'activité neuronale en réaction à ceux-ci en fonction du temps. Cette méthode est reconnue pour sa haute précision temporelle. En effet, contrairement aux méthodes d'imageries métaboliques telles que

l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), la précision temporelle relative à l'électroencéphalographie est de l'ordre de la milliseconde (Bartholow, 2010). L'EEG est de fait, l'une des seules méthodes à pouvoir nous renseigner sur l'état du sujet avant la présentation du stimulus. Or, ceci est crucial puisque cela peut avoir une importante influence sur la manière dont le stimulus est traité (Luck, 2014, p. 23). Cette précision temporelle est obtenue grâce à une mesure directe de l'activité cérébrale, sans intermédiaire. En effet, comme le montre la *Figure 12*, les mesures extraites des techniques IRMf et TEP proviennent de l'analyse des taux de glucose et d'oxygène des tissus capillaires alors que l'EEG offre une mesure directe de l'activité électrique sans ces intermédiaires (Hot & Delplanque, 2013). Cette méthode, bien que ne donnant pas la possibilité d'un aperçu visuel de l'activité du cerveau en fonctionnement comme pourrait le faire l'IRMf (Amodio et al., 2014) présente donc un intérêt tout particulier pour l'étude des processus cognitifs. Elle permet un aperçu direct et dynamique des processus en jeu lors des différentes étapes du traitement d'une information (Bartholow, 2010).

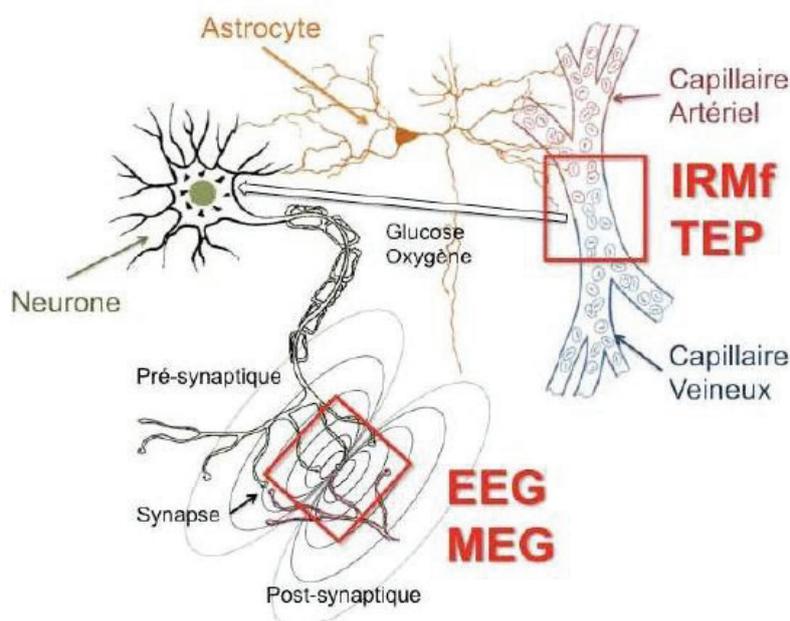


Figure 12 Représentation schématique de la provenance des signaux d'origine hémodynamique (IRMf et TEP) et électromagnétique (EEG et MEG) issus de Hot, P et al (2013)

B. Principe des potentiels évoqués

Les potentiels évoqués sont l'une des méthodes possibles d'analyse de l'électroencéphalogramme « brut ». En effet, l'EEG mesure l'activité électrique générée par les neurones en réponses à un évènement ou un stimulus spécifique. Les potentiels évoqués sont le recueil fait de l'activité électrique synchrone d'un ensemble de neurones à la suite d'un évènement spécifique ou à la présentation d'un stimulus. Ils reflètent donc les variations de l'activité électrique qui peuvent être retrouvées à la suite de la présentation d'un stimulus. Le potentiel évoqué peut comporter différentes composantes qui peuvent soit être liées à différentes étapes d'un même processus, soit à des processus différents. Ces composantes sont nommés grâce à leur polarité dite « positive » ou « négative » ainsi qu'à leur temporalité d'activation (Amodio et al., 2014). Le signal brut passe par différentes étapes de traitement avant de pouvoir être interprété comme un potentiel évoqué.

Le signal est capté par plusieurs électrodes ainsi que par une électrode de référence et une électrode de base. Les signaux captés doivent tout d'abord être moyennés : l'EEG enregistre tout le signal sur une durée donnée, ce qui signifie que toute l'activité cérébrale va être présente dans ce signal, même celle n'étant pas liée au stimulus présenté. Il convient donc d'obtenir un enregistrement suffisamment important afin de pouvoir extraire un signal « moyen » et pouvoir le différencier du signal évoqué par le stimulus (Silvert, 2013). Une fois ce signal moyen enregistré, il est découpé en fenêtres de même durée et survenant à un intervalle de temps similaire avant et après chaque stimulus (voir *Figure 13*). Des filtres sont ensuite appliqués afin de retirer aux maximum les variations du signal n'étant pas dues à l'activité cérébrale (e.g., mouvements musculaires, rythme cardiaque, signal électrique extérieur...), l'idée étant d'obtenir un rapport « signal/bruit » adapté (Silvert, 2013). Une élimination manuelle des artefacts est également possible.

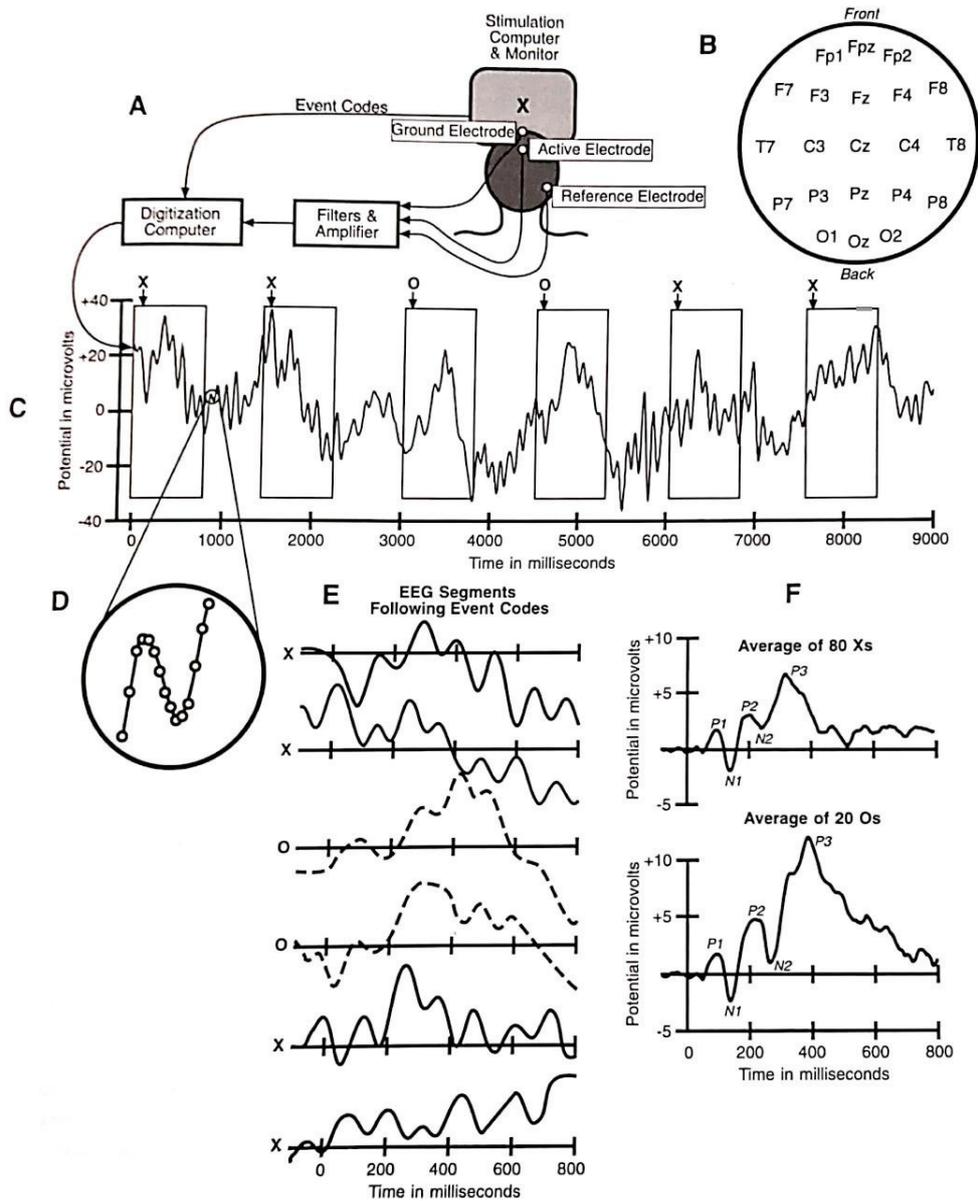


Figure 13 Représentation des étapes de l'enregistrement du signal par Luck et al., (2016)

II. Etudes en potentiels évoqués dans la schizophrénie

A. Troubles cognitifs et anomalies EEG associées

Nous avons vu au cours des précédents chapitres que les troubles cognitifs retrouvés fréquemment dans la schizophrénie étaient reflétés par des anomalies de l'activité cérébrale. Si de nombreuses

études existent en IRM, d'autres études réalisées en EEG ont mis en évidence des anomalies de certaines composantes dans le traitement de différents stimuli.

Anomalies de l'onde P100

Dans la schizophrénie, des anomalies sont observées dès les premières étapes du traitement de l'information (Keshavan et al., 2017) et notamment dans l'onde P100. Cette composante positive est mesurée par des électrodes placées en zone occipitale aux environs de 100ms après le stimulus et est généralement décrite comme étant associée aux processus globaux de la perception visuelle (Onitsuka et al., 2013). Ainsi, en 2016, Earls et al mettent en évidence le fait que cette onde présente une amplitude d'activation moins importante chez des patients avec schizophrénie que chez des sujets contrôles dans une tâche de reconnaissance d'émotions faciales (Earls et al., 2016). Selon ces auteurs, ces résultats pourraient indiquer que le fait de détecter des stimuli « sociaux » pertinents pour l'identification d'une émotion faciale pourrait démarrer de manière précoce.

Anomalies de l'onde N170

La composante N170 est une onde précoce appartenant à la catégorie des potentiels évoqués visuel. Elle fut étudiée pour la première fois dans les années 1990 (Bentin et al., 1996) et est devenue depuis l'onde la plus étudiée concernant le traitement des visages (Calder et al., 2011; Eimer, 2011b). En effet, lorsqu'elle est mesurée en zone occipitale environ 140 à 200ms après l'apparition du stimulus, cette onde présente une amplitude plus importante lorsque les stimuli présentés sont des visages comparativement à des objets (Eimer, 2011b; McCleery et al., 2020). Les études en localisation de source montrent que son activité proviendrait du gyrus fusiforme (Deffke et al., 2007). Blau et al (2007) se sont intéressés au fonctionnement de cette onde concernant le traitement différentiel entre les visages à expression neutre ou émotionnel. Ils montrent que la N170 est significativement modulée en fonction des stimuli neutres ou de peur. Cette étude montre que la N170 n'est pas simplement impliquée dans le traitement structurel des visages mais prend bien en compte le traitement émotionnel également (Blau et al., 2007).

Dans le cas de la schizophrénie, les processus de reconnaissance des émotions faciales sont altérés et ces difficultés se reflètent notamment par des amplitudes d'activation significativement moins importante chez des patients avec schizophrénie lorsque le stimulus présenté est un visage, comparativement à des sujets contrôles (McCleery et al., 2020). Bien que la N170 puisse être modulée par l'aspect émotionnel des visages (Blau et al., 2007) et que les patients vivant avec une

schizophrénie présentent un biais de reconnaissance des émotions avec une tendance à les attribuer négativement (Premkumar et al., 2008), il est difficile de statuer sur ces distinctions entre émotions concernant la N170. En effet, la plupart des études actuelles ne font pas le différentiel entre les émotions (McCleery et al., 2020).

Anomalies de l'onde P300

La P300 est une composante tardive, parfois également nommée P3 ou Late Positive Component (LPC) dans la littérature (Polich, 2012), très connue et utilisée dans la littérature scientifique (Campanella et al., 2019a). Elle fut pour la première fois décrite par Sutton en 1965 qui utilisait un paradigme d'Oddball task. Dans ce paradigme, les sujets ont à répondre à un stimulus spécifique (non fréquent) parmi des distracteurs (présentés plus fréquemment). Le fait de discriminer cette cible rare parmi ces distracteurs génère l'onde P300. Depuis ce paradigme est très fréquemment utilisé pour décrire cette onde, souvent avec des stimuli auditifs et mesurée avec les électrodes centrales Fz, Cz et Pz (Polich, 2012) mais parfois également avec des stimuli visuels (Luck, 2014). D'autres études ont montré des activations de la P300 dans d'autres tâches utilisant la présence de stimuli inattendus ou non adaptés au contexte de la tâche (Polich & Comerchero, 2003). Par ailleurs, cette onde présente une amplitude plus importante lorsque les sujets interrogés répondent aux tâches en ayant un degré de certitude importants quant à leurs réponses (Desender et al., 2019), ce qui montre l'implication de cette onde dans les processus décisionnels. La P300 est donc décrite comme étant en lien avec des tâches demandant un maintien de l'information en mémoire de travail ou encore les capacités d'attention (Jeon & Polich, 2003). Plus spécifiquement, l'amplitude de la P300 est décrite comme étant en lien avec des capacités attentionnelles ou de mémoire de travail altérées alors que sa latence d'activation serait plus en lien avec la vitesse d'évaluation du stimulus (Dichter et al., 2006, p. 300). Contrairement à la N170, très fréquemment décrite comme impliquée dans le traitement des visages, plusieurs interprétations sont possibles quant à l'activation de la P300 mais elle reste généralement liée à des processus neurocognitifs et exécutifs.

Les anomalies de la P300 dans la schizophrénie ont été largement investiguées dans la littérature scientifique, il apparaît que l'amplitude de cette onde face à un stimulus rare dans un paradigme de type oddball auditif est d'une amplitude moindre chez ces patients (Luck, 2014). Ce constat est également reproduit avec des stimuli visuels avec les même effets sur l'amplitude (Luck et al.,

2009). Une méta analyse de Jeon et Polich en 2003 s'est intéressée aux potentiels modulateurs de cette anomalie de la P300 chez les personnes vivant avec une schizophrénie. Il apparaît que la sévérité et le type de médication n'affecte pas la réduction de l'amplitude de l'onde. En revanche, des facteurs tels que le genre ou le niveau d'éducation montrent un effet sur celle-ci (Jeon & Polich, 2003)

Il apparaît donc que certains des troubles cognitifs évoqués dans les chapitres précédents sont associés à des anomalies du signal EEG, nous avons vu que cette méthode semblait pertinente pour observer les effets d'un apprentissage sur les différentes étapes d'un processus cognitif. La partie suivante s'intéresse aux travaux expérimentaux ayant étudié les effets de programmes de remédiation cognitive sur l'activité cérébrale en EEG.

B. Utilisation de l'électroencéphalographie et des potentiels évoqués dans la remédiation cognitive et la psychiatrie clinique

L'EEG est déjà utilisé dès les années 1980 pour évaluer les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale chez une population de personnes avec un traumatisme crânien (Baribeau et al., 1989). Il est également utilisé pour l'étude des effets de la remédiation cognitive dans d'autres types de troubles telles que la dyslexie (Zygouris et al., 2018) ou encore les syndromes alcooliques (Campanella et al., 2019b).

Dans la schizophrénie, bien que de nombreuses études existent pour caractériser les anomalies de l'activité cérébrale en EEG, relativement peu de travaux se sont intéressés aux effets de la remédiation sur les potentiels évoqués (Bon & Franck, 2018). En effet, dans leur revue de la littérature portant sur les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale, Izaac et Januel ne présentent que 2 études portant sur les effets de programmes de type neurocognition sur la P300 (Kariofillis et al., 2014; Rass et al., 2012a) et une unique étude portant sur un programme de remédiation de la cognition sociale sur la reconnaissance des émotions faciales (Luckhaus et al., 2013). Ces auteurs suggèrent que pour que des modifications en termes d'amplitude et de latence d'activations puissent être observées après une remédiation, un nombre important de séances pouvait être nécessaire comparativement à d'autres techniques d'imagerie dont les effets pourraient être observés plus rapidement. Ils comparent en effet une remédiation de 50 séances portant sur un

entraînement de la mémoire de travail verbale (Dale et al., 2016) qui génère des modifications d'amplitude de l'onde M100 aux résultats d'une étude de Popov et al., (2011) portant sur 20 séances de remédiation de la mémoire de travail et ne montrant pas d'effets sur cette même onde. Isaac et Januel (2016) concluent que du fait du petit nombre d'études et de leurs effets divergents, il est difficile de conclure quant aux effets de la remédiation cognitive sur les potentiels évoqués (Isaac & Januel, 2016).

D'autres auteurs abordent un point de vue différent, comme Campanella et al., (2013) qui indiquent qu'il serait pertinent d'utiliser la technique des ERP pour spécifier les fonctions à remédier lors de programmes de remédiation cognitive puisque sa haute précision temporelle permet de savoir quelle étape du traitement est spécifiquement déficitaire. Pour exemple, l'étude de Kariofillis et al., (2014) portant sur un entraînement au paradigme de l'oddball montre que l'amélioration des performances à celui-ci est reflétée par une réduction de l'amplitude de la P200, reflétant généralement des processus d'encodage et de mémoire de travail, modulés en fonction de la complexité du stimulus présenté (Kariofillis et al., 2014). Par ailleurs, un travail expérimental de Mazza et al., 2010 montre qu'une remédiation cognitive de la reconnaissance des émotions génère une augmentation significative de l'onde N200 en tâche de reconnaissance de visages à expression faciale émotionnelle après thérapie. Pour Campanella et al (2013), le fait d'identifier les patients montrant des anomalies de l'activité cérébrale associées à leurs troubles cognitifs pourrait aider à mieux les orienter vers des remédiations cognitives adaptées.

Par ailleurs, aux vues de l'importance des liens constatés entre difficultés cognitives et disparités de l'activité cérébrale, comprendre les mécanismes cérébraux impliqués pourraient permettre d'améliorer et de faciliter le développement de thérapies novatrices ayant pour but d'améliorer le fonctionnement quotidien des patients. En effet, certains marqueurs biologiques tels que le volume de matière grise ou encore l'épaisseur corticale semblent modérer les effets de thérapies en remédiation cognitive sur notamment les processus de cognition sociale (Seccomandi et al., 2020). Or, peu d'études dans la littérature actuelle se sont concentrées sur les effets d'interventions psychosociales sur l'activité du cerveau, d'autant plus en EEG et ce type d'études pourrait faciliter le développement et l'orientation vers des thérapies efficaces sur le plan comportemental via une meilleure compréhension des processus cérébraux sous-jacents (Ragland et al., 2015)

Objectifs de travail

Dans la schizophrénie, les troubles cognitifs ainsi que les altérations des processus décisionnels tels que le phénomène de saut aux conclusions sont très présents. Ces troubles, génèrent un handicap fonctionnel important et sont les premiers facteurs de retour à l'emploi et à la vie académique. Par ailleurs, ils constituent l'une des demandes d'aides principales des usagers en psychiatrie et ne répondent pas à la médication classiquement utilisée

Plusieurs programmes de remédiation visent ces difficultés et leurs effets sur la cognition sociale ont été largement étudiés. La remédiation cognitive peut permettre une amélioration sur le plan cognitif, dans les fonctions travaillées mais également sur le plan fonctionnel (Kurtz, 2012; Medalia & Bowie, 2016). Toutefois, les effets de ces thérapies sur les mécanismes de prise de décision et sur l'activité cérébrale associée reste encore peu investigués. Par ailleurs, ces effets peuvent être variables d'une personne à l'autre et le fait de connaître les mécanismes de leur fonctionnement sur l'activité cérébrale pourrait permettre d'améliorer les facteurs de réponse à la remédiation en fonction des patients (Seccomandi et al., 2020). Il est donc important de s'interroger sur la question suivante :

Quels sont les mécanismes de fonctionnement de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale et la prise de décision dans la schizophrénie ?

Le premier objectif de ce travail de thèse était de faire une revue de la littérature existante concernant les effets de différents types de programmes de remédiation cognitive sur l'activité cérébrale dans la schizophrénie. Constatant la grande variabilité des programmes décrits dans la littérature, notre hypothèse était que les différents types de remédiation existants, basés soit sur un surentrainement des fonctions atteintes ou sur la mise en place de stratégie sur l'activité du cerveau devraient générer des patterns d'activation cérébrale différents. En effet, bien que montrant une efficacité comportementale décrite comme similaire dans la littérature (Kidd et al., 2020), les réseaux d'activations cérébrales utilisés pour la mise en place de stratégies pourraient être

différents. Les résultats de cette revue de littérature ont été publiés dans le *journal Brain and Behavior* en 2019.

Le second objectif de ce travail était de créer un paradigme expérimental permettant de reproduire une situation de prise de décision en contexte social afin d'évaluer les différences existantes entre des patients atteints de schizophrénie et des sujets contrôles concernant les mécanismes de prise de décisions ainsi que les anomalies de l'activité cérébrales associées en EEG. Nous avons donc créé trois tâches visant à évaluer la reconnaissance d'objets, la reconnaissance d'expressions faciales émotionnelles ainsi que la prise de décision adaptées en contexte social et non social. Notre hypothèse principale était que les sujets avec schizophrénie et les sujets contrôles présenteraient des patterns décisionnels différents ainsi que des activités cérébrales associées. Les résultats de ce premier travail expérimental sont présentés sous la forme d'un article scientifique qui sera soumis prochainement au journal *Schizophrenia Bulletin*.

Enfin, le troisième objectif était d'étudier les effets d'un programme de remédiation de la cognition sociale de type SCIT (Social Cognition and Interaction Training) sur la prise de décision adaptée dans des contextes sociaux et non sociaux ainsi que l'activité cérébrale associée en EEG en prenant en compte la littérature actuelle relative aux facteurs de réponses au traitement. En effet, bien que les effets du SCIT concernant la reconnaissance des émotions, les capacités de théorie de l'esprit ou encore les connaissances sociales aient été largement étudiés dans la littérature, les effets de ce programme sur la prise de décision et le phénomène de saut aux conclusions restent encore peu investigués. Pourtant, ils sont directement ciblés dans cette prise en charge. Par ailleurs, peu de travaux expérimentaux investiguent les modifications de l'activité cérébrale associées aux améliorations comportementales générées par ces programmes alors que des anomalies des ondes N170 et P300 directement liées au traitement des expressions faciales émotionnelles et à la prise de décision sont observées dans la schizophrénie. Le fait de les cibler dans un programme devrait donc potentiellement générer des différences en termes d'activité cérébrale. Prenant en compte les différentes études en lien avec les facteurs de réponse à la remédiation cognitive, le fonctionnement cognitif global, la plainte sur le plan cognitif et la médication prise seront contrôlées. Les résultats de ce deuxième travail expérimental seront présentés sous la forme d'un article scientifique mais dont les acquisitions ne sont pas encore terminées. En effet, la situation sanitaire en lien avec la pandémie de covid, nous a amené à devoir suspendre les inclusions de patients, n'a pas permis de

finaliser cette étude avec les nombres de sujets nécessaire sur chacun de nos 2 groupes. Les inclusions reprendront en 2022. Cela étant dit, l'arrêt à mi-parcours a permis de faire un premier niveau d'analyse et d'écrire un premier jet de manuscrit scientifique qui permet d'entrevoir le potentiel de ces résultats pour répondre à la question des territoires cérébraux et processus cognitifs sous-jacents aux effets thérapeutiques de la remédiation de type SCIT.

Une méthodologie commune à ces deux études expérimentales sera présentée avant de rentrer dans la description de celles-ci. Donc dans cette section sur le travail expérimental qui forme le cœur de mon travail de thèse, les articles suivants seront présentés : une revue de littérature sur les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale ainsi que deux articles expérimentaux portant sur un même projet qui se décline à deux principales études. La revue de littérature sera décrite en premier lieu, préambule aux travaux expérimentaux qui suivront en second lieu.

Partie expérimentale

Travail expérimental – Première partie : Impact de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale dans la schizophrénie : une revue de littérature systématique

I. Contexte de l'étude

Les études portant sur les effets de différents programmes de remédiation cognitive sont nombreuses et montrent un effet positif sur le plan cognitif avec une amélioration des capacités cognitives visées (Wykes et al., 2011) et un transfert des acquis à la vie quotidienne (Revell et al., 2015). Cependant, les mécanismes cérébraux sous-jacents restent peu étudiés à notre connaissance. Si certaines revues de littérature s'intéressent aux mécanismes d'action de la remédiation avec des techniques d'imagerie fonctionnelles, mettant en évidence l'importance du cortex frontal (Penadés et al., 2013), il existe une grande disparité entre les programmes de remédiation étudiés. En effet, certains programmes utilisent un entraînement répétitif des fonctions altérées alors que d'autres utilisent la mise en place de stratégies pour aider les participants à généraliser les effets de leurs apprentissages à leur vie quotidienne. Par ailleurs, il nous semblait important d'accorder une attention particulière au type de programme proposé et aux modalités de déroulement de celui-ci (implication du thérapeute, visée thérapeutique ou expérimentale, remédiation individuelle ou groupale...). L'article suivant propose une revue de la littérature concernant les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale en prenant en compte deux types de remédiation : la remédiation cognitive se basant sur un entraînement des fonctions lésées ou la remédiation cognitive centrée sur l'utilisation de stratégies compensatoires.

II. Résultats principaux

Ce travail de revue de littérature a permis d'inclure 8 études portant sur les effets de différents programmes de remédiation cognitive, tout en incluant une mesure de l'activité cérébrale. Les programmes de remédiation ont été étudiés avec attention, menant à une exclusion de 500 études

(associés également à l'exclusion de programmes ne portant pas sur la schizophrénie ou n'utilisant pas de techniques d'imagerie). Après sélection, 8 études sont incluses dans cette revue de littérature : 4 de ces programmes étaient axés sur la mise en place de stratégie et 4 sur un entraînement des fonctions cognitives lésées. Cette revue montre que les méthodes basées sur un entraînement étaient capables de générer des activations cérébrales plus importantes dans les zones cérébrales sollicitées alors que les méthodes basées sur la mise en place de stratégies semblaient générer des activations cérébrales plus globales, s'étendant à d'autres zones que celles visées initialement. Les deux types de méthodes impliquaient une activation du cortex frontal. L'étude se conclue par le constat que plus d'études détaillant leur programme de remédiation cognitive en détail couplés avec des mesures de l'activité cérébrales devraient être proposés.

I. Article

Cet article de revue a été publié en 2019 dans la revue *Brain and Behavior*, un journal scientifique international avec comité de lecture.

The impact of cognitive remediation on cerebral activity in schizophrenia: Systematic review of the literature

Laura Bon | Nicolas Franck 

Corresponding author

Nicolas Franck: Centre de Réhabilitation et de Remédiation cognitive, Centre Hospitalier Le Vinatier, 4 rue Jean Sarrazin 69008 Lyon, France – 0426738532 – Nicolas.franck@ch-le-vinatier.fr

Laura Bon: Centre de Réhabilitation et de Remédiation cognitive, Centre Hospitalier Le Vinatier, 4 rue Jean Sarrazin 69008 Lyon, France – 0426738536 – laura.bon@ch-le-vinatier.fr

Abstract

Context: cognitive remediation involves either intensive training of impaired functions or implementing strategies to compensate for these impairments. In cases of schizophrenia, both methods have demonstrated benefits in terms of behavior and cerebral activity. However, despite the major differences between these two approaches, their impact has not yet been compared.

Method: We searched the PsychInfo, Pubmed and ScienceDirect databases using the key words "cognitive remediation", "schizophrenia", "cerebral activity", and "magnetic resonance imaging", in order to select studies investigating the effects of cognitive remediation on patients with schizophrenia. The studies selected had to present their approach in detail and measure its impact in terms of both cerebral activity and cognitive function, both before and after therapy. We divided the studies into two groups, those using the strategy method and those using the training method.

Results: 8 studies were included in the review, 4 for the strategy method (88 patients, 44 of whom underwent remediation) and 4 for the training method (87 patients, 43 of whom underwent remediation). The analysis of the results of this study indicates that the training method is capable

of activating more the targeted brain areas than the strategy method. However, the latter appears to encourage more extensive activation of the cerebral networks.

Discussion: The studies used for this review vary widely in terms of the imaging methods and protocol. However, differences were found between the two methods and leads us to suggest that further studies, with proper bias control, should be conducted to systematically compare the two approaches.

Introduction

Schizophrenia is strongly associated with cognitive impairments (Heinrichs and Zakzanis, 1998) Antipsychotic drugs can relieve the main symptoms of the disease, but have no therapeutic effect on this cognitive impairment (Weisbrod et al., 2000) which explains the increasingly widespread use of cognitive remediation for schizophrenia. Cognitive remediation involves restoring cognitive function, through intensive, repetitive training, or compensating for the impairment by putting into place strategies to counterbalance the impairment with the aim of obtaining long-term benefits and an improvement in day-to-day functioning (Kurtz, 2012) In cases where the aim is to restore function, the remediation focuses on a specific training of the impaired functions using computer or paper-based exercises. This work can be done at home or in an institution, but must be regular and repetitive to restore the proper functioning of the affected cerebral areas. The training starts out at a low level of difficulty and increases gradually until the executive functions are reached (Subramaniam et al., 2012) In the case of strategy-based remediation, the focus is on developing methods to compensate for the impairment experienced. Cognitive training is less focused on repetitions but is combined with strategy work and reflexive thought about everyday life (Wykes et al., 2011) These two methods have both produced significant improvements in cognitive function, showing particular gains in terms of working memory, problem solving and long-term memory (Minzenberg and Carter, 2012) Furthermore, cognitive remediation has also been shown to have an impact on cerebral activity, with increased activity in the frontal and prefrontal regions, as well as in the anterior cingulate cortex (Isaac and Januel, 2016) Remediation compensates for impairments (use of regions of the brain other than those affected), but also partially restores activations which have previously been reduced (Ramsay and MacDonald, 2015) Whilst the cerebral effects of cognitive remediation have already been widely

reported in the literature, the underlying processes which bring about these benefits remain poorly understood, and the impacts of these two types of remediation have not yet been compared systematically.

This review aims to compare the results of published studies using these different methods in order to better understand the mechanisms involved, based on the hypothesis that the two types of remediation have different effects on cerebral activity. We conducted a systematic search for studies investigating the two remediation methods, categorized as either strategy implementation approaches or training of the impaired functions, based on a detailed analysis of the techniques used.

Method

We conducted a systematic search using the PRISMA criteria (Moher et al., 2009) in the PsychInfo, Pubmed and ScienceDirect databases. The terms used for the search related to the type of remediation used "cognitive remediation", the "schizophrenia" population and the measurement of cerebral activity with the key words "cerebral activity" and "magnetic resonance imaging". Our inclusion criteria were as follows: we selected randomized studies investigating the effects of cognitive remediation in adults with schizophrenia; the effects of the remediation on cerebral activity and cognition had to have been assessed before and after remediation for the purposes of comparison; the remediation program had to be described in detail and focus on cognitive function and not solely on social cognition. Indeed, there are no simple training methods for impairment of social cognition and it is therefore difficult to compare the two methods on this point.

Over the course of the study, a table was completed showing the main data from each article (remediation technique, population, participant groups, the control therapy, the task used to measure cerebral activity, detailed information on the cerebral effects, the target cognitive impact and the actual cognitive impact). In order to analyze and compare the results, we divided the studies into two categories according to the two methods investigated: strategy or training. The studies were assigned to the two categories based on the training method or strategy method after careful examination of the programs used. For the studies assigned to the strategy category, the therapist was involved in the rehabilitation process, providing the participants with strategies to use themselves to improve performance, which they can reproduce in their daily lives. For this type of therapy, participants received individual care management, tailored to their specific situation (Eack

et al., 2009; Edwards; Pu et al., 2014a; Vianin et al., 2014). In some cases, this therapy was conducted in small groups. The group then served as a forum for sharing strategies. The aim was not necessarily to restore the cognitive functions but to help the participants to deal with them by focusing on the capacities they still have. In the training category, the therapist is less involved, leaving the patients to progress through a series of repetitive, targeted training exercises in small groups or at home (Bor et al.; Haut et al., 2010; Hooker et al., 2012; Subramaniam et al., 2014). The main goal is to work on the altered functions to improve the cognitive functioning. Therefore strategies are not needed: the participants only work on their weaknesses. The level of therapist involvement, the repetitiveness, the involvement of strategies were used as a criterion for distinguishing between the two methods. We also split the analysis of the results according to the two methods;

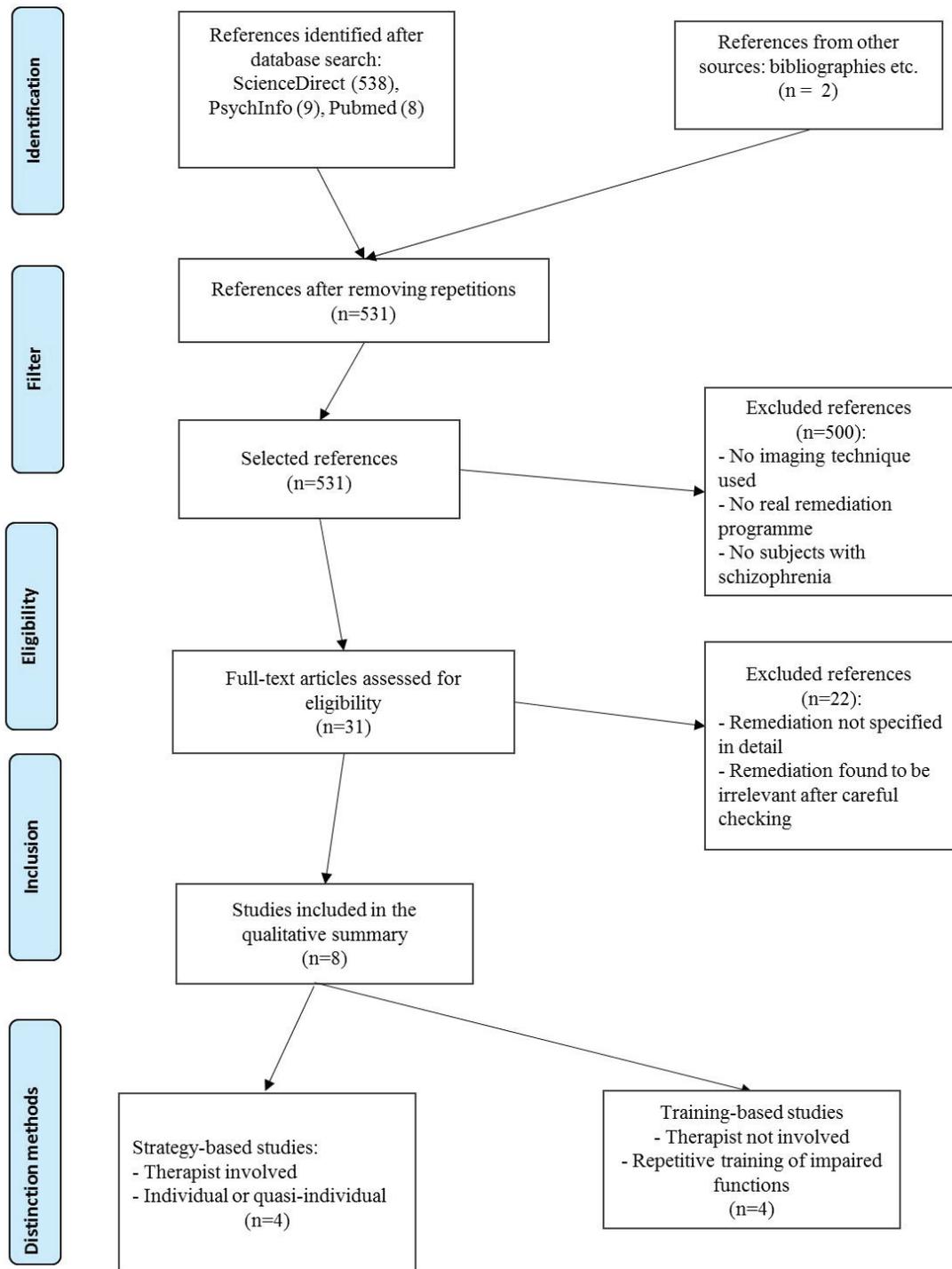


Figure 1 : Prisma study selection flowchart

Results

The search criteria are set out in the PRISMA study selection flow chart (Figure 1). The search found 555 articles. 543 studies were removed as they did not meet the eligibility criteria: use of imaging technique, use of a detailed cognitive remediation program and patients with schizophrenia. Subsequently, any studies included twice over from the searches in different databases were removed, leaving a total of 8 selected studies.

The patients included in these studies were stable and receiving treatment. Three studies demonstrated effects on connectivity and a number of studies found correlations between increases in certain types of cerebral activity and improvements in cognitive function including attention, working memory, verbal memory and cognitive control. These results are set out in detail in Tables 1 and 2.

Strategy method

The four studies focusing on strategy implementation included a total of 88 patients, 44 receiving cognitive remediation and 44 control therapies. In each study, a therapist was present throughout the sessions during which patients worked through exercises on a computer using a purpose-designed software program or on paper. Discussion of the strategies also sometimes took place in groups to encourage participants to develop and share their strategies. Generally, the aim was to help them develop methods that they could use in their everyday life. The duration of the programs varied from 14 to 45 weeks with between 2 – 4 hours of therapy per week. The increased cerebral activity observed after remediation was mainly concentrated in the frontal regions in the middle and inferior frontal gyrus (Vianin et al., 2014), the precentral gyrus (Vianin et al., 2014), the dorsolateral prefrontal cortex (Keshavan et al., 2017a; Pu et al., 2014a), the midcingulate cortex (Penadés et al., 2016; Vianin et al., 2014), the ventromedial prefrontal cortex (Pu et al., 2014b) and the frontopolar cortex (Pu et al., 2014b; Vianin et al., 2014). Increases in activity were also found in the parietal and occipital lobes: the inferior and superior parietal lobule (Vianin et al., 2014), precuneus (Penadés et al., 2016) the middle and inferior occipital gyrus (Penadés et al., 2016; Vianin et al., 2014) and the lingual gyrus (Penadés et al., 2016). Increased cerebral activity was also found in the temporal lobe in the middle temporal gyrus (Penadés et al., 2016). These results are set out in detail in Table 1. Two of the studies presented searched regions of interest in the anterior cingulate cortex and midcingulate cortex, as well as in the superior and medial prefrontal

cortex (Keshavan et al., 2017b; Pu et al., 2014b), the other analyses took into account the whole brain. The different activations observed are shown in Figures 2 and 3.

Training method

The four studies investigating training of impaired functions included 74 healthy individuals and 87 patients, 43 of whom undertook training and 44 were given a control therapy. The exercises were completed in the laboratory or at home, therapists were sometimes present but were not supposed to intervene. The programs were intense and repetitive. They varied in duration from 4 to 16 weeks, with 4 - 7 hours of remediation per week. Only one study was conducted by region of interest (Haut et al., 2010), the others excluded certain motor regions or covered all cerebral activity. Generally speaking, in the training studies the increases in cerebral activity were observed in the prefrontal regions: inferior, superior and middle frontal gyrus (Bor et al.; Hooker et al., 2012; Subramaniam et al., 2014), anterior cingulate gyrus (Bor et al., 2011; Haut et al., 2010), frontopolar cortex (Bor et al., 2011; Haut et al., 2010) dorsolateral prefrontal cortex (Haut et al., 2010; Pu et al., 2014a), precentral and postcentral gyrus (Subramaniam et al., 2014). Some temporal regions were also affected, including the superior temporal gyrus and the angular gyrus (Hooker et al., 2012). The inferior parietal lobule and the insular cortex also showed increased activations through remediation (Bor et al., 2011; Haut et al., 2010).

The different activations observed are shown in Figures 2 and 3. This figure presents a visual overview of the activations found in the different studies included in this review. However, it is not necessarily representative as not all studies considered the brain as a whole.

Risk of bias

The risk of bias in the studies included in this review is presented in Table 3. We used the Cochrane criteria to evaluate these risks. All the studies included were randomized and some were double blinded.

Table 1 : Summary of results, strategy method

Authors	Groups	MRI details	Duration/ Frequency	Specific type of remediation	Cerebral impact of CR and functions of affected areas after activity	Time to post CR evaluation	Neuropsychological improvements
Keshavan et al. 2016	Sz CR or CR	Task: selective attention; ROI analysis	2 years: 60 hrs software program + 40 hrs social and cognitive therapy	Cognitive remediation software program (attention, memory, problem-solving). + social and cognitive therapy groups	<p>↑ activity</p> <p>- dorsolateral prefrontal cortex → EF (planning, organisation, flexibility, WM)</p> <p>↑ connectivity: R dorsolateral PCF, posterior cingulate cortex associated with improvements in social cognition.</p> <p>↘ connectivity: R dorsolateral PFC, anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex associated with improvements in cognitive function.</p> <p>↑ activity Sz CR compared to the control:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bilateral inferior and middle frontal gyrus - bilateral anterior cingulate gyrus → attention, motivation, verbal initiation - bilateral middle temporal gyrus → auditory processing of language sounds - bilateral cingulate gyrus → attention, motivation, verbal initiation - bilateral precuneus → episodic memory, visuospatial processing, conscience - bilateral inferior occipital gyrus → visual attention - bilateral lingual gyrus <p>Other: normalisation of cerebral activity in people with schizophrenia after remediation → increased inter-hemisphere connectivity between the left and right prefrontal cortex ↘ in activity in regions which were previously hyperactive in comparison to healthy subjects.</p>	4 weeks	<p>↑ verbal memory, EF and social cognition</p> <p>↑ EF (categorisation, planning), verbal and non-verbal memory</p>
Penades et al. 2014	Sz CR (n=15) vs Sz social skills training (n=15) vs healthy control subjects (n=15)	Task: n-back (WM)	16 weeks: 2 - 3 one-hour sessions per week	CR with implementation of flexibility and WM strategies.	<p>↑ in activity measured before and after CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bilateral dorsolateral PFC (BA 9, 46) → EF (planning, organisation of thought, flexibility) - L ventrolateral PFC (BA45, Broca's Area) → Broca language production - R frontopolar (BA 10) → EF (planning, multi-tasking), WM. <p>Correlations: ↑ in activity ventrolateral PFC and improvement in WM</p> <p>↑ activity:</p> <ul style="list-style-type: none"> - R inferior parietal lobule - 162v → language ventral stream, resolution of spatial tasks - bilateral precentral gyrus - 69v (AB 44) → voluntary movement, motor response - L inferior frontal gyrus - 29v (AB 45) → language production, verbal WM, EF (executive control of language) - L middle occipital gyrus - 15v → visual attention - L midcingulate cortex - 12v → Attention, motivation, verbal response initiation - L superior parietal lobule - 10v → Attention, dorsal stream visual system 	2 days	<p>↑ verbal memory, processing speed, executive functions</p> <p>↑ in inhibition and reasoning ability</p>
Pu et al. 2014	CR vs TAU	Task: 2-back; Analysis focused on the frontotemporal regions	24 weeks: 2 hrs CR/week + 1 hr group/week	Software program (attention, memory, executive functions) + group discussion on applying strategies	<p>↑ in activity measured before and after CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - bilateral dorsolateral PFC (BA 9, 46) → EF (planning, organisation of thought, WM flexibility) - L ventrolateral PFC (BA45, Broca's Area) → Broca language production - R frontopolar (BA 10) → EF (planning, multi-tasking), WM. <p>Correlations: ↑ in activity ventrolateral PFC and improvement in WM</p> <p>↑ activity:</p> <ul style="list-style-type: none"> - R inferior parietal lobule - 162v → language ventral stream, resolution of spatial tasks - bilateral precentral gyrus - 69v (AB 44) → voluntary movement, motor response - L inferior frontal gyrus - 29v (AB 45) → language production, verbal WM, EF (executive control of language) - L middle occipital gyrus - 15v → visual attention - L midcingulate cortex - 12v → Attention, motivation, verbal response initiation - L superior parietal lobule - 10v → Attention, dorsal stream visual system 	No deadline	<p>↑ verbal memory, processing speed, executive functions</p> <p>↑ in inhibition and reasoning ability</p>
Vianin et al. 2014	Sz CR (n=8) vs Sz TAU (n=8)	Task: verbal fluency	14 weeks: 2 hrs CR/week + 14 hrs at home	Computer-based and paper program supported by a therapist (selective attention, visuospatial attention, visuospatial memory, reasoning, verbal memory, WM).	<p>↑ in activity measured before and after CR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - R inferior parietal lobule - 162v → language ventral stream, resolution of spatial tasks - bilateral precentral gyrus - 69v (AB 44) → voluntary movement, motor response - L inferior frontal gyrus - 29v (AB 45) → language production, verbal WM, EF (executive control of language) - L middle occipital gyrus - 15v → visual attention - L midcingulate cortex - 12v → Attention, motivation, verbal response initiation - L superior parietal lobule - 10v → Attention, dorsal stream visual system 	1-2 months	<p>↑ in inhibition and reasoning ability</p>

CR: cognitive remediation; Sz: patients with schizophrenia; TAU: treatment as usual; WM: working memory; STM: short-term memory; LTM: long-term memory; v: number of voxels; FE: executive functions; PFC: prefrontal cortex; vmPFC: ventromedial prefrontal cortex; mPFC: medial prefrontal cortex; L: left; R: right; BA: Brodmann Area; ROI: Region Of Interest;

Table 2: Summary of results, training method

Authors	Groups	MRI details	Duration/ Frequency	Specific type of remediation	Cerebral impact of CR and functions of affected areas	Time to post CR evaluation	Neuropsychological improvements
Bor et al. 2011	Sz CR (n=8) vs control (n=9) + healthy group (n=15)	Task: 2-back (WM); exclusion of motor zones	6 weeks: 4 hrs / week	Training software program (attention, memory, WM, executive functions).	<p><u>Activity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L middle frontal gyrus - 1006v → problem-solving, initiation - L inferior frontal gyrus - 1006v (BA 44/45, Broca Area) → initiation language - L cingulate gyrus - 413v (BA 24) → attention, motivation, verbal response initiation - L inferior parietal lobule - 346v → ventral stream (language), resolution of spatial tasks <p>Correlation: ↑ Broca Area and attention capacity</p>	3 weeks	↑ attention and reasoning
Haut et al. 2010	Sz CR (n=9) vs Sz TAU (n=9) vs healthy (n=9)	Task: n-back word, n-back photo (WM); ROI analysis	4-6 weeks: 4-6 hrs / week	Remediation software program (attention, memory, executive functions) and training using n-back (WM). CR in groups of 4. Limited feedback from investigator.	<p><u>Activity before and after CR – task WM word:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L and R frontopolar cortex - 273v and 134v (BA 10) → STM, EF (planning, multi-tasking) - L dorsal PFC - 1034v and L dorsolateral - 57v (BA 6, 8, 9 and 46) → EF (planning, organisation, flexibility), STM - anterior cingulate gyrus - 498v (BA 24/32) → Attention, motivation, verbal initiation <p><u>Activity before and after CR – task STM photo:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L and R frontopolar cortex - 535v and 585v (BA 10) → STM, EF (planning, multi-tasking) - R dorsal PFC - 623v and L dorsal - 593v (BA 6, 9) → EF (planning, organisation, flexibility), STM - anterior cingulate gyrus - 458v (BA 24/32) → Attention, motivation, verbal initiation - insular cortex - 457v (BA 13) → pleasure system, somatosensory area 	1-2 weeks	↑ n-back performance (WM)
Hooker et al. 2012	Sz CR + cognitive and social therapy (n=11) vs Sz video games (n=11)	Task: emotion recognition Analysis based on hypothesis of involved regions	10 weeks: 5 hrs software program/week + approximately 1 hr of social and cognitive therapy / week	Remediation software program for WM and processing of auditory and verbal information (speed, attention, effectiveness) in laboratory or at home. + emotion recognition training	<p><u>Activity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - R postcentral gyrus - 35v (BA 3) → somatosensory function, reception of temporal info - R supplementary motor area - 23v (BA 6) → planning complex tasks - bilateral precentral gyrus - 24v and 18v (BA 3) → voluntary movement, motor response - R superior temporal gyrus - 17v (BA 48) → auditory processing and comprehension - L angular gyrus - 39v (BA 39) → complex language processing - R superior frontal gyrus - 15v (BA 9) → EF (planning, WM, action regulation) <p>↑ in activity at 16 weeks:</p> <ul style="list-style-type: none"> - L middle frontal gyrus → EF (problem-solving, verbal fluency, risk taking) - L inferior frontal gyrus → language production, verbal WM, EF (executive control of language) <p>↑ connectivity at 16 weeks: R middle frontal gyrus, L middle frontal gyrus and L inferior frontal gyrus.</p> <p>Correlation: ↑ R middle frontal gyrus ↑ WM performance</p>	NA	↑ in facial emotion recognition capacity
Subramian et al. 2014	CR vs. video games vs. healthy TAU	Task: n-back (WM)	16 weeks: 7 hrs / week	CR software program visual processing, auditory-verbal, WM and social cognition	<p><u>Activity:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - L middle frontal gyrus → EF (problem-solving, verbal fluency, risk taking) - L inferior frontal gyrus → language production, verbal WM, EF (executive control of language) <p>↑ connectivity at 16 weeks: R middle frontal gyrus, L middle frontal gyrus and L inferior frontal gyrus.</p> <p>Correlation: ↑ R middle frontal gyrus ↑ WM performance</p>	No deadline	↑ LTM, EF

CR: cognitive remediation; Sz: patients with schizophrenia; TAU: treatment as usual; WM: working memory, STM: short-term memory; LTM: long-term memory; v: number of voxels; FE: executive functions; PFC: prefrontal cortex; vmPFC: ventromedial prefrontal cortex; L: left; R: right; BA: Brodmann Area; ROI: Region Of Interest;

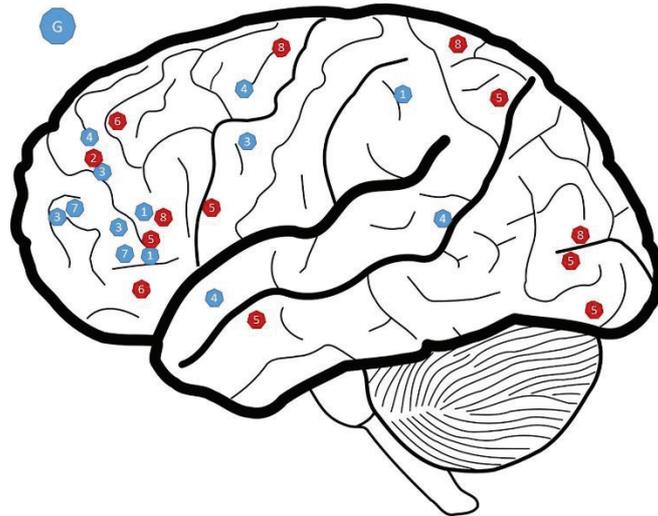


Figure 2: Representation of zone showing significantly high levels of activation after CR in the right hemisphere (R). This figure is a qualitative representation. In red: strategy; in blue: training; 1: Bor et al. 2011; 2: Keshavan et al (2016); 3: Haut et al (2010); 4: Hocker et al (2012); 5: Penades et al (2012); 6: Pu et al (2014); 7: Subramian et al (2014); 8: Vianin et al (2014)

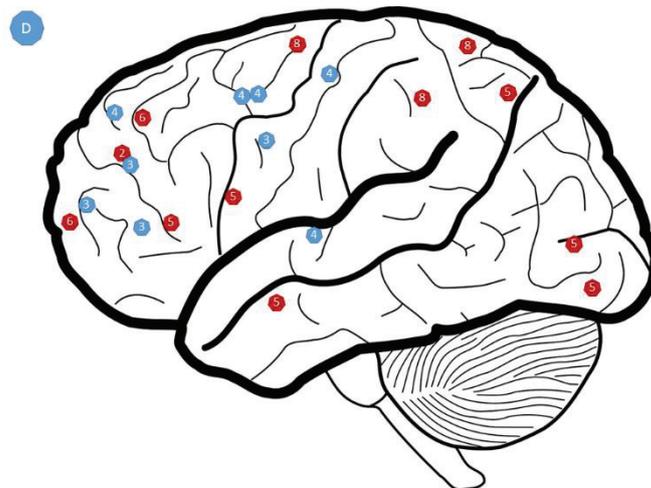


Figure 3: Representation of zone showing significantly high levels of activation after CR in the right hemisphere (R). This figure is a qualitative representation. In red: strategy; in blue: training; 1: Bor et al. 2011; 2: Keshavan et al (2016); 3: Haut et al (2010); 4: Hocker et al (2012); 5: Penades et al (2012); 6: Pu et al (2014); 7: Subramian et al (2014); 8: Vianin et al (2014)

Discussion

This literature review compared the cerebral impact of cognitive remediation techniques based on the implementation of strategies, against those based on the repetitive training of impaired functions. The aim was not only to review the existing literature on the topic but to underline the different mechanisms raised by these two methods. Indeed, some studies are already reviewing the cerebral impact of cognitive remediation. Yet, no comparisons were made between the methods themselves. All the remediation techniques presented in this review had a significant impact on the participants' cerebral activity. Remediation increases the activation of the cerebral regions which support executive functions, regardless of the method used. The two cognitive remediation methods do, however, have different effects in terms of the intensity of the increase in activation and the locations of these activations. The training method is capable of activating more the targeted brain areas than strategy-based techniques. The training-based remediation sessions focus on specific cognitive functions and involve the related cerebral regions, as subjects are asked to concentrate on a specific task. Therefore, this result is coherent with the method itself: a specific training leads to specific increasing of cerebral activations. The number of voxels mobilized should be interpreted with caution as the different studies measured activity at different time intervals post remediation, using different methods and devices. However, the difference observed remains noteworthy.

As regards the locations of the effected regions, only studies using the strategy method saw increases in activity in areas such as the precuneus, involved in episodic memory (Cavanna and Trimble, 2006; Yokoyama et al., 2010). However, this function was also targeted by some of the training method studies (Haut et al., 2010; Subramaniam et al., 2014). This is an interesting finding because behavioral improvements in relation to memory are also observed for this type of remediation, which therefore indicates the involvement of other cerebral regions. Furthermore, the strategy method activates more of the zones responsible for executive functions. It would appear that implementing strategies activates a broader network, involving cerebral areas not related to the target functions, the lingual gyrus, for example, which governs visual attention (Penadés et al., 2013) and the superior parietal lobule which is involved in the dorsal stream of the visual system (Vianin et al., 2014). This hypothesis is backed up by studies analyzing connectivity, as the strategy method results in better connectivity across wider networks than training techniques which remain concentrated around the prefrontal cortex. This result is coherent with the strategy based training which is less focused and involves more cerebral regions than the training method.

Table 2: Description of risk of bias

	Randomised selection of subjects	Blinded (participants)	Blinded (investigator not informed of effects sought)	Results reported in full
Bor et al. 2011	Yes	No	Yes	Yes
Haut et al. 2010	Yes	No	NA	Yes
Hooker et al. 2012	Yes	Yes	Yes	Yes
Keshavan et al. 2016	Yes	NA	NA	Yes
Penades et al. 2014	Yes	No	Yes	Yes
Pu et al. 2014	Yes, but groups not randomised	NA	NA	Yes
Subramian et al. 2014	Yes	Yes	Yes	No
Vianin et al. 2014	Yes	No	Yes	NA

NA = not available

It is difficult to compare data on improvements in cognitive function as several studies did not measure cognitive function after remediation. However, the studies which did include these measurements show improved performance in verbal memory, short-term memory, long-term memory and executive functions, regardless of the type of remediation used.

The main limitations of this review result from the fact that the studies analyzed were not designed to be compared. We have contextualized the regions in which the activity was modified by remediation. Some studies were conducted as regions of interest analyses which makes it difficult to conclude on the extent of the impact of remediation. It is possible that the training studies produced other activations, in addition to those recorded. Furthermore, comparing the intensity of activation is hindered by the fact that some studies did not present their results in voxels. The fact that the measurements were not taken at the same time after remediation may also have affected the results. Finally, we mainly based our categorization of the studies on the non-intervention of the investigator. However, it is possible that even when using the training method that the investigator spoke with participants, recreating the conditions specific to more strategic remediation approaches. The heterogeneity of the results obtained makes it difficult to draw comparisons between the two remediation methods. In order to overcome these difficulties, it would be interesting to set up a randomized study to compare the two methods with strict control over the criteria for each method in order to avoid investigator bias and with the same method for measuring cerebral activity, in order to compare the regions activated. The evaluations of cerebral activity should also be done at the same time interval post remediation.

Previous studies have already reviewed the effects of cognitive remediation on cerebral activity and linked them with behavioral improvements. The present review is the first to investigate the different existing remediation methods in order to compare their results on brain activations. Strategy-based remediation methods are very different from the training methods and these two types of remediation probably have different effects on cerebral activity. This literature review showed a greater increase in activity obtained using the training method, but with a wider activation network for the strategy method. Understanding the cerebral mechanisms underlying the behavioral improvements obtained would allow us to optimize patient management in cognitive remediation (Wykes et al., 2011).

Acknowledgement:

The authors thank Mrs Kim Barrett for editing the manuscript and Mr Julien Plasse for his help concerning the figures.

Conflict of interest

None declared.

References

- Bor, J., Brunelin, J., d'Amato, T., Costes, N., Suaud-Chagny, M.-F., Saoud, M., and Poulet, E. (2011). How can cognitive remediation therapy modulate brain activations in schizophrenia? An fMRI study. *Psychiatry Res.* 192, 160–166.
- Cavanna, A.E., and Trimble, M.R. (2006). The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 129, 564–583.
- Eack, S.M., Greenwald, D.P., Hogarty, S.S., Cooley, S.J., DiBarry, A.L., Montrose, D.M., and Keshavan, M.S. (2009). Cognitive Enhancement Therapy for Early-Course Schizophrenia: Effects of a Two-Year Randomized Controlled Trial. *Psychiatr. Serv.* 60, 1468–1476.
- Edwards, B.G., Barch, D.M., and Braver, T.S. (2010). Improving prefrontal cortex function in schizophrenia through focused training of cognitive control. *Front. Hum. Neurosci.* 4, 32.
- Haut, K.M., Lim, K.O., and MacDonald, A. (2010). Prefrontal Cortical Changes Following Cognitive Training in Patients with Chronic Schizophrenia: Effects of Practice, Generalization, and Specificity. *Neuropsychopharmacology* 35, 1850–1859.
- Heinrichs, R.W., and Zakzanis, K.K. (1998). Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology* 12, 426–445.
- Hooker, C.I., Bruce, L., Fisher, M., Verosky, S.C., Miyakawa, A., and Vinogradov, S. (2012). Neural activity during emotion recognition after combined cognitive plus social cognitive training in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 139, 53–59.
- Isaac, C., and Januel, D. (2016). Neural correlates of cognitive improvements following cognitive remediation in schizophrenia: a systematic review of randomized trials. *Socioaffective Neurosci. Psychol.* 6, 30054.
- Keshavan, M.S., Eack, S.M., Prasad, K.M., Haller, C.S., and Cho, R.Y. (2016). Longitudinal functional brain imaging study in early course schizophrenia before and after cognitive enhancement therapy. *NeuroImage* 151, 55–64.
- Kurtz, M.M. (2012). Cognitive remediation for schizophrenia: current status, biological correlates and predictors of response. *Expert Rev. Neurother.* 12, 813–821.

Minzenberg, M.J., and Carter, C.S. (2012). Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends Cogn. Sci.* 16, 35–42.

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., and PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med.* 6, e1000097.

Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Massana, G., Rametti, G., García-Rizo, C., Bargalló, N., Gastó, C., Bernardo, M., and Junqué, C. (2013). Brain Effects of Cognitive Remediation Therapy in Schizophrenia: A Structural and Functional Neuroimaging Study. *Biol. Psychiatry* 73, 1015–1023.

Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Masana, G., García-Rizo, C., Bargalló, N., González-Rodríguez, A., Vidal-Piñeiro, D., Bernardo, M., and Junqué, C. (2016). Cortical thickness in regions of frontal and temporal lobes is associated with responsiveness to cognitive remediation therapy in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 171, 110–116.

Pu, S., Nakagome, K., Yamada, T., Ikezawa, S., Itakura, M., Satake, T., Ishida, H., Nagata, I., Mogami, T., and Kaneko, K. (2014). A pilot study on the effects of cognitive remediation on hemodynamic responses in the prefrontal cortices of patients with schizophrenia: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. *Schizophr. Res.* 153, 87–95.

Ramsay, I.S., and MacDonald, A.W. (2015). Brain Correlates of Cognitive Remediation in Schizophrenia: Activation Likelihood Analysis Shows Preliminary Evidence of Neural Target Engagement. *Schizophr. Bull.* 41, 1276–1284.

Subramaniam, K., Luks, T.L., Fisher, M., Simpson, G.V., Nagarajan, S., and Vinogradov, S. (2012). Computerized Cognitive Training Restores Neural Activity within the Reality Monitoring Network in Schizophrenia. *Neuron* 73, 842–853.

Subramaniam, K., Luks, T.L., Garrett, C., Chung, C., Fisher, M., Nagarajan, S., and Vinogradov, S. (2014). Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *NeuroImage* 99, 281–292.

Vianin, P., Urben, S., Magistretti, P., Marquet, P., Fornari, E., and Jaugey, L. (2014). Increased activation in Broca's area after cognitive remediation in schizophrenia. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 221, 204–209.

Weisbrod, M., Kiefer, M., Marzinzik, F., and Spitzer, M. (2000). Executive control is disturbed in schizophrenia: evidence from event-related potentials in a Go/NoGo task. *Biol. Psychiatry* 47, 51–60.

Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S.R., and Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia: Methodology and Effect Sizes. *Am. J. Psychiatry* 168, 472–485.

Yokoyama, O., Miura, N., Watanabe, J., Takemoto, A., Uchida, S., Sugiura, M., Horie, K., Sato, S., Kawashima, R., and Nakamura, K. (2010). Right frontopolar cortex activity correlates with reliability of retrospective rating of confidence in short-term recognition memory performance. *Neurosci. Res.* 68, 199–206.

Travail expérimental – deuxième partie : impact d’une remédiation de la cognition sociale sur la prise de décision et l’activité cérébrale en EEG.

I. Eléments méthodologiques communs aux deux études

A. Participants

Les critères d’inclusion et d’exclusion étaient communs aux deux études suivantes. Tous les participants devaient avoir un âge compris entre 18 et 50 ans, être de langue maternelle française. Les participants avec schizophrénie devaient avoir un diagnostic de schizophrénie selon les critères du DSM, un traitement antipsychotique inchangé durant le mois précédent l’inclusion ainsi qu’une symptomatologie stable.

Les critères d’exclusion étaient : la présence d’une addiction récente (selon les critères du DSM-5, tabac excepté), la présence de troubles neurologiques d’origine vasculaire, infectieuse ou neurodégénérative, la prise de médicaments à visée somatique ayant un impact cérébral ou psychique (ex : corticoïdes). Pour raisons juridiques, les femmes enceintes et majeurs sous tutelle étaient également exclus. Certains critères d’exclusion étaient spécifiques aux sujets sains comme le fait de ne pas avoir un diagnostic de trouble psychique sévère selon le DSM-5.

Les deux études de ce projet étaient conformes à la réglementation en vigueur : les participants recevaient une notice d’information sur l’étude et devaient exprimer leur accord par le biais d’un formulaire de consentement. Une rémunération de 35€ était proposée pour tous les participants.

B. Procédure

Pour les deux études du projet qui se sont déroulées en deux phases, illustrées en Figure 14 , l’ensemble des rendez-vous ont été effectués à Lyon dans une structure de réhabilitation du Centre Hospitalier le Vinatier. Les participants étaient vu en premier lieu pour vérification des critères d’inclusion et signature du consentement. Concernant les participants de la première phase, participants contrôles et avec un diagnostic de schizophrénie étaient vus une seconde fois pour la réalisation des tâches expérimentales avec enregistrement EEG simultanément. Les patients avec schizophrénie étaient revus lors d’un troisième rendez-vous pour la passation d’un bilan neuropsychologique.

Concernant la seconde phase du projet, les patients avec schizophrénie étaient aléatoirement affectés à l'un des deux groupes, impliqué dans une remédiation de la cognition sociale de type SCIT ou dans un programme d'information contrôlé (10 séances portant sur différents thèmes tels que les addictions, le rétablissement, la réhabilitation psychosociale, les droits des usagers etc.). Un délai de 11 à 14 semaines après la première passation était respecté avant de réaliser la seconde passation post-thérapie à T1 pour tous les sujets des 2 groupes (contrôle et remédiation de la cognition sociale).

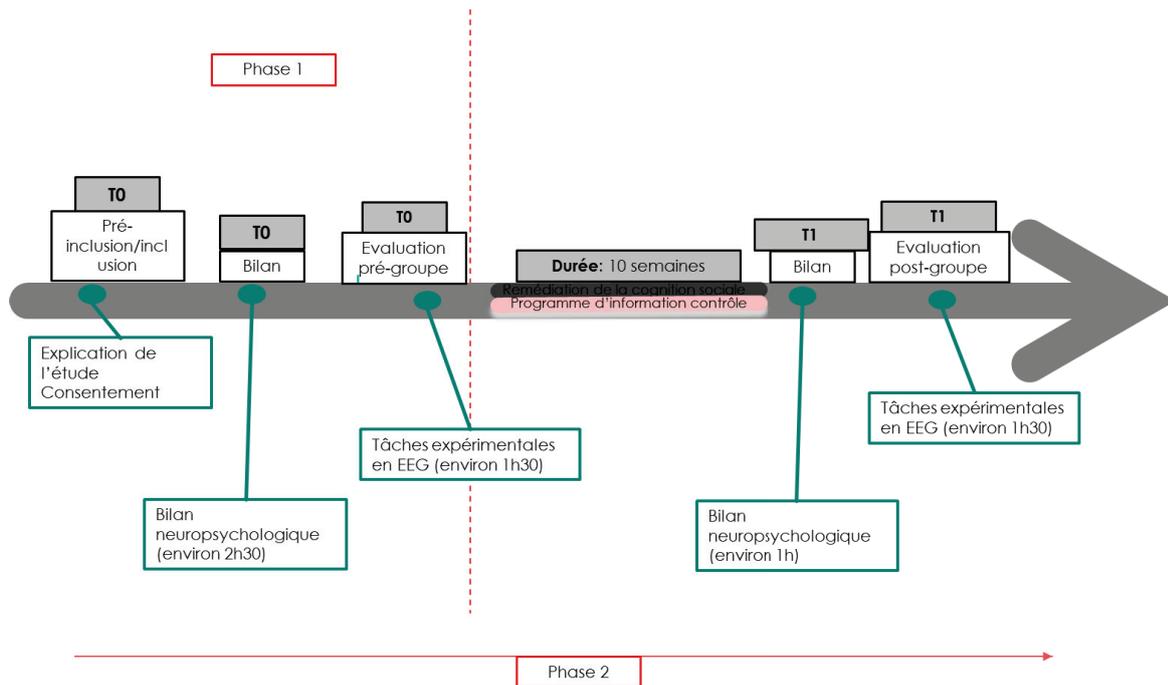


Figure 14: Frise descriptive des différentes étapes du projet et de ses 2 phases. La Phase 1 permet de réaliser la première étude comparant les patients avec schizophrénie à des sujets contrôles et la Phase 2 permet de déterminer l'effet de la remédiation cognitive de type SCIT chez un groupe de patients avec schizophrénie comparés à un second groupe de patients impliqués dans un programme d'information contrôlé.

C. Tâches expérimentales

Les tâches de ce travail expérimental ont été créées spécifiquement pour celui-ci et programmées avec le logiciel OpenSesam. Elles visent à évaluer la perception d'objet, la perception d'émotions et la prise de décision en contexte social et non social. La durée totale de l'expérience est d'environ une heure. Les trois tâches sont présentées dans le même ordre. Une pause est proposée entre chacune d'elle ainsi qu'au milieu de leur présentation respective. Pour les deux études, la passation des tâches expérimentale est effectuée dans une salle isolée

et sans lumière parasite. La tâche comportementale est diffusée sur un écran 19 pouces LCD à rétroéclairage LED. Toutes les passations expérimentales sont associées à un enregistrement de l'activité cérébrale qui sera décrit plus en détails dans le prochain paragraphe.

Tâche 1 – Reconnaissance d'objets

40 images d'objets (Moreno-Martínez & Montoro, 2012) sont présentées 4 fois aux participants, pour un total de 160 essais. Chaque image (A) apparaît avec un degré de flou aléatoire (0%, 25%, 50% et 75%). Pour chaque essai, les participants ont 4 possibilités de réponses (B), ainsi que le choix de demander plus d'information sur l'image avant de prendre leur décision. Lorsqu'ils font ce dernier choix, la même image apparaît avec un degré de flou inférieur (C). Puis, les participants ont de nouveau les mêmes 4 possibilités de réponse (B') et doivent faire leur choix. Enfin, ils indiquent leur degré de certitude quant à la décision qu'ils viennent de prendre (D). Cette tâche permet de recueillir des données concernant les temps de réponse, le nombre d'erreurs d'identification, le nombre de fois où une information supplémentaire est demandée, le temps de réaction ainsi que le degré de certitude en fonction du niveau de flou pour chaque participant. La représentation de cette tâche est reportée en Figure 15, ci-dessous.

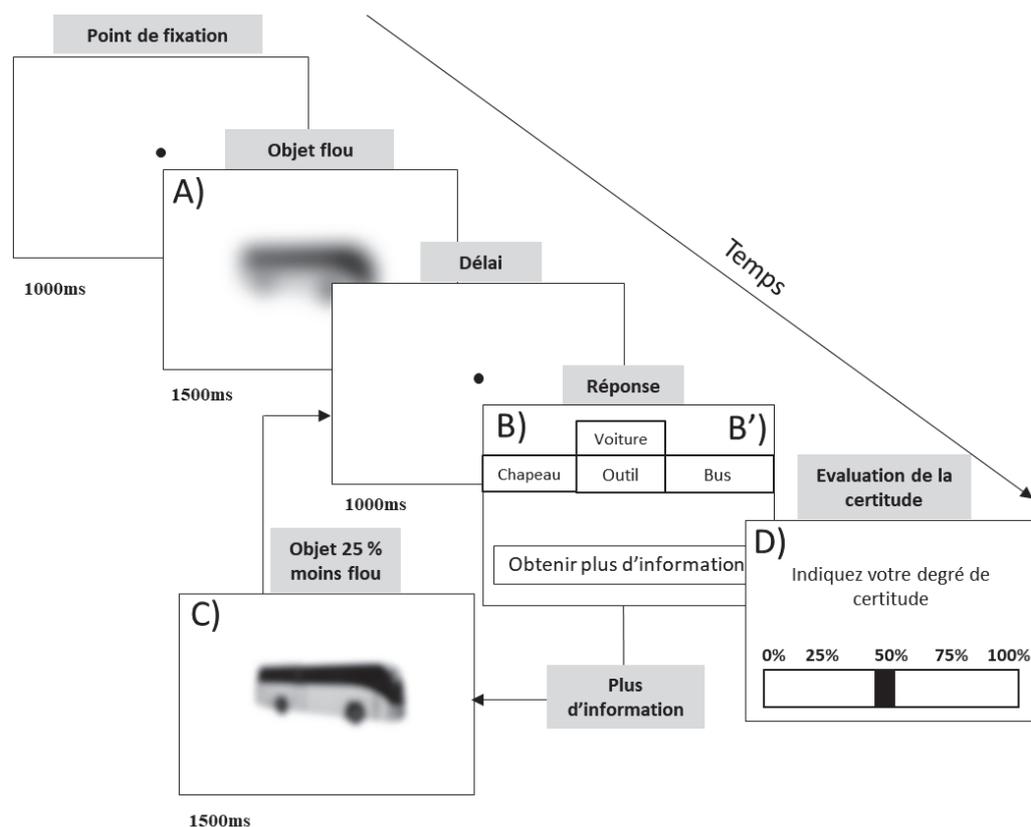


Figure 15 : Représentation de la première tâche de reconnaissance d'objets.

Tâche 2 – Reconnaissance des émotions

La seconde tâche est une tâche de reconnaissance d'émotions faciales, elle suit exactement la même chronologie que la première tâche mais à la place de reconnaître des objets, les participants doivent déterminer si le visage présenté à l'écran exprime de la joie, de la tristesse, de la colère ou une émotion neutre. 10 visages exprimant ces 4 émotions sont présentés 4 fois aux participants avec un total de 160 essais. Les stimuli présentés sont extraits de la batterie NimStim (Tottenham et al., 2009). Cette tâche permet de recueillir des données concernant les temps de réponse, le nombre d'erreurs d'identification, le nombre de fois où une information supplémentaire est demandée, le temps de réaction ainsi que le degré de certitude en fonction du niveau de flou et de l'émotion présentée pour chaque participant. Une représentation de cette seconde tâche est illustrée en Figure 16, ci-dessous.

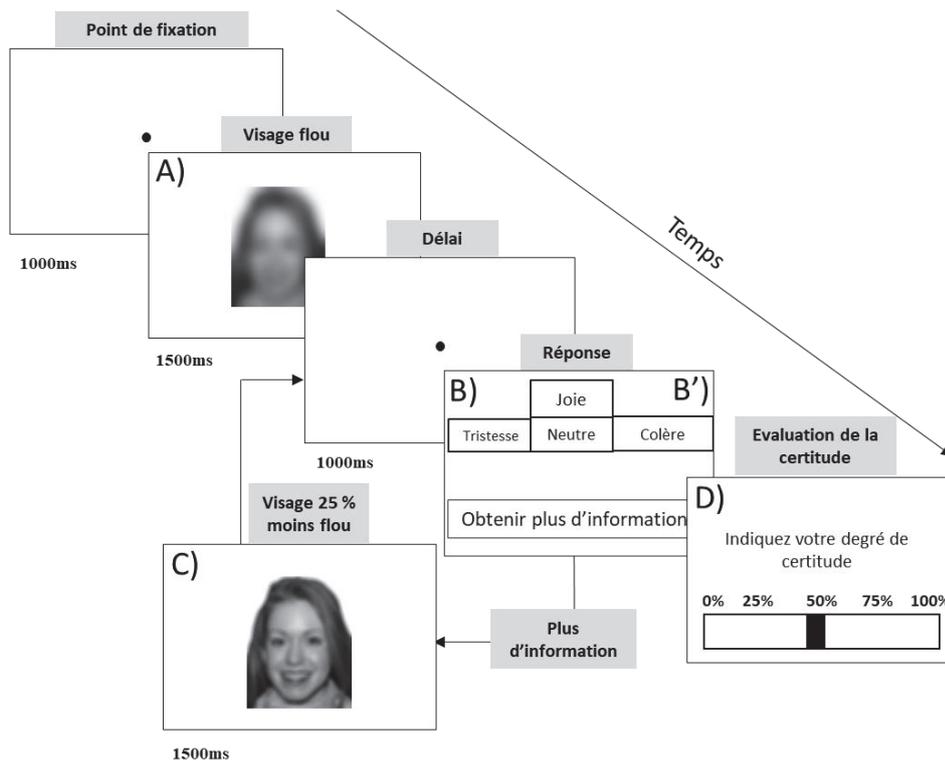


Figure 16 : Illustration de la seconde tâche de reconnaissance d'émotions faciales.

Tâche 3 – prise de décision en contexte social

La tâche 3 se déroule en 96 essais. Pour chaque essai, les participants sont face à une situation (A) pouvant être :

- Sociale : par exemple « vous avez besoin de manger, est-ce que vous acceptez cet aliment proposé par cette personne ? ». Ici, le visage présentant une émotion présentée est impliqué dans la situation
- Non sociale : par exemple « vous avez besoin de manger, est-ce que vous acceptez l'aliment proposé à l'écran ? ». Ici, le visage présenté à l'écran n'est pas impliqué dans la situation.

Puis, la présentation se poursuit par un écran présentant simultanément un objet et un visage (B), présentés à un même niveau de flou, décidé aléatoirement. Les objets peuvent être adaptés à la situation (par exemple « vous avez besoin de manger » et l'objet présenté est un cookie) ou non adaptés à la situation (par exemple « vous avez besoin de manger » et l'objet présenté à l'écran est un ballon). Les objets et visages présentés sont les mêmes que ceux présentés dans les deux tâches précédentes. Puis, les participants doivent décider s'ils s'engagent dans la situation « oui » ou « non » ou s'ils ont besoin d'informations sur l'objet ou sur le visage avant

de prendre leur décision (C). Lorsqu'ils font cette demande, l'objet de leur demande apparaît avec un degré de flou inférieur (D). Puis, ils doivent prendre leur décision (C') et enfin, indiquer leur degré de certitude quant à celle-ci (E).

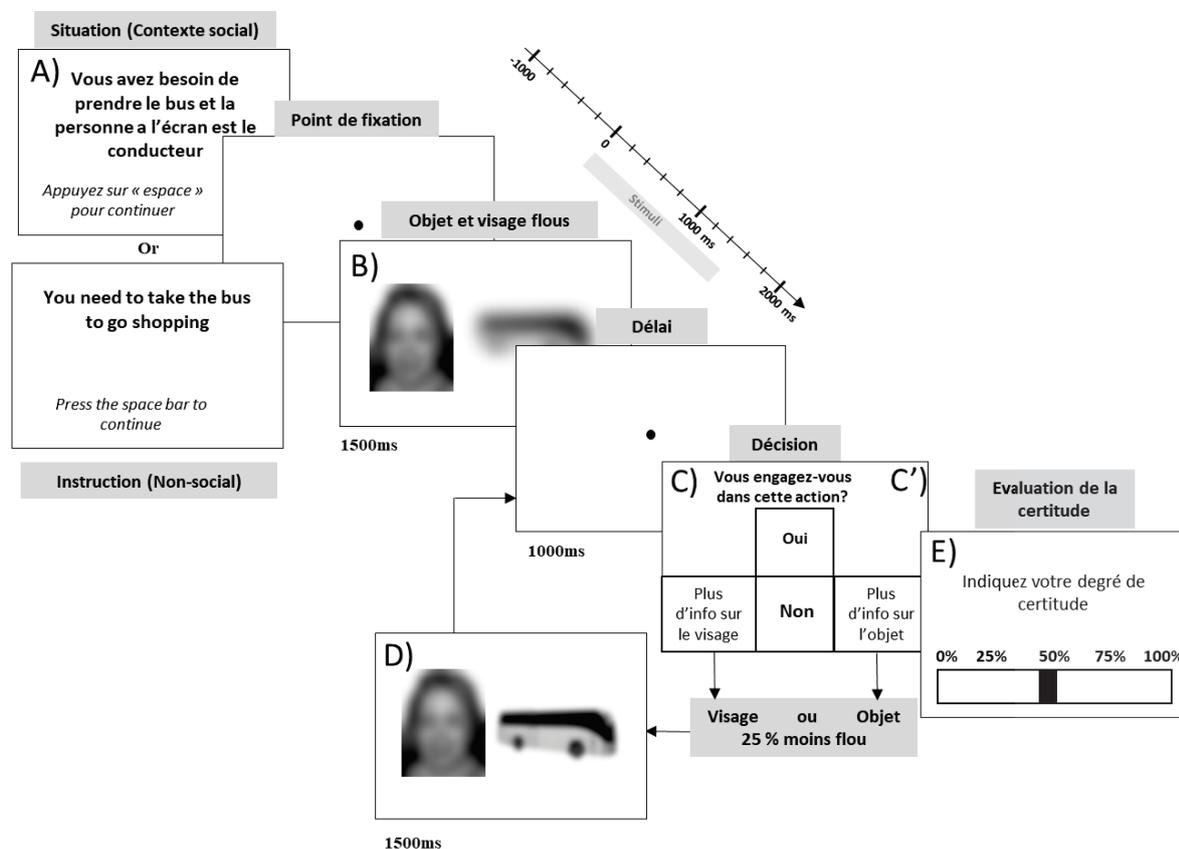


Figure 17 : Illustration de la troisième tâche de prise de décision en contexte social. Ici la situation présentée est en lien avec la prise d'un transport en commun (A). En version sociale « vous avez besoin de prendre le bus pour faire du shopping et la personne à l'écran est le conducteur », en version non sociale « vous avez besoin de prendre le bus pour faire du shopping ». Le participant demande plus d'informations sur l'objet (C-D) qui apparaît avec un degré de flou inférieur (D). L'objet présenté est congruent avec la situation évoquée.

Cette tâche illustrée dans la Figure 17 permet de recueillir des données concernant le temps de réponse, le nombre de situations dans lesquelles les participants se sont engagés, le nombre de fois où une information supplémentaire est demandée et sur quelle modalité, ainsi que le degré de certitude en fonction du niveau de flou, du contexte de la situation (sociale ou non sociale), de la congruence de l'objet avec la situation (congruence ou non congruence) et de l'émotion présentée pour chaque participant.

D. Mesures en électroencéphalographie

Le signal EEG est monitoré via un casque ANT-neuro waveguard 128 électrodes (WaveGuard, ANT, The Netherlands) pendant la passation des trois tâches. Les signaux sont enregistrés avec

le logiciel ASAlab 4.7 et traités avec le pack EEGlab du logiciel Matlab. Le détail des enregistrements est précisé dans la section matériels et méthodes des deux manuscrits.

E. Mesures cliniques et cognitives

Afin d'avoir une connaissance de nos participants avec un diagnostic schizophrénie sur le plan clinique et cognitif, un éventail de mesures cliniques est proposé.

Echelles cliniques

La symptomatologie positive et négative est mesurée avec la PANSS (Kay et al., 1987), cette échelle en 30 items permet d'évaluer les symptômes psychopathologiques des patients. Les symptômes sont reportés dans 3 dimensions : psychopathologie générale, symptomatologie positive et symptomatologie négative.

L'échelle de satisfaction extraite du Plan de Soins Individualisé (PSI) est proposée, elle permet d'évaluer le niveau de satisfaction, le souhait d'évolution, le besoin d'aide et la priorité du besoin d'aide dans 10 dimensions : lieu de vie, gestion du budget, gestion des déplacements, gestion de la santé et des traitements, gestion des symptômes, capacités cognitives, qualités des relations interpersonnelles, niveau de formation, situation professionnelle et autres domaines permettant ainsi d'adapter les prises en charge proposées (Wallace et al., 2001). Une évaluation du niveau de bien-être est également administrée avec la Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS), une échelle de 14 items mesurant le bien-être et le fonctionnement psychologique subjectif des sujets (Tennant et al., 2007).

Evaluations de la neurocognition

Une mesure de l'efficacité intellectuelle est administrée aux participants avec les subtests « Matrice » et « Similitude » de la 4^e édition du Wechsler Adult Intelligence Scale (Wechsler, 2008). Le subtest « Matrice » permet de mesurer l'intelligence dite fluide et le raisonnement avec un matériel non verbal. Le sujet doit compléter des ensembles de formes de la manière la plus logique possible. Le subtest « Similitude » permet de mesurer le raisonnement abstrait sur un matériel verbal (Wechsler, 2008). Deux mots sont présentés au sujet (par ex : bleu et jaune) et il doit trouver ce en quoi ils se ressemblent (ici : ce sont des couleurs). Ces deux tests permettent une mesure rapide du niveau de raisonnement (Denney et al., 2015), facteur relevé comme important à prendre en compte pour la prédiction de l'efficacité de l'intervention en remédiation cognitive (Seccomandi et al., 2020).

L'attention sélective (capacité de concentration, pourcentage d'erreurs) ainsi que la vitesse de traitement sont évalués avec le D2-R, un test dans lequel le sujet doit barrer des caractères cibles parmi des distracteurs (Ross et al., 2005). Les capacités d'inhibition sont également mesurées via le test du Stroop (Azouvi et al., 2016)

Evaluation de la cognition sociale

L'attribution de la responsabilité est évaluée avec l'Attribution of Intention and Hostility Questionnaire (AIHQ) (Combs et al., 2007). Ce test propose une mesure de la présence de biais d'hostilités, d'interprétation ou d'agressivité via 5 situations ambiguës de la vie quotidienne présentées au sujet. Pour chaque situation, il doit trouver une raison pour expliquer le comportement d'autrui (score de biais d'hostilité), déterminer si la personne a agi en le faisant exprès, évaluer la colère qu'il ressentirait face à la situation (score en attribution de la responsabilité) et enfin, décrire la manière dont il aurait réagi dans ce type de situation (score d'agressivité). Enfin, la reconnaissance des émotions faciales est évaluée avec la batterie TREF permettant d'évaluer le niveau de reconnaissance de 6 émotions : peur, colère, joie, tristesse, mépris et dégoût en fonction de l'intensité émotionnelle de l'émotion représentée (Gaudelus et al., 2014).

II. Les déficits de cognition sociale dans la schizophrénie sont associés à une activité frontale précoce anormale : Etude en potentiels évoqués dans une tâche de prise de décision en contexte social.

Cet article est en voie d'être soumis à la revue Schizophrenia Bulletin.

Résumé :

Les troubles de cognition sociale et de la prise de décision tels que le biais de saut aux conclusions sont fréquent dans la schizophrénie. Les troubles de la cognition sociale sont également liés à des perturbations des ondes N170 et P300, respectivement impliquées dans la reconnaissance émotionnelle et la prise de décision. Cependant le lien entre les activités cérébrales sous-tendant la prise de décision et les déficits de cognition sociale ont peu été étudiés dans la littérature actuelle relative à schizophrénie. De fait, cette étude vise à identifier les mécanismes de prise de décision chez des sujets sains contrôles et des patients avec schizophrénie en contexte social ainsi que les activités cérébrales associées. Pour cela, un paradigme innovant de prise de décision en contexte social et non social est utilisé. Les résultats comparant 25 sujets sains contrôles et 25 sujets avec schizophrénie montrent que les patients avec schizophrénie ont une plus grande incertitude dans leurs processus de reconnaissance

émotionnelle, les poussant à faire plus d'erreurs de reconnaissance malgré une demande d'information importante. Un effet du contexte a également été observé concernant la prise de décision : les sujets contrôles montrent une tendance à s'engager plus dans des situations sociales, ce qui n'est pas le cas chez les patients avec schizophrénie. De plus, les résultats électroencéphalographiques montrent des différences significatives au niveau des activités frontales. En effet, contrairement aux sujets contrôles, les patients atteints de schizophrénie ont une activité précoce du pôle frontal, affectant les ondes tardives entre contexte social et non social. Ces activités anormales sont amplifiées par le contexte social où l'attention des patients est attirée par l'expression faciale de l'acteur. Dans l'ensemble, ces résultats mettent en évidence les activités frontales précoces anormales des patients, en lien avec leur attention anormale de l'émotion d'autrui. Ce nouveau paradigme expérimental pourrait permettre d'étudier l'impact de programmes de remédiation de la cognition sociale ciblant les déficits d'interaction et la prise de décision en contexte sociale.

Social functioning deficits in schizophrenia are associated to abnormal early frontal activities: Evidence by ERP recordings with a social context decision-making task.

Running title: Schizophrenia frontal activity in social contexts.

Authors: Laura Bon^{1,2,3}, Quentin Adrian^{1,2,3}, Lauralee Boulnois^{1,2}, Clotilde Isabelle^{1,2} Caroline Cellard⁴, Nicolas Franck^{1,2,3*} and Léon Tremblay^{2,3*}

Author's institutional affiliations :

¹ Centre Ressource de Réhabilitation Psychosociale et de Remédiation Cognitive (CRR), Hôpital Le Vinatier, Lyon, France

²Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR 5229, Centre National de la Recherche Scientifique, 69675 Bron Cedex, France.

³ Université Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

⁴ École De Psychologie, Université Laval, and Centre De Recherche CERVO, Québec, QC, Canada.

* L.T. and N.F. contributed equally to this work.

Address of the corresponding author:

Laura Bon, CH Le Vinatier, 95 boulevard Pinel, 69500 Bron

Phone: +33426738549

E-mail: Laura.BON@ch-le-vinatier.fr

Abstract:

Social cognition and decision-making deficits such as the jumping to conclusion bias are frequent in schizophrenia. Social cognition difficulties are also linked with abnormalities in the N170 and P300 electroencephalographic waves known to be respectively implicated in emotion and decision-making processes. However, the link between cerebral activities, decision-making and social functioning impairments has been little studied in schizophrenia. Therefore, this study aims at identifying differences between control subjects and participants with a diagnosis of schizophrenia in decision-making, context adapted actions and cerebral activities measured using electroencephalography recording when patients perform an innovative task including social and non-social contexts. The results comparing 25 patients to control subjects show that patients: Participants with a diagnosis of schizophrenia have higher uncertainty about emotion recognition than object recognition, which leads them to make more emotional recognition errors despite a higher information seeking rate than normal subjects. Moreover, in decision-making task, the social context prompts the control subjects to initiate more actions and the patients to seek more information about the facial expression of others with whom they have to interact. Moreover, the electroencephalographic results show relevant differences in the frontal activities. Unlike control subjects, patients express a strong early activity in frontal pole, thus affecting the early and late latency waves, between social and non-social contexts. These abnormal activities are exacerbated on patients by the task asking to initiate action in social context. Altogether, these results allowed highlighting abnormal early activities in frontal sites of participants with a diagnosis of schizophrenia, in line with the abnormal patients' emotional information seeking, neglecting relevant information for decisions, which lead them to initiate less context-adapted action. Now this new experimental paradigm gives the opportunity to study the impact of cognitive remediation programs which specifically targets social interaction deficits.

Key words: Social cognition, facial expression, value-based decisions, avoidance, electroencephalography, social anxiety disorder

Introduction:

Social cognition is defined as “the mental operations that underlie social interactions including perceiving, interpreting and generating responses to the intentions, dispositions and behavior of others” by the National Institute of Mental Health Workshop (Green et al., 2008). The Social Cognition Psychometric Evaluation have identified four main concepts that are: Theory of Mind (TOM), attributional style, social perception, and emotion recognition. Emotion recognition is defined as the ability to identify and process the emotion of others. Social perception includes processes helping to decodes social rules. Attributional style refers to the way in which an individual interprets the cause of events or social interactions. Theory of mind refers to the ability to infer mental states to others (e.g., their intentions, knowledge beliefs or emotions) (Achim et al., 2020). In schizophrenia, social cognition is altered in all these domains, from the early course of the disease and frequently escapes to antipsychotic medication (Sharma, 2002). Participants with a diagnosis of schizophrenia show a large deficit in emotion recognition, especially for negative emotion such as fear or anger (Chambon et al., 2006). Social cue perception and theory of mind are also disturbed (Csukly et al., 2014). And finally, participants with a diagnosis of schizophrenia show an attributional style deficit with a tendency to blame others rather than external contextual factors (Pinkham, 2014). These deficits are in line with decision-making troubles, particularly in ambiguous situations (Brand et al., 2006). Among these decision-making difficulties, the Jumping to Conclusion (JTC) bias is frequent. It is defined as a tendency to make quick inferences based on limited evidence and leading to inappropriate actions according to the context (Dudley et al., 2016). Both decision-making and social cognitive alteration have a strong functional impact on social problem solving (Brand et al., 2006; Halverson et al., 2019) and on social interaction in daily life.

Social cognition difficulties are also linked with abnormal cerebral activity in schizophrenia. Indeed, several studies using Event Related Potential (ERP) paradigms reported emotion recognition impairments linked to a weaker N200 in participants with a diagnosis of schizophrenia compare to healthy controls (Bediou et al., 2007; Kanske & Kotz, 2010; Marosi et al., 2019). In addition, participants with a diagnosis of schizophrenia are slower to identify emotional faces which a reduced N170 and P300 for different facial emotions (neutral, joyful, sad and angry facial expression) (Shah et al., 2018). However, fewer studies describe abnormalities in brain activity linked with decision-making processes alterations. The P300 wave, known to be implicated in decision-making processes show reduced amplitude and an

activity peak delayed in schizophrenia (Kim et al., 2014). Furthermore, Horat et al. 2018 highlighted a modulation of P200 wave in patients participating a social decision-making task(Horat et al., 2018). Finally, Andreou et al. 2018 describes abnormal activity linked to JTC, while emphasizing that the task used was not ecological (Andreou et al., 2018).

The decision-making processes and the JTC bias are usually assessed with a beads task paradigm(Averbeck et al., 2011) or a box task paradigm(Moritz et al., 2020). In these tasks participants must make decisions and the longer they wait before doing so, the more likely they are to make a good decision. However, these commonly used tasks do not consider the participants' uncertainty, or the social aspect of daily-life decisions. Desender et al. 2019 used a task measuring information seeking, however, social aspect of decision making is still not investigated(Desender et al., 2019) in this paradigm. To our knowledge, there is no task reflecting social decision-making to characterize functional and behavioral difficulties encountered by participants with a diagnosis of schizophrenia. In addition, there is no study concerning the voluntary action and the associated cerebral mechanisms, which underlie the initiation of context-adapted actions requiring social interaction. Like social cognition disorders, JTC is frequently resistant to medication and therefore, identifying the neural substrates at the root of those social cognition impairments in schizophrenia would benefits cognitive remediation therapies(Andreou et al., 2018) and improving response to treatment factors(Seccomandi et al., 2020).

As there is no experimental design to study decision-making for voluntary action in a social context, the first objective of this study was to build an experimental paradigm, allowing us to study these processes. For this purpose and to also determine the cerebral bases of the patient deficits, we associated the monitoring of brain activities by ERP recordings, to the performance of a series of three tasks. These tasks designed to recreate experimental contexts, which places the patients and control subjects in contexts prompting (or not) social interactions, all considering the perception disturbances and emotional recognition disorders of schizophrenic patients. Our hypothesis is that participants with a diagnosis of schizophrenia, in a context where they are encouraged to interact with an actor should little engage in actions, in relation to a context that does not urges social interaction. Moreover, and what is particularly interesting in the results arising from the investigation by ERP, is that the social context exacerbates the emotional recognition deficit of the patients, which results in an abnormal activity of the antero-frontal cortex, known to be involved in emotional seeking. This abnormal and early activity of the medial-frontal cortex subsequently leads to disruption of the following ERP waves (N170,

P300 and later waves) and which underlie the decision-making processes linked to the selection of the context-adapted actions.

Materials and Methods:

Subjects and procedure:

A total of 50 participants were recruited for this study. The first group consisted of 25 patients diagnosed with schizophrenia (DSM-5 criteria) and recruited from a larger group of patients involved in a study designed to determine the effects of a cognitive remediation program. The second group was composed of 25 healthy control subjects matched in sex, sociocultural level, and age (see table 1 for socio-demographic and clinical information). Patients' measurements for this present study were obtained during the first experimental session of the patients, before the remediation or the informative program. Schizophrenia participants were first received by a psychiatrist to confirm diagnosis and verify inclusion criteria. Patients' inclusion criteria were a diagnosis of schizophrenia given the DSM-5 and age between 18 and 50 years old whereas the exclusion criteria were the presence of brain disorders or damages and changes in the antipsychotic treatment in the last 3 months before the study.

All participants reported their consent and were administered experimental tasks with an electroencephalography (EEG) recording. Schizophrenia participants were evaluated with the following tools: the Positive and Negative Symptoms Scale (PANSS), the "Test de Reconnaissance de Emotions Faciales" (TREF) (Gaudelus et al., 2016) an emotion recognition test, the D2R test (Ross et al., 2005) measuring processing speed and focused attention, the Attribution of Intention and Hostility Questionnaire (AIHQ)(Combs et al., 2007) for attributional style and the Stroop test for inhibition capacity. A Committee of People Protection approved the research project (CPP # 2019-A00813-54).

Experimental tasks:

The three experimental tasks were built on the same design. The first task is an object recognition paradigm, constructed to control visual perception, the second task is controlling emotion recognition and the third task is a decision-making task oriented towards the subject's engagement in a voluntary action adapted to proposed object and context. The three tasks are always made in the same order: first the object recognition task, presented in two blocks of 80 trials, then the emotion recognition task, also presented in two blocks of 80 trials and finally the decision-making task, presented in two blocks of 48 trials. Pauses are present in between each task to explain experimental rules. The total experimental duration is 1 hour. The three

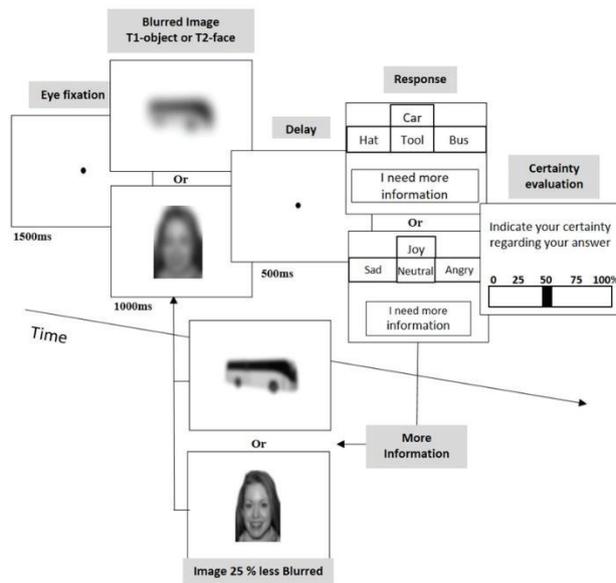
tasks follow the same time course with for each one, first a fixation point, which appears in the center of the screen during 1500 ms (Figure 1A and 2A). Then the stimulus, either an object (task 1), or an expressive face (task 2), or both (object and face) are presented simultaneously (task 3) on the screen for 1000 ms. After a delay of 500 ms, for tasks 1 and 2, the participant must determine between four proposed options, which one correspond to the option they identified. At this response step, participant can also ask for more information. If it does, the blur rate of the image will be reduced by 25%. For task 3, the participants are asked if they want to engage themselves in the proposed action or not, depending on the relevance of the object and the presented face? Here too, the subject has the possibility of requesting more information, on either the object or the face. Finally, for each task and each trial, the participant must express his level of certainty toward his answer (see Figure 1A and 1B).

Task 1 and 2: Object and Emotion recognition

In the first task concerning the object recognition, 40 images of nonliving objects (e.g.: car, phone, bed, ball...) from Moreno-Martínez and Montoro (2012)(Moreno-Martínez & Montoro, 2012) were presented 4 times to the participants, for a total of 160 trials. Each object image appeared with a randomized blur level (0%, 25%, 50% or 75%). On the screen of the next step (response), participants had to choose between the actual object presented before and three other objects having a similar shape to (e.g.: a cookie, a wheel, a button for the ball image).

In the second task relative to emotion recognition, we used a 40 images of expressive faces from the NimStim Battery (Tottenham et al., 2009). This image set includes images of 672 actors expressing four different emotions: happiness, sadness, anger, or a neutral expression. As the first task, each expressive face image was presented at four blur levels (0%, 25%, 50% and 75%). This second task relative to face expression uses the exact same procedure than the task 1. But instead of recognizing nonliving objects, participants had to recognize in this task 2, the facial expression presented before among four choices: one positive expression (happiness), two different negatives (anger and sadness) as well as a neutral expression (See Figure 1A). This last expression, was particularly interesting because it well known that participants with a diagnosis of schizophrenia have strong difficulty with neutral expression (Chambon et al., 2006).

A) Object and Emotion recognition tasks



B) Behavioral results relative to the blurred level

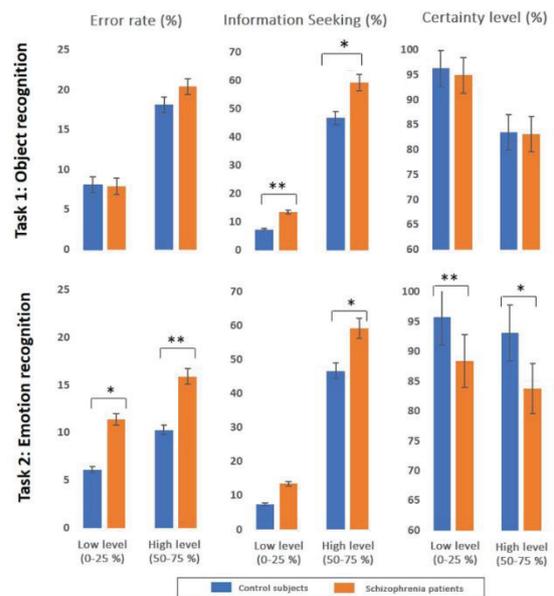


Figure 1: Schematic representation of task 1 and 2 on object and emotion recognition (A) and the associated behavioral results (B). *A-* Each trial begun when the subject pressed the space key, to display a central fixation point on the screen (during 1500ms). Then the blurred image of an object (task 1) or an expressive face (task 2) appears on the screen (1000ms), followed by a short delay (500ms) before the names of the 4 alternative responses appear on the screen. At this first response step, the subject can choose one of the suggested responses or request more information. If the subject asks for more information, the object is presented again with 25% less blur. Finally, after the subjects has given their response, a scale from 0 to 100% is displayed on the screen so that the subjects can indicate the level of certainty regarding their choice. *B-* Results regarding error rates (left), information seeking rates (middle) and certainty rates (right) for Low Blurriness Level (0-25 %) and High Blurriness Level (50-75%) regarding object (top part) and emotion recognition (lower part).

Task 3: Decision-making for action initiation in social context task

Objects and faces from tasks 1 and 2 were used in this 3rd task, designed to measure social decision-making. This third task, which all subjects completed during the last session, consisted of 96 trials with half in social context and the other in non-social. At the start of each trial, an instruction appeared on the screen to present the situation (social or non-social) in which the action will take place. The subjects could initiate the action depending on whether the presented object was adapted (or not) to the proposed action. Moreover, the subject will be differently

welling to engage themselves in the action depending on the proposed context, either non-social (e.g.: "You need to take the bus to go shopping") or social (e.g.: "You need to take the bus to go shopping and the person on the screen is the driver"). As presented in the Figure 2A, context modality/mode is modulated by the instruction, describing an action with emphasis on the expressive image/actor (social) or not (non-social). When the subject has read and understood the instructions, they initiate the fixation point display (1500ms), followed by the simultaneous appearance on the screen of both images. For each trial, whether social or non-social, the two images, that of the object and the actor's face, were presented side by side during 1000ms and with the same blurred level. After the short delay (500ms), participants had to decide whether they wanted to initiate the action or ask for more information, on the face or on the object before making their decision. If subjects ask for more information, the chosen image (object or face) will appear with a 25% blur reduction. Finally, participants were asked to report their certainty toward their decision (See figure 2A).

Five different actions were included in this last task. These are actions of daily living that can be presented in social or non-social context. 50% of trials contain objects adapted / congruent with the action. In contrast, in the other half of trials, the object presented is not suited to the proposed action and should lead the subjects to not initiate the action. Social context is expected to drive subjects' attention toward the actor, however, only object category is a relevant information regarding the choice of initiating or not the action.

EEG recordings

The EEG activity was recorded on all subjects while they performed the three tasks. They were instructed to fixate the dot in the center of the screen and to maintain eye fixation during each trial. For EEG recordings, participants were fitted with a 128 Ag/AgCl electrodes cap (WaveGuard, ANT, The Netherlands) placed in respect of the 10-20 international electrode placement. The signal was recorded using ASALab 4.7 software and data were processed with EEGLab v14.1.2 (Matlab R2018b). Impedances were kept under 5 k Ω and the sampling rate was at 1024 Hz. Data were referenced offline to the combined P9 and P10 electrodes, closest to the mastoids. ERP signals were filtered using a band pass filter between 0.1 and 30 Hz, down sampled to 256 Hz, segmented into 1300ms epochs from -500ms before to 800ms after stimulus onset. Using the moving window peak-to-peak tool of the automatic artifact detection, trials with positive or negative deflections that exceeded 50 μ V were excluded from the analysis. Baseline was also corrected (from -1000 to -500ms before stimulus).

Analysis of behavioral data

For the object and recognition tasks, in addition to the reaction times, three behavioral measurements were carried out and analyzed in relation to the level of blurred stimulus. These performance markers are: 1- the error rate; 2- the rate of information seeking and 3- the certainty level. Preliminary analyzes were carried out to test the normality and the homogeneity of these data. This first step, led to use non-parametric tests for all these measurements, by starting with Kruskal-Wallis test (blurred level and subject group) to determine a first level of significance. The results of these analyses are shown in supplementary Figure 1. These analyses were followed by post-hoc comparisons between control subjects and Participants with a diagnosis of schizophrenia with the Bonferroni test, by grouping the lower blurred levels (0-25 %) and the higher ones (50-75 %). The results of these analyses are shown in Figure 1B.

Regarding the social decision making task, the analyzed behavioral measures are: 1- reaction time; 2- rates of information seeking (for face and object); 3- rates of initiated actions (total and context-adapted) and 4- certainty level in subject's responses. The same statistical analysis approach was implemented for these behavioral data from the task 3. These data were analyzed by grouping the low blurred levels (0-25%) and high blurred levels (50-75%). We initiated these non-parametric analyzes with a Kruskal Wallis test (level of blurring, context and subject group). We continued the analyzes focusing on the differences between social and non-social contexts as well as between schizophrenic patients and healthy subjects. Task 3 most significant results are illustrated in Figure 3, the detail of the whole analyzes are grouped in table 2 of the supplementary materials.

Analysis of ERP recording data

The mean percentage of included epochs patients and controls regarding each task and blur levels were calculated. For schizophrenia data, 91.3% of epoch (Standard Deviation=11.8) were saved for LBL and 91.8% for HBL (SD=11.4) in task 1. In task 2, 95% of epoch (SD=7.1) were saved for LBL and 93.2 (SD=9.5) for HBL. In task 3, 91.7of epoch (SD=20) were saved for social situations and 95 (SD=11) for non-social situations. Regarding control data, in task 1 95% of epoch (SD=8.6) were saved for LBL and 90% of epoch (SD=16) for HBL. In task 2, 86% of epoch (SD=14) were saved for LBL and 92.7% for HBL (SD=5). In task 3, 95% of epoch (SD=11.1) were saved for social situations and 88.5% (SD=12) for non-social situations. A first step of statistical analyses on the ERP topography maps for four different time-windows

in reference to the stimulus onset (-200 to 0ms; 0 to 200ms; 200 to 400ms et 400 to 600ms) was carried out to determine the cortical regions expressing significant differences in their activities between the control subjects and the schizophrenic patients, for the different experimental conditions (tasks and contexts). Again, for these analyses, we dissociated the blurred levels in lower levels, which are perceptible levels and higher levels, which are hardly perceptible. This first phase allowed identifying highly pertinent electrodes to see differences between control and schizophrenia subjects: for the frontal (AF7, AF8) and Parieto-Occipital electrodes (P07, P08) were saved. Indeed, the P300 electrode is usually measured in central electrodes (Polich, 2012). However, many studies have used an oddball paradigm to study this wave (Luck, 2014). We also used the Cz electrode regarding other measurement that are not investigated in the current article. Statistics were performed using EEGLab MATLAB's toolbox with permutation statistics to avoid false positive detection. Data were corrected with false discovery rates (FDR) at $p < 0.05$.

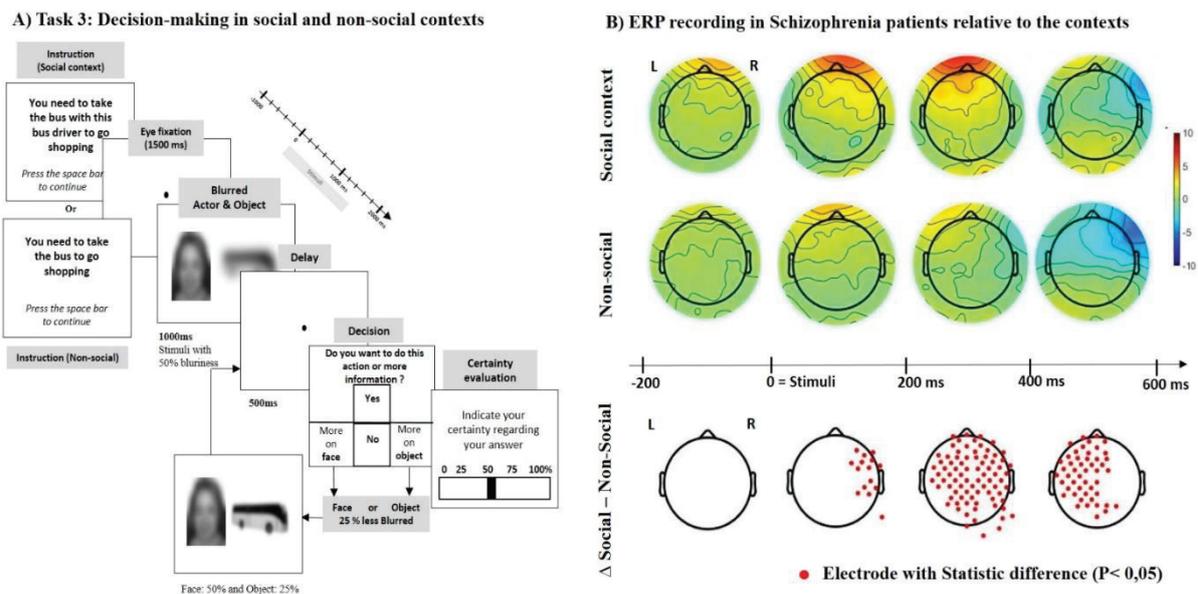


Figure 2: Schematic representation of task 3 on decision-making for action initiation in social and non-social context (A) and the associated ERP results in participants with a diagnosis of schizophrenia (B). A- Each trial begins with an instruction that gives both the proposed action and the context (social or non-social) in which the action has to be performed. The subject then initiates the different steps of the task that takes place in the same design and time course, as the tasks described in figure 1. The main differences in this third task are that the two blurred images, the image of object and of the expressive face, are presented simultaneously side by side and the subjects must decide whether they want to initiate the

proposed action (Yes or No) or request additional information on one of the two images (face or object). In the case that the subject requests additional information, only the image for which the subject chose more information, was reduce to a lower blurred level (25% less). The other image remained at the level of initial blur when the images were again presented. Finally, after the subjects have given their final answer, they were asked to rate their certainty regarding their decision.. **B-** *Brain topographies for decision-making task comparing social (higher line) vs non-social contexts (middle line) with participants with a diagnosis of schizophrenia. Data are split by time windows of 200ms in relation with the stimuli onset and starting 200ms before the stimuli, then for the 0-200ms, 200-400ms and 400-600ms windows. The bottom line represents the topographic map of electrodes with statistical differences (red dots) between social and non-social context with a False Discovery Rate correction at $p < 0.05$.*

Results

Characterization of the studied groups and general behavioral results:

Control and schizophrenia participants were matched in gender, age, and sociocultural level (no significant difference between groups). Regarding participants with a diagnosis of schizophrenia' characteristics, all participants were stabilized, showing a low level of general symptomatology ($m=29.4$, $SD=7$). All patients were under antipsychotic medication with higher proportions of aripiprazole, risperidone and quetiapine. Neuropsychological evaluation showed that in our sample, patients did not show deficit scores in selective attention, processing speed and inhibition capacity.

In the object recognition task, which was the first task performed by each subject, the reaction time in patients was significantly longer than the reaction time of control subjects (see Table 1: 1844 ms vs 1196 ms, $p < 0.001$ for lower blurred level). The reaction time was also significantly longer during the second task of emotion recognition for the patients than the controls subject (1207 ms vs 694 ms, $p < 0.001$). For both tasks, the reaction time, were relative to the blurred level with a biggest difference between participants with a diagnosis of schizophrenia and control subjects for low blurred level, which highlight the strong difficulty for emotion recognition of participants with a diagnosis of schizophrenia. In addition, the reaction times of patients were much more dependent of the emotion types than for control subjects. Indeed, patients are longer to respond to neutral and sadness than joy an anger.

Table 1: *Demographic, clinical characteristic, antipsychotic medication, and cognitive and behavioral performance of the two groups.*

Measures	Schizophrenia (n=25)		Healthy controls (n=25)		Group differences (Wilcoxon tests)	
	Mean ± SD		Mean ± SD			
Age	31 ± 9.6		30 ± 3.9		NS	
Gender (male/female)	21/4		17/8		-	
Study level	13,2 ± 2.2		13.68 ± 1.7		NS	
PANSS positive symptoms	11.9 ± 4.6		-		-	
PANSS negative symptoms	12.6 ± 5.8		-		-	
PANSS global score	28.4 ± 7		-		-	
Illness duration (Years)	5.7 ± 5.5		-		-	
Patients with atypical antipsychotics	20		-		-	
Patients with typical antipsychotics	5		-		-	
Patients with multiple antipsychotics	5		-		-	
Patients with associated anxiolytic	7		-		-	
Patients with antidepressant	11		-		-	
<hr/>						
TREF emotion recognition (z score)	-1.5 ± 1		-		-	
D2R processing speed (percentile)	21.9 ± 21.5		-		-	
D2R focusing capacity (percentile)	53.7 ± 20.2		-		-	
Stroop – RT- inhibition (percentile)	34.4 ± 15.9		-		-	
Stroop - errors (percentile)	22.7 ± 3.9		-		-	
<hr/>						
Reaction Time in tasks						
Task 1 object recognition	LL	HL	LL	HL	LL	HL
	1844	2064	1196	1695	<0,001	0,05
Task 2 emotion recognition	1207	976	694	571	<0,001	<0,001
	S	NS	S	NS	S	NS
Task 3 decision making	3394	3441	2408	2442	0.011	0.006

(¹) Atypical antipsychotics details: aripiprazole n=9; risperidone, n=4; quetiapine, n=3; clozapine, n=3; loxapine, n=2; olanzapine, n=1. (²) Typical antipsychotics details: cyamezine n=1; levomepromazine n=1. (³) TREF is an emotion recognition battery (Gaudelus et al.2016,) scores are normed for right answers (considered pathological if < -1.65

Behavioral performance in object and emotion recognition:

For both recognition task, error rates and the information seeking rates increase with the blurred level while the certainty level decrease, for both groups, participants with schizophrenia and controls (Figure 1B and supplementary Table 1).

Regarding the object recognition, no significant difference were shown between patients and control subjects for our main behavioral markers, except for information seeking rate. The participants with a diagnosis of schizophrenia are significantly asking for more information than control subjects for low blur level condition ($m=13.5\pm 7.3$ vs $m=7.4\pm 4.3$, $p<0.001$) and high blur level condition ($m=59.2\pm 15.1$ vs 46.7 ± 17.9 , $p=0.02$). Results are shown in figure 1B.

Regarding emotion recognition, the results are opposite to object recognition, as except information seeking for low blur level condition, all our behavioral marker are significant different in patients than control subjects for both blurred conditions. The participants with a diagnosis of schizophrenia have higher error rates and lower certainty level than control participant in both lower and higher blurred level condition (LBL $p=0.01$; HBL $p=0.003$). Regarding information seeking rate, participants with a diagnosis of schizophrenia are significantly asking for more information only in HBL condition ($p=0.02$).

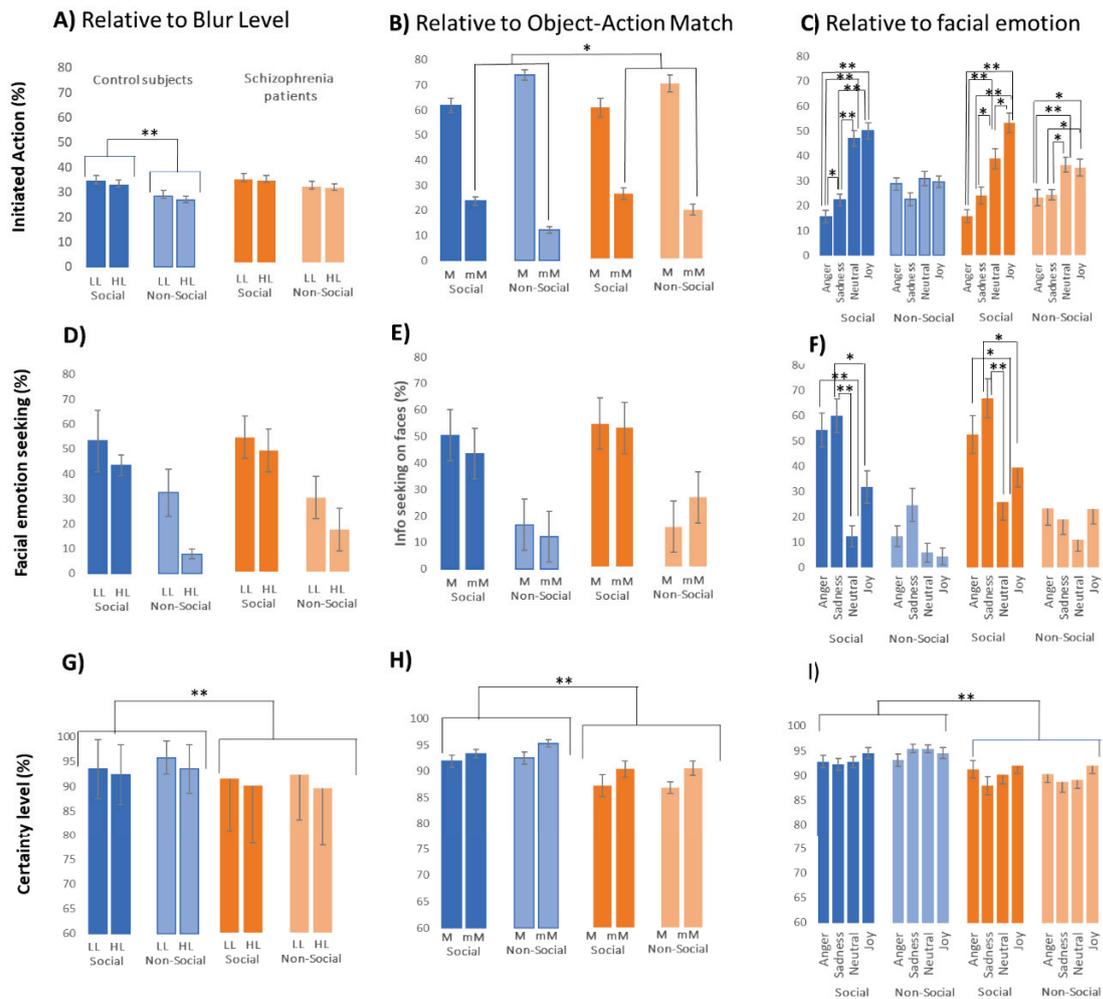


Figure 3: Behavioral results for participants with a diagnosis of schizophrenia compared to control subjects performing the task 3 on decision-making regarding the rate of initiated action (A-C) , facial information seeking (D-F) and certainty (G-I) relative to blur level (A,D,G), object-action matching (B,E,H) and facial emotions (C,F,I). For all graphs, control subjects are represented in blue and participants with a diagnosis of schizophrenia in orange. Social contexts are presented in dark colors whereas non-social contexts are in light colors. Object-action match correspond to contexts in which the object is adapted to the proposed action while in object-action mismatch, the presented object is not adapted. For instance, in the situation where the action is: You need to eat, and the presented object is a cookie. It's an object-action matching. But, if the presented object is a basketball, it's an object-action mismatch situation. LL= Low Level of blur; HL = High Level; M= Object-Action Matching; mM=Object-Action misMatch. The bracket with stars indicates the level of statistical difference (* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, * $P < 0.001$).**

Behavioral performance in Decision-making task to initiate action in social context:

The main goal of this last task is to determine how the social context can induce or inhibit the subjects to engage himself in actions requiring interaction with others. For that, we added an instruction that attracts the subject attention towards the actor presented beside the object on screen and we measured the initiated action rate, the facial emotion seeking rate and the certainty level in the subject responses. We compared these three behavioral markers in this social context to another context without the attention bias towards the actor that we named non-social context (see Figure 2A). Finally, we analyzed the influence of the blurred levels, the categories of emotion expressed by the actor as well as the congruence of the action to be performed in relation to the object presented, if the object match or mismatching with the requested action. All these results from the task 3 on decision-making relative to the social context are brought together in Figure 3.

Firstly, regarding the initiated actions relative to the context, the Figure 3A show that control subjects are significantly more engaged by increasing their initiated actions in social situations than non-social contexts (33.6 % in social context vs 27.6 % in Non-Social; $p= 0.002^{**}$). The context comparisons are not significant for participants with a diagnosis of schizophrenia (33.4 % in Social context vs 30.5 % in Non-Social; $p= 0.5$). Regarding the initiated action rate in line with the object-action matching condition, the participants with a diagnosis of schizophrenia and the control subjects were significantly more engaged in mismatching conditions in social context than non-social context. Moreover, this context of maladapted action was significantly more frequent in patients than in control subjects (see Figure 3B).

Regarding the initiated action rate relative to the emotion express by the actors, we observed a strong impact of the social context on engage of the control subjects as well as of the schizophrenic patients (see Figure 3C). Thus, in social context, the positive emotion (joy) exerts a beneficial effect which brings the control subjects and the patients to initiated action rates nearly 50%, whereas in the non-social, it is 30% for control subjects and 35% for schizophrenic patients. At the opposite, negative emotions (anger and sadness) and more particularly anger, produce very low rates of initiated action. Anger produces barely 15% of initiated actions in the social context compared to 20 to 30% in non-social. Regarding social context trials with neutral expressions, we observe that the control subjects initiated as much action as for the joy

(nearly 50% of trials), while participants with a diagnosis of schizophrenia have lower rates, close to non-social situations, ie, about 35%.

Finally, contrary to control subjects, participants with a diagnosis of schizophrenia engage differently depending on the presented emotion also in non-social situations (Figure 3C).

Regarding the seeking of more information relative to the facial expression, the results show a strong incentive of the social context to prompt both groups of subjects, patients and controls, to seek more information about the emotion expressed by the actor, and especially in negative emotion conditions (see Figure 3F). Indeed, in social context, trials with anger and sadness reach requests for additional information on actor's face in almost 50% of the trials, while the request is only 10-20% in the non-social context.

Regarding the seeking for more information relative to the blurred level (Figure 3D) and to the object matching with the proposed action (Figure 3E), we did not find statistical difference between the social and non-social context, despite a very strong tendency for more important rates of facial emotion seeking in the social context compared to non-social, for both groups of subjects. This can be explained by the large variability among subjects in both groups.

Finally, regarding the certainty level expressed by the subjects of both groups, the results presented in Figure 3G to 3I, show that participants with a diagnosis of schizophrenia have a lower general level of certainty in their responses than the control subjects and the social context does not affect their degree of uncertainty in their responses.

ERP results in object and emotion recognition:

For both recognition task, brain topographies for participants with a diagnosis of schizophrenia show late activities during the 400-600ms window, which are significantly different from those of control subjects in central parieto-occipital (PO) region (see Figure 1 in supplementary materials). This late abnormal activity is more strongly impacted by the higher blur levels in object recognition than in emotion recognition, increasing from a cluster of 5 to 33 electrodes for objects (from 11 to 4 electrodes for emotions). For emotion recognition, the blur level increasing induces an early abnormal activity (0-200ms) in this same region.

ERP results in decision-making task relative to the social contexts:

During the decision-making task for initiated action in social contexts, abnormal activities on brain topography of participants with a diagnosis of schizophrenia compared to control subjects,

are observed early in the frontal pole which becomes significant in a right anterior frontal cluster (centered on AF8) during the 200-400 ms window and continues beyond (see Figure 4A). These early frontal electrodes activity, which seems prior to the stimuli onset in both contexts (social and non-social), affect the N170 and P300 waves in social context for participants with a diagnosis of schizophrenia (see Figure 4A-4B). Moreover, this abnormal activity becomes significantly different during the first period post-stimuli onset (0-200ms window) in non-social context (see Figure 4B). During the following period (200-400ms) and more specifically in the social context condition, the abnormal activity in the frontal cluster is associated to an abnormal activity inside another posterior cluster (see figure 4A).

Finally, the brain topographies in participants with a diagnosis of schizophrenia between social and non-social contexts illustrated in figure 2B, clearly show different brain activities between these two contexts for participants with a diagnosis of schizophrenia. The instruction in the social context, which prompts the subjects to pay attention to the emotion expressed by the actor, influences the cerebral activity pattern. Firstly, the social instruction induces a large difference throughout the cerebral cortex (bilaterally) during the following period associated to the P300 (200-400ms) and beyond (400-600ms) over the entire antero-posterior site in the left hemisphere, from which the subjects' response will come.

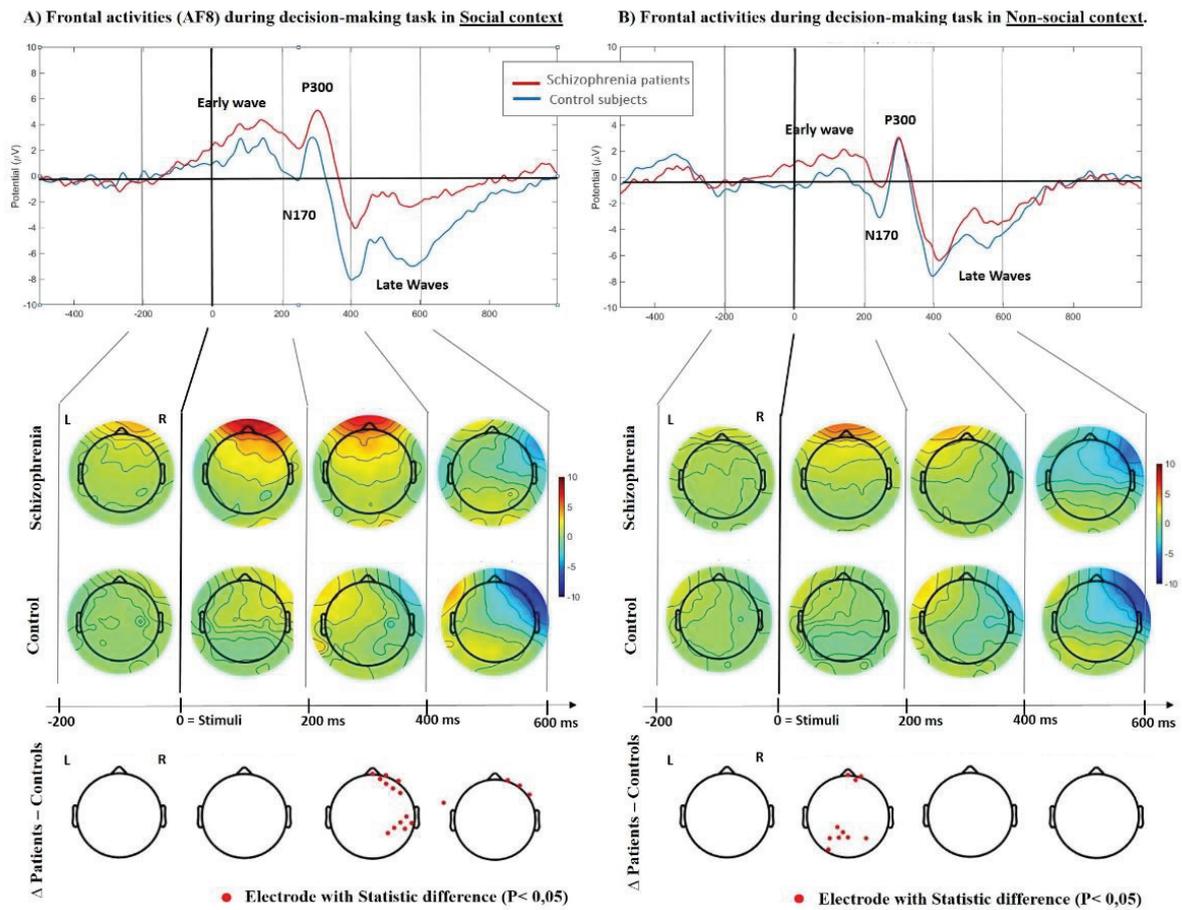


Figure 4: Frontal activities (AF8) during decision-making for action initiation in social (A) and non-social (B) contexts for participants with a diagnosis of schizophrenia and control subjects. A-B- Brain topographies are shown (lower part) with the associated ERPs (upper part) from the AF8 frontal electrode. Signals are split in different time windows for both ERPs and brain topographies: from -200 to 0ms before stimuli onset and after, from 0-200ms, 200-400ms and 400-600 ms after stimuli onset. In the bottom line of brain maps, the red dots represent statistical differences between schizophrenia (higher line) and control (middle line) participants with a False Discovery Rate correction at $p < 0.05$. The ERPs show an early frontal wave beginning before the stimuli onset and which begins to be statistically bigger in patients than control subjects in the non-social context (see the bottom line in B), and which affects the amplitude of the N170 and the P300, in social context (see the upper part in A).

Discussion

The main goal of this study was to build a new experimental paradigm to study the decision-making processes leading to voluntary actions in a social context and to identify the neuro-

functional differences between participants with a diagnosis of schizophrenia and control subjects, which could explain their social functioning deficits as well as their social withdrawal. By manipulating the level of stimuli perception presented and by orienting the subjects' attention (or not), towards the actor present in the scene, we were able to put subjects in a social context. Thus, we were able to highlight an early fronto-parietal activities associated to an abnormal information seeking by the participants with a diagnosis of schizophrenia on the emotion expressed by the other with they will interact.

New experimental paradigm to study social decision-making and deficit of social interactions:

First, the results regarding object and emotion recognition tasks showed that schizophrenia participants are making more errors in emotion recognition than in object recognition for both blur levels. In line with these behavioral results, significant differences in the ERP amplitudes were found in occipito-parietal clusters, during the early period post-onset of stimuli (0 to 200ms), as shown in figure 1 of the supplementary results for the high levels of blurred stimuli during emotion recognition task. These results are congruent with the current literature regarding emotion recognition deficits for participants with a diagnosis of schizophrenia (Chambon et al., 2006). In addition, patients and controls tend to make more errors and ask for more information as the blur level is rising. Certainty rates are decreasing with this blur level increase, showing a potential effect of the blurring effect on stimuli, which disturbs visual perception of both groups but impacting more patients by increasing their perceptive uncertainty, already disturbed. Interestingly, giving to subjects the option to ask for more information, allow us to see that participants with a diagnosis of schizophrenia, even if they show deficits in both blurred levels, are seeking for more information than controls only in high level of blurriness condition. This could show they are aware of their emotion recognition deficit.

The most innovating part of this experimental paradigm was, in our point of view, to include in the instruction of the decision-making task, a text drawing subjects' attention on the actor with they could interact in the proposed action. This simple detail has built the social context of our new task focusing on the effect of the social context on interaction with others. This allowed us to highlight an active process by which the context can increase or decrease the initiated actions by the subject depending on the emotion of others. On both groups of subjects, the positive emotion (joy) expressed by the actor in the social context, increases the engagement of subjects

in the proposed actions (matching or not to object) and the negative emotions (anger and sadness) strongly reduce the initiated actions in the social context. The most important difference between participants with a diagnosis of schizophrenia and the control subjects is for the neutral emotion, which they perceive negatively while the control subjects perceive it positively. This clearly shows the negative bias of patients in attributing negative emotions to others, reported in other studies (Tsoi et al., 2008).

Emotion recognition is the deficit that disturbs decisions of Participants with a diagnosis of schizophrenia in social contexts:

The emotion recognition is the first step of social interaction that is well known to be disturbed in schizophrenic patients⁴. Patients have a bias to the negative emotions they attribute to others. Our behavioral results as well as the ERP activities during our tasks of emotion recognition as well as of decision-making in social contexts, bring us to the same conclusions than the previous studies (Chambon et al., 2006). Our results go further by showing that this seeking for the emotions of the other, involves an activity in the anterior frontal clusters which begins early (before the stimuli-onset) and continues to affect the follow decision-making processes linked to the initiation of context-adapted actions. The participants with a diagnosis of schizophrenia focus all their attention on the social aspect of the context.

Indeed, brain topographies illustrated in Figure 2 B, which show the differences between the social and non-social context, highlight that the social instruction induces a deep disturbance in participants with a diagnosis of schizophrenia. First in the right fronto-parietal clusters during the period of emotion recognition (N170) and then throughout the cerebral cortex (bilaterally) during the following periods around the P300, known to be involved in decision-making processes and executive functions (Vianin et al., 2002). This abnormal and early activity of the antero-median frontal region leads to disruption of the following ERPs (N170, P300 and late waves). On the behavioral side, patients are engaging more in nonmatching object-action situations than control subjects. In addition, the patient's decisions compared to control subject decisions are more influenced by the actors' emotions, even in non-social situations. Altogether, these results allow highlighting abnormal early activities in frontal cluster of participants with a diagnosis of schizophrenia, in line with the abnormal patients' emotional information seeking, neglecting relevant information for decision.

An abnormal and early fronto-medial activity is associated to the social functioning deficit of participants with a diagnosis of schizophrenia:

Social cognition (Green et al., 2008; Sharma, 2002) and decision-making processes (Brand et al., 2006) are strongly impacted in schizophrenia with major functional outcomes (Halverson et al., 2019). Abnormalities in cerebral activity are also found, in line with these deficits. Many cognitive remediation programs are targeting those deficits, especially the jumping to conclusion phenomenon in social contexts. However, to our knowledge there was only a few studies investigating the social aspect of decision-making and the associated cerebral activity for participants with a diagnosis of schizophrenia. This study confirms the emotion recognition deficits with more errors in task 2. In addition, participants with a diagnosis of schizophrenia tend to engage more in context non-adapted actions. These deficits are in line with abnormalities in the anterior frontal cortex, which the sourced could be in the orbital or medial prefrontal cortex. Indeed, these frontal regions are well known to be involved in social domains, emotion seeking and value-based decision(Mennella et al., 2020), which is in line with the excess of participants with a diagnosis of schizophrenia for emotional information seeking and social decisions mainly based on the emotion of other. There are only a small amount of study investigating the effects of cognitive remediation on cerebral activity even though knowing more about cerebral mechanisms could help improving response to treatment factors (Seccomandi et al., 2020)

Conclusion and perspectives:

This study highlights that participants with a diagnosis of schizophrenia are showing abnormalities in their decision-making patterns regarding both cerebral activity and behavioral results. Social cognitive remediation programs effects are often studied regarding emotion recognition, attributional styles or theory of mind. Even if some programs, such as the Social Cognition and Interaction Training program are directly targeting decision making processes with parts working on the jumping to conclusion phenomenon, effects of these programs on decision-making were few studied. Therefore, this study opens the possibility to learn about the therapeutic effect of social cognition interventions to evaluate their effects on decision making processes and the cerebral abnormalities associated.

References

1. Green MF, Penn DL, Bentall R, et al. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophr Bull.* 2008;34(6):1211-1220. doi:10.1093/schbul/sbm145
2. Achim AM, Thibaudeau É, Haesebaert F, Parent C, Cellard C, Cayouette A. La cognition sociale : construits, évaluation et pertinence clinique. *Revue de neuropsychologie.* 2020;Volume 12(1):46-69.
3. Sharma T. Impact on Cognition of the Use of Antipsychotics. *Current Medical Research and Opinion.* 2002;18(sup3):s13-s17. doi:10.1185/030079902125001074
4. Chambon V, Baudouin JY, Franck N. The role of configural information in facial emotion recognition in schizophrenia. *Neuropsychologia.* 2006;44(12):2437-2444. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.008
5. Csukly G, Polgár P, Tombor L, Benkovits J, Réthelyi J. Theory of mind impairments in patients with deficit schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry.* 2014;55(2):349-356. doi:10.1016/j.comppsy.2013.08.025
6. Pinkham AE. Social cognition in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2014;75(Suppl 2):14-19. doi:10.4088/JCP.13065su1.04
7. Brand M, Labudda K, Markowitsch HJ. Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Networks.* 2006;19(8):1266-1276. doi:10.1016/j.neunet.2006.03.001
8. Dudley R, Taylor P, Wickham S, Hutton P. Psychosis, Delusions and the “Jumping to Conclusions” Reasoning Bias: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2016;42(3):652-665. doi:10.1093/schbul/sbv150
9. Halverson TF, Orleans-Pobee M, Merritt C, Sheeran P, Fett AK, Penn DL. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews.* 2019;105:212-219. doi:10.1016/j.neubiorev.2019.07.020
10. Bediou B, Hénaff MA, Bertrand O, et al. Impaired fronto-temporal processing of emotion in schizophrenia. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology.* 2007;37(2):77-87. doi:10.1016/j.neucli.2007.04.001
11. Kanske P, Kotz SA. Modulation of early conflict processing: N200 responses to emotional words in a flanker task. *Neuropsychologia.* 2010;48(12):3661-3664. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.021

12. Marosi C, Fodor Z, Csukly G. From basic perception deficits to facial affect recognition impairments in schizophrenia. *Sci Rep.* 2019;9(1):8958. doi:10.1038/s41598-019-45231-x
13. Shah D, Knott V, Baddeley A, et al. Impairments of emotional face processing in participants with a diagnosis of schizophrenia: Evidence from P100, N170 and P300 ERP components in a sample of auditory hallucinators. *International Journal of Psychophysiology.* 2018;134:120-134. doi:10.1016/j.ijpsycho.2018.10.001
14. Kim DW, Shim M, Kim JI, Im CH, Lee SH. Source Activation of P300 Correlates with Negative Symptom Severity in Patients with Schizophrenia. *Brain Topogr.* 2014;27(2):307-317. doi:10.1007/s10548-013-0306-x
15. Horat SK, Favre G, Prévot A, et al. Impaired social cognition in schizophrenia during the Ultimatum Game: An EEG study. *Schizophrenia Research.* 2018;192:308-316. doi:10.1016/j.schres.2017.05.037
16. Andreou C, Steinmann S, Leicht G, Kolbeck K, Moritz S, Mulert C. fMRI correlates of jumping-to-conclusions in patients with delusions: Connectivity patterns and effects of metacognitive training. *NeuroImage: Clinical.* 2018;20:119-127. doi:10.1016/j.nicl.2018.07.004
17. Averbek BB, Evans S, Chouhan V, Bristow E, Shergill SS. Probabilistic learning and inference in schizophrenia. *Schizophrenia Research.* 2011;127(1):115-122. doi:10.1016/j.schres.2010.08.009
18. Moritz S, Scheunemann J, Lüdtke T, et al. Prolonged rather than hasty decision-making in schizophrenia using the box task. Must we rethink the jumping to conclusions account of paranoia? *Schizophrenia Research.* 2020;222:202-208. doi:10.1016/j.schres.2020.05.056
19. Desender K, Murphy P, Boldt A, Verguts T, Yeung N. A Postdecisional Neural Marker of Confidence Predicts Information-Seeking in Decision-Making. *J Neurosci.* 2019;39(17):3309-3319. doi:10.1523/JNEUROSCI.2620-18.2019
20. Seccomandi B, Tsapekos D, Newbery K, Wykes T, Cella M. A systematic review of moderators of cognitive remediation response for people with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition.* 2020;19:100160. doi:10.1016/j.scog.2019.100160
21. Gaudelus B, Virgile J, Geliot S, et al. Improving Facial Emotion Recognition in Schizophrenia: a Controlled Study Comparing Specific and Attentional Focused Cognitive Remediation. *Front Psychiatry.* 2016;0. doi:10.3389/fpsy.2016.00105

Supplementary materials:

		Relative to blur Level		Relative to Object-Action match		Relative to facial emotion				
		LBL	HBL	Matching	mismatch	Anger	Sadness	Neutral	Joy	
Control	Initiated action	Social	34.3 ± 2.4	32.9 ± 1.9	61.8 ± 2.8	23.7 ± 1.6	15.5 ± 2.5	22.2 ± 2.3	47 ± .1	50 ± 3.18
		Non Social	28.5 ± 2.1	26.8 ± 1.5	73.9 ± 2.1	12.1 ± 1.3	28.7 ± 2.5	22.5 ± 2.6	30.9 ± 2.8	29.5 ± 2.3
	Certainty	Social	93.5 ± 5.9	92.4 ± 6.0	91.9 ± 1.2	93.3 ± 0.8	92.7 ± 1.2	92.1 ± 1.2	92.6 ± 1.1	94.4 ± 1.1
		Non Social	95.8 ± 3.3	93.5 ± 4.9	92.5 ± 1.2	95.3 ± 0.7	93 ± 1.2	95.3 ± 0.9	95.3 ± 0.8	94.4 ± 1.1
	Information seeking	Social	53.3 ± 12.4	43.5 ± 4.2	50.5 ± 6.3	43.6 ± 5.6	54.2 ± 6.6	59.9 ± 6.7	12.2 ± 4.1	31.7 ± 6.4
		Non Social	32.4 ± 9.5	7.89 ± 2.1	16.7 ± 4.9	12.2 ± 4.3	12.2 ± 4.2	24.6 ± 6.5	5.8 ± 3.7	4.3 ± 3.3
Sz	Initiated action	Social	33.7 ± 2.9	33.2 ± 3.2	58.1 ± 3.5	25 ± 2.3	15.7 ± 2.6	24 ± 3.4	38.8 ± 4	53.3 ± 3.9
		Non Social	30.8 ± 1.8	30.21 ± 2.2	67.4 ± 3.2	18.8 ± 2.2	23.2 ± 3.3	24.4 ± 2.1	36.4 ± 3	35.2 ± 3.4
	Certainty	Social	91.2 ± 10.6	89.7 ± 11.7	88.1 ± 2.2	91.3 ± 1.5	91.1 ± 1.8	87.8 ± 1.8	90 ± 1.9	91.9 ± 1.6
		Non Social	92 ± 9.1	89.2 ± 11.6	87.7 ± 1.2	91.5 ± 1.4	90.2 ± 1.8	88.6 ± 2.1	89 ± 1.7	91.9 ± 1.6
	Information seeking	Social	53.6 ± 12.3	48.3 ± 6.3	49.9 ± 13.9	48.4 ± 6.3	52.5 ± 7.5	66.7 ± 7.7	25.9 ± 7.3	39.3 ± 7.6
		Non Social	29.6 ± 9.9	16.9 ± 4.6	13.9 ± 4.8	24.2 ± 5.6	23.2 ± 6.6	18.8 ± 5.7	10.9 ± 4.6	23.1 ± 6.1

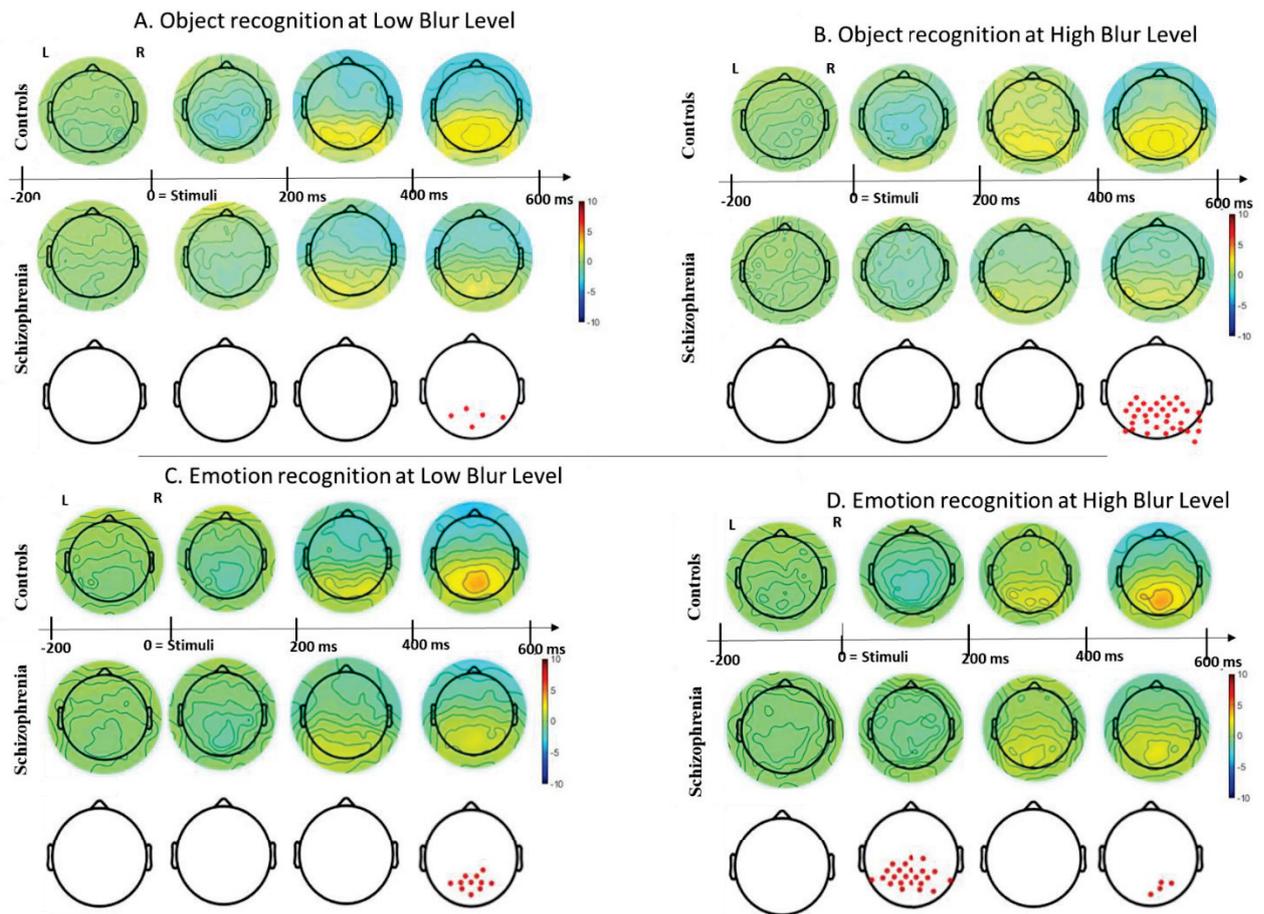


Figure 1-supplementary: Brain topographies for Object recognition (A-B) and Emotion recognition (C-D) task at Low Blur Level (A and C) and High Blur Level (B and D). Red dots show statistical differences ($p < 0,05$) between schizophrenia and control participants.

III. Article 3 : Impact d'une remédiation de la cognition sociale sur l'activité cérébrale et la prise de décision en contexte social dans la schizophrénie.

Résumé

Les programmes de remédiation de la cognition sociale sont aujourd'hui largement proposés dans la prise en charge des personnes vivant avec une schizophrénie, dans le but d'aider à leur réinsertion sociale et professionnelle. Ces outils montrent des effets positifs sur la cognition sociale en améliorant la reconnaissance des émotions ainsi que la théorie de l'esprit mais leurs effets peuvent varier en fonction des patients. Différentes études en imagerie cérébrale ont mis en évidence le fait que les effets de ce type de thérapie étaient associés à un recrutement du cortex frontal. Cependant, peu d'études se sont intéressées à l'impact de la remédiation de la cognition sociale sur les anomalies de l'activité cérébrale en électroencéphalographie. Les effets de ces programmes sur les troubles de la prise de décision tels que le biais de saut aux conclusions, ont également été peu étudiés. Or, une meilleure compréhension des mécanismes cérébraux impliqués dans la remédiation cognitive pourrait permettre de comprendre les facteurs permettant une meilleure efficacité de ces thérapies. Ce présent travail a pour objectif d'étudier les effets d'un programme de type SCIT sur la prise de décision en contexte social et l'activité cérébrale en électroencéphalographie. Les résultats préliminaires de 13 patients suivants une remédiation de la cognition sociale de type SCIT et de 16 patients suivants un groupe d'information contrôle ont été comparés. Le programme de remédiation cognitive semble permettre une normalisation des activités frontales précoces relatives à l'attention émotionnelle, ainsi que l'onde P300 et des ondes plus tardives, impliquées dans la prise de décision et l'initiation d'action en contexte social. De plus, la reconnaissance émotionnelle, le style attributionnel et la satisfaction dans le fonctionnement cognitif ont été améliorés par ce programme. Ces résultats préliminaires nous encouragent fortement à poursuivre en augmentant le nombre de sujets pour chaque groupe et en équilibrant les groupes en tenant compte de leur médication.

Title: The impact of social cognition training on cerebral activity and social decision-making in schizophrenia

Authors: Laura Bon^{1,2,3}, Quentin Adrian^{1,2,3}, Lauralee Boulnois^{1,2}, Clotilde Isabelle^{1,2}, Caroline Cellard⁴, Léon Tremblay^{2,3*} and Nicolas Franck^{1,2,3*}

Author's institutional affiliations :

¹ Centre Ressource de Réhabilitation Psychosociale et de Remédiation Cognitive (CRR), pôle Centre rive gauche-, centre hospitalier Le Vinatier, Lyon, France

²Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod, UMR 5229, Centre National de la Recherche Scientifique, 69675 Bron Cedex, France.

³ Université Claude Bernard Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

⁴ École De Psychologie, Université Laval, and Centre De Recherche CERVO, Québec, QC, Canada.

* L.T. and N.F. contributed equally to this work.

Address of the corresponding author:

Laura Bon, CH Le Vinatier, 95 boulevard Pinel, 69500 Bron

Phone: +33426738549

E-mail: Laura.BON@ch-le-vinatier.fr

Abstract

Cognitive remediation and social cognition training programs are now largely used with participants with a diagnosis of schizophrenia, to help them in their social and professional reinsertion. These therapeutic tools show positive effects on social cognitive processes such as emotion recognition and inferring others' intentions (theory of mind). Brain imaging studies shown that cognitive remediation largely recruit the frontal cortex. However, the effects of remediation on the electrophysiological abnormalities involved in decision-making and voluntary actions has little been studied, especially concerning initiated actions in social context. Studying cerebral mechanisms involved in cognitive remediation could improve its therapeutic impact. The present study aims to evaluate the effect of the social cognitive intervention (SCIT based program) on decision-making, context-adapted actions and frontal cortex activities measured using EEG recording when patients perform a task in social and non-social contexts. Preliminary results from 13 participants with a diagnosis of schizophrenia involved in the social cognitive intervention were compared to results of 16 patients involved in a control informative program. The social cognitive program induces at the prefrontal level a reduction of the early waves sensitive to emotional attention, and an increase of the P300 amplitude and a diminution of P300 Latency, involved in decision-making and initiation of action in social contexts. In addition, emotion recognition, attributional style and satisfaction in cognition were improved. All together, these results suggest that the therapeutic effect of the cognitive remediation program on the ability of patients to initiate actions in social contexts could be associated with a reduction in early frontal sites activity seeking the emotion of other, instead of seeking information relevant to the action. These preliminary results strongly encourage us to continue the study by increasing the number of subjects for each group.

Introduction

Social cognition is defined by the National Institute of Mental Health (Green et al., 2008) as the set of mental operations underlying social interactions. They include perception, interpretation and response generating to the intentions and behaviors of others. Social cognitive impairments are central in schizophrenia. They concern a majority of patients and appear to be as predictive of recovery than primary symptoms (Galderisi et al., 2014), reason for which it is important to take them into account. Furthermore, they have a strong impact on social functioning, scholar and professional insertion (Achim et al., 2020; Halverson et al., 2019). Unlike positive symptoms, antipsychotic medication has a small effect on these deficits that are present through the whole course of illness (Pinckam, 2014).

These deficits are associated with decision-making troubles, particularly in ambiguous situations (Brand et al., 2006). The Jumping to Conclusion (JTC) bias is defined as a tendency to make quick inferences based on limited evidence and leading to inappropriate actions to the context. (Dudley et al., 2016). JTC does not respond satisfyingly to antipsychotic medication. Both decision-making and social cognitive deficits have a strong functional impact on social problem solving (Brand et al., 2006; Halverson et al., 2019).

Social cognition and decision-making deficits are in line with abnormal cerebral activity in schizophrenia. Indeed, several studies using Event Related Potential (ERP) paradigms reported emotion recognition impairments. Participants with a diagnosis of schizophrenia show a reduced N170 amplitude and latency when asked to identify different emotions such as neutral, happiness, sad and angry facial expression (Shah et al., 2018, Bon et al, submitted). However, fewer studies describe abnormalities in brain activity linked with decision-making processes alterations. The P300 wave, known to be implicated in decision-making processes show reduced amplitude and an activity peak delayed in schizophrenia (Kim et al., 2014).

Furthermore, Horat et al. 2018 highlighted a modulation of P200 wave in patients participating a social decision making task (Horat et al., 2018). Therefore, a better understanding of the neural substrates of social cognitive and social decision making deficits would enlighten patients' social interaction disorder (Andreou et al., 2018).

Social cognition training programs have been developed during the last years, to our knowledge, these interventions are the only ones to show an impact on cognitive dysfunction. However, they show a small to moderate effect on the targeted functions (Wykes et al., 2011): no effects reported on attributional style, small to moderate effects on theory of mind and moderate to large effects on community and institutional functioning (Kurtz, 2012). Social cognition training can use either restorative approaches, by intensive training on a specific function or compensatory methods, by developing strategies to overcome cognitive difficulties (Barlatti et al., 2019). Depending on the therapeutic method, brain imaging studies shown that effects on frontal cortex are different (Bon & Franck, 2018). A key issue is to succeed in improving functional outcomes thanks to the benefits acquired during the treatment sessions. This goal can be achieved by developing strategies to apply in everyday life functioning (Medalia & Bowie, 2016). How cognitive remediation affects positively cognitive and brain processes remains poorly understood even though some studies described the need for further investigations in this domain (Seccomandi et al., 2020).

To our knowledge, only a few studies investigated the effects of social cognition training on social decision-making processes and brain activity. Usually, decision-making processes are investigated with experimental paradigms such as the Beads task or the Box task, but these paradigms do not investigate the social aspect of decision making, that is specifically targeted by cognitive remediation programs. Therefore, we developed an innovative paradigm, described in Bon et al. (submitted), to investigate the social aspects of decision-making. We used electroencephalography to measure the cerebral effects of cognitive remediation since it

is a very appropriate tool to demonstrate processing changes (Gottselig et al., 2004; Reinke et al., 2003).

The current study aims at evaluating the effect of a compensatory and global social cognition-training program on decision-making, context-adapted actions and frontal activities measured using the Event Related Potentials (ERP) recording when patients perform an innovative task of Decision-making to initiate actions in social and non-social contexts.

Materials and methods

Participants

Until now, 40 participants were included in this study. All participants first met a psychiatrist to confirm diagnosis and verify inclusion criteria - diagnosis of schizophrenia according to the DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) age between 18 and 50 years, clinical stability – and exclusion criteria - brain damages, changes in the antipsychotic treatment in the last 3 months before the study and simultaneous participation in another cognitive remediation program.

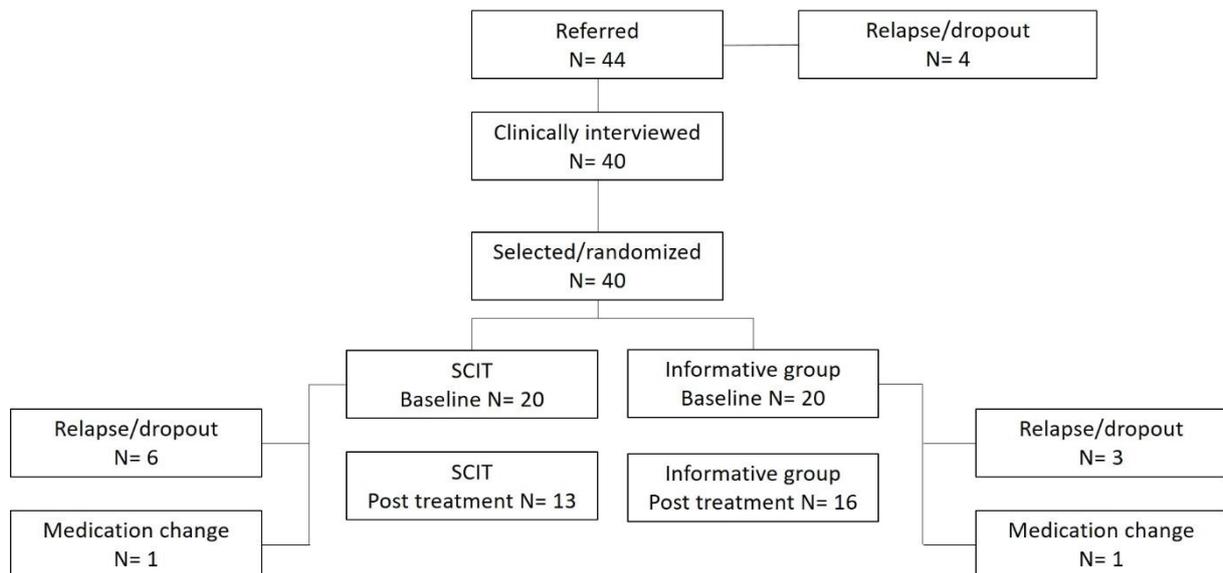


Figure 1: Consort Diagram

Trial design

Patients were randomized to a social cognitive intervention (a shortened version of the Social Cognitive and Interaction Training (Penn et al., 2005)) or to an informative active control group using block randomization. Study participation was paid 35€. The research was approved by Committee of People Protection (Comité de Protection des personnes Sud Méditerranée IV, Nr 2019-A00813-54).

Table 3 Participants characteristics

Measures	SCIT group (n=13)	TAU group (n=16)	Group differences (Wilcoxon tests) p- value
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age	31,9 ± 9,01	32,2 ± 8,5	NS
Sex Gender (male/female)	12/1	12/4	-
Study level	13,7 ± 2,03	12,7 ± 2,1	NS
PANSS positive symptoms	13,7 ± 5,6	11,2 ± 3,6	NS
PANSS negative symptoms	11 ± 3,4	12,4 ± 4,3	NS
PANSS global score	27 ± 5,7	29,2 ± 8,2	NS
Illness duration	6,2 ± 4,1	7,8 ± 6,1	NS
Atypical antipsychotics ^a	10	10	-
Phenothiazines ^b	3	6	-
Multiple antipsychotics	2	0	-
Added anxiolytic medication	4	6	-
Added antidepressant medication	4	5	-

^aAtypical antipsychotics details: SCIT aripiprazole n=4, TAU aripiprazole n=6 ; SCIT risperidone, n=4, TAU risperidone n=3; SCIT clozapine n=2, TAU clozapine n=1; SCIT quetiapine n=2; SCIT loxapine n=1, TAU loxapine n=2; SCIT olanzapine, n=1, TAU olanzapine n=1;

^bPhenothiazines details: TAU cyamemazine n=2; Tau levomepromazine n=1; TAU haldol n=1

Among SCIT participants, 2 with multiple antipsychotic medication, among TAU participants, 3 with multiple antipsychotic medication.

Social cognitive intervention

The intervention group was adapted from the SCIT program (Penn et al., 2005). This program is focusing on emotion deficits, jumping to conclusion phenomenon and uses strategies to apply skills in everyday life. Participants had 10 sessions of 90 minutes: 2 sessions focused on emotion recognition, 7 on attributional biases/theory of mind and 2 on development for daily life.

Informative control group

The control program was applied with the same modalities (10 sessions of 90 minutes). Sessions gave information on different themes such as: psychosocial rehabilitation,

psychotherapies, medication, work facilities or addictions. The study chronology is represented in figure 3.

Assessments

Cognitive and functional assessments, as well as experimental tasks were performed at baseline and after groups were completed. Post-group assessments were carried out within 2-3 weeks after intervention.

Clinical evaluation

The French version of the Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS)(Kay et al., 1987) was carried out at baseline as well as an estimated measurement of IQ was performed with Matrices and Similitudes subtests from the Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (Denney et al., 2015; Wechsler, 2008). Data related to the antipsychotic treatment, psychosocial rehabilitation needs (satisfaction regarding cognition, job situation and interpersonal relationships) (Wallace et al., 2001) and well-being level with the Warwick-Edinburgh Mental WellBeing Scale (WEMWBS) (Tennant et al., 2007) were collected as baseline and at follow-up evaluation.

Cognitive and social cognitive measures

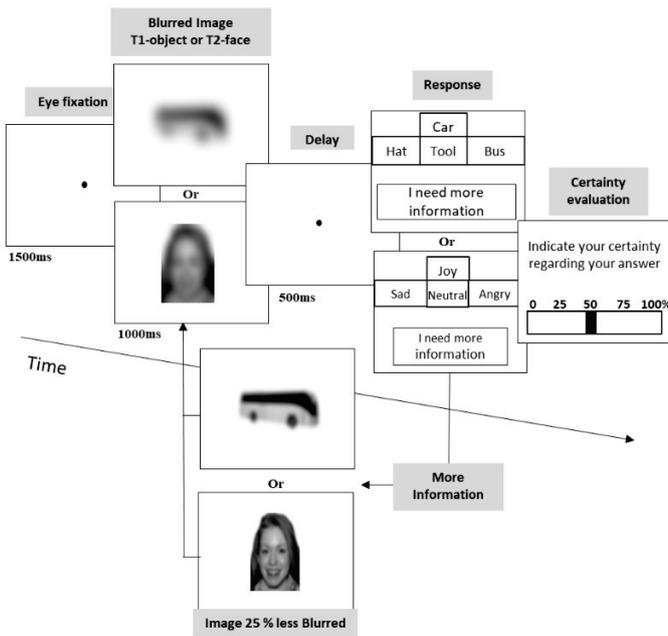
An measurement of inhibition capacity was performed with the Color Stroop test (Azouvi et al., 2016); selective attention measured with the D2R test (Ross et al., 2005); emotion recognition with the “Test de Reconnaissance des Emotions Faciales” (TREF) test ((Gaudelus et al., 2014) and attributional biases with the Attribution of Intention and Hostility Questionnaire (AIHQ) test (Combs et al., 2007).

Experimental tasks

Participants underwent 3 tasks, already described in a previous study (Bon et al, submitted) with a total duration of 60 minutes while an EEG cap was recording their cerebral activity. First and second task were respectively controlling visual perception and emotion recognition processes. Same objects and faces were used in task 3 that was designed to measure social decision making. 96 trials were presented. For each trial, participants were given a situation that could be either nonsocial (ex:” you need to take the following bus to go shopping”) or social (ex: “you need to take the following bus to go shopping and the person on the screen is the driver”). This presentation was followed by a screen presenting an emotional face (anger, sadness, neutral or happiness) and an object that could either be matching to the situation (here:

a bus) or non-matching (here: a ruler). Face stimuli were selected for the NIMSTIM battery (Tottenham et al., 2009) and objects were selected from the Monero-Martinez battery (Moreno-Martínez & Montoro, 2012). Participants had to decide whether they wanted to engage in the action or not. They could also decide to ask for more information on the face or on the object before deciding. When they did so, the image appeared with less blurriness. Then participants were asked to rate their decision's certainty. Task 3 is described in figure 3.

A) Object and Emotion recognition tasks



B) Emotion recognition depending on the patient groups

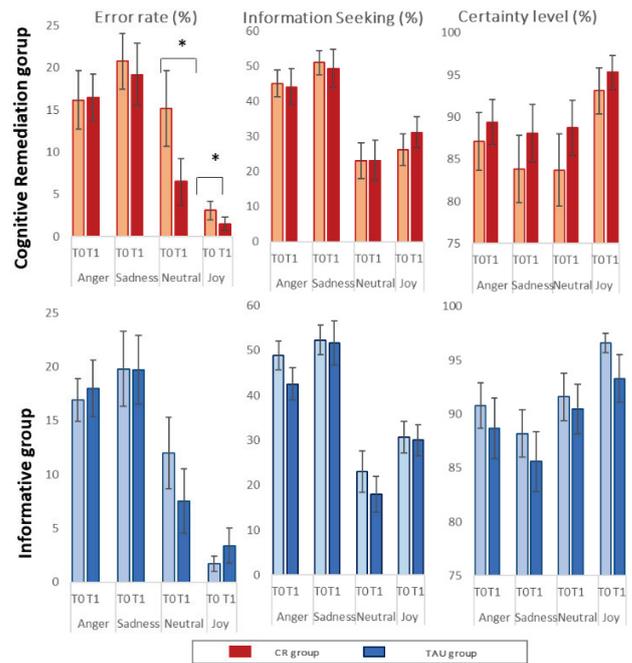


Figure 2: Schematic representation of task 1 and 2 on the object and emotion recognition (A) and the associated behavioral results (B). **A-** Each trial begun when the subject pressed the space key, to display a central fixation point on the screen (during 1500ms). Then the blurred image of an object (task 1) or an expressive face (task 2) appears on the screen (1000ms), followed by a short delay (500ms) before the names of the 4 alternative responses appear on the screen. At this first response step, the subject can choose one of the suggested responses or request more information. If the subject asks for more information, the object is presented again with 25% less blur. Finally, after subjects have given their response, a scale from 0 to 100% is displayed on the screen so that the subjects can indicate the level of certainty, regarding their choice. **B-** Behavioral results for cognitive remediation group (higher part, red), and informative group (lower part, blue) for error rates (left), information seeking (middle) and certainty (right) depending on the presented emotion. T0 are represented in light colors, T1 represented in dark colors.

Data acquisition and analyses

EEG recordings

The EEG activity was recorded on all subjects while they performed the three tasks. They were instructed to fixate the dot in the center of the screen and to maintain eye fixation during each trial. For EEG recordings, participants were fitted from a 128 Ag/AgCl electrodes cap (WaveGuard, ANT, The Netherlands) placed in respect of the 10-20 international electrode placement. The signal was recorded using ASALab 4.7 software and data were processed with EEGlab v14.1.2 (Matlab R2018b). Impedances were kept under 5 k Ω and the sampling rate was at 1024 Hz. Data were referenced offline to the combined P9 and P10 electrodes, closest to the mastoids. ERP signals were filtered using a band pass filter between 0.1 and 30 Hz, down sampled to 256 Hz, segmented into 1300ms epochs from -500ms before to 800ms after stimulus onset. Using the moving window peak-to-peak tool of the automatic artifact detection, trials with positive or negative deflections that exceeded 50 μ V were excluded from the analysis. Baseline was also corrected (from -1000 to -500ms before stimulus).

Analyses of clinical and neuropsychological evaluation

Preliminary analyzes were carried out to test the normality and the homogeneity of data. This first step, led to use non-parametric tests for all these measurements, Wilcoxon comparisons were performed for Stroop test (time, corrected and non-corrected errors), D2R test (concentration capacity and processing speed), TREF test (global recognition score and recognition limit), AIQH test (hostility, responsibility attribution, aggressivity biases) to compare T0 and T1 data for SCIT and TAU groups individually. Data regarding rehabilitation demand (cognition, interpersonal relationships satisfaction) and wellbeing (WEMWBS) were also compared using Wilcoxon test as well. These results are presented in table 2.

Analysis of behavioral data from experimental tasks

For the object and emotion recognition task, three behavioral measurements were carried out and analyzed in relation to the stimuli level of blurriness. To be in line with EEG results and previous study (Bon et al., submitted), blur levels were grouped by the lower blur levels (0-25%) and the higher ones (50-75%) The performance markers are: 1- the error rate; 2- the rate of information seeking and 3- the certainty level of subjects in their responses. Preliminary analyzes were carried out to test the normality and the homogeneity of these data. This first step, led to use non-parametric tests for all these measurements, by starting with a Kruskal

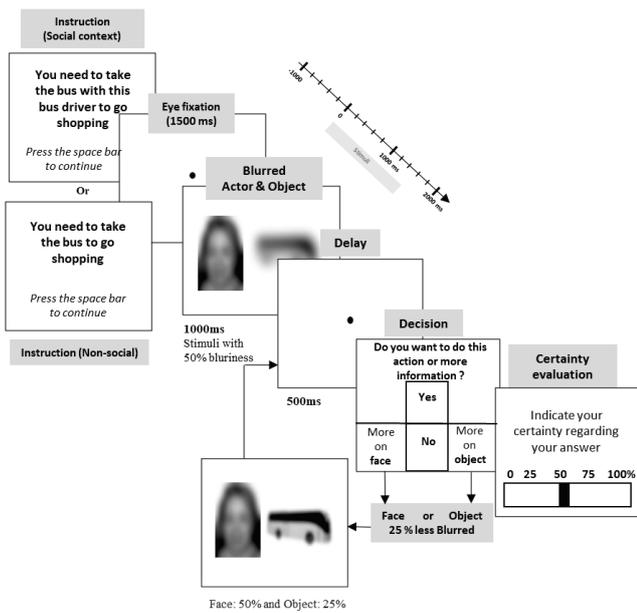
Wallis test based on blur level for each group to determine a first level of significance. The results of these analyses are shown in supplementary Figure 2. Regarding the emotion recognition task, same analyses were performed in relation to the presented emotion (anger, sadness, neutral, happiness). These results are presented in figure 3.

For the social decision-making, analyzed measures are: 1- the information seeking rates (for face and object); 2- the rates of initiated actions (total and context-adapted) and 3- certainty level. The same statistical analysis approach was implemented for these behavioral data from the task 3. We initiated these non-parametric analyzes with a Kruskal Wallis test (level of blur, context, and subject group). We continued the analyzes focusing on the differences between social and non-social contexts as well as between participants with a diagnosis of schizophrenia and healthy subjects.

Analysis of ERP recording data

The mean percentage of included epochs SCIT group and TAU group regarding each task were calculated. For SCIT group data, 85.6% of epoch (Standard Deviation=15.7) were saved and 88.8 % (SD=11.3) for Tau participants in task 1. In task 2, 89.3 of epoch (SD=12.6) were saved for SCIT group and 93.6% epoch (SD=5.2) for TAU group. In task 3, 87.7 of epoch (SD=17.4) were saved for SCIT group and 83% (SD=21.6) for TAU group. A first step of statistical analyses on the ERP topography maps for four different time-windows in reference to the stimulus onset (-200 to 0ms; 0 to 200ms; 200 to 400ms et 400 to 600ms) was carried out to determine the cortical electrodes regions expressing significant differences in their activities between both groups, for the different experimental conditions (tasks and contexts). Again, for these analyses, we dissociated the blur levels in lower levels, which are perceptible levels and higher levels, which are hardly perceptible. This first phase allowed identifying pertinent electrodes to see differences between SCIT and informative groups participants: AF7 and Cz for frontal and central sites. P300 peak was detected as the most positive point from 300 to 500ms. Statistics were performed using EEGLab MATLAB's toolbox with permutation statistics to avoid false positive detection. Data were corrected with false discovery rates (FDR) at $p < 0.05$.

A) Decision-making task in social and non-social contexts



B) Behavioral results relative to facial emotion of other

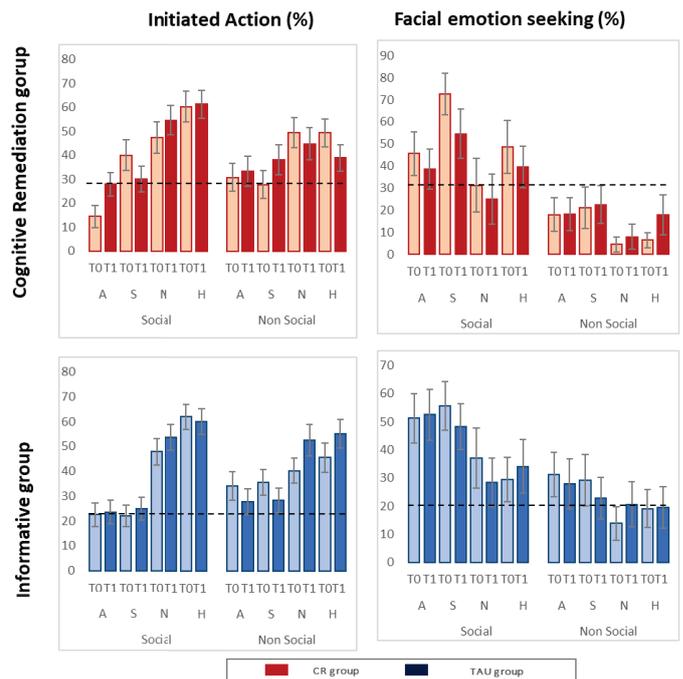


Figure 3: Schematic representation of task 3 on decision-making for action initiation in social and non-social context (A) and the associated behavioral results in both groups of participants with a diagnosis of schizophrenia (B). *A- Each trial begins with an instruction that gives both the proposed action and the context (social or non-social) in which the action is to be performed. The subject then initiates the different steps of the task that takes place in the same design and time course, as the tasks described in figure 1. The main differences in this third task are that the two blurred images, the image of object and of the expressive face, are presented simultaneously side by side and the subjects must decide whether they want to initiate the proposed action (Yes or No) or request additional information on one of the two images (face or object). In the case that the subject requests additional information, only the image for which the subject chose more information, was reduced to a lower blurred level (25% less). The other image remained at the level of initial blur when the images were again presented. Finally, after the subjects have given their final answer, the certainty scale was presented on the screen.* *B- Behavioral results for informative group (blue) and social cognitive group (red) for initiated action (right) and information seeking on face (left) depending on the presented emotion (anger (A), sadness (S), neutral (N) and happiness (H)) and on the context (social and nonsocial).*

Results

Characterization of the studied groups

Recruitments took place from December 2019 and continued to June 2021. Among the 40 participants, 8 of did not finish the protocol and 4 were excluded from analyses for clinical reasons (treatment changes or relapse during the groups). As a result, 13 participants were included in the SCIT-based program and 16 in the informative control group. See table 1 for details regarding participants and figure 1 for consort diagram. Participants from informative and SCIT based group were matched in age and sociocultural level (no significant differences between groups). All participants had a low level of symptomatology and were under an antipsychotic medication treatment. Demographical data are shown in table 1.

Clinical and neuropsychological outcomes

Regarding self-satisfaction in cognition and relationships domains, social cognition intervention group led to a tendency of improvement regarding participants' satisfaction in cognitive functioning ($p=0.05$). This result is not significant for informative group participants. Finally, data regarding wellbeing were not significantly improved after interventions both groups.

All groups did not show improvements on the Stroop and D2R measures. Patients from the social cognitive intervention showed significant improvements in the aggressivity measurement of the AIHQ test ($p=0.02$). Still in the social cognition intervention, a non-significant trend of improvement is shown for hostility scores.

Regarding emotion recognition test, global score significantly improved after social cognition intervention ($p=0.03$). This result is insignificant for the informative group participants. Neurocognitive and social cognitive outcomes are summarized in table 2.

Behavioral performances for object and emotion recognition

The object recognition and emotion recognition tasks were the first performed by participants. When analyzed relatively to blur level conditions, scores for error rates, information seeking rates, and certainty rates did not significantly differ for both groups after intervention. Scores for these analyzes are shown in Annex Table 1. Interestingly, in the emotion recognition task, analyses depending on the presented emotion (anger, sadness, neutral or happiness) showed that error rates for positive and neutral emotions are decreasing only after social cognitive

intervention ($p=0.05$ for positive emotion; $p=0.01$ for neutral emotion). Certainty rates in all emotion conditions tend to increase after social intervention group, but results are insignificant due to data variability. These tendencies are not visible for the informative control group. These results are shown in Figure 2.

Behavioral performances for decision making

The main goal of this task was to determine how social contexts can induce the participants to engage themselves in actions involving interactions with others (Bon et al., submitted). Therefore, this task is composed of an instruction attracting the subject attention towards the actor presented on the screen. Results show that patient involved in the social cognition intervention tend to engage more in all social and nonsocial situations at T1 (except for sadness in social situations). This tendency seems to be strong in social situations involving a face expressing anger ($T0m=14.4$, $T1m=27.8$) and this result is associated with a decrease of the information seeking regarding faces even in social situations. Interestingly, the only emotion showing a decrease of initiated actions is sadness and information seeking for this specific emotion is particularly high. These results are shown in Figure 3.

Regarding patients involved in the informative control group, results comparing T0 and T1 in social and non-social situations for initiated actions and information seeking are more divergent. Regarding action initiation, action engagement tends to increase only in social situation implicating a neutral emotion, in non-social situations involving an actor expressing neutral or happiness emotion. These results are shown in Figure 3.

Electrophysiological results for object and emotion recognition

Brain topographies in Figure 1 Annex show different activities in before versus after social cognitive intervention and informative control groups for object and emotion recognition. Regarding object recognition, there is no significant change for both groups after intervention. Regarding emotion recognition, brain topographies for social cognition intervention participants significantly differ after remediation from 0ms to 200ms time range ($p<0.05$ for frontal and central electrodes). This result is insignificant for informative control group participants. These results are shown in figure 4.

Electrophysiological results for decision making

In AF7 frontal electrodes, P300 amplitude is increasing for social cognitive intervention participants (P300 amplitude for social situations $p=0.002$; p300 amplitude for nonsocial situations $p=0.001$). P300 latencies of activation are also significantly decreasing after intervention regardless of social contexts (p300 latencies for social situations $p=0.023$, P300 latencies for nonsocial situations $p=0.005$). Signals are split in different time windows for both ERPs and brain topographies: from -200 to 0ms before stimuli onset and after, from 0-200ms, 200-400ms and 400-600 ms after stimuli onset. Given the small number of patients ($n = 13$), no significant difference was found in participants with a diagnosis of schizophrenia between brain activity before and after the social cognitive intervention. However, a tendency to the normalization of this activity pattern was observed from the first period (0-200ms) and for the following periods (200-400 and 400-600 ms) when comparing with control subjects ($n = 25$) healthy performing the same task (see bottom line of brain maps) from Bon et., al. These results are presented in Figure 4 for Social cognitive intervention participants and in Figure 2 annex for informative control group participants.

Regarding participants from the informative control group, P300 results are more divergent. Indeed, in social situations, mean amplitude tend to increase for P300 waves at T1 in AF7 and Cz electrodes while this amplitude is decreasing in AF7 electrode for nonsocial context. Brain topographies for social situations are also presented.

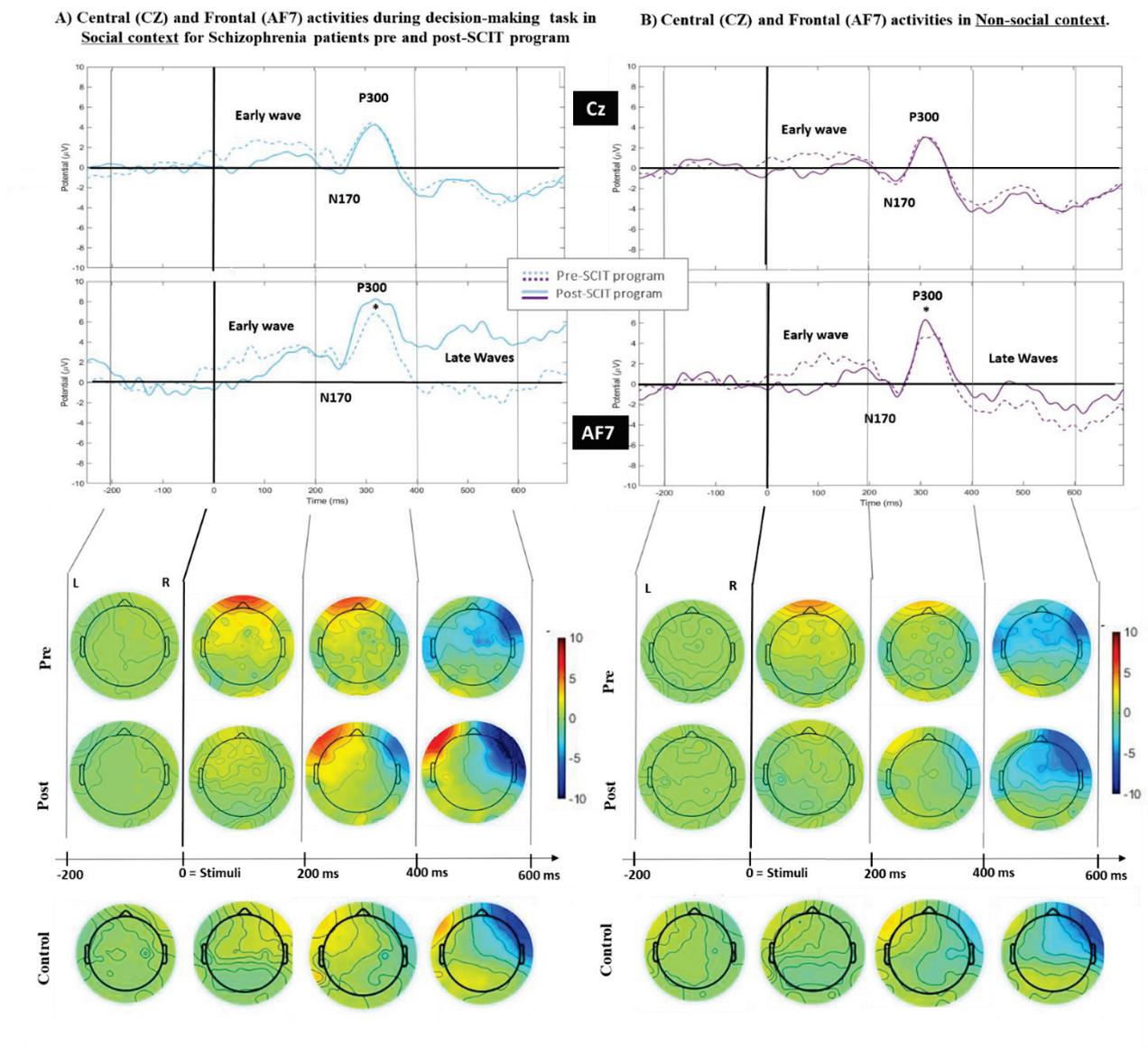


Figure 4: Central (Cz) and left frontal (AF-7) activity during decision-making for action initiation in social (A) and non-social (B) contexts for social cognitive training Participants with a diagnosis of schizophrenia before (striped colors) and after (plain colors) remediation and associated brain topographies. A-B- Brain topographies are shown (lower part) with the associated ERPs (upper part) from the AF7 frontal and Cz central electrodes. Lower line shows brain topographies for healthy control participants performing the same task (Bon et al., submitted)

Travail expérimental : deuxième partie

	Stroop			D2R		TREF		AIHQ		PSI		WEMWBS			
	Time	Corrected errors	Uncorrected errors	Concentration (CC)	Processing speed	Global	Limit recognition	HB ^a	AR ^b	AB ^c	Cognition		Relationships	Score	
SCIT	T0	Mean	105,5 ± 19,1	1,2 ± 1,6	0 ± 0	137,3 ± 42,8	141,7 ± 46,8	67,4 ± 4,9	53,6 ± 6,2	2,3 ± 0,7	2,6 ± 0,3	1,7 ± 0,3	4,6 ± 2,7	4,6 ± 1,6	37,8 ± 13,1
	T1	Mean ± SD	99 ± 15,9	0,8 ± 0,9	0,5 ± 1,2	153,7 ± 42,3	155,8 ± 48,9	69,9 ± 5,7	51,7 ± 6,6	1,9 ± 0,4	2,4 ± 0,4	1,4 ± 0,4	7,5 ± 1,8	4,4 ± 1,8	45,2 ± 5,8
	p=	0,7	0,9	0,4	0,5	0,6	0,03*	0,4	0,4	0,02*	0,9	0,2	0,05	0,9	0,2
TAU	T0	Mean ± SD	112,4 ± 21,4	0,4 ± 0,9	0 ± 0	13,7 ± 44,3	111,3 ± 11,7	66,4 ± 11,7	51,4 ± 7,5	1,7 ± 0,7	2,6 ± 0,7	1,5 ± 0,2	5,2 ± 3,3	5,2 ± 1,6	42,1 ± 11
	T1	Mean ± SD	114 ± 24	0,4 ± 0,5	0,4 ± 0	126,6 ± 35,4	129,4 ± 36,9	69,4 ± 6,8	53,1 ± 7,6	2,3 ± 0,9	2,7 ± 0,9	1,5 ± 0,2	6,2 ± 2,2	6,1 ± 1,2	44,2 ± 8,4
	p=	0,9	0,8	0,2	0,8	0,8	0,6	0,6	0,6	0,5	0,7	0,6	0,1	0,4	0,5

Table 4 Scores at neuropsychological tests and rehabilitation evaluation data. ^a Hostility bias; ^b Responsibility attribution, ^c aggressivity bias.

Discussion

The current study aimed at investigating the effects of a social cognition training on decision making for both behavioral, and electrophysiological data. This study controlled cognitive and social cognitive data, as well as satisfaction on different daily life domains and wellbeing.

Cognitive data

Results regarding emotion recognition, neuropsychological evaluation showed that our social cognition training led to significant improvement. This result is consistent with the current literature regarding SCIT program, as emotion recognition is targeted and often improved with this intervention (Penn et al., 2007; Roberts & Penn, 2009; Voutilainen et al., 2016). Interestingly, aggressivity dimension of the attributional style improved after the intervention program. This modality is the only one implicating an action in the situation, (eg:” facing this situation, what would you do”). Results regarding hostility bias and attribution of intention did not significantly improve, also consisting with current literature showing controversial results in these modalities (Kurtz, 2012). These results confirm how social cognitive interventions can be efficient on the targeted function and lead to patients’ satisfaction regarding the targeted domains. Indeed, social cognitive intervention participants were more satisfied of their cognitive functioning after intervention.

Concerning behavioral tasks and more specifically object recognition, scores for errors, information seeking and certitude in object recognition did not differ significantly after social cognitive intervention. This result is attended as basic perception and object recognition were not targeted by the program. Regarding emotion recognition, analyses based on emotion of the presented actors, show an improvement in positive and neutral emotion recognition accuracy. This result is particularly interesting regarding neutral stimuli: indeed, participants with a diagnosis of schizophrenia have a tendency to over attribute negative emotion to any emotional face stimuli (Tsoi et al., 2008) and this could be linked with higher cognitive dysfunction such as the jumping to conclusion phenomenon (Bristow et al., 2014). In addition, in the decision-making task, even if results remain insignificant, patients tend to engage more globally in both social and non-social situations with an exception for situations implicating sadness. This specific emotion is a negative emotion that could induce more empathy in our participants.

Even if neuropsychological evaluation highlighted an improvement in the aggressivity bias, experimental data regarding engagement in social contexts did not significantly increase after social cognitive training even. Due to the characteristics of the jumping to conclusion bias:

hasty decisions based on insufficient level of information with a high degree of certainty and due to the characteristics of the SCIT program, inviting participants to consider more information before deciding, one could have imagined information seeking rate would increase after intervention. However, it reduces in all emotions for social situations in our social cognition intervention group.

Electrophysiological results

Regarding electrophysiological data, modification of the N170 wave was highlighted, in line with the improvements observed in emotion recognition dimension in the cognitive tests, as well as in the emotion recognition task. This result is consistent with current literature regarding the N170 implication in emotion recognition processes (Eimer, 2011a). However, the current study is, to our knowledge, one of a few showing N170 results after a cognitive remediation program. In addition, in the decision-making paradigm, SCIT participants show differentiated cerebral activity after social cognition intervention, showing that participants were differentiating social and non-social context better after intervention. This shows that even if behavioral results remain insignificant, cerebral markers seem to be already modulated for action engagement depending on social context after this 10-week intervention, contrary to arguments stating that an important amount of sessions are needed for electrophysiological changes to be seen (Isaac & Januel, 2016).

Functional outcomes

A particular attention was given to functional outcomes in this study; indeed, recent literature highlights the importance of making links between behavioral, cognitive, physiological, and functional effects of cognitive remediation, to better our understanding of the processes underlying its efficacy. In the current study, participants of the social cognitive training group were more satisfied of their cognitive functioning after intervention. However, scores regarding satisfaction in professional, academical, interpersonal relationships or everyday life wellbeing did not differ for both groups which is inconsistent with current literature regarding social cognition training (Tan & King, 2013).

This study took place in the Covid pandemic. Indeed, first evaluations began just before the first lockdown in February 2020. When therapeutic groups were allowed to start, facial masks and social distancing were demanded. Grundmann et al (2021) showed that facial masks reduced sensation of closeness to people and can affect emotion perception (Grundmann et al., 2021). Social distancing measures also reduce social cohesion, leading to isolation and lower

mental wellbeing (Best et al., 2021). However, an important part of the SCIT program is dedicated to the transfer of the acquired strategies and skills to everyday life activities and one can imagine that these practices were harder to practice in the given context and this could explain the fact that data regarding action engagement in social context did not increase after intervention as it was expected. A French study investigated the effects of French lockdown on mental wellbeing (Haesebaert et al., 2020). It showed that lockdown significantly reduced wellbeing, especially for isolated people, living in small spaces and being unemployed. These categories are well represented among people living with a severe mental disorder (Franck et al., 2019). The current study confirms the efficiency and the crucial importance of cognitive remediation in the rehabilitation process for patients. Indeed, even in a pandemic context, social cognitive functions appear improved after social cognitive intervention. These improvements are in line with changes in the cerebral activity. However, the psychosocial environment of patients appears as crucial to make possible everyday life transfer. Finally, our sample size remain small and results should be replicated with a bigger sample.

Sources

Achim, A. M., Thibaudeau, É., Haesebaert, F., Parent, C., Cellard, C., & Cayouette, A. (2020). La cognition sociale : Construits, évaluation et pertinence clinique. *Revue de neuropsychologie*, Volume 12(1), 46-69.

Andreou, C., Steinmann, S., Leicht, G., Kolbeck, K., Moritz, S., & Mulert, C. (2018). fMRI correlates of jumping-to-conclusions in patients with delusions : Connectivity patterns and effects of metacognitive training. *NeuroImage: Clinical*, 20, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.004>

Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub. Azouvi, P., Vallat-Azouvi, C., Joseph, P.-A., Meulemans, T., Bertola, C., Le Gall, D., Bellmann, A., Roussel, M., Coyette, F., Krier, M., Franconie, C., Bindschadler, C., Diouf, M., Godefroy, O., & the GREFEX* Study Group (Groupe de Réflexion sur l'Evaluation des Fonctions Exécutives). (2016). Executive Functions Deficits After Severe Traumatic Brain Injury : The GREFEX Study. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, 31(3), E10-E20. <https://doi.org/10.1097/HTR.000000000000169>

Gaudelus et al., (2014). Measuring impairment of facial affects recognition in schizophrenia. Preliminary study of the facial emotions recognition task (TREF)]. *L'encephale*, 41(3), 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.08.013>

Barlatti, S., Deste, G., Galluzzo, A., Perin, A. P., Valsecchi, P., Turrina, C., & Vita, A. (2019). Factors Associated With Response and Resistance to Cognitive Remediation in Schizophrenia : A Critical Review. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01542>

Best, L. A., Law, M. A., Roach, S., & Wilbiks, J. M. P. (2021). The psychological impact of COVID-19 in Canada : Effects of social isolation during the initial response. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 62(1), 143-154. <https://doi.org/10.1037/cap0000254>

Bon, L., & Franck, N. (2018). The impact of cognitive remediation on cerebral activity in schizophrenia : Systematic review of the literature. *Brain and Behavior*, 8(3), e00908. <https://doi.org/10.1002/brb3.908>

Brand, M., Labudda, K., & Markowitsch, H. J. (2006). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Networks*, 19(8), 1266-1276. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.03.001>

Bristow, E., Tabraham, P., Smedley, N., Ward, T., & Peters, E. (2014). Jumping to perceptions and to conclusions: Specificity to hallucinations and delusions. *Schizophrenia Research*, 154(1), 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.02.004>

Combs, D. R., Penn, D. L., Wicher, M., & Waldheter, E. (2007). The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): A new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cognitive Neuropsychiatry*, 12(2), 128-143. <https://doi.org/10.1080/13546800600787854>

Denney, D. A., Ringe, W. K., & Lacritz, L. H. (2015). Dyadic Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-IV. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(5), 404-412. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv035>

Dudley, R., Taylor, P., Wickham, S., & Hutton, P. (2016). Psychosis, Delusions and the “Jumping to Conclusions” Reasoning Bias: A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 652-665. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv150>

Eimer, M. (2011). The Face-Sensitivity of the N170 Component. *Frontiers in Human Neuroscience*, 5, 119. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00119>

Franck, N., Bon, L., Dekerle, M., Plasse, J., Massoubre, C., Pommier, R., Legros-Lafarge, E., Jaafari, N., Guillard-Bouhet, N., Quilès, C., Couhet, G., Verdoux, H., Gouache, B., Martin, B., Cervello, S., Demily, C., & Dubreucq, J. (2019). Satisfaction and Needs in Serious Mental Illness and Autism Spectrum Disorder: The REHABase Psychosocial Rehabilitation Project. *Psychiatric Services*, 70(4), 316-323. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800420>

Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., Rucci, P., Gibertoni, D., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Brugnoli, R., Dell’Osso, L., Ronchi, D. D., Emidio, G. D., Giannantonio, M. D., Fagiolini, A., Marchesi, C., ... Maj, M. (2014). The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*, 13(3), 275-287. <https://doi.org/10.1002/wps.20167>

Gottselig, J. M., Brandeis, D., Hofer-Tinguely, G., Borbély, A. A., & Achermann, P. (2004). Human Central Auditory Plasticity Associated With Tone Sequence Learning. *Learning & Memory*, 11(2), 162-171. <https://doi.org/10.1101/lm.63304>

Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Kring, A. M., Park, S., Silverstein, S. M., & Heinssen, R. (2008). Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1211-1220. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm145>

Grundmann, F., Epstude, K., & Scheibe, S. (2021). Face masks reduce emotion-recognition accuracy and perceived closeness. *PLOS ONE*, 16(4), e0249792. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249792>

Haesebaert, F., Haesebaert, J., Zante, E., & Franck, N. (2020). Who maintains good mental health in a locked-down country? A French nationwide online survey of 11,391 participants. *Health & Place*, 66, 102440. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2020.102440>

Halverson, T. F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., & Penn, D. L. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>

Horat, S. K., Favre, G., Prévot, A., Ventura, J., Herrmann, F. R., Gothuey, I., Merlo, M. C. G., & Missonnier, P. (2018). Impaired social cognition in schizophrenia during the Ultimatum Game: An EEG study. *Schizophrenia Research*, 192, 308-316. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.037>

Isaac, C., & Januel, D. (2016). Neural correlates of cognitive improvements following cognitive remediation in schizophrenia: A systematic review of randomized trials. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, 6(1), 30054. <https://doi.org/10.3402/snp.v6.30054>

Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>

Kim, D.-W., Shim, M., Kim, J.-I., Im, C.-H., & Lee, S.-H. (2014). Source Activation of P300 Correlates with Negative Symptom Severity in Patients with Schizophrenia. *Brain Topography*, 27(2), 307-317. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0306-x>

Kurtz, M. M. (2012). Cognitive remediation for schizophrenia: Current status, biological correlates and predictors of response. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 12(7), 813-821. <https://doi.org/10.1586/ern.12.71>

- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*, second edition. MIT Press.
- Medalia, A., & Bowie, C. R. (2016). *Cognitive Remediation to Improve Functional Outcomes*. Oxford University Press.
- Moreno-Martínez, F. J., & Montoro, P. R. (2012). An Ecological Alternative to Snodgrass & Vanderwart: 360 High Quality Colour Images with Norms for Seven Psycholinguistic Variables. *PLOS ONE*, 7(5), e37527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037527>
- Penn, D. L., Roberts, D. L., Combs, D., & Sterne, A. (2007). Best practices : The development of the Social Cognition and Interaction Training program for schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 58(4), 449-451. <https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.4.449>
- Penn, D., Roberts, D. L., Munt, E. D., Silverstein, E., Jones, N., & Sheitman, B. (2005). A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 357-359. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.011>
- Polich, J. (2012). Neuropsychology of P300. In *The Oxford handbook of event-related potential components* (p. 159-188). Oxford University Press.
- Reinke, K. S., He, Y., Wang, C., & Alain, C. (2003). Perceptual learning modulates sensory evoked response during vowel segregation. *Cognitive Brain Research*, 17(3), 781-791. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(03)00202-7)
- Roberts, D., & Penn, D. (2009). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry research*, 166, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.02.007>
- Ross, R., Dsurney, J., Zillmer, E., Bates, K., & Altabe, M. (2005). *The d2 Test of Attention : An examination of age, gender, and cross-cultural indices*. Clinical Research Project/Dissertation, Florida School of Professional Psychology.
- Seccomandi, B., Tsapekos, D., Newbery, K., Wykes, T., & Cella, M. (2020). A systematic review of moderators of cognitive remediation response for people with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, 19, 100160. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100160>

- Shah, D., Knott, V., Baddeley, A., Bowers, H., Wright, N., Labelle, A., Smith, D., & Collin, C. (2018). Impairments of emotional face processing in participants with a diagnosis of schizophrenia : Evidence from P100, N170 and P300 ERP components in a sample of auditory hallucinators. *International Journal of Psychophysiology*, 134, 120-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.10.001>
- Tan, B.-L., & King, R. (2013). The effects of cognitive remediation on functional outcomes among people with schizophrenia : A randomised controlled study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(11), 1068-1080. <https://doi.org/10.1177/0004867413493521>
- Tennant, R., Hiller, L., Fishwick, R., Platt, S., Joseph, S., Weich, S., Parkinson, J., Secker, J., & Stewart-Brown, S. (2007). The Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS) : Development and UK validation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-63>
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B. J., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions : Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, 168(3), 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
- Tsoi, D. T., Lee, K.-H., Khokhar, W. A., Mir, N. U., Swalli, J. S., Gee, K. A., Pluck, G., & Woodruff, P. W. R. (2008). Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis. *Schizophrenia Research*, 99(1), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.006>
- Voutilainen, G., Kouhia, T., Roberts, D. L., & Oksanen, J. (2016). Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for Adults with Psychotic Disorders : A Feasibility Study in Finland. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 44(6), 711-716. <https://doi.org/10.1017/S1352465816000151>
- Wallace, C. J., Lecomte, T., Wilde, J., & Liberman, R. P. (2001). CASIG : A consumer-centered assessment for planning individualized treatment and evaluating program outcomes. *Schizophrenia Research*, 50(1), 105-119. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00068-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00068-2)
- Wechsler, D. (2008). Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV). NCS Pearson.

Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia : Methodology and Effect Sizes. *American Journal of Psychiatry*, 168(5), 472-485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>

Annex

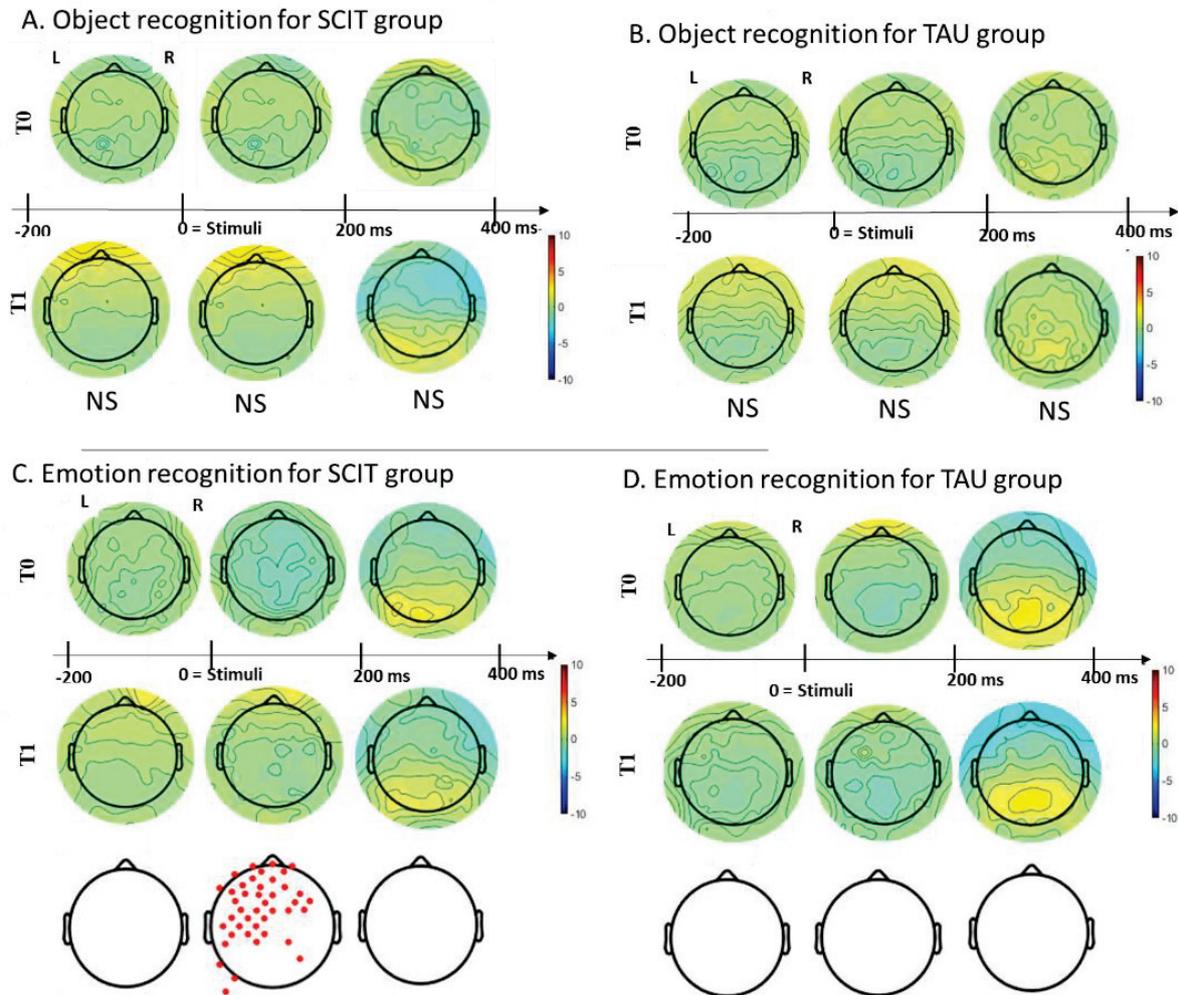


Figure 1 annex: Brain topographies regarding object and emotion recognition in SCIT participants at T0 (A) and T1 (B).

A- Brain topographies for object recognition comparing T0 (higher line) vs T1 (middle line) for SCIT participants and B-TAU participants. C- brain topographies for emotion recognition comparing T0 (higher line) vs T1 (middle line) for SCIT participants and D- TAU participants. Data are split by time windows of 200ms in relation with the stimuli onset and starting 200ms before the stimuli, then for the 0-200ms, 200-400ms and 400-600ms windows. The bottom line represents the topographic map of electrodes with statistical differences (red dots) between social and non-social context with a False Discovery Rate correction at $p < 0.05$.

		Errors		Information seeking		Certitude			
		Low Blur Level	High Blur Level	Low Blur Level	High Blur Level	Low Blur Level	High Blur Level		
T1 Object recognition	SCIT	T0	Mean score ± SD	10,1 ± 3,5	21,3 ± 6,1	14,2 ± 7,7	56 ± 12,1	95 ± 5,4	85,5 ± 9,2
		T1	Mean score ± SD	8,9 ± 4,5	17,3 ± 9	7,4 ± 5,3	50,2 ± 24,4	95 ± 5,3	82,9 ± 7,7
			p=	0,2	0,07	0,02*	0,9	0,7	0,3
	TAU	T0	Mean score ± SD	6,14 ± 2,9	20,8 ± 8,9	14,5 ± 6,3	68,8 ± 15,7	96,3 ± 3,3	82,8 ± 10,6
		T1	Mean score ± SD	7,7 ± 2,9	17,1 ± 8,1	12,2 ± 7,6	58,3 ± 15,7	95,7 ± 3	85,6 ± 10,6
			p=	0,1	0,3	0,2	0,05*	0,3	0,5
T2 Emotion recognition	SCIT	T0	Mean score ± SD	11,4 ± 5,5	16,2 ± 7,8	7,3 ± 8	65,3 ± 16,8	89,7 ± 10,5	84 ± 14
		T1	Mean score ± SD	8,1 ± 5,5	13,8 ± 8,2	10,1 ± 13,2	63,6 ± 24	92,4 ± 8,8	88,4 ± 11,3
			p=	0,1	0,4	0,7	0,7	0,1	0,3
	TAU	T0	Mean score ± SD	10,9 ± 6,8	14,3 ± 6,9	12,7 ± 10,7	64,8 ± 15,6	92,7 ± 7,1	83,1 ± 6,9
		T1	Mean score ± SD	10 ± 7,3	14,3 ± 10,8	8,7 ± 8	62,7 ± 21,5	91,1 ± 8,6	90,9 ± 10,7
			p=	0,5	0,5	0,3	0,8	0,6	0,6

Table 1 annex: results for object recognition and emotion identification regarding blur level for SCIT and TAU participants before (T0) and after (T1) their groups

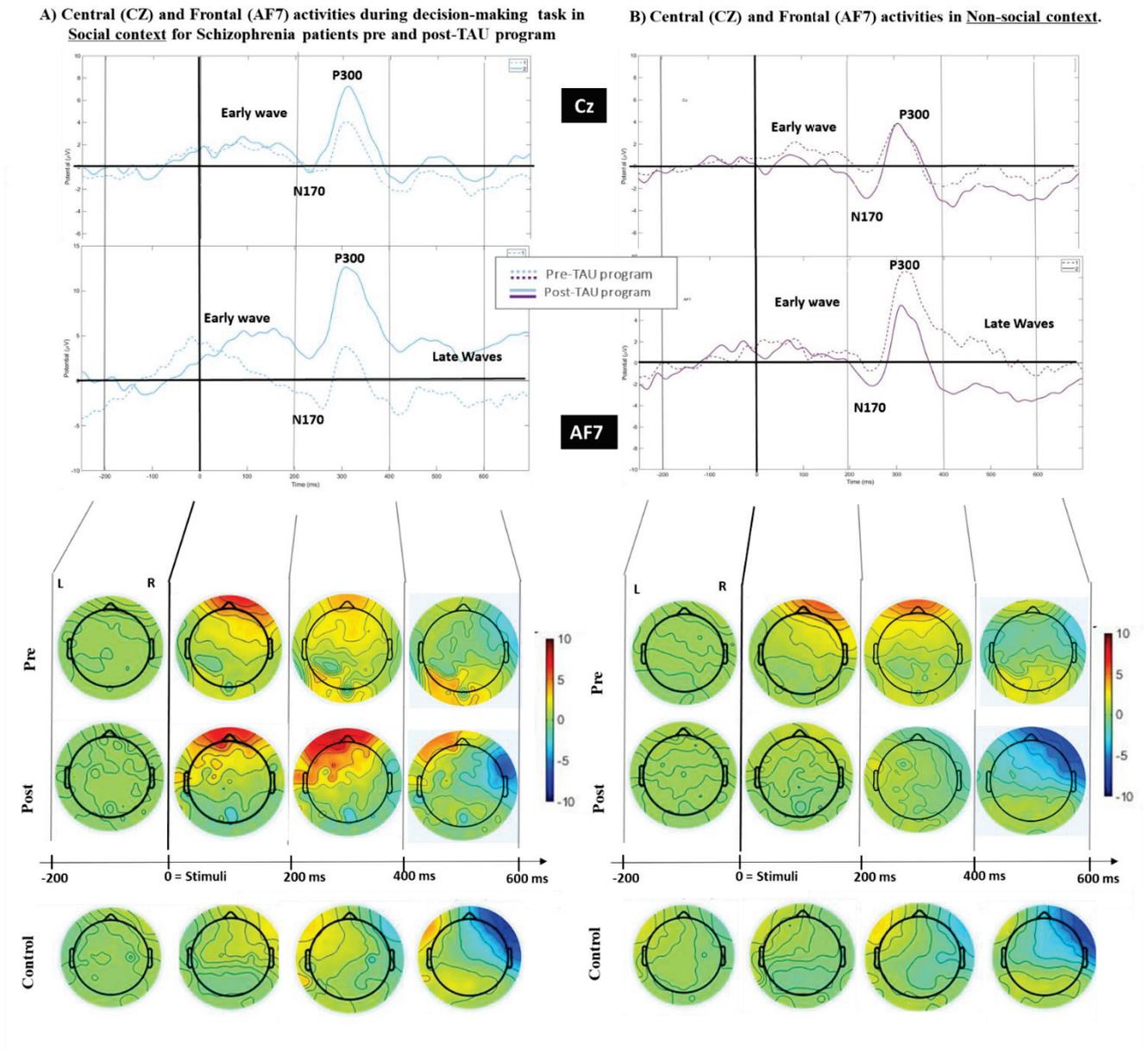


Figure 2 annex: Central (Cz) and left frontal (AF-7) activity during decision-making for action initiation in social (A) and non-social (B) contexts for informative control group of Participants with a diagnosis of schizophrenia before (striped colors) and after (plain colors) group and associated brain topographies. A-B- Brain topographies are shown (lower part) with the associated ERPs (upper part) from the AF7 frontal and Cz central electrodes. Lower line shows brain topographies for healthy control participants performing the same task (Bon et al., submitted)

Discussion

Éléments introductifs

Dans le cadre de ce travail de thèse, l'objectif principal était d'investiguer avec une approche expérimentale et en EEG, les mécanismes d'action de la remédiation cognitive sur les processus cognitifs et décisionnels menant aux interactions sociales. En effet, ceux-ci sont largement déficitaires chez les personnes vivant avec une schizophrénie malgré leur traitement médicamenteux. Pour y répondre, trois études ont été réalisées, en lien avec les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale et la caractérisation des déficits décisionnels observés.

Avant d'amorcer le travail expérimental, la première étude présentée avait pour objectif de faire une revue de littérature des différents travaux réalisés en imagerie cérébrale (IRMf) existants sur les effets de programmes de remédiation cognitive sur l'activité cérébrale en fonction de la stratégie thérapeutique utilisée.

Cette revue a mené à la seconde partie de ce travail expérimental qui forme le noyau de mon projet de thèse, c'est-à-dire l'élaboration d'un paradigme expérimental. Ce paradigme est couplé à une mesure en EEG pour étudier les effets d'un programme de remédiation de la cognition sociale en tenant compte du contexte, qu'il soit social ou non social. Ce travail expérimental est divisé en deux études distinctes.

Tout d'abord, partant du constat que la littérature actuelle relative aux troubles de la prise de décision et au saut aux conclusions utilise généralement des paradigmes expérimentaux peu écologiques et ne mettant pas en évidence l'aspect relationnel présent dans les difficultés rencontrées par les patients avec schizophrénie ; nous avons ainsi créé un paradigme expérimental de prise de décision en contexte social. Cette première étude expérimentale avait donc pour objectif de caractériser les difficultés décisionnelles et les anomalies de l'activité cérébrale des patients avec schizophrénie. Nous avons donc comparé leurs performances comportementales et leur activité cérébrale à celles de sujets contrôles réalisant ce nouveau paradigme expérimental.

Enfin, après avoir développé un paradigme expérimental permettant d'étudier les mécanismes sous-jacents à l'interaction sociale, la dernière étude de ce travail de thèse s'est intéressée aux effets d'un programme de remédiation de la cognition sociale de type SCIT sur la prise de décision en contexte social et l'activité cérébrale de patients avec schizophrénie. Les résultats des patients

impliqués dans ce groupe ont été comparé à ceux d'un autre groupe de patients impliqués dans un programme d'information contrôle. Prenant en compte les récentes études relatives aux facteurs de réponses à la remédiation cognitive, les participants passaient également une évaluation cognitive et fonctionnelle avant et après leurs groupes afin de contrôler différents facteurs importants à prendre en compte dans l'efficacité de ce type de programme.

Sans reprendre, les différents éléments de discussion qui ont déjà été abordé dans les discussions des articles composants la précédente partie de ce mémoire de thèse, les travaux énoncés apportent plusieurs éléments de réflexion à prendre en compte pour la mise en place de programmes de remédiation afin d'améliorer l'efficacité et la compréhension de ces traitements.

I. Etat de la littérature actuelle sur les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale dans la schizophrénie

A. Importance de la prise en compte du contenu des programmes de remédiation proposés

Les programmes de remédiation cognitive se sont largement développés au cours des dernières décennies, centrés sur la neurocognition mais également sur la cognition sociale. Comme évoqué dans le Chapitre III. Prise en charge des troubles cognitifs dans la schizophrénie, il en existe une importante variabilité : ils peuvent être effectués en groupe (Medalia & Freilich, 2008; Moritz & Woodward, 2007; D. L. Roberts et al., 2014) ou en format individuel (Peyroux & Franck, 2014; Vianin, 2007), avoir un nombre distinct de séances et porter sur différents contenus. Du fait de cette variabilité, il semblait important de prêter une attention particulière au type de remédiation cognitive utilisé, afin de pouvoir comprendre les effets distincts qu'ils auraient pu avoir sur l'activité cérébrale. Dans notre première étape vers la compréhension des mécanismes d'action de la remédiation, nous avons donc choisi de passer en revue la littérature existante en comparant les effets de programmes à visées compensatoires, basés sur la mise en place de stratégies pour pallier les difficultés cognitives rencontrées à des programmes basés sur un entraînement répétitif des fonctions lésées sur l'activité cérébrale. Ce premier travail met en évidence différents effets en fonction des méthodes utilisées : si le cortex frontal est mobilisé dans les deux cas, les remédiations basées sur la mise en place de stratégie semblent également entraîner des modifications de l'activité dans des zones pariéto-occipitales. Pour autant, ces deux types de programmes génèrent une amélioration des capacités cognitives dans les fonctions cognitives travaillées (Revell et al., 2015).

Ce premier travail, du fait de critères restrictifs sur le type de remédiation cognitive utilisée ainsi que sur la présence d'une mesure de l'activité cérébrale, n'inclue qu'un nombre restreint d'études. De ce fait, certains facteurs tels que les effets générés sur le plan fonctionnel ne sont pas investigués bien que ce transfert des acquis à la vie quotidienne soit une cible privilégiée de la remédiation cognitive. Par ailleurs, aucune étude relative aux effets d'une remédiation de la cognition sociale n'était incluse. Enfin, très peu d'études avaient été recensées en électroencéphalographie, bien que cette méthode apporte des données d'une importante précision sur le plan temporel.

B. Remédiation de la cognition sociale et activité cérébrale, apport des travaux en EEG.

D'autres auteurs ont investigué la question des effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale. Du fait de critères moins restrictifs concernant le choix des programmes proposés, ces revues proposent un nombre plus important d'études allant de 15 à 32 travaux. Une revue de Isaac et Januel en 2016 montre ainsi que la remédiation cognitive des processus neurocognitifs peut générer des augmentations de l'activité cérébrale dans les zones frontales, occipitales et dans le cortex cingulaire antérieur. Cette revue, portant sur 15 études met en exergue le fait qu'il existe peu d'études en EEG dans ce domaine de recherche, ainsi que seulement 4 études qui portent sur des programmes de cognition sociale (Isaac & Januel, 2016). Les résultats de ces revues en EEG étaient moins généralisés : les effets comportementaux pouvaient être associés à des modifications de l'activité cérébrale après de courtes durées et parfois nécessiter des durées plus importantes pour produire des effets sur le plan neurobiologique (Isaac & Januel, 2016). D'autres travaux de revue montrent des résultats divergents concernant les effets de remédiation cognitive sur l'activité cérébrale en IRMf, mettant en évidence l'idée qu'une importante variabilité de programmes pourrait être à l'origine de ce fait (Mothersill & Donohoe, 2019). Ainsi la revue de littérature présentée dans ce travail de thèse, bien que présentant un nombre peu important d'études permet de mettre en exergue une possible explication de la variabilité des résultats présents puisqu'il montre deux effets différents en fonction du type de remédiation proposée.

C. Facteurs de réponses à la remédiation et impact de ces programmes sur le plan fonctionnel

A notre connaissance, peu d'études ou de revue de littérature traitent conjointement de la question des effets de la remédiation sur l'activité cérébrale et de ses effets sur le plan fonctionnel, bien que

ce soit l'un des objectifs principaux de ces programmes. Une revue de Vita et al., parue en 2021 portant sur 194 études s'intéresse à la question des facteurs favorisant les effets de la remédiation cognitive dans le cas de la schizophrénie. Elle met en exergue le fait que les programmes de remédiation faisant agir un thérapeute activement dans le programme montraient des effets plus efficaces sur l'amélioration de la cognition. Par ailleurs, elle met en valeur l'idée que les interventions structurées dans un parcours de réhabilitation étaient plus efficaces pour le transfert des acquis dans le quotidien (Vita et al., 2021). Elle met également en évidence certains profils de patient pour lesquels ce type de prise en charge ne génère que des effets restreints. Les préconisations relatives à la remédiation cognitive demandent donc une stabilisation clinique en début de prise en charge et suggèrent que la présence d'une prise en charge simultanée en réhabilitation peut favoriser le transfert des effets de la RC à la vie quotidienne. Par ailleurs et concernant spécifiquement la remédiation de la cognition sociale, les programmes à visée globale, prenant en compte plusieurs dimensions de la cognition seraient plus favorables à un impact fonctionnel.

Dans la seconde partie de notre travail expérimental, afin d'investiguer les mécanismes de fonctionnement de la remédiation cognitive, nous nous sommes donc intéressés spécifiquement aux processus de cognition sociale et leurs effets sur la prise de décision et l'activité cérébrale en prenant en compte les facteurs énoncés.

II. Mécanismes de prise de décision en contexte social dans la schizophrénie

A. Caractérisation des anomalies décisionnelles en contexte social

Comme discuté dans le chapitre II, les troubles cognitifs sont associés à des troubles de la prise de décision dans la schizophrénie, ces difficultés sont majorées en situation sociale, d'autant plus lorsque la situation est ambiguë (Brand et al., 2006). Selon les modèles, ils peuvent être mis en lien avec des processus cognitifs primaires comme la sélection d'une information dirigée vers un but (Frith, 1992) ou avec des difficultés dites de plus « haut niveau » telles que des troubles de théorie de l'esprit (Hardy-Bayle, 1994). Parmi ces difficultés, on retrouve le phénomène de saut aux conclusions, caractérisé par une prise de décision hâtive et souvent inappropriée dans un contexte où il aurait été pertinent de prendre plus d'informations sur le contexte avant de prendre une décision. Très présent dans la schizophrénie, surtout en contexte social, ce biais est visé dans le programme SCIT (Penn et al., 2005) ainsi que dans d'autres programmes de remédiation de la

cognition sociale tels que le programme MCT, évoqué dans le Chapitre III. Prise en charge des troubles cognitifs dans la schizophrénie (Moritz & Woodward, 2007). Ce mécanisme, déjà très décrit dans la littérature scientifique actuelle est souvent mesuré par des paradigmes expérimentaux ne mettant pas en exergue l'aspect relationnel, pourtant impliqué dans les difficultés quotidiennes rencontrées par les patients (Combs et al., 2007; Horat et al., 2018). Par ailleurs, les programmes de remédiation visant ce biais, sont à notre connaissance, souvent orientés vers un travail de la cognition sociale comme c'est le cas du SCIT. Afin de pouvoir caractériser les anomalies décisionnelles liées à la schizophrénie dans ce contexte social, nous avons créé un paradigme expérimental spécifique. La tâche expérimentale, créée pour ce travail de thèse, est à notre connaissance, l'une des premières à proposer un paradigme de prise de décision en contexte social. Par ailleurs, elle propose également des mesures n'étant pas habituellement présentées dans les paradigmes de prise de décision puisqu'elle évalue la demande d'information supplémentaire volontaire. Classiquement, dans des paradigmes expérimentaux tels que la beads task, les participants ne demandent pas volontairement de l'information. En revanche, cette demande est implicite puisqu'au plus ils attendent, au plus des informations leurs sont révélées. Enfin, le taux de certitude est mesuré en fonction du contexte social ou non social. Ainsi, compte tenu des caractéristiques du saut aux conclusions : prise de décision hâtive, souvent fautive dans un contexte où une prise d'information aurait été nécessaire, plus souvent présent dans des situations sociales ou ambiguës ; il aurait pu être attendu que les patients rencontrent des difficultés à s'engager dans des situations sociales en demandant peu d'informations supplémentaires avant de se décider et en ayant des degrés de certitude important face à ces décisions. En effet, les troubles de la cognition sociale sont très présents dans la schizophrénie et génèrent souvent des difficultés sur le plan relationnel, ainsi qu'une tendance à percevoir les émotions mais également les intentions d'autrui négativement (Tsoi et al., 2008). La seconde étude présentée met en évidence le fait que des sujets contrôles ont effectivement tendance à s'engager plus aisément dans des situations sociales comparativement à des sujets avec schizophrénie. Cette étude met également en avant une tendance à prendre en compte l'émotion de l'autre, même lorsque ce n'est pas pertinent, avant de s'engager dans une situation pour les personnes avec schizophrénie. Enfin, cette attention vers les émotions d'autrui, même dans des situations non sociales est en lien avec une prise de décision non pertinente plus importante chez les participants avec schizophrénie. Cependant, le caractère hâtif et sans prise en compte d'information préalable n'est pas retrouvé. En effet, la prise d'information

supplémentaire ne s'est pas avérée plus importante chez ces patients. Par ailleurs, ceux-ci ont systématiquement un niveau de certitude inférieur à celui des sujets contrôles peu importe le contexte de la situation présentée. Ce constat peut être abordé sous différents angles.

B. Apport de la littérature existante sur le saut aux conclusions.

D'autres travaux de la littérature actuelle récente font face au même constat concernant la mesure du phénomène de sauts aux conclusions dans la schizophrénie. En effet, une étude de Moritz et al., (2020) évaluant également le saut aux conclusions via un paradigme de Box Task met en évidence des temps de réaction plus importants chez des participants avec schizophrénie comparativement à des sujets contrôles, les patients présentaient également des degrés de certitude inférieurs à ceux des participants contrôles (Moritz et al., 2020). D'autres études mettent également en évidence des résultats divergents concernant le degré de certitude des patients avec schizophrénie (Lincoln et al., 2010). En 2019, Moritz et al., met en évidence l'idée que les altérations des processus décisionnels dans la schizophrénie pourraient être dus, non pas à des décisions hâtives dans le sens de temps de réaction raccourcis mais à des décisions risquées dans le sens où ils prendraient des décisions à un degré d'information moins important (Moritz et al., 2016) que des participants contrôles. Ce constat ainsi que le fait qu'un contexte social soit proposé dans notre tâche pourrait constituer une hypothèse explicative. En effet, les patients présentant des troubles de la cognition sociale, confirmés par la tâche de reconnaissance des émotions faciales, de ce fait ils pourraient avoir besoin d'un seuil d'information plus important que les participants contrôles dans les situations sociales. Le fait que leur engagement dans l'action soit grandement modulé par les émotions des acteurs présentés et ce même dans les situations non sociales pourrait être lié à un traitement similaire, sans prise en compte du contexte chez les patients.

C. Influence de la psychopathologie sur les processus décisionnels

La récente étude de Morritz en 2020 évoque différents facteurs à prendre en compte lorsque l'on évalue le saut aux conclusions, l'influence des symptômes psychopathologiques inhérents à la schizophrénie est notamment évoquée (Moritz et al., 2020). La schizophrénie est souvent associée à des troubles de la confiance et de l'affirmation de soi (T.-Y. Lee et al., 2013) qui peuvent être mis en lien avec ces difficultés à exprimer une importante certitude. Différents programmes visant une amélioration de l'estime de soi sont d'ailleurs proposés et permettent de diminuer l'anxiété sociale (Mohamed & Abdelaziz, 2019) et améliorent la satisfaction en ses capacités de

communication interpersonnelle (T.-Y. Lee et al., 2013). Cette dimension pourrait être en lien avec le niveau de certitude inférieur chez tous les participants. Morritz et al (2020) évoquent d'ailleurs une légère corrélation entre les scores en estime de soi et le niveau de certitude mesuré dans une Box Task. Ce critère n'était pas contrôlé dans les études expérimentales de ce travail de thèse. La perception de la schizophrénie dans notre société peut constituer une hypothèse explicative à ces troubles de la confiance en soi. En effet, cette pathologie connaît une stigmatisation importante tant en termes de stigmatisation extérieure que d'auto-stigmatisation. La schizophrénie est rapportée comme étant la pathologie avec le taux d'acceptation social le plus faible parmi les troubles psychiques sévères. Selon un rapport du Baromètre de la santé mentale (2009), 47% des Français associaient les maladies mentales à des termes négatifs sur le plan intellectuel. Or, les liens entre auto-stigmatisation et confiance en soi sont aujourd'hui bien établis dans la littérature scientifique (Knight et al., 2003; Werner et al., 2008). Ce critère n'était pas non plus contrôlé dans la présente étude.

De manière intéressante concernant la question de la certitude, Desender et al (2019) utilisent un paradigme de prise de décision similaire à celui utilisé dans ce travail de thèse. En effet, des sujets contrôles évalués doivent décrire une couleur dominante à l'écran et peuvent faire le choix de voir une deuxième image plus claire (donc dans un processus similaire au fait de demander volontairement une information supplémentaire) avant de prendre leur décision puis indiquer leur certitude quant à celle-ci. Cet article défend l'argument que moins un sujet est sûr de sa décision et plus il va être emmené à requérir de l'information supplémentaire, dans l'idée d'améliorer la qualité de sa décision. Or, les patients avec schizophrénie ne présentaient pas de taux de demandes d'information supplémentaire supérieurs à ceux des sujets contrôles, malgré ce niveau de certitude inférieur, mettant une fois de plus des processus décisionnels altérés bien que différents de ceux attendus initialement en lien avec le phénomène de sauts aux conclusions. Cette absence de demande d'information plus importante malgré un taux de certitude bas pourrait également être en lien avec une difficulté des patients à percevoir leurs troubles. En effet, les troubles de l'insight sont fréquents dans la schizophrénie (Bora, 2017; Pijnenborg et al., 2011) et si un questionnaire était proposé pour évaluer la satisfaction sur le plan cognitif et interpersonnel, il était global, n'évaluant pas la plainte dans des domaines spécifiques de la cognition sociale

L'étude des mécanismes d'activations cérébrales associés à ce trouble décisionnel et à son évolution à la suite d'un programme de remédiation cognitive offrent également d'autres perspectives de compréhension.

D. Apport de l'étude des processus décisionnels en électroencéphalographie

Dans les paradigmes classiques de mesure de la prise de décision tels que la beads task (Westermann et al., 2012), ces troubles sont associés à des anomalies de l'activité cérébrale en EEG notamment avec une onde P300 d'amplitude restreinte et de latence augmentée (Jeon & Polich, 2003). Ces résultats ne sont pas reproduits comme tel dans notre paradigme expérimental puisque les latences d'activation de la P300 n'apparaissent pas significativement différentes entre patients et les sujets contrôles lorsque mesurées sur l'électrode AF7, située en zone frontale. Cependant, l'ajout de l'électroencéphalographie nous permet de mettre en évidence le fait que les patients avec schizophrénie présentent des activations bien différenciées pour les situations en contexte social comparativement aux situations non sociales grâce aux représentations sous forme de topographies. Ils perçoivent donc bien cette différence de contexte bien que leur demande d'information reste stable et que leurs processus décisionnels soient impactés de la même manière par les émotions, indépendamment du contexte. Ces activités distinctes en fonction du contexte sont donc en lien avec une prise de décision non pertinente et non adaptée. L'ajout de l'électroencéphalographie, grâce à son importante précision temporelle (Luck, 2014) nous permet donc de constater que ces anomalies de l'activité cérébrales sont présentes très tôt dans le traitement des stimuli : d'abord dans des zones fronto-pariétales en période précoce (0-200ms) puis généralisées à toutes les zones aux alentours de la P300 (200-600ms). Ce résultat est congruent avec la littérature actuelle, montrant des latences et amplitudes d'activation anormales chez les patients avec schizophrénie dès les ondes P100 et N170 (Shah et al., 2018). Cette activité anormale est observée en premier lieu dans les zones frontales qui sont habituellement impliquées dans les processus exécutifs et de prise de décision (Shurman et al., 2005).

Cette seconde étude a donc permis une meilleure caractérisation des troubles de la prise de décision en contexte social dans la schizophrénie, tant sur le plan comportemental que sur celui de l'activité cérébrale associée. L'apport de l'électroencéphalographie nous permet de constater que des activités cérébrales différenciées en fonction du contexte sont associées avec une prise de décision

restant influencée de manière anormale par les émotions des acteurs dans les deux contextes. Cet éclairage nous a permis de pouvoir étudier les effets d'un programme de remédiation de la cognition sociale, centré sur le phénomène de saut aux conclusions sur l'activité cérébrale et la prise de décision en contexte social. Notre dernière étude portait sur les effets d'un programme de remédiation de type SCIT sur les processus de cognition sociale, la reconnaissance des émotions faciales et la prise de décision en contexte social, associée à une mesure de l'activité cérébrale en EEG.

III. Remédiation de la cognition sociale, prise de décision et implication des résultats en électroencéphalographie.

A. Effet d'un programme de type SCIT sur la cognition sociale et les processus décisionnels en contexte social

La dernière étude présentée dans ce travail de thèse montre une amélioration des processus de cognition sociale pour les participants ayant bénéficié d'une remédiation de la cognition sociale. En effet, les mesures concernant la reconnaissance des émotions faciales ainsi que les biais d'attribution de la responsabilité apparaissent améliorées. Ces résultats confirment ceux déjà présents dans la littérature scientifique actuelle relative au SCIT (Voutilainen et al., 2016). Compte tenu du caractère innovant de notre paradigme expérimental, il était important que ces mesures, plus classiquement utilisées pour évaluer les effets de remédiation de la cognition sociale soient présentes. Par ailleurs, la seconde tâche expérimentale met également en évidence une diminution du nombre d'erreurs relatives aux émotions neutres et positives uniquement pour les participants à ce programme. Cette donnée est intéressante du fait que la schizophrénie peut engendrer une tendance à surévaluer les émotions d'autrui de manière négative (Tsoi et al., 2008). De plus, si les taux de demandes d'information supplémentaires évoluent peu après remédiation, les taux de certitude montrent une tendance à l'augmentation, uniquement après le programme de type SCIT, se rapprochant ainsi des résultats observés chez des sujets contrôles sains dans l'étude 2. Cette dernière étude ne montre pas de modification comportementale des processus décisionnels en situation sociale après l'intervention en cognition sociale. En effet, les participants ne s'engagent significativement pas plus dans des situations sociales comparativement aux situations non sociales, comme cela peut être observé pour les sujets contrôles dans notre étude 2 après remédiation. Une tendance générale à s'engager plus dans les situations, indépendamment du

contexte et de l'émotion présentée est cependant observée chez les patients ayant bénéficié de remédiation. Ces résultats sont cependant à temporer du fait de notre faible effectif de participants.

B. Intérêt de l'électroencéphalographie dans l'étude des processus décisionnels et des effets de la remédiation cognitive

La revue de littérature présentée en début de partie expérimentale, nous a permis de mettre en évidence le fait que relativement peu d'études portant sur les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale détaillent avec précision les programmes de remédiation étudiés. En effet, en faisant le choix de distinguer les interventions se basant sur l'utilisation de stratégies de celles se basant sur un surentraînement des fonctions lésées, nous n'avons pu intégrer que 8 études détaillant suffisamment leur programme pour permettre une catégorisation de celui-ci. Par ailleurs, aucune étude ne portait sur les mécanismes d'action de la remédiation en électroencéphalographie. Pourtant, nous avons détaillé dans le Chapitre IV. Schizophrénie et potentiels évoqués, l'intérêt de cette méthode directe et très précise sur le plan temporel sur l'observation des processus évolutifs suite à l'acquisition de nouvelles connaissances (Gottselig et al., 2004; Reinke et al., 2003). Par ailleurs, des anomalies de l'activité cérébrale en électroencéphalographie sont clairement observées, en lien avec des troubles cognitifs. Par exemple, l'onde N170 associée au traitement des visages se présente avec des latences plus tardives et des pics d'activation de moindre amplitude chez des patients avec schizophrénie (Shah et al., 2018). De même pour l'onde P300, impliquée dans les processus décisionnels (Jeon & Polich, 2003). Le fait de s'intéresser à la caractérisation des mécanismes décisionnels dans la schizophrénie ainsi qu'à l'étude des effets d'un programme de remédiation de la cognition sociale basé sur le SCIT, déjà connu et étudié dans la littérature sur les mécanismes de prise de décision en contexte sociale et les anomalies de l'activité électroencéphalographique associées semblait alors pertinent. De manière intéressante, les études couplées à une mesure en électroencéphalographie génèrent une diminution de l'amplitude de la P300 après une remédiation de la neurocognition basée sur la mise en place de stratégie et proposée sur une durée de 10 semaines (Rass et al., 2012). Or, notre étude 3 met plutôt en avant des augmentations d'amplitudes pour les ondes N170 et P300. En effet, dans la tâche de reconnaissance d'émotions faciales, l'onde N170 présente une augmentation de son amplitude d'activation, en lien avec le traitement des visages, uniquement pour les participants ayant bénéficié du programme de remédiation de la cognition sociale. Et cette modification de l'onde N170 est associée avec une

amélioration des processus de reconnaissance des émotions sur le plan comportemental. Contrairement à certaines études postulant qu'un nombre important de séances est nécessaire pour générer des modifications de l'activité cérébrale (Dale et al., 2016), seules 10 séances ont été nécessaires ici. De manière intéressante, bien que les résultats ne soient pas significatifs sur le plan comportemental concernant l'engagement dans l'action en fonction du contexte, on remarque une modification de l'activité cérébrale entre le traitement d'un contexte social et non social, ce qui pourrait être un précurseur d'une efficacité comportementale par la suite. En effet, l'onde P300 apparaît avec une amplitude plus importante ainsi qu'une latence d'activation plus courte après remédiation de la cognition sociale, indépendamment du contexte lorsque l'activité est mesurée sur l'électrode AF7, en zone frontale. Par ailleurs, bien que les différences n'apparaissent pas significatives, les topographies cérébrales des participants au groupe de type SCIT semblent montrer des paradigmes d'activation plus similaires à ceux des sujets contrôles après remédiation. Cette tendance n'est pas observée de la même manière chez les patients ayant bénéficié du groupe d'information contrôle. Ce constat est à relativiser du fait de notre petit effectif et du fait que l'ensemble de cette étude s'est déroulée dans une période particulière sur le plan sanitaire. Ainsi, la généralisation des stratégies utilisées a pu être plus difficile à mettre en place pour les participants.

C. Remédiation de la cognition sociale et effets sur le plan fonctionnel

Le transfert des acquis à la vie quotidienne est l'enjeu majeur de tout programme de remédiation cognitive (Péneau & Franck, 2015). En effet, l'objectif principal est de permettre une généralisation des acquis ainsi qu'une amélioration du quotidien des patients, afin d'aller vers le rétablissement. L'étude expérimentale 3 a montré une reproduction des effets du SCIT déjà observés dans la littérature actuelle avec une amélioration des processus de reconnaissance des émotions faciales (Combs et al., 2007; D. Roberts & Penn, 2009; Voutilainen et al., 2016) ainsi qu'une diminution des biais d'attribution de la responsabilité (Voutilainen et al., 2016). Les tâches expérimentales proposées permettent de montrer une amélioration de la perception des émotions. Les participants au groupe étaient également plus satisfaits sur le plan de leur fonctionnement cognitif. Toutefois, cette étude n'a pas permis de mettre en évidence d'amélioration de la satisfaction des participants dans leurs relations interpersonnelles ni d'amélioration de leur niveau de bien-être, mesures

classiquement proposées en réhabilitation psychosociale (Franck et al., 2019). Le SCIT étant un programme de type global, travaillant sur différents domaines de la cognition sociale ainsi que sur le transfert des acquis au quotidien, une amélioration fonctionnelle sur le plan relationnel aurait pu être attendue (D. L. Roberts & Velligan, 2012). Toutefois, il est important de rappeler que ce travail de thèse a été réalisé en période de pandémie lorsque nombre de lieux sociaux et d'activités étaient clos ou interdits. Or, des études portant sur les mesures de distanciations sociales en lien avec la pandémie montrent que même dans des pays ne faisant pas appliquer de mesures de distanciation strictes, les populations réduisaient leurs interactions sociales par crainte de contracter et de propager le virus (Chou et al., 2020), ce constat peut donc être amplifié dans des pays faisant appliquer des mesures relativement strictes tels que la France. Par ailleurs, une étude de Grundmann et al (2021) met en évidence le fait que le port du masque, en plus de compliquer la reconnaissance des émotions faciales réduit la sensation de proximité avec autrui (Grundmann et al., 2021). Dans un tel contexte où la relation sociale est perçue comme dangereuse et réduite même lorsqu'elle n'est pas proscrite, un transfert de stratégies visant à engager plus d'interactions sociales peut être compliqué.

Concernant spécifiquement la question de la reconnaissance des émotions, de nombreuses études se sont intéressées à la question du port du masque (Best et al., 2021; Chou et al., 2020; Grundmann et al., 2021) et montrent qu'il amplifie effectivement la difficulté à reconnaître une émotion sur un visage en population générale. En effet, la reconnaissance d'une émotion se base habituellement sur la fixation de différents points sur le visage. Par exemple pour exprimer une émotion telle que le dégoût, on observe généralement un pincement de la bouche, un nez froncé ainsi que des yeux plissés (Heaven, 2020). Or, avec un masque couvrant une importante partie du visage, le seul indice restant visible est celui du regard et le regard plissé peut-être observé dans d'autres émotions. On peut ainsi imaginer la difficulté présente pour certaines personnes atteintes de schizophrénie et ayant de base une difficulté à reconnaître une émotion faciale. Si des remédiations telles que le SCIT proposent des stratégies d'analyses des émotions faciales avec l'utilisation de photographies et de vidéos, ce processus est difficile à généraliser en situation réelle actuellement, ce qui peut expliquer le sentiment d'amélioration sur les processus cognitifs spécifiquement visés mais l'absence de sentiment d'amélioration dans les relations interpersonnelles.

IV. Limites et perspectives

Le travail expérimental présenté dans cette thèse avait pour but d'investiguer les processus de fonctionnement d'une remédiation de la cognition sociale sur les processus décisionnels et l'activité cérébrale en EEG. Afin d'en observer au mieux les effets, différents facteurs tels que le niveau de raisonnement, le fonctionnement cognitif et clinique étaient évalués chez les patients avec schizophrénie en plus des tâches expérimentales en électroencéphalographie. Ces évaluations nous semblaient cruciales mais étaient nombreuses et coûteuses en temps et en énergie pour les patients et elles ont pu contribuer aux difficultés d'inclusions rencontrées dans ce protocole. En effet, nos effectifs étaient restreints et bien que cela puisse être le cas dans certaines études comportant une méthode d'enregistrement de l'activité cérébrale, ce constat rend difficile la généralisation des résultats présentés. Par ailleurs, si les facteurs favorisant l'impact de la remédiation cognitive (Vita et al., 2021) tels que le fait de bénéficier d'un accompagnement en réhabilitation psychosociale en parallèle, de contrôler certaines variables cognitives et cliniques ou encore de choisir un programme à intervention globale étaient pris en compte, ces derniers peuvent être questionnés en période de pandémie. En effet, nombre des structures de soins en santé mentale étaient fermées ou rebasculées en France ainsi que dans d'autres pays européens (Mutlu & Anıl Yağcıoğlu, 2020), ce qui était par exemple le cas dans le centre de réhabilitation dans lequel a eu lieu cette étude et dans lequel les prises en charge groupales ont été suspendues pendant plusieurs mois suite au premier confinement strict. Par ailleurs, le critère de stabilité clinique était plus difficile à respecter du fait du nombre plus important de rechutes dans cette période. Ces rechutes peuvent être dues à différents facteurs et notamment au fait que la pandémie en France a eu des effets majorés sur la diminution du niveau de bien-être mental des personnes vivant dans de petits espaces et étant en situation de précarité (Haesebaert et al., 2020), ce qui peut être plus fréquemment le cas chez des patients vivant avec un trouble psychique sévère (Franck et al., 2019). Enfin, nous avons évoqué dans le Chapitre I. Schizophrénie d'hier et d'aujourd'hui : évolution du diagnostic et de la prise en charge l'importance de la prise en compte des traitements médicamenteux. En effet, ces derniers ont des mécanismes d'activation différents sur l'activité cérébrale (Kaar et al., 2020) et il est possible qu'ils puissent donc influencer les effets de la remédiation cognitive sur l'activité cérébrale. Dans les études présentées, les traitements médicamenteux ont été rapportés, cependant les groupes n'ont pas été équilibrés en fonction de ceux-ci. Or, les traitements des patients impliqués dans la dernière étude de notre volet

expérimental n'étaient pas équilibrés en termes de mécanismes d'action sur l'activité cérébrale. Bien qu'aucune étude n'ait, à notre connaissance, rapporté d'influence majeure de ce type de problématique sur l'étude des mécanismes d'action de la remédiation (Seccomandi et al., 2020), cette question pourrait être adressée dans une prochaine étude.

Ce travail confirme donc l'intérêt de l'étude des mécanismes de fonctionnement de la remédiation de la cognition sociale dans la schizophrénie. En effet, ces thérapies permettant une amélioration des fonctions cognitives visées ainsi qu'une meilleure satisfaction des patients dans leur fonctionnement cognitif. Le fait que cette étude ait été réalisée dans une période de restrictions sociales particulière permet de mettre en exergue l'importance des espaces de transferts pour permettre une meilleure généralisation des stratégies travaillées en remédiation cognitive. Ce fait, nous permet également de mettre en évidence l'importance de la continuité des suivis en réhabilitation afin de permettre de meilleurs effets de la remédiation. L'étude des effets d'un programme de type SCIT sur la prise de décision en contexte social a permis de mettre en évidence l'influence des émotions dans la prise de décision pour les patients atteint de schizophrénie, en lien avec une activité cérébrale précoce anormale. Si la remédiation de type SCIT permet une amélioration de la perception émotionnelle, associée à des modifications d'ondes précoces (0-200ms), cette étude pourrait être poursuivie dans un contexte différent, en contrôlant certaines variables telles que le niveau d'estime de soi ou encore le traitement médicamenteux pris par les participants.

Bibliographie

- Achim, A. M., Thibaudeau, É., Haesebaert, F., Parent, C., Cellard, C., & Cayouette, A. (2020). La cognition sociale : Construits, évaluation et pertinence clinique. *Revue de neuropsychologie, Volume 12*(1), 46-69.
- Amodio, D. M., Bartholow, B. D., & Ito, T. A. (2014). Tracking the dynamics of the social brain : ERP approaches for social cognitive and affective neuroscience. *Social Cognitive and Affective Neuroscience, 9*(3), 385-393. <https://doi.org/10.1093/scan/nst177>
- Andreasen, N. C., & Grove, W. M. (1986). Evaluation of positive and negative symptoms in schizophrenia. *Psychiatry and Psychobiology, 1*(2), 108-122. <https://doi.org/10.1017/S0767399X00003199>
- Andreelli, F., & Mosbah, H. (2014). IRM fonctionnelle cérébrale : Les principes. *Médecine des Maladies Métaboliques, 8*(1), 13-19. [https://doi.org/10.1016/S1957-2557\(14\)70677-7](https://doi.org/10.1016/S1957-2557(14)70677-7)
- Andreou, C., Steinmann, S., Leicht, G., Kolbeck, K., Moritz, S., & Mulert, C. (2018). fMRI correlates of jumping-to-conclusions in patients with delusions : Connectivity patterns and effects of metacognitive training. *NeuroImage: Clinical, 20*, 119-127. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.004>
- Arveiller, J.-P. (2002). *Évolution de la place du malade mental dans le dispositif de soins*. Érès. <https://www-cairn-info.bibelec.univ-lyon2.fr/pour-une-psychiatrie-sociale--9782749200958-page-189.htm>

- Ashok, A. H., Baugh, J., & Yeragani, V. K. (2012). Paul Eugen Bleuler and the origin of the term schizophrenia (SCHIZOPRENIEGRUPPE). *Indian Journal of Psychiatry*, *54*(1), 95-96.
<https://doi.org/10.4103/0019-5545.94660>
- Association, A. P. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Averbeck, B. B., Evans, S., Chouhan, V., Bristow, E., & Shergill, S. S. (2011). Probabilistic learning and inference in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, *127*(1), 115-122.
<https://doi.org/10.1016/j.schres.2010.08.009>
- Azouvi, P., Vallat-Azouvi, C., Joseph, P.-A., Meulemans, T., Bertola, C., Le Gall, D., Bellmann, A., Roussel, M., Coyette, F., Krier, M., Franconie, C., Bindschadler, C., Diouf, M., Godefroy, O., & the GREFEX* Study Group (Groupe de Réflexion sur l'Évaluation des Fonctions Exécutives). (2016). Executive Functions Deficits After Severe Traumatic Brain Injury : The GREFEX Study. *Journal of Head Trauma Rehabilitation*, *31*(3), E10-E20.
<https://doi.org/10.1097/HTR.0000000000000169>
- Baribeau, J., Ethier, M., & Braun, C. (1989). A Neurophysiological Assessment of Selective Attention Before and After Cognitive Remediation in Patients with Severe Closed Head Injury. *Journal of Neurologic Rehabilitation*, *3*(2), 71-92.
<https://doi.org/10.1177/136140968900300203>
- Barlatti, S., Deste, G., De Peri, L., Ariu, C., & Vita, A. (2013). Cognitive Remediation in Schizophrenia : Current Status and Future Perspectives. *Schizophrenia Research and Treatment*, *2013*, 156084. <https://doi.org/10.1155/2013/156084>
- Barlatti, S., Deste, G., Galluzzo, A., Perin, A. P., Valsecchi, P., Turrina, C., & Vita, A. (2019). Factors Associated With Response and Resistance to Cognitive Remediation in

- Schizophrenia: A Critical Review. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01542>
- Bartholow, B. D. (2010). Event-Related Brain Potentials and Social Cognition: On Using Physiological Information to Constrain Social Cognitive Theories. *Social Cognition*, 28(6), 723-747. <https://doi.org/10.1521/soco.2010.28.6.723>
- Bazin, N., Passerieux, C., & Hardy-Bayle, M.-C. (2010). ToMRemed: Une technique de remédiation cognitive centrée sur la théorie de l'esprit pour les patients schizophrènes. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 20(1), 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.jtcc.2010.02.001>
- Bediou, B., Hénaff, M.-A., Bertrand, O., Brunelin, J., d'Amato, T., Saoud, M., & Krolak-Salmon, P. (2007). Impaired fronto-temporal processing of emotion in schizophrenia. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 37(2), 77-87. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2007.04.001>
- Bell, M., Bryson, G., Greig, T., Corcoran, C., & Wexler, B. E. (2001). Neurocognitive Enhancement Therapy With Work Therapy: Effects on Neuropsychological Test Performance. *Archives of General Psychiatry*, 58(8), 763-768. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.58.8.763>
- Bellier-Teichmann, T., Valentino, P., & Franck, N. (2018). *L'évaluation des ressources en réhabilitation psychosociale*.
- Benoit, A., Harvey, P.-O., Bherer, L., & Lepage, M. (2016). Does the Beck Cognitive Insight Scale Predict Response to Cognitive Remediation in Schizophrenia? *Schizophrenia Research and Treatment*, 2016, e6371856. <https://doi.org/10.1155/2016/6371856>

- Bentin, S., Allison, T., Puce, A., Perez, E., & McCarthy, G. (1996). Electrophysiological Studies of Face Perception in Humans. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 8(6), 551-565. <https://doi.org/10.1162/jocn.1996.8.6.551>
- Berlim, M. T., Eynde, F. van den, Tovar-Perdomo, S., & Daskalakis, Z. J. (2014). Response, remission and drop-out rates following high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression : A systematic review and meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Psychological Medicine*, 44(2), 225-239. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000512>
- Best, L. A., Law, M. A., Roach, S., & Wilbiks, J. M. P. (2021). The psychological impact of COVID-19 in Canada : Effects of social isolation during the initial response. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, 62(1), 143-154. <https://doi.org/10.1037/cap0000254>
- Bhati, M. T. (2013). Defining Psychosis : The Evolution of DSM-5 Schizophrenia Spectrum Disorders. *Current Psychiatry Reports*, 15(11), 409. <https://doi.org/10.1007/s11920-013-0409-9>
- Biagiante, B., Castellaro, G. A., & Brambilla, P. (2021). Predictors of response to cognitive remediation in patients with major psychotic disorders : A narrative review. *Journal of Affective Disorders*, 281, 264-270. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.011>
- Blau, V. C., Maurer, U., Tottenham, N., & McCandliss, B. D. (2007). The face-specific N170 component is modulated by emotional facial expression. *Behavioral and Brain Functions*, 3(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1744-9081-3-7>
- Bon, L., & Franck, N. (2018). The impact of cognitive remediation on cerebral activity in schizophrenia : Systematic review of the literature. *Brain and Behavior*, 8(3), e00908. <https://doi.org/10.1002/brb3.908>

- Bora, E. (2017). Relationship between insight and theory of mind in schizophrenia : A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, *190*, 11-17. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.03.029>
- Bottéro, A. (2010). Un siècle de schizophrénie. *L'information psychiatrique*, *Volume 86*(5), 391-403.
- Bowie, C. R., Leung, W. W., Reichenberg, A., McClure, M. M., Patterson, T. L., Heaton, R. K., & Harvey, P. D. (2008). Predicting Participants with a diagnosis of schizophrenia' 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>
- Brand, M., Labudda, K., & Markowitsch, H. J. (2006). Neuropsychological correlates of decision-making in ambiguous and risky situations. *Neural Networks*, *19*(8), 1266-1276. <https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.03.001>
- Bristow, E., Tabraham, P., Smedley, N., Ward, T., & Peters, E. (2014). Jumping to perceptions and to conclusions : Specificity to hallucinations and delusions. *Schizophrenia Research*, *154*(1), 68-72. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.02.004>
- Brüne, M. (2005). "Theory of Mind" in Schizophrenia : A Review of the Literature. *Schizophrenia Bulletin*, *31*(1), 21-42. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbi002>
- Calder, A., Rhodes, G., Johnson, M., & Haxby, J. (2011). *Oxford Handbook of Face Perception*. OUP Oxford.
- Campagne, A., & Vercueil, L. (2013). *Chapitre 1. Électroencéphalographie*. Dunod. <https://www-cairn-info.bibelec.univ-lyon2.fr/electrophysiologie-de-la-cognition--9782100593064-page-17.htm>
- Campanella, S. (2013). Why it is time to develop the use of cognitive event-related potentials in the treatment of psychiatric diseases. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *9*.

- Campanella, S., Schroder, E., Kajosch, H., Noel, X., & Kornreich, C. (2019a). Why cognitive event-related potentials (ERPs) should have a role in the management of alcohol disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *106*, 234-244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.016>
- Campanella, S., Schroder, E., Kajosch, H., Noel, X., & Kornreich, C. (2019b). Why cognitive event-related potentials (ERPs) should have a role in the management of alcohol disorders. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *106*, 234-244. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.06.016>
- Campos, C., Santos, S., Gagen, E., Machado, S., Rocha, S., Kurtz, M. M., & Rocha, N. B. (2016). Neuroplastic Changes Following Social Cognition Training in Schizophrenia: A Systematic Review. *Neuropsychology Review*, *26*(3), 310-328. <https://doi.org/10.1007/s11065-016-9326-0>
- Caqueo-Urizar, A., Urzúa, A., Mena-Chamorro, P., & Bravo de la Fuente, J. (2021). Effects of Adherence to Pharmacological Treatment on the Recovery of Patients with Schizophrenia. *Healthcare*, *9*(9), 1230. <https://doi.org/10.3390/healthcare9091230>
- Cella, M., Stahl, D., Morris, S., Keefe, R. S. E., Bell, M. D., & Wykes, T. (2017). Effects of cognitive remediation on negative symptoms dimensions : Exploring the role of working memory. *Psychological Medicine*, *47*(15), 2593-2601. <https://doi.org/10.1017/S0033291717000757>
- Chambon, V., Baudouin, J.-Y., & Franck, N. (2006). The role of configural information in facial emotion recognition in schizophrenia. *Neuropsychologia*, *44*(12), 2437-2444. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2006.04.008>

- Chambon, V., Franck, N., Koechlin, E., Fakra, E., Ciuperca, G., Azorin, J.-M., & Farrer, C. (2008). The architecture of cognitive control in schizophrenia. *Brain*, *131*(4), 962-970. <https://doi.org/10.1093/brain/awn032>
- Chan, R. C. K., Li, H., Cheung, E. F. C., & Gong, Q. (2010). Impaired facial emotion perception in schizophrenia: A meta-analysis. *Psychiatry Research*, *178*(2), 381-390. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.03.035>
- Chou, W.-P., Wang, P.-W., Chen, S.-L., Chang, Y.-P., Wu, C.-F., Lu, W.-H., & Yen, C.-F. (2020). Voluntary Reduction of Social Interaction during the COVID-19 Pandemic in Taiwan: Related Factors and Association with Perceived Social Support. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *17*(21), E8039. <https://doi.org/10.3390/ijerph17218039>
- Combs, D. R., Penn, D. L., Wicher, M., & Waldheter, E. (2007). The Ambiguous Intentions Hostility Questionnaire (AIHQ): A new measure for evaluating hostile social-cognitive biases in paranoia. *Cognitive Neuropsychiatry*, *12*(2), 128-143. <https://doi.org/10.1080/13546800600787854>
- Crocq, M.-A. (2012). *1. La schizophrénie – histoire du concept et évolution de la nosographie*. Lavoisier. <http://www.cairn.info/pathologies-schizophreniques--9782257226105-page-5.htm>
- Csukly, G., Polgár, P., Tombor, L., Benkovits, J., & Réthelyi, J. (2014). Theory of mind impairments in patients with deficit schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, *55*(2), 349-356. <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2013.08.025>
- Dale, C. L., Brown, E. G., Fisher, M., Herman, A. B., Dowling, A. F., Hinkley, L. B., Subramaniam, K., Nagarajan, S. S., & Vinogradov, S. (2016). Auditory Cortical Plasticity

- Drives Training-Induced Cognitive Changes in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 42(1), 220-228. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv087>
- Deci, E. L., & Ryan, R. M. (2013). *Intrinsic Motivation and Self-Determination in Human Behavior*. Springer Science & Business Media.
- Deffke, I., Sander, T., Heidenreich, J., Sommer, W., Curio, G., Trahms, L., & Lueschow, A. (2007). MEG/EEG sources of the 170-ms response to faces are co-localized in the fusiform gyrus. *NeuroImage*, 35(4), 1495-1501. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.01.034>
- Denney, D. A., Ringe, W. K., & Lacritz, L. H. (2015). Dyadic Short Forms of the Wechsler Adult Intelligence Scale-IV. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 30(5), 404-412. <https://doi.org/10.1093/arclin/acv035>
- Desender, K., Murphy, P., Boldt, A., Verguts, T., & Yeung, N. (2019). A Postdecisional Neural Marker of Confidence Predicts Information-Seeking in Decision-Making. *Journal of Neuroscience*, 39(17), 3309-3319. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2620-18.2019>
- Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>
- Dichter, G. S., van der Stelt, O., Boch, J. L., & Belger, A. (2006). Relations Among Intelligence, Executive Function, and P300 Event Related Potentials in Schizophrenia. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 194(3), 179-187. <https://doi.org/10.1097/01.nmd.0000202490.97425.de>
- Dickinson, D., Iannone, V. N., Wilk, C. M., & Gold, J. M. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(8), 826-833. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2003.12.010>

- Dickinson, D., Ragland, J. D., Gold, J. M., & Gur, R. C. (2008). General and Specific Cognitive Deficits in Schizophrenia : Goliath Defeats David? *Biological psychiatry*, *64*(9), 823-827. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.04.005>
- Dodell-Feder, D., Tully, L. M., & Hooker, C. I. (2015). Social impairment in schizophrenia : New approaches for treating a persistent problem. *Current opinion in psychiatry*, *28*(3), 236-242. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000154>
- Dudley, R., Taylor, P., Wickham, S., & Hutton, P. (2016). Psychosis, Delusions and the “Jumping to Conclusions” Reasoning Bias : A Systematic Review and Meta-analysis. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(3), 652-665. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv150>
- Earls, H. A., Curran, T., & Mittal, V. (2016). Deficits in Early Stages of Face Processing in Schizophrenia : A Systematic Review of the P100 Component. *Schizophrenia Bulletin*, *42*(2), 519-527. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv096>
- East-Richard, C., R. -Mercier, A., Nadeau, D., & Cellard, C. (2019). Transdiagnostic neurocognitive deficits in psychiatry: A review of meta-analyses. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne*, No Pagination Specified-No Pagination Specified. <https://doi.org/10.1037/cap0000196>
- Eimer, M. (2011a). The Face-Sensitivity of the N170 Component. *Frontiers in Human Neuroscience*, *5*, 119. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00119>
- Eimer, M. (2011b). *The Face-Sensitive N170 Component of the Event-Related Brain Potential*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199559053.013.0017>
- Escolano, C., Navarro-Gil, M., Garcia-Campayo, J., Congedo, M., De Ridder, D., & Minguez, J. (2014). A controlled study on the cognitive effect of alpha neurofeedback training in patients with major depressive disorder. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *8*, 296. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00296>

- Eyraud, B., & Velpry, L. (2014). De la critique de l'asile à la gestion de l'offre en santé mentale : Une désinstitutionnalisation à la française de la psychiatrie ? *Revue française d'administration publique*, N° 149(1), 207-222.
- Feizzadeh, G., Rezaei, O., & Naimijoo, P. (2015). Neurofeedback Training in Schizophrenia : A Study on Executive Functioning. *European Online Journal of Natural and Social Sciences*, 4(1), 106-116.
- Ferry, V. (2015). *De l'archipel asilaire à la création de Messidor* (Fondation Messidor).
- 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>
- Fisher, M., Holland, C., Subramaniam, K., & Vinogradov, S. (2010). Neuroplasticity-Based Cognitive Training in Schizophrenia : An Interim Report on the Effects 6 Months Later. *Schizophrenia Bulletin*, 36(4), 869-879. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn170>
- Fisher, R. J. (1993). Social Desirability Bias and the Validity of Indirect Questioning. *Journal of Consumer Research*, 20(2), 303-315. <https://doi.org/10.1086/209351>
- Franck, N. (2012). *Remédiation cognitive*. Elsevier Masson.
- Franck, N. (2014). *Cognition sociale et schizophrénie : Outils d'évaluation et de remédiation*. Elsevier Masson.
- Franck, N. (2018a). Où en est la réhabilitation psychosociale en France? In *Traité de réhabilitation psychosociale* (p. 1-8). Elsevier.
- Franck, N. (2018b). *Traité de réhabilitation psychosociale*. Elsevier Health Sciences.
- Franck, N., Bon, L., Dekerle, M., Plasse, J., Massoubre, C., Pommier, R., Legros-Lafarge, E., Jaafari, N., Guillard-Bouhet, N., Quilès, C., Couhet, G., Verdoux, H., Gouache, B., Martin,

- B., Cervello, S., Demily, C., & Dubreucq, J. (2019). Satisfaction and Needs in Serious Mental Illness and Autism Spectrum Disorder: The REHABase Psychosocial Rehabilitation Project. *Psychiatric Services*, 70(4), 316-323. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.201800420>
- Franck, N., Fromager, F., & Thibaut, F. (2015). *Prescrire les antipsychotiques : Propriétés et modalités d'utilisation*. Elsevier Masson.
- Freeman, D. (2007). Suspicious minds : The psychology of persecutory delusions. *Clinical Psychology Review*, 27(4), 425-457. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2006.10.004>
- Freitas, C., Fregni, F., & Pascual-Leone, A. (2009). Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 108(1), 11-24. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2008.11.027>
- Frith, C. D. (1992). *The Cognitive Neuropsychology of Schizophrenia*. Psychology Press.
- Galderisi, S., Rossi, A., Rocca, P., Bertolino, A., Mucci, A., Bucci, P., Rucci, P., Gibertoni, D., Aguglia, E., Amore, M., Bellomo, A., Biondi, M., Brugnoli, R., Dell'Osso, L., Ronchi, D. D., Emidio, G. D., Giannantonio, M. D., Fagiolini, A., Marchesi, C., ... Maj, M. (2014). The influence of illness-related variables, personal resources and context-related factors on real-life functioning of people with schizophrenia. *World Psychiatry*, 13(3), 275-287. <https://doi.org/10.1002/wps.20167>
- Gallagher, S., & Meltzoff, A. N. (1996). The earliest sense of self and others : Merleau-Ponty and recent developmental studies. *Philosophical Psychology*, 9(2). <https://doi.org/10.1080/09515089608573181>

- Gandara, V., Pineda, J. A., Shu, I.-W., & Singh, F. (2020). A Systematic Review of the Potential Use of Neurofeedback in Patients With Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin Open*, 1(1). <https://doi.org/10.1093/schizbullopen/sgaa005>
- Garety, P. (1991). Reasoning and Delusions. *The British Journal of Psychiatry*, 159(S14), 14-18. <https://doi.org/10.1192/S0007125000296426>
- Gaudelus, B., Peyroux, E., Leleu, A., Baudouin, J.-Y., & Franck, N. (2014). [Measuring impairment of facial affects recognition in schizophrenia. Preliminary study of the facial emotions recognition task (TREF)]. *L'encephale*, 41(3), 251-259. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2014.08.013>
- Gaudelus, B., Virgile, J., Geliot, S., Team, T. G. S., Franck, N., Dupuis, M., Hochard, C., Josserand, A. C., Koubichkine, A., Lambert, T., Perez, M., Rouyre, B., Scherding, P., Bralet, M. C., Demily, C., Launay, C., Gouache, B., Duboc, C., Dubrulle, A., ... Todd, A. (2016). Improving Facial Emotion Recognition in Schizophrenia : A Controlled Study Comparing Specific and Attentional Focused Cognitive Remediation. *Frontiers in Psychiatry*, 0. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2016.00105>
- Giakoumaki, S. G., Roussos, P., Pallis, E. G., & Bitsios, P. (2011). Sustained Attention and Working Memory Deficits Follow a Familial Pattern in Schizophrenia. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 26(7), 687-695. <https://doi.org/10.1093/arclin/acr060>
- Gomar, J. J., Valls, E., Radua, J., Mareca, C., Tristany, J., del Olmo, F., Rebolleda-Gil, C., Jañez-Álvarez, M., de Álvaro, F. J., Ovejero, M. R., Llorente, A., Teixidó, C., Donaire, A. M., García-Laredo, E., Lazcanoiturburu, A., Granell, L., Mozo, C. de P., Pérez-Hernández, M., Moreno-Alcázar, A., ... the Cognitive Rehabilitation Study Group. (2015). A Multisite, Randomized Controlled Clinical Trial of Computerized Cognitive Remediation Therapy

- for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1387-1396.
<https://doi.org/10.1093/schbul/sbv059>
- Gori, R. (2010). Flexibilité du diagnostic en psychiatrie. *L'information psychiatrique, Volume 86(4)*, 329-337.
- Gottselig, J. M., Brandeis, D., Hofer-Tinguely, G., Borbély, A. A., & Achermann, P. (2004). Human Central Auditory Plasticity Associated With Tone Sequence Learning. *Learning & Memory*, 11(2), 162-171. <https://doi.org/10.1101/lm.63304>
- Green, M. F. (1996). What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia? *The American Journal of Psychiatry*, 153(3), 321-330.
<https://doi.org/10.1176/ajp.153.3.321>
- Green, M. F., & Harvey, P. D. (2014). Cognition in schizophrenia : Past, present, and future. *Schizophrenia Research: Cognition*, 1(1), e1-e9.
<https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.02.001>
- Green, M. F., Penn, D. L., Bentall, R., Carpenter, W. T., Gaebel, W., Gur, R. C., Kring, A. M., Park, S., Silverstein, S. M., & Heinssen, R. (2008). Social Cognition in Schizophrenia : An NIMH Workshop on Definitions, Assessment, and Research Opportunities. *Schizophrenia Bulletin*, 34(6), 1211-1220. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbm145>
- Grundmann, F., Epstude, K., & Scheibe, S. (2021). Face masks reduce emotion-recognition accuracy and perceived closeness. *PLOS ONE*, 16(4), e0249792.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0249792>
- Gur, R. E., & Gur, R. C. (2010). Functional magnetic resonance imaging in schizophrenia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 12(3), 333-343.

- Haesebaert, F., Haesebaert, J., Zante, E., & Franck, N. (2020). Who maintains good mental health in a locked-down country? A French nationwide online survey of 11,391 participants. *Health & Place*, 66, 102440. <https://doi.org/10.1016/j.healthplace.2020.102440>
- Halverson, T. F., Orleans-Pobee, M., Merritt, C., Sheeran, P., Fett, A.-K., & Penn, D. L. (2019). Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders : Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 105, 212-219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
- Hardy-Bayle, M. C. (1994). Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez des schizophrènes. *Organisation de l'action, phénomènes de conscience et représentation mentale de l'action chez des schizophrènes*, 24(1), 9-18.
- Hardy-Baylé, M.-C., Sarfati, Y., & Passerieux, C. (2003). The Cognitive Basis of Disorganization Symptomatology in Schizophrenia and Its Clinical Correlates : Toward a Pathogenetic Approach to Disorganization. *Schizophrenia Bulletin*, 29(3), 459-471. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a007019>
- Harley, E. W.-Y., Boardman, J., & Craig, T. (2012). Friendship in people with schizophrenia : A survey. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 47(8), 1291-1299. <https://doi.org/10.1007/s00127-011-0437-x>
- Hartling, L., Abou-Setta, A. M., Dursun, S., Mousavi, S. S., Pasichnyk, D., & Newton, A. S. (2012). Antipsychotics in adults with schizophrenia : Comparative effectiveness of first-generation versus second-generation medications: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 157(7), 498-511. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00525>
- Hasan, A., Guse, B., Cordes, J., Wölwer, W., Winterer, G., Gaebel, W., Langguth, B., Landgrebe, M., Eichhammer, P., Frank, E., Hajak, G., Ohmann, C., Verde, P. E., Rietschel, M., Ahmed,

- R., Honer, W. G., Malchow, B., Karch, S., Schneider-Axmann, T., ... Wobrock, T. (2016). Cognitive Effects of High-Frequency rTMS in Participants with a diagnosis of schizophrenia With Predominant Negative Symptoms: Results From a Multicenter Randomized Sham-Controlled Trial. *Schizophrenia Bulletin*, 42(3), 608-618. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv142>
- Heaven, D. (2020). Why faces don't always tell the truth about feelings. *Nature*, 578(7796), 502-504. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-00507-5>
- Hogarty, G. E., & Flesher, S. (1999). Practice Principles of Cognitive Enhancement Therapy for Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 25(4), 693-708. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a033411>
- Horat, S. K., Favre, G., Prévot, A., Ventura, J., Herrmann, F. R., Gothuey, I., Merlo, M. C. G., & Missonnier, P. (2018). Impaired social cognition in schizophrenia during the Ultimatum Game: An EEG study. *Schizophrenia Research*, 192, 308-316. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.037>
- Hot, P., & Delplanque, S. (2013). *Electrophysiologie de la cognition*. Dunod.
- Huang, J., Tan, S., Walsh, S. C., Spriggs, L. K., Neumann, D. L., Shum, D. H. K., & Chan, R. C. K. (2014). Working memory dysfunctions predict social problem solving skills in schizophrenia. *Psychiatry Research*, 220(1), 96-101. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.07.043>
- Hudepohl, N. S., & Nasrallah, H. A. (2012). Chapter 39—Antipsychotic drugs. In M. J. Aminoff, F. Boller, & D. F. Swaab (Éds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 106, p. 657-667). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52002-9.00039-5>
- Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J., Krause, M., Samara, M., Peter, N., Arndt, T., Bäckers, L., Rothe, P., Cipriani, A., Davis, J., Salanti, G., & Leucht, S. (2019).

- Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia : A systematic review and network meta-analysis. *Lancet (London, England)*, 394(10202), 939-951. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3)
- Insee—Institut national de la statistique et des études économiques*. (s. d.). Consulté 8 novembre 2021, à l'adresse <https://www.insee.fr/fr/accueil>
- Isaac, C., & Januel, D. (2016). Neural correlates of cognitive improvements following cognitive remediation in schizophrenia : A systematic review of randomized trials. *Socioaffective Neuroscience & Psychology*, 6(1), 30054. <https://doi.org/10.3402/snp.v6.30054>
- Jääskeläinen, E., Juola, P., Hirvonen, N., McGrath, J. J., Saha, S., Isohanni, M., Veijola, J., & Miettunen, J. (2013). A systematic review and meta-analysis of recovery in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 39(6), 1296-1306. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs130>
- Jeon, Y.-W., & Polich, J. (2003). Meta-analysis of P300 and schizophrenia : Patients, paradigms, and practical implications. *Psychophysiology*, 40(5), 684-701. <https://doi.org/10.1111/1469-8986.00070>
- Ji, G.-J., Wei, J.-J., Liu, T., Li, D., Zhu, C., Yu, F., Tian, Y., Wang, K., Zhang, L., & Hu, P. (2019). Aftereffect and Reproducibility of Three Excitatory Repetitive TMS Protocols for a Response Inhibition Task. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 1155. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.01155>
- Jiang, Y., Guo, Z., Xing, G., He, L., Peng, H., Du, F., McClure, M. A., & Mu, Q. (2019). Effects of High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation for Cognitive Deficit in Schizophrenia : A Meta-Analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 135. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00135>

- Kaar, S. J., Natesan, S., McCutcheon, R., & Howes, O. D. (2020). Antipsychotics : Mechanisms underlying clinical response and side-effects and novel treatment approaches based on pathophysiology. *Neuropharmacology*, *172*, 107704. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107704>
- Kanske, P., & Kotz, S. A. (2010). Modulation of early conflict processing : N200 responses to emotional words in a flanker task. *Neuropsychologia*, *48*(12), 3661-3664. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.07.021>
- Kariofillis, D., Sartory, G., Kärger, C., & Müller, B. W. (2014). The effect of cognitive training on evoked potentials in schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, *1*(4), 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2014.07.001>
- Kay, S. R., Fiszbein, A., & Opler, L. A. (1987). The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, *13*(2), 261-276. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
- Keefe, R. S. E., Bilder, R. M., Davis, S. M., Harvey, P. D., Palmer, B. W., Gold, J. M., Meltzer, H. Y., Green, M. F., Capuano, G., Stroup, T. S., McEvoy, J. P., Swartz, M. S., Rosenheck, R. A., Perkins, D. O., Davis, C. E., Hsiao, J. K., Lieberman, J. A., & CATIE Investigators and the Neurocognitive Working Group. (2007). Neurocognitive Effects of Antipsychotic Medications in Patients With Chronic Schizophrenia in the CATIE Trial. *Archives of General Psychiatry*, *64*(6), 633-647. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.6.633>
- Keshavan, M. S., Eack, S. M., Prasad, K. M., Haller, C. S., & Cho, R. Y. (2017). Longitudinal functional brain imaging study in early course schizophrenia before and after cognitive enhancement therapy. *NeuroImage*, *151*, 55-64. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.11.060>

- Kidd, S. A., Herman, Y., Virdee, G., Bowie, C. R., Velligan, D., Plagiannakos, C., & Voineskos, A. (2020). A comparison of compensatory and restorative cognitive interventions in early psychosis. *Schizophrenia Research: Cognition*, *19*, 100157. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100157>
- Kim, D.-W., Shim, M., Kim, J.-I., Im, C.-H., & Lee, S.-H. (2014). Source Activation of P300 Correlates with Negative Symptom Severity in Patients with Schizophrenia. *Brain Topography*, *27*(2), 307-317. <https://doi.org/10.1007/s10548-013-0306-x>
- Knight, M. T. D., WYKES, T., & HAYWARD, P. (2003). 'People don't understand': An investigation of stigma in schizophrenia using Interpretative Phenomenological Analysis (IPA). *Journal of Mental Health*, *12*(3), 209-222. <https://doi.org/10.1080/0963823031000118203>
- Kober, S. E., Schweiger, D., Witte, M., Reichert, J. L., Grieshofer, P., Neuper, C., & Wood, G. (2015). Specific effects of EEG based neurofeedback training on memory functions in post-stroke victims. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation*, *12*(1), 107. <https://doi.org/10.1186/s12984-015-0105-6>
- Koenig-Flahaut, M., Castillo, M.-C., & Blanchet, A. (2011). Rémission, rétablissement et schizophrénie : Vers une conception intégrative des formes de l'évolution positive de la schizophrénie. *Bulletin de psychologie, Numéro 514*(4), 339-346.
- Kuroki, T., Nagao, N., & Nakahara, T. (2008). Neuropharmacology of second-generation antipsychotic drugs : A validity of the serotonin-dopamine hypothesis. *Progress in Brain Research*, *172*, 199-212. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)00910-2](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)00910-2)
- Kurtz, M. M. (2012). Cognitive remediation for schizophrenia : Current status, biological correlates and predictors of response. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *12*(7), 813-821. <https://doi.org/10.1586/ern.12.71>

- Lahera, G., Benito, A., Montes, J. M., Fernández-Liria, A., Olbert, C. M., & Penn, D. L. (2013). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with bipolar disorder. *Journal of Affective Disorders*, *146*(1), 132-136. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.06.032>
- Laprévote, V., Oliva, A., Delerue, C., Thomas, P., & Boucart, M. (2010). Patients with schizophrenia are biased toward low spatial frequency to decode facial expression at a glance. *Neuropsychologia*, *48*(14), 4164-4168. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.10.017>
- Le XIXe siècle, la loi de 1838 et l'« aliéniste »—Le site du CNLE.* (s. d.). Consulté 9 août 2021, à l'adresse <https://www.cnle.gouv.fr/le-xixe-siecle-la-loi-de-1838-et-l.html>
- Lee, J., & Park, S. (2005). Working Memory Impairments in Schizophrenia : A Meta-Analysis. *Journal of Abnormal Psychology*, *114*(4), 599-611. <https://doi.org/10.1037/0021-843X.114.4.599>
- Lee, T.-Y., Chang, S.-C., Chu, H., Yang, C.-Y., Ou, K.-L., Chung, M.-H., & Chou, K.-R. (2013). The effects of assertiveness training in patients with schizophrenia : A randomized, single-blind, controlled study. *Journal of Advanced Nursing*, *69*(11), 2549-2559. <https://doi.org/10.1111/jan.12142>
- Lett, T. A., Voineskos, A. N., Kennedy, J. L., Levine, B., & Daskalakis, Z. J. (2014). Treating Working Memory Deficits in Schizophrenia : A Review of the Neurobiology. *Biological Psychiatry*, *75*(5), 361-370. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.07.026>
- Limongi, R., Mackinley, M., Dempster, K., Khan, A. R., Gati, J. S., & Palaniyappan, L. (2021). Frontal–striatal connectivity and positive symptoms of schizophrenia : Implications for the mechanistic basis of prefrontal rTMS. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, *271*(1), 3-15. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01163-6>

- Lincoln, T. M., Ziegler, M., Mehl, S., & Rief, W. (2010). The jumping to conclusions bias in delusions : Specificity and changeability. *Journal of Abnormal Psychology, 119*(1), 40-49. <https://doi.org/10.1037/a0018118>
- Luck, S. J. (2014). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique, second edition*. MIT Press.
- Luck, S. J., Kappenman, E. S., Fuller, R. L., Robinson, B., Summerfelt, A., & Gold, J. M. (2009). Impaired response selection in schizophrenia : Evidence from the P3 wave and the lateralized readiness potential. *Psychophysiology, 46*(4), 776-786. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2009.00817.x>
- Luckhaus, C., Frommann, N., Stroth, S., Brinkmeyer, J., & Wölwer, W. (2013). Training of affect recognition in participants with a diagnosis of schizophrenia with violent offences : Behavioral treatment effects and electrophysiological correlates. *Social Neuroscience, 8*(5), 505-514. <https://doi.org/10.1080/17470919.2013.820667>
- Manoli, R., & Franck, N. (2021). Remédiation cognitive dans la schizophrénie. *EMC - Psychiatrie, 37-820-A-55*, 11. [https://doi.org/10.1016/S0246-1072\(21\)44173-8](https://doi.org/10.1016/S0246-1072(21)44173-8)
- Marder, S. R., & Galderisi, S. (2017). The current conceptualization of negative symptoms in schizophrenia. *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA), 16*(1), 14-24. <https://doi.org/10.1002/wps.20385>
- Marosi, C., Fodor, Z., & Csukly, G. (2019). From basic perception deficits to facial affect recognition impairments in schizophrenia. *Scientific Reports, 9*(1), 8958. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45231-x>
- Martin, B., Durand, B., & Arveiller, J.-P. (2017). *Santé mentale et processus de rétablissement*. Champ social Editions.

- McCleery, A., Wynn, J. K., Lee, J., Reavis, E. A., Ventura, J., Subotnik, K. L., Green, M. F., & Nuechterlein, K. H. (2020). Early Visual Processing Is Associated With Social Cognitive Performance in Recent-Onset Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry, 11*, 823. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00823>
- Medalia, A., & Bowie, C. R. (2016). *Cognitive Remediation to Improve Functional Outcomes*. Oxford University Press.
- Medalia, A., & Freilich, B. (2008). The Neuropsychological Educational Approach to Cognitive Remediation (NEAR) Model : Practice Principles and Outcome Studies. *American Journal of Psychiatric Rehabilitation, 11*(2), 123-143. <https://doi.org/10.1080/15487760801963660>
- Mennella, R., Vilarem, E., & Grèzes, J. (2020). Rapid approach-avoidance responses to emotional displays reflect value-based decisions : Neural evidence from an EEG study. *NeuroImage, 222*, 117253. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117253>
- Mesholam-Gately, R. I., Giuliano, A. J., Goff, K. P., Faraone, S. V., & Seidman, L. J. (s. d.). *Neurocognition in First-Episode Schizophrenia : A Meta-Analytic Review. 22*.
- Millan, M. J., Fone, K., Steckler, T., & Horan, W. P. (2014). Negative symptoms of schizophrenia : Clinical characteristics, pathophysiological substrates, experimental models and prospects for improved treatment. *European Neuropsychopharmacology, 24*(5), 645-692. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.008>
- Minzenberg, M. J., & Carter, C. S. (2012). Developing treatments for impaired cognition in schizophrenia. *Trends in Cognitive Sciences, 16*(1), 35-42. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.11.017>
- Minzenberg, M. J., Laird, A. R., Thelen, S., Carter, C. S., & Glahn, D. C. (2009). Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry, 66*(8), 811-822. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.91>

- Mitchell, R. L. C., Elliott, R., & Woodruff, P. W. R. (2001). FMRI and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends in Cognitive Sciences*, 5(2), 71-81. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01599-0](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01599-0)
- Mohamed, S., & Abdelaziz, E. (2019). Effect of Assertive Training Program on Social Interaction Anxiety and Self-Esteem of Institutionalized Patients with Chronic Schizophrenia. *IOSR Journal of Nursing and Health Science*, 5, 36-44. <https://doi.org/10.9790/1684-0505033644>
- Monville, F., Tambour, S., Watrice, E., & Luyten, A.-C. (2017). Contexte et développement d'un programme de prise en charge des psychoses émergentes : Ecotone. *L'information psychiatrique*, Volume 93(5), 375-380.
- Moreno-Martínez, F. J., & Montoro, P. R. (2012). An Ecological Alternative to Snodgrass & Vanderwart: 360 High Quality Colour Images with Norms for Seven Psycholinguistic Variables. *PLOS ONE*, 7(5), e37527. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037527>
- Morin, L., & Franck, N. (2018). Valeurs de la réhabilitation psychosociale. In *Traité de réhabilitation psychosociale* (Elsevier Masson). Elsevier.
- Moritz, S., Scheu, F., Andreou, C., Pfueller, U., Weisbrod, M., & Roesch-Ely, D. (2016). Reasoning in psychosis : Risky but not necessarily hasty. *Cognitive Neuropsychiatry*, 21(2), 91-106. <https://doi.org/10.1080/13546805.2015.1136611>
- Moritz, S., Scheunemann, J., Lüdtke, T., Westermann, S., Pfuhl, G., Balzan, R. P., & Andreou, C. (2020). Prolonged rather than hasty decision-making in schizophrenia using the box task. Must we rethink the jumping to conclusions account of paranoia? *Schizophrenia Research*, 222, 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2020.05.056>

- Moritz, S., & Woodward, T. S. (2007). *Metacognitive Training for Participants with a diagnosis of schizophrenia (MCT): A Pilot Study on Feasibility, Treatment Adherence, and Subjective Efficacy*. 10.
- Mothersill, D., & Donohoe, G. (2019). Neural Effects of Cognitive Training in Schizophrenia : A Systematic Review and Activation Likelihood Estimation Meta-analysis. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 4(8), 688-696. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2019.03.005>
- Moutier, S. (2003). *Inhibition neurale et cognitive*. Lavoisier.
- Mueser, K. T., Salyers, M. P., & Mueser, P. R. (2001). A Prospective Analysis of Work in Schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 27(2), 281-296. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.schbul.a006874>
- Mutlu, E., & Anıl Yağcıoğlu, A. E. (2020). Relapse in patients with serious mental disorders during the COVID-19 outbreak : A retrospective chart review from a community mental health center. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 1-3. <https://doi.org/10.1007/s00406-020-01203-1>
- Najman, T. (2015). *Lieu d'asile : Manifeste pour une autre psychiatrie*. Odile Jacob.
- Ng, R., Fish, S., & Granholm, E. (2015). Insight and theory of mind in schizophrenia. *Psychiatry research*, 225(0), 169-174. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.11.010>
- Nucifora, F. C., Woznica, E., Lee, B. J., Cascella, N., & Sawa, A. (2019). Treatment resistant schizophrenia : Clinical, biological, and therapeutic perspectives. *Neurobiology of Disease*, 131, 104257. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2018.08.016>
- Nuechterlein, K. H., Barch, D. M., Gold, J. M., Goldberg, T. E., Green, M. F., & Heaton, R. K. (2004). Identification of separable cognitive factors in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 72(1), 29-39. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.09.007>

- Onitsuka, T., Oribe, N., Nakamura, I., & Kanba, S. (2013). Review of neurophysiological findings in patients with schizophrenia. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *67*(7), 461-470. <https://doi.org/10.1111/pcn.12090>
- Orellana, G., & Slachevsky, A. (2013). Executive Functioning in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*, *4*, 35. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00035>
- Patel, K. R., Cherian, J., Gohil, K., & Atkinson, D. (2014). Schizophrenia: Overview and Treatment Options. *Pharmacy and Therapeutics*, *39*(9), 638-645.
- Pazooki, K., Leibetseder, M., Renner, W., Gougleris, G., & Kapsali, E. (2019). Neurofeedback Treatment of Negative Symptoms in Schizophrenia: Two Case Reports. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, *44*(1), 31-39. <https://doi.org/10.1007/s10484-018-9417-1>
- Penadés, R., Catalán, R., Puig, O., Masana, G., Pujol, N., Navarro, V., Guarch, J., & Gastó, C. (2010). Executive function needs to be targeted to improve social functioning with Cognitive Remediation Therapy (CRT) in schizophrenia. *Psychiatry Research*, *177*(1), 41-45. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2009.01.032>
- Penadés, R., Pujol, N., Catalán, R., Massana, G., Rametti, G., García-Rizo, C., Bargalló, N., Gastó, C., Bernardo, M., & Junqué, C. (2013). Brain Effects of Cognitive Remediation Therapy in Schizophrenia: A Structural and Functional Neuroimaging Study. *Biological Psychiatry*, *73*(10), 1015-1023. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.017>
- Péneau, E., & Franck, N. (2015). Remédiation cognitive dans la schizophrénie et les troubles apparentés en pratique quotidienne. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, *173*(3), 279-293. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2015.02.002>
- Penn, D. L., Roberts, D. L., Combs, D., & Sterne, A. (2007). Best practices: The development of the Social Cognition and Interaction Training program for schizophrenia spectrum

- disorders. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, 58(4), 449-451.
<https://doi.org/10.1176/ps.2007.58.4.449>
- Penn, D. L., Sanna, L. J., & Roberts, D. L. (2008). Social Cognition in Schizophrenia : An Overview. *Schizophrenia Bulletin*, 34(3), 408-411. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn014>
- Penn, D., Roberts, D. L., Munt, E. D., Silverstein, E., Jones, N., & Sheitman, B. (2005). A pilot study of social cognition and interaction training (SCIT) for schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 80(2-3), 357-359. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2005.07.011>
- Peyroux, E., & Franck, N. (2014). RC2S : A Cognitive Remediation Program to Improve Social Cognition in Schizophrenia and Related Disorders. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 400. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00400>
- Peyroux, É., Gaudelus, B., & Franck, N. (2013). Remédiation cognitive des troubles de la cognition sociale dans la schizophrénie. *L'Évolution Psychiatrique*, 78(1), 71-95. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2013.01.003>
- Pickup, G. J. (2008). Relationship between Theory of Mind and Executive Function in Schizophrenia : A Systematic Review. *Psychopathology*, 41(4), 206-213. <https://doi.org/10.1159/000125554>
- Pijnenborg, G. H. M., Van der Gaag, M., Bockting, C. L., Van der Meer, L., & Aleman, A. (2011). REFLEX, a social-cognitive group treatment to improve insight in schizophrenia : Study protocol of a multi-center RCT. *BMC Psychiatry*, 11(1), 1-9. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-161>
- Pinkham, A. E. (2014). Social cognition in schizophrenia. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(Suppl 2), 14-19. <https://doi.org/10.4088/JCP.13065su1.04>

- Pinkham, A. E., Penn, D. L., Green, M. F., Buck, B., Healey, K., & Harvey, P. D. (2014). The Social Cognition Psychometric Evaluation Study : Results of the Expert Survey and RAND Panel. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(4), 813-823. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt081>
- Polich, J. (2012). Neuropsychology of P300. In *The Oxford handbook of event-related potential components* (p. 159-188). Oxford University Press.
- Polich, J., & Comerchero, M. D. (2003). P3a from Visual Stimuli : Typicality, Task, and Topography. *Brain Topography*, *15*(3), 141-152. <https://doi.org/10.1023/A:1022637732495>
- Premkumar, P., Cooke, M. A., Fannon, D., Peters, E., Michel, T. M., Aasen, I., Murray, R. M., Kuipers, E., & Kumari, V. (2008). Misattribution bias of threat-related facial expressions is related to a longer duration of illness and poor executive function in schizophrenia and schizoaffective disorder. *European Psychiatry*, *23*(1), 14-19. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.10.004>
- Prentice, K. J., Gold, J. M., & Buchanan, R. W. (2008). The Wisconsin Card Sorting impairment in schizophrenia is evident in the first four trials. *Schizophrenia Research*, *106*(1), 81-87. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.07.015>
- Présentation—SMC, Santé Mentale et Communautés. (s. d.). Consulté 20 août 2021, à l'adresse <https://www.smc.asso.fr/presentation.php>
- Prouteau, A., & Verdoux, H. (2011). 5. Les relations entre cognition et handicap psychique dans la schizophrénie. In *Neuropsychologie Clinique de la Schizophrénie* (p. 135). <https://doi.org/10.3917/dunod.prout.2011.01.0135>
- Quétel, C. (2012). La loi de 1838 sur les aliénés. *Texte*, 275-294.
- Ragland, J. D., Ranganath, C., Harms, M. P., Barch, D. M., Gold, J. M., Layher, E., Lesh, T. A., MacDonald, A. W., Niendam, T. A., Phillips, J., Silverstein, S. M., Yonelinas, A. P., &

- Carter, C. S. (2015). Functional and Neuroanatomic Specificity of Episodic Memory Dysfunction in Schizophrenia : A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of the Relational and Item-Specific Encoding Task. *JAMA Psychiatry*, 72(9), 909-916. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2015.0276>
- Ramsay, I. S., & MacDonald, A. W. (2015). Brain Correlates of Cognitive Remediation in Schizophrenia : Activation Likelihood Analysis Shows Preliminary Evidence of Neural Target Engagement. *Schizophrenia Bulletin*, 41(6), 1276-1284. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbv025>
- Rass, O., Forsyth, J. K., Bolbecker, A. R., Hetrick, W. P., Breier, A., Lysaker, P. H., & O'Donnell, B. F. (2012a). Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia : A randomized single-blind pilot study. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.016>
- Rass, O., Forsyth, J. K., Bolbecker, A. R., Hetrick, W. P., Breier, A., Lysaker, P. H., & O'Donnell, B. F. (2012b). Computer-assisted cognitive remediation for schizophrenia : A randomized single-blind pilot study. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 92-98. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2012.05.016>
- Reinke, K. S., He, Y., Wang, C., & Alain, C. (2003). Perceptual learning modulates sensory evoked response during vowel segregation. *Cognitive Brain Research*, 17(3), 781-791. [https://doi.org/10.1016/S0926-6410\(03\)00202-7](https://doi.org/10.1016/S0926-6410(03)00202-7)
- Revell, E. R., Neill, J. C., Harte, M., Khan, Z., & Drake, R. J. (2015). A systematic review and meta-analysis of cognitive remediation in early schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 168(1), 213-222. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2015.08.017>

- Riecher-Rössler, A., Butler, S., & Kulkarni, J. (2018). Sex and gender differences in schizophrenic psychoses-a critical review. *Archives of Women's Mental Health*, 21(6), 627-648. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0847-9>
- Roberts, D. L., Combs, D. R., Willoughby, M., Mintz, J., Gibson, C., Rupp, B., & Penn, D. L. (2014). A randomized, controlled trial of Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for outpatients with schizophrenia spectrum disorders. *British Journal of Clinical Psychology*, 53(3), 281-298. <https://doi.org/10.1111/bjc.12044>
- Roberts, D. L., & Velligan, D. I. (2012). Can Social Functioning in Schizophrenia Be Improved through Targeted Social Cognitive Intervention? *Rehabilitation Research and Practice*, 2012, e742106. <https://doi.org/10.1155/2012/742106>
- Roberts, D., & Penn, D. (2009). Social cognition and interaction training (SCIT) for outpatients with schizophrenia: A preliminary study. *Psychiatry research*, 166, 141-147. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.02.007>
- Roder, V., Mueller, D. R., & Schmidt, S. J. (2011). Effectiveness of Integrated Psychological Therapy (IPT) for Participants with a diagnosis of schizophrenia: A Research Update. *Schizophrenia Bulletin*, 37(suppl_2), S71-S79. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr072>
- Rodewald, K., Rentrop, M., Holt, D. V., Roesch-Ely, D., Backenstraß, M., Funke, J., Weisbrod, M., & Kaiser, S. (2011). Planning and problem-solving training for patients with schizophrenia: A randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 11(1), 73. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-11-73>
- Ross, R., Dsurney, J., Zillmer, E., Bates, K., & Altabe, M. (2005). The d2 Test of Attention: An examination of age, gender, and cross-cultural indices. *Clinical Research Project/Dissertation, Florida School of Professional Psychology*.

- Sánchez, P., Peña, J., Bengoetxea, E., Ojeda, N., Elizagárate, E., Ezcurra, J., & Gutiérrez, M. (2014). Improvements in Negative Symptoms and Functional Outcome After a New Generation Cognitive Remediation Program: A Randomized Controlled Trial. *Schizophrenia Bulletin*, *40*(3), 707-715. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbt057>
- Saperstein, A. M., & Medalia, A. (2016). The Role of Motivation in Cognitive Remediation for People with Schizophrenia. In E. H. Simpson & P. D. Balsam (Éds.), *Behavioral Neuroscience of Motivation* (p. 533-546). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2015_373
- Savla, G. N., Vella, L., Armstrong, C. C., Penn, D. L., & Twamley, E. W. (2013). Deficits in Domains of Social Cognition in Schizophrenia: A Meta-Analysis of the Empirical Evidence. *Schizophrenia Bulletin*, *39*(5), 979-992. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs080>
- Schaefer, J., Giangrande, E., Weinberger, D. R., & Dickinson, D. (2013). The global cognitive impairment in schizophrenia: Consistent over decades and around the world. *Schizophrenia Research*, *150*(1), 42-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>
- Seccomandi, B., Tsapekos, D., Newbery, K., Wykes, T., & Cella, M. (2020). A systematic review of moderators of cognitive remediation response for people with schizophrenia. *Schizophrenia Research: Cognition*, *19*, 100160. <https://doi.org/10.1016/j.scog.2019.100160>
- Shah, D., Knott, V., Baddeley, A., Bowers, H., Wright, N., Labelle, A., Smith, D., & Collin, C. (2018). Impairments of emotional face processing in participants with a diagnosis of schizophrenia: Evidence from P100, N170 and P300 ERP components in a sample of auditory hallucinators. *International Journal of Psychophysiology*, *134*, 120-134. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2018.10.001>

- Sharma, T. (2002). Impact on Cognition of the Use of Antipsychotics. *Current Medical Research and Opinion*, 18(sup3), s13-s17. <https://doi.org/10.1185/030079902125001074>
- Shepherd, J. C. (1987). *The Clinical Roots of the Schizophrenia Concept : Translations of Seminal European Contributions on Schizophrenia*. CUP Archive.
- Shurman, B., Horan, W. P., & Nuechterlein, K. H. (2005). Participants with a diagnosis of schizophrenia demonstrate a distinctive pattern of decision-making impairment on the Iowa Gambling Task. *Schizophrenia Research*, 72(2), 215-224. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2004.03.020>
- Silvert, L. (2013). *Chapitre 2. Les potentiels évoqués cérébraux*. Dunod. <https://www-cairn-info.bibelec.univ-lyon2.fr/electrophysiologie-de-la-cognition--9782100593064-page-57.htm>
- Spalletta, G., Piras, F., Alex Rubino, I., Caltagirone, C., & Fagioli, S. (2013). Fronto-thalamic volumetry markers of somatic delusions and hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 212(1), 54-64. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2012.04.015>
- Stevens, L., & Rodin, I. (2011). Antipsychotic drugs. In L. Stevens & I. Rodin (Éds.), *Psychiatry (Second Edition)* (p. 24-25). Churchill Livingstone. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-3396-4.00016-0>
- Subramaniam, K., Luks, T. L., Garrett, C., Chung, C., Fisher, M., Nagarajan, S., & Vinogradov, S. (2014a). Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *NeuroImage*, 99, 281-292. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.057>
- Subramaniam, K., Luks, T. L., Garrett, C., Chung, C., Fisher, M., Nagarajan, S., & Vinogradov, S. (2014b). Intensive cognitive training in schizophrenia enhances working memory and

- associated prefrontal cortical efficiency in a manner that drives long-term functional gains. *NeuroImage*, 99, 281-292. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.05.057>
- Tan, B.-L., & King, R. (2013). The effects of cognitive remediation on functional outcomes among people with schizophrenia : A randomised controlled study. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 47(11), 1068-1080. <https://doi.org/10.1177/0004867413493521>
- Tennant, R., Hiller, L., Fishwick, R., Platt, S., Joseph, S., Weich, S., Parkinson, J., Secker, J., & Stewart-Brown, S. (2007). The Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale (WEMWBS) : Development and UK validation. *Health and Quality of Life Outcomes*, 5(1), 1-13. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-5-63>
- Ternaux, J.-P., & Clarac, F. (2015). *Les Neurosciences : Fondements, histoire et enjeux des recherches sur le cerveau*. Éditions de la Maison des sciences de l'homme, Paris.
- Tessier, A., Boyer, L., Husky, M., Baylé, F., Llorca, P.-M., & Misdrahi, D. (2017). Medication adherence in schizophrenia : The role of insight, therapeutic alliance and perceived trauma associated with psychiatric care. *Psychiatry Research*, 257, 315-321. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.07.063>
- Thibaut, F. (2014). *Apport des neurosciences à la psychiatrie clinique*. Springer Paris.
- Tottenham, N., Tanaka, J. W., Leon, A. C., McCarry, T., Nurse, M., Hare, T. A., Marcus, D. J., Westerlund, A., Casey, B. J., & Nelson, C. (2009). The NimStim set of facial expressions : Judgments from untrained research participants. *Psychiatry Research*, 168(3), 242-249. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.05.006>
- Tsoi, D. T., Lee, K.-H., Khokhar, W. A., Mir, N. U., Swalli, J. S., Gee, K. A., Pluck, G., & Woodruff, P. W. R. (2008). Is facial emotion recognition impairment in schizophrenia identical for different emotions? A signal detection analysis. *Schizophrenia Research*, 99(1), 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2007.11.006>

- Twamley, E. W., Burton, C. Z., & Vella, L. (2011). Compensatory Cognitive Training for Psychosis : Who Benefits? Who Stays in Treatment? *Schizophrenia Bulletin*, 37(suppl_2), S55-S62. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr059>
- Valero-Cabré, A., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2011). La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Revue neurologique*, 167(4), 291-316. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2010.10.013>
- Vansteenkiste, M., Simons, J., Lens, W., Sheldon, K. M., & Deci, E. L. (2004). Motivating Learning, Performance, and Persistence : The Synergistic Effects of Intrinsic Goal Contents and Autonomy-Supportive Contexts. *Journal of Personality and Social Psychology*, 87(2), 246-260. <https://doi.org/10.1037/0022-3514.87.2.246>
- Verdoux, H., Quiles, C., Cervello, S., Dubreucq, J., Bon, L., Massoubre, C., Pommier, R., Legros-lafarge, E., Jaafari, N., Guillard-bouhet, N., Chéreau-boudet, I., Couhet, G., Plasse, J., & Franck, N. (2019). Functioning and cognitive characteristics of clozapine users referred to psychosocial rehabilitation centers : A REHABase cohort study. *Psychiatry Research*, 281, 112543. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112543>
- Verma, S., Subramaniam, M., Abdin, E., Poon, L. Y., & Chong, S. A. (2012). Symptomatic and functional remission in patients with first-episode psychosis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(4), 282-289. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2012.01883.x>
- Vianin, P. (2007). Remédiation cognitive de la schizophrénie. Présentation du programme RECOS. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 165(3), 200-205. <https://doi.org/10.1016/j.amp.2007.01.008>
- Vianin, P., Posada, A., Hugues, E., Franck, N., Bovet, P., Parnas, J., & Jeannerod, M. (2002). Reduced P300 Amplitude in a Visual Recognition Task in Patients with Schizophrenia. *NeuroImage*, 17(2), 911-921. <https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1205>

- Vianin, P., Urben, S., Magistretti, P., Marquet, P., Fornari, E., & Jaugey, L. (2014). Increased activation in Broca's area after cognitive remediation in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 221(3), 204-209. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2014.01.004>
- Vita, A., Barlati, S., Ceraso, A., Nibbio, G., Ariu, C., Deste, G., & Wykes, T. (2021). Effectiveness, Core Elements, and Moderators of Response of Cognitive Remediation for Schizophrenia : A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *JAMA Psychiatry*, 78(8), 848-858. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0620>
- Voutilainen, G., Kouhia, T., Roberts, D. L., & Oksanen, J. (2016). Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for Adults with Psychotic Disorders : A Feasibility Study in Finland. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 44(6), 711-716. <https://doi.org/10.1017/S1352465816000151>
- Wallace, C. J., Lecomte, T., Wilde, J., & Liberman, R. P. (2001). CASIG : A consumer-centered assessment for planning individualized treatment and evaluating program outcomes. *Schizophrenia Research*, 50(1), 105-119. [https://doi.org/10.1016/S0920-9964\(00\)00068-2](https://doi.org/10.1016/S0920-9964(00)00068-2)
- Wang, J.-R., & Hsieh, S. (2013). Neurofeedback training improves attention and working memory performance. *Clinical Neurophysiology*, 124(12), 2406-2420. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.05.020>
- Wechsler, D. (2008). Wechsler adult intelligence scale—Fourth Edition (WAIS—IV). *NCS Pearson*.
- Werner, P., Aviv, A., & Barak, Y. (2008). Self-stigma, self-esteem and age in persons with schizophrenia. *International Psychogeriatrics*, 20(1), 174-187. <https://doi.org/10.1017/S1041610207005340>

- Westerhausen, R., Kompus, K., & Hugdahl, K. (2011). Impaired cognitive inhibition in schizophrenia : A meta-analysis of the Stroop interference effect. *Schizophrenia Research*, *133*(1), 172-181. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2011.08.025>
- Westermann, S., Salzman, S., Fuchs, X., & Lincoln, T. M. (2012). Introducing a Social Beads Task. *Journal of Experimental Psychopathology*, *3*(4), 594-611. <https://doi.org/10.5127/jep.017111>
- Wykes, T., Huddy, V., Cellard, C., McGurk, S. R., & Czobor, P. (2011). A Meta-Analysis of Cognitive Remediation for Schizophrenia : Methodology and Effect Sizes. *American Journal of Psychiatry*, *168*(5), 472-485. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10060855>
- Wykes, T., Reeder, C., Landau, S., Everitt, B., Knapp, M., Patel, A., & Romeo, R. (2007). Cognitive remediation therapy in schizophrenia : Randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*, *190*(5), 421-427. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.026575>
- Wykes, T., & Spaulding, W. D. (2011). Thinking About the Future Cognitive Remediation Therapy—What Works and Could We Do Better? *Schizophrenia Bulletin*, *37*(suppl 2), S80-S90. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbr064>
- Yang, L., Li, P., Mao, H., Wang, H., Shu, C., Bliksted, V., & Zhou, Y. (2017). Theory of mind deficits partly mediate impaired social decision-making in schizophrenia. *BMC Psychiatry*, *17*(1), 1-11. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1313-3>
- Zygouris, N. C., Avramidis, E., Karapetsas, A. V., & Stamoulis, G. I. (2018). Differences in dyslexic students before and after a remediation program : A clinical neuropsychological and event related potential study. *Applied Neuropsychology: Child*, *7*(3), 235-244. <https://doi.org/10.1080/21622965.2017.1297710>