



Épidémiologie analytique du continuum psychotique : une contribution à l'étude de l'étiologie des troubles psychotiques

Baptiste Pignon

► To cite this version:

Baptiste Pignon. Épidémiologie analytique du continuum psychotique : une contribution à l'étude de l'étiologie des troubles psychotiques. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est Créteil Val-de-Marne - Paris 12, 2021. Français. NNT : 2021PA120050 . tel-04010112

HAL Id: tel-04010112

<https://theses.hal.science/tel-04010112>

Submitted on 1 Mar 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.



Thèse d'université

Épidémiologie analytique du continuum psychotique

Une contribution à l'étude de l'étiologie des troubles psychotiques

Baptiste Pignon

**Thèse soutenue le 28 juin 2021 pour l'obtention du grade de docteur de
l'université Paris Est Créteil**

Discipline : Neurosciences

Jury :

Madame le Professeur Hélène VerdouxRapporteur
Monsieur le Professeur Pierre ThomasRapporteur
Madame le Professeur Marion Leboyer..... Examineur
Madame le Docteur Maria Melchior Examineur
Monsieur le Docteur Ali Amad Co-encadrant
Monsieur le Docteur Andrei Szöke Co-encadrant
Monsieur le Professeur Franck Schürhoff..... Directeur

Si nous croyons que la machine abîme l'homme c'est que, peut-être, nous manquons un peu de recul pour juger les effets de transformations aussi rapides que celles que nous avons subies. Que sont les cent années de l'histoire de la machine en regard des deux cent mille années de l'histoire de l'homme ? C'est à peine si nous nous installons dans ce paysage de mines et de centrales électriques. C'est à peine si nous commençons d'habiter cette maison nouvelle, que nous n'avons même pas achevé de bâtir. Tout a changé si vite autour de nous : rapports humains, conditions de travail, coutumes. Notre psychologie elle-même a été bousculée dans ses bases les plus intimes. Les notions de séparation, d'absence, de distance, de retour, si les mots sont demeurés les mêmes réalités. Pour saisir le monde d'aujourd'hui, nous usons d'un langage qui fut établi pour le monde d'hier. Et la vie du passé nous semble mieux répondre à notre nature, pour la seule raison qu'elle répond mieux à notre langage.

Chaque progrès nous a chassés un peu plus loin hors d'habitudes que nous avions à peine acquises, et nous sommes véritablement des émigrants qui n'ont pas fondé encore leur patrie.

Antoine de Saint-Exupéry, Terre des hommes

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ENCADRÉS, FIGURES ET TABLEAUX.....	7
CURRICULUM VITAE	9
REMERCIEMENTS.....	24
RÉSUMÉ.....	26
ABRÉVIATIONS	28
INTRODUCTION.....	31
REVUE DE LA LITTÉRATURE.....	34
I. Définition des troubles psychotiques	34
II. Épidémiologie des troubles psychotiques.....	35
<i>A. Incidence des troubles psychotiques</i>	<i>35</i>
<i>B. Prévalence des troubles psychotiques.....</i>	<i>35</i>
<i>C. Qualité de vie et coût socio-économique associés aux troubles psychotiques.</i>	<i>36</i>
<i>D. Une mortalité précoce.....</i>	<i>37</i>
III. Psychose infra-clinique et continuum psychotique : définition et éléments d'épidémiologie descriptive	39
<i>A. Présentation de l'approche dimensionnelle.....</i>	<i>39</i>
<i>B. Généalogie du concept de psychose infra-clinique.....</i>	<i>40</i>
<i>C. Les différents concepts de psychose infra-clinique.....</i>	<i>41</i>
1. Symptômes psychotiques infra-cliniques.....	41
2. La schizotypie et les dimensions psychotiques infra-cliniques.....	42
<i>D. Les différentes versions du continuum psychotique.....</i>	<i>44</i>
<i>E. Études d'épidémiologie descriptive de la psychose infra-clinique.....</i>	<i>45</i>
<i>F. Caractéristiques psychiatriques associées aux symptômes psychotiques infra- cliniques</i>	<i>46</i>
IV. Étiologie des troubles psychotiques et éléments en faveur du continuum psychotique étiologique.....	48
<i>A. Les facteurs de risque environnementaux.....</i>	<i>48</i>
1. Le cannabis.....	48
2. L'urbanité.....	50
3. Les traumatismes psychologiques infantiles.....	51
4. La migration.....	53
5. Les facteurs sociaux et économiques.....	55
6. Discrimination et événements de vie stressants.....	58
7. Autres facteurs de risque environnementaux.....	59
8. Le paradigme de l'exposome.....	60
<i>B. Les facteurs de risque génétiques.....</i>	<i>61</i>

1. Les troubles psychotiques	61
2. Psychose infra-clinique et continuum étiologique	61
C. Les autres facteurs de risque.....	62
1. L'âge paternel.....	62
2. L'immuno-inflammation.....	64
3. Le sexe.....	64
4. Les déficits sensoriels.....	64
D. Les modèles étiologiques actuels	64
1. Le modèle stress-vulnérabilité	65
2. Défaite sociale et sensibilisation	65
OBJECTIFS.....	69
TRAVAUX RÉALISÉS DANS LE CADRE DE LA THÈSE	73
I. Psychose infra-clinique, migration et ethnicité : revue systématique de la littérature et méta-analyse.....	73
ARTICLE 1 : <i>Subclinical psychosis in adult migrants and ethnic minorities: a systematic review and meta-analysis</i> , BJPsych Open (Tortelli et al., 2018).....	73
A. Introduction.....	73
B. Méthodes	76
C. Résultats	76
1. Sélection des articles	76
2. Synthèse de la littérature	76
D. Discussion	80
II. Les symptômes psychotiques en population générale française : corrélats sociodémographiques et cliniques.....	82
ARTICLE 2 : <i>Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: Findings from the MHGP survey</i> , Schizophrenia Research (Pignon et al., 2018e).....	82
A. Introduction.....	82
B. Méthodes	82
1. L'enquête Santé Mentale en Population Générale (SMPG).....	82
2. Évaluation des symptômes psychotiques et des troubles psychiatriques.....	83
C. Résultats	84
1. Prévalence des symptômes psychotiques.....	84
2. Variables migratoires et autres corrélats sociodémographiques	85
3. Variables cliniques	88
D. Discussion	88
III. Analyses en classes latentes de symptômes psychotiques en population générale	90
ARTICLE 3 : <i>A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population</i> , Australian & New Zealand Journal of Psychiatry (Pignon et al., 2018c).....	90
A. Introduction.....	90
B. Méthodes	90

C. Résultats	91
1. Analyse en classes latentes	91
2. Corrélat sociodémographiques et cliniques des différentes classes	92
D. Discussion	93
IV. Invariance transnationale d'une échelle de psychose infra-clinique : la Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)	96
ARTICLE 4 : <i>Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)</i> , Psychological Medicine (Pignon et al., 2019d)	96
A. Introduction	96
B. Méthodes	97
1. L'étude EU-GEI	97
2. L'échelle de psychose infra-clinique utilisée : la CAPE	98
3. Analyses statistiques : invariances factorielle, métrique et scalaire	98
C. Résultats	99
D. Discussion	99
V. Âge paternel et psychose infra-clinique : une étude transnationale	101
ARTICLE 5 : <i>Psychotic experiences are associated with paternal age but not with delayed fatherhood in a large, multinational, community sample</i> , Schizophrenia Bulletin (Schürhoff et al., 2020)	101
A. Introduction	101
B. Méthodes	102
1. Âge paternel et âge de paternité	102
2. Analyses statistiques	103
C. Résultats	103
D. Discussion	104
VI. Psychose infra-clinique et facteurs de stress psychosociaux	105
ARTICLE 6 : <i>The independent effects of psychosocial stressors on subclinical psychosis: findings from the multinational EU-GEI study</i> , Schizophrenia Bulletin (Pignon et al., 2021)	105
A. Introduction	105
B. Méthodes	106
1. Les facteurs de stress psycho-sociaux	106
2. Les analyses statistiques	107
C. Résultats	109
1. Corrélation entre facteurs de stress psycho-sociaux	109
2. Les modèles multivariés	109
D. Discussion	110
VII. Risque polygénique de schizophrénie, facteurs de stress psycho-sociaux et dimensions psychotiques infra-cliniques	111
MANUSCRIT 7 : <i>Psychose infra-clinique en population générale dans l'étude EU-GEI : un effet additif de l'environnement et des gènes</i> , en cours de soumission	111

<i>A. Introduction</i>	111
<i>B. Méthodes</i>	115
1. Calcul du risque polygénique de schizophrénie dans l'étude EU-GEI	115
2. Analyses statistiques	115
<i>C. Résultats</i>	117
1. Présentation des données.....	117
2. Association entre score de risque polygénique de schizophrénie et facteurs de stress psycho-sociaux	117
3. Score de risque polygénique de schizophrénie et dimensions psychotiques infra-cliniques (Modèle Génétique)	118
4. Modèles Additifs	119
5. Modèles d'Interaction	119
<i>D. Discussion</i>	124
1. Association entre SRP-SZ et psychose infra-clinique.....	124
2. Interactions gènes-environnement.....	128
3. Corrélations entre environnement et génétique.....	128
4. Limites.....	129
5. Conclusion.....	130
DISCUSSION ET PERSPECTIVES	132
I. Synthèse des études présentées	132
II. Limites du modèle du continuum psychotique étiologique	134
III. Perspectives de recherche sur les troubles psychotiques	136
RÉFÉRENCES	138

LISTE DES ENCADRÉS, FIGURES ET TABLEAUX

Encadré I : Les dimensions symptomatiques de la schizophrénie	38
Encadré II : Migration, ethnicité, race : qu'étudions-nous ? Un retour sur les définitions	75
Encadré III : Interaction additive ou multiplicative ? Une vieille controverse statistique	109
Figure 1 : Graphique en forêt (« <i>forest plot</i> ») de la méta-analyse des études sur symptômes psychotiques infra-cliniques vie-entière	78
Figure 2 : Graphique en forêt (« <i>forest plot</i> ») de la méta-analyse des études sur symptômes psychotiques infra-cliniques actuels	80
Figure 3 : Diagramme en bâtons de la prévalence des symptômes psychotiques dans les données issues de l'enquête Santé Mentale en Population Générale	85
Figure 4 : Analyse en classes latentes des symptômes psychotiques : prévalence de chaque symptôme dans les 4 classes	92
Figure 5 : Analyse en classes latentes des symptômes psychotiques : prévalence des différents troubles psychiatriques dans chaque classe	94
Figure 6 : Diagramme en bâtons de la variance expliquée par les différents modèles statistiques des dimensions psychotiques infra-cliniques	123
Tableau 1 : Éléments en faveur d'un continuum étiologique entre phénomènes psychotiques infra-cliniques et troubles psychotiques	67
Tableau 2 : Les corrélats socio-démographiques des symptômes psychotiques positifs et troubles psychotiques	87
Tableau 3 : Effectifs et proportions des cas, contrôles et apparentés dans les différents pays du deuxième work package d'EU-GEI	98
Tableau 4 : Mesures d'ajustement des modèles selon les différents types d'invariance de la CAPE	99
Tableau 5 : Définition d'une interaction gènes-environnement additive ou multiplicative	108
Tableau 6 : Matrice de corrélation de Spearman entre les différents facteurs de stress psychosociaux	109

Tableau 7 : Analyses multivariées des relations entre les facteurs de stress psycho-sociaux et les 3 dimensions psychotiques infra-cliniques.	110
Tableau 8 : Description des données : les 3 dimensions psychotiques infra-cliniques, les facteurs de stress psycho-sociaux, et le score de risque polygénique de schizophrénie parmi les sujets contrôles	117
Tableau 9 : Corrélations de Pearson entre score de risque polygénique et facteurs environnementaux	118
Tableau 10 : Associations entre le score de risque polygénique de schizophrénie et les dimensions psychotiques infra-cliniques	118
Tableau 11 : Comparaison des variances de psychose infra-clinique expliquées par les modèles additif et d'interaction entre facteur environnementaux et score de risque polygénique de schizophrénie.....	120
Tableau 12 : Études sur le niveau de psychose infra-clinique utilisant un score de risque de schizophrénie.....	126

CURRICULUM VITAE

Baptiste Pignon

Né le 13 octobre 1986

- Affectation universitaire :** Faculté de santé, Université Paris Est Créteil (UPEC)
- Affectation recherche :** Unité INSERM U955 (Institut Mondor de Recherches Biomédicales, IMRB), eq. 15 Laboratoire « Neuropsychiatrie translationnelle » (dir. Pr. M Leboyer)
Membre du groupe du Pr. F Schürhoff, « Troubles psychotiques et facteurs environnementaux »
- Affectation hospitalière :** UF Centres experts (Pr. F. Schürhoff)
Département Médico-Universitaire d'Innovation en santé mentale, psychiatrie et addictologie (IMPACT) et FHU ADAPT (dir. Pr. M Leboyer)
Hôpital Albert Chenevier, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor, Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (APHP)
- Email :** baptistepignon@yahoo.fr
- Téléphone :** 06.60.23.39.79

DIPLÔMES ET TITRES UNIVERSITAIRES

CLINIQUE

Concours de Praticien Hospitalier

2020- Praticien hospitalier au Centre expert Schizophrénie
2018-2020 Praticien hospitalier contractuel au Centre expert Schizophrénie
2019 Reçu au **Concours de praticien hospitalier, type I**

Clinicat

2016-18 **Chef de Clinique-Assistant**
Université Paris-Est Créteil (UPEC) et Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (APHP)
DMU IMPACT (Pr. M. Leboyer)
Hôpital Albert Chenevier, Hôpitaux Universitaires Henri Mondor

Diplôme d'État de Docteur en Médecine

2016 **Thèse d'exercice** : « Psychoses atténuées et migration. Une revue systématique de la littérature scientifique enrichie d'une étude originale »
Université Lille II,
Directeur : Pr. F. Schürhoff ; Président du jury : Pr. G. Vaiva
Mention : Très honorable avec félicitations du jury

Capacité - Diplôme d'Études Spécialisées

2016 **Diplôme d'Études Spécialisées en Psychiatrie**
Université Paris VII

Internat

2011-16 **Internat de Médecine, spécialité psychiatrie, Lille**

SCIENTIFIQUE

Diplômes d'Université

2019-20 **DIU de Pédagogie Médicale**
Universités de Paris, Université Paris-Saclay et Université Paris-Est Créteil

2014-15 **Diplôme Inter-Universitaire Santé mentale dans la communauté : étude et applications**
Universités Lille II, Paris XIII et CCOMS

Masters

2014-15 **Master 2 Méthodologie et statistique en recherche médicale**, Faculté de médecine Paris-Sud

Stage IMRB, U955 INSERM, Eq. 15 (Pr. M Leboyer), encadré par le Pr. F Schürhoff et Dr. A Szöke « *Prévalence des troubles psychotiques dans une zone urbaine. Mesure et analyse spatiale* »
Mention Bien

2006-09 **Master 1 d'éthique et droit de la santé**
Université de Paris VII

Prix, Bourses

2020 **Mécénat fondation FondaMental** pour le projet **Pollu-Psy** (100 000 €)

2018 Bourse de soutien de l'**Association Française de Psychiatrie Biologique et de Neurobiologie (AFPBN)** pour la participation au **Colloquium Research de l'American Psychiatric Association (APA)**, New York, États-Unis

2018 Travel Awardee pour le congrès de la société **Schizophrenia International Research Society (SIRS)** (500 \$), Florence, Italie

2018 **3^{ème} meilleure publication** au **Congrès Français de Psychiatrie** (1000 €)

2017 **180 Seconde pour Innover**,
Lauréat de la sélection lilloise du Congrès Français de Psychiatrie

2016 **Lauréate du Prix FACE-FondaMental** (5000 €)
Appel à projet de la Fondation FondaMental

2016 **Bourse FondaMental-Institut Lilly** (1600 €)
Appel à projet de la Fondation FondaMental

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

PUBLICATIONS

Publications dans des revues anglo-saxonnes à comité de lecture référencées sur Pubmed (n = 48)

- 2021 **Pignon B**, Eaton S, Schürhoff F, Szöke A, McGorry P, O'Donoghue B
Temporal variation in the incidence of treated psychotic disorders in young people
Schizophrenia Research (IF = 3,8), 231: 221-226
- Brito MA, Amad A, Rolland B, Geoffroy PA, Peyre H, Roelandt JL, Benradia I, Thomas P, Vaiva G, Schürhoff, **Pignon B**
Religiosity and prevalence of suicide, psychiatric disorders and psychotic symptoms in the French general population
European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences (IF = 3,4), doi.org/10.1007/s00406-021-01233-3
- Schürhoff F, Corfdir C, **Pignon B**, Lajnef M, Richard JR, Marcos E, Pelissolo A, Leboyer M, Adnot S, Jamain S, Szöke A
No alteration of leukocyte telomere length in first episode psychosis
Psychiatry Research (IF = 2,1), doi: 10.1016/j.psychres.2021.113941
- Sunhary de Verville PL, Etchecopar-Etchart D, Richieri R, Godin O, Schürhoff F, Berna F, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Leignier S, Mallet J, Misdrahi D, Passerieux C, **Pignon B**, Rey R, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Llorca PM, Lançon C, Boyer L, Fond G, FACE-SZ (FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia) group
Recommendations of the schizophrenia expert center network for the screening prevention and treatment of sleep disorders based on the results from the real-world schizophrenia FACE-SZ national cohort
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry (IF = 4,3), doi: 10.1016/j.pnpbp.2021.110275
- 2020 **Pignon B**, Szöke A, Forêt G, Pelissolo A, Leboyer M, Schürhoff F
Air pollution and psychiatric disorders: current and future challenges
Bipolar disorder (IF = 5,4), 22(5): 437-439
- Kowal C, Peyre H, Amad A, Pelissolo A, Leboyer M, Schürhoff F, **Pignon B**
Psychotic, mood and anxiety disorders and venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis
Psychosomatic Medicine (IF = 3,7), 82(9):838-849
- Pignon B**, Gourevitch R, Tebeka S, Dubertret C, Cardot H, Dauriac-Le Masson V, Trebalag AK, Barruel D, Yon L, Hemery F, Loric M, Rabu C, Pelissolo A, Leboyer M, Schürhoff F, Pham-Scottet A
Dramatic reduction of psychiatric emergency consultations during lockdown linked to COVID-19 in Paris and suburbs
Psychiatry and Clinical Neurosciences (IF = 3,4), 74 (10): 557-559

Pignon B, Sescousse G, Amad A, Benradia I, Vaiva G, Thomas P, Geoffroy PA, Roelandt JL, Rolland B

Alcohol use disorder is differently associated with psychotic symptoms according to underlying psychiatric disorders: a general population study

Alcohol and Alcoholism (IF = 3,0), 55(1): 112-120

Pignon B, Sescousse G, Rolland B

Different Associations Between Alcohol Use Disorders and Psychotic Symptoms According to Underlying Psychiatric Disorders: The Need for Replication Studies

Alcohol and Alcoholism (IF = 3,0), 55(4): 455

Pignon B, Peyre H, Noblins E, Rolland B, Thomas P, Vaiva G, Roelandt JL, Benradia I, Amad A, MD, Geoffroy PA

A Latent Class Analysis of manic and psychotic symptoms

Journal of Nervous and Mental Disease (IF = 1,6), 208(9): 721-728

Schürhoff F, **Pignon B**, Lajnef M, Denis R, Rutten BPF, Murray RM, Morgan C, Leboyer M, van Os J, Szöke A

Psychotic Experiences Are Associated With Paternal Age But Not With Delayed Fatherhood in a Large, Multinational, Community Sample

Schizophrenia Bulletin (IF = 8,0), 46: 5, 1327-1334

Szöke A, **Pignon B**, Boster S, Jamain S, Schürhoff F

Schizophrenia: Developmental Variability Interacts with Risk Factors to Cause the Disorder

BioEssays (IF = 4,6), 42 (11): 202000038

Benard V, **Pignon B**, Geoffroy PA, Benradia I, Roelandt JL, Rolland B, Fovet F, D'Hondt F, Thomas P, Vaiva G, Amad A

Depression with and without a history of psychotic symptoms in the general population: sociodemographic and clinical characteristics

Journal of Affective Disorders (IF = 3,9), 273: 247-251

Fond G, Godin O, Schürhoff F, Berna F, André M, Aouizerate B, Capdevielle I, Chereau I, D'Amato T, Dubreucq J, Faget C, Lançon C, Leignier S, Mallet J, Misdrahi D, Passerieux C, **Pignon B**, Rey R, Szöke A, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Boyer L, Llorca PM, FACE-SZ group

Confirmations, advances and recommendations for the daily care of schizophrenia based on the French national FACE-SZ cohort

Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry (IF = 4,3), 101: 109927

Fond G, Korchia T, Sunhary de Verville PL, Godin O, Schürhoff F, Berna F, André M, Aouizerate B, Capdevielle D, Chereau I, D'Amato T, Dubertret C, Dubreucq J, Leignier S, Mallet J, Misdrahi D, Passerieux C, **Pignon B**, Szöke A, Urbach M, Vidailhet P, Leboyer M, Llorca PM, Lançon C, Boyer L, FACE-SZ group

Major depression, sleep, hostility and body mass index are associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort

Journal of Affective Disorders (IF = 3,9), 274: 617-623

- Ehrminger M, Roux P, Urbach M, André M, Aouizerate B, Berna F, Bohec AL, Capdevielle D, Chéreau I, Clauss J, Dubertret C, Dubreucq J, Fond G, Honciuc RM, Lançon C, Laouamri H, Leigner S, Mallet J, Misdrahi D, **Pignon B**, Rey R, Schürhoff F, members of the FACE-SCZ Group, Passerieux C, Brunet-Gouet E, FACE-SZ group
The puzzle of quality of life in schizophrenia: putting the pieces together with the FACE-SZ cohort
Psychological Medicine (IF = 5,8), doi: 10.1017/S0033291720003311: 1-8
- 2019 **Pignon B**, Peyre H, Ferchiou A, van Os J, Rutten BPF, Murray RM, Morgan C, Leboyer M, Schürhoff F, Szöke A, EU-GEI WP2 GROUP AUTHOR
Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)
Psychological Medicine (IF = 5,8), 49(15): 2600-2607
- Pignon B**, Geoffroy, Thomas P, Roelandt JL, Amad A
Environment risk factors have different impact on bipolar and psychotic disorders: an analysis of MHGP survey
Psychological Medicine (IF = 5,8), 49, 1229-1232
- Tezenas du Montcel C, Pelissolo A, Schürhoff F, **Pignon B**
Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: an up-to-date review of literature
Current Psychiatry Reports (IF = 4,3) 21 (8): 64-72
- Pignon B**, Lajnef M, Godin O, Geoffroy MM, Rey R, Mallet J, Dubertret C, Roux P, Passerieux C, Marulaz L, Brunel L, Dubreucq J, Leignier S, Capdevielle D, Andréa M, Aouizerate B, Misdrahi D, Berna F, Vidailhet P, Chereau I, Llorca PM, Fond G, Lançon C, Leboyer M, Schürhoff F, FACE-SZ group
Relationship between childhood trauma and level of insight in schizophrenia: a path-analysis in the national FACE-SZ dataset
Schizophrenia Research (IF = 3,8), 208: 90-96
- Pignon B**, Eaton S, Schürhoff F, Szöke A, McGorry P, O'Donoghue B
Residential social drift in the two years following a first episode of psychosis
Schizophrenia Research (IF = 3,8), 210: 323-325
- Szöke A, **Pignon B**, Schürhoff F
Schizophrenia risk factors in exceptional achievers: a re-analysis of a 60-year-old database, **Scientific Reports (IF = 4,0)**, 9(1): 1294
- Ehrminger M, Urbach M, Passerieux C, Aouizerate B, Berna F, Bohec AL, Capdevielle D, Chereau I, Clauss J, Dubertret C, Esselin A, Faget C, Fond G, Honciuc RM, Jarroir M, Mallet J, Misdrahi D, **Pignon B**, Rey R, Schürhoff F, Yazbek Y, Brunet-Gouet E, Roux P, FACE-SZ group
Modeling the longitudinal effects of insight on depression, quality of life and suicidality in schizophrenia spectrum disorders: Results from the FACE-SZ Cohort
Journal of Clinical Medicine (IF = 3,3), 8(8), 1196
- 2018 **Pignon B**, Geoffroy PA, Gharib A, Thomas P, Moutot D, Brabant W, Weens B, Dupond MP, Caron A, Falissard B, Medjkane F, Jardri R
Very early hallucinatory experiences: a school-based study
Journal of Child Psychology and Psychiatry (IF = 7,0), 59 (1): 68-75,

Pignon B, Peyre H, Szöke A, Geoffroy PA, Rolland B, Jardri R, Thomas P, Vaiva G, Roelandt JL, Benradia I, Behal H, Schürhoff F, Amad A

A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population

The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry (IF = 4,7), 52 (6): 573-584

Pignon B, Schürhoff F, Szöke A, Geoffroy PA, Jardri R, Roelandt JL, Rolland B, Thomas P, Vaiva G, Amad A

Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: Findings from the MHGP survey

Schizophrenia Research (IF = 3,8), 193: 336-342

Pignon B, Amad A, Pelissolo A, Fovet F, Thomas P, Vaiva G, Roelandt JL, Benradia I, Rolland B, Geoffroy PA

Increased prevalence of anxiety disorders in third-generation migrants in comparison to natives and to first-generation migrants

Journal of Psychiatry Research (IF = 3,7), 102: 38-43

Tortelli A, Nakamura A, F. Suprani F, Schürhoff F, Van der Waerden J, Szöke A, Tarricone I, **Pignon B**

Subclinical psychosis in adult migrants and ethnic minorities: systematic review and meta-analysis

BJPsych Open (IF = 2,3), 4: 510-518

Pignon B, Schürhoff F, Baudin G, Tortelli A, Ferchiou A, Saba G, Richard JRR, Pelissolo A, Leboyer M, Szöke A

Relationship between incidence and prevalence in psychotic disorders: an incidence-prevalence-mortality model

International Journal of Methods in Psychiatry Research (IF = 2,3), 27 (4): e1719

Carton L, **Pignon B**, Baguet A, Benradia I, Roelandt JL, Vaiva G, Thomas P, Amad A, de Timary P, Naassila M, Geoffroy PA, Rolland B

Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: a general population-based study

Drug and Alcohol Dependence (IF = 4,0), 187: 40-47

Tebeka S, **Pignon B**, Amad A, Le Strat Y, Brichant-Petit Jean C, Thomas P, Vaiva T, Roelandt JL, Benradia I, Etain B, Rolland B, Dubertret C, Geoffroy PA

A study in the general population about sadness to disentangle the continuum from well-being to depressive disorders

Journal of Affective Disorders (IF = 3,9), 226: 66-71

Leroy A, Petyt G, **Pignon B**, Vaiva G, Jardri R, Amad A

Autoactivation deficit in schizophrenia: a case report

Psychological medicine (IF = 5,8), 48 (3), 525-527

Font H, Behal H, Benradia I, Geoffroy PA, **Pignon B**, Amad A, Simioni N, Duhamel A, Roelandt JL, Rolland B

Prevalence and predictors of lifetime use of mental health treatment among subjects with mental disorders in France: findings from the 'Mental Health in General

Population' (MHGP) survey

Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology (IF = 3,3), 53 (6): 567-576

- 2017 **Pignon B**, Tezenas du Montcel C, Carton L, Pelissolo A
The place of antipsychotics in the therapy of anxiety disorders and obsessive-compulsive disorders
Current Psychiatry Reports (IF = 4,5), 19 (12): 103
- Pignon B**, Geoffroy PA, Thomas P, Morgan C, Rolland B, Roelandt JL, Vaiva T, Amad A
Prevalence and clinical severity of mood disorders among first, second and third generation migrants: results from the French Mental Health in General Population Survey
Journal of Affective Disorders (IF = 3,9), 210: 174-180
- Pignon B**, Labreuche J, Auffret M, Gautier S, Deheul S, Simioni N, Cottencin O, Bordet R, Duhamel A, Rolland B
The dose-effect relationship of baclofen in alcohol dependence: a one-year cohort study, **Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental (IF = 2,1)**, 32 (4): e2593
- Rolland B, Geoffroy PA, **Pignon B**, Benradia I, Font H, Roelandt JL, Amad A
Alcohol use disorders and immigration up to the third generation in France: findings from a 39,617-subject survey in the general population
Alcoholism: Clinical and Experimental Research (IF = 3,0), 41 (6), 1137-1143
- 2016 **Pignon B**, Schürhoff F, Baudin G, Ferchiou A, Richard JR, Saba G, Leboyer M, Kirkbride JB, Szöke A
Spatial distribution of prevalence of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study
Scientific reports (IF = 4,0), 6: 26190
- Szöke A, **Pignon B**, Tortelli A, Leboyer M, Schürhoff F
Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study
Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology (IF = 3,3), 51 (7): 951-960
- 2015 **Pignon B**, Muijsen A, Deheul S, Cottencin O, Rolland B
Dependence on Internet-purchased ethylphenidate,
Journal of Clinical Psychopharmacology (IF = 2,7), 35 (4): 1-2
- Rolland B, Labreuche J, Duhamel A, Deheul S, Gautier S, Auffret M, **Pignon B**, Valin T, Bordet R, Cottencin O
Baclofen for alcohol dependence: relationship between the baclofen and alcohol doses and the occurrence of major sedation
European Neuropsychopharmacology (IF = 3,9), 25(10): 1631-1636
- Szöke A, Baudin G, Ghassen G, **Pignon B**, Richard JR, Leboyer M, Schürhoff F
Prevalence of psychotic disorders in an urban area
BMC Psychiatry (IF = 2,7), 15: 204

Publication dans des revues françaises à comité de lecture référencées Pubmed (n = 13)

- 2021 Schürhoff F, **Pignon B**
Le milieu urbain : un facteur de risque pour les troubles psychotiques ?
Annales Médico-psychologiques (IF = 0,2), doi.org/10.1016/j.amp.2021.02.018
- Pignon B**, Brunet-Gouet E, Roux P
Théorie de l'esprit : un médiateur entre symptômes et fonctionnement dans la schizophrénie ?
Annales Médico-psychologiques (IF = 0,2), 179 (4) : 338-340
- Pignon B**, Tebeka S
Troubles psychiatriques et mortalité due à la Covid-19
La Lettre du psychiatre, 1 : 8-11
- Corfdir C, **Pignon B**, Szöke A, Schürhoff
Érosion prématurée des télomères et schizophrénies : synthèse et hypothèses
L'Encéphale (IF = 1,4), 43 : 558-563
doi : 10.1016/j.encep.2020.12.001
- 2020 Longo A, Charreire H, Baron M, Feuillet T, **Pignon B**, Baudin G, Szöke A, Schürhoff F
Étude pilote des relations entre manifestations psychotiques et environnement de résidence
Revue Francophone sur la Santé et les Territoires
- 2018 Tezenas du Montcel C, Kowal C, Leherle A, Kabbaj S, Frajerman A, Le Guen E, Hamdani N, Schürhoff F, Leboyer M, Pelissolo A, **Pignon B**
Isolement et contention mécanique dans les soins psychiatriques : modalités de prescription, prise en charge et surveillance
La Presse Médicale (IF = 1,4), 47 (4, partie 1) : 349-362
- Geoffroy PA, Fovet T, Yrondi A, Quiles C, Benzerouk F, Peyre H, Rolland B, Donde C, Hoertel N, Rousseau PF, **Pignon B**, Micoulaud-Franchi JA, Cancel A, Amad A
Aux frontières de la sémiologie psychiatrique !
Annales médico-psychologiques (IF = 0,2), 176(8), 801-802
- 2017 **Pignon B**, Tebeka S, Leboyer M, Geoffroy PA
De « Psychose maniaco-dépressive » à « Trouble bipolaire » : une histoire des représentations sociales et de la stigmatisation en rapport avec la nosographie
Annales Médico-Psychologiques (IF = 0,2), 175 (6) : 514-21
- Ferchiou A, Todorov L, Lajnef M, Baudin G, **Pignon B**, Richard JRR, Leboyer M, Szöke A, Schürhoff F
Analyse de la structure factorielle de la version brève du questionnaire de personnalité schizotypique (SPQ-B) – format Likert – en population générale en France
L'Encéphale (IF = 1,4), 43 : 558-563
- 2015 Jonas C, Vaiva G, **Pignon B**
Sémiologie du consentement

Encyclopédie Médico-Chirurgicale - Psychiatrie, 37-901-A-70 : 1-11

Pignon B et Geoffroy PA

Effet des saisons sur la sémiologie des troubles bipolaires

Annales médico-psychologiques (IF = 0,2), 173 : 731-737

- 2014 **Pignon B**, Rolland B, Tebeka S, Zouitina-Lietaert N, Cottencin O, Vaiva G
Critères de soins psychiatriques sans consentement : revue de littérature et synthèse des différentes recommandations
La Presse Médicale (IF = 1,4), 43 (11) : 1195-1205, 2014

Pignon B, Rolland B, Jonas C, Vaiva G

Place de la psychiatrie dans le suicide médicalement assisté

Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique (IF = 1,4), 62(5) : 279-280, 2014

COMMUNICATIONS ORALES

Congrès internationaux

- 2018 *Psychological stress and measures of schizotypy: a European multi-center study in the general population*, **Colloquium de l'American Psychological Association**, New York (États-Unis)

Congrès nationaux

- 2020 *Que savons-nous de l'impact de la pollution de l'air sur les maladies mentales ?*
Congrès Français de Psychiatrie (Session thématique), Strasbourg
- 2019 *Que savons-nous de l'impact de la pollution de l'air sur les maladies mentales ?*
Future Days, Paris-Marne-La-Vallée
- 2018 *Apport de la théorie de l'esprit à la compréhension des relations entre symptômes et le fonctionnement dans la schizophrénie*
4^{ème} journée nationale de la sémiologie psychiatrique (modération), Paris
- Troubles psychotiques et facteurs environnementaux*
Journée des Sciences de la Vie et de la Santé de Créteil, Paris
- Sémiologie des conduites suicidaires dans la schizophrénie*
Congrès Français de Psychiatrie, Forum des associations (session de l'AESP), Nantes
- Incidence et de prévalence des troubles psychotiques en France : les facteurs de variations*
Congrès Français de Psychiatrie (session thématique), Nantes
- 2017 *Hallucinations de l'enfant en milieu scolaire*
Congrès Français de Psychiatrie, Concours des 180 secondes pour innover (180SPI), Montpellier
- Psychiatrie de précision et maladies neurodégénératives*

3^{ème} journée nationale de la sémiologie psychiatrique (modération), Paris

Réflexions pour une prise en charge déstigmatisante de la schizophrénie
Journées d'échanges transatlantiques, Paris

2016 *Sémiologie du consentement*

Journée des Encyclopédies médico-chirurgicales de psychiatrie, Lyon

2015 *Effet des saisons sur la sémiologie des troubles bipolaires*

1^{ère} journée nationale de la sémiologie psychiatrique (modération), Paris

2014 *La clinique du consentement*

Congrès Français de Psychiatrie (session thématique), Nantes

POSTERS

Congrès internationaux

2020 **Pignon B**, Schürhoff F, Ferchiou A, Richard JRR, Szöke A, EU-GEI WP2 GROUP AUTHOR

Discrimination phenomena and the level of schizotypy

Schizophrenia International Research Society (SIRS) conference, Florence (Italie)

2019 Wise S, Kowal C, **Pignon B**, Richard K, Vanhulst S, Pelissolo A, Dalle-Pecal M, Paul M, Divine C

Dealing with iatrogenic cardiac arrest in psychiatry, do not overlook monitoring!

24th congress of the European association of hospital pharmacists (EAHP), Barcelone (Espagne)

2018 **Pignon B**, Peyre H, Ferchiou A, van Os J, Rutten BPF, Murray RM, Morgan C, Leboyer M, Schürhoff F, Szöke A, EU-GEI WP2 GROUP AUTHOR

Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)

Schizophrenia International Research Society (SIRS) conference, Florence (Italie)

Richard JRR, **Pignon B**, Schürhoff F, Szöke A

ODIP (Outil de Diagnostic Informatisé des Psychoses / Psychosis Computerized Diagnostic Tool): a new, simple method for generating DSM diagnoses for psychotic disorders

Schizophrenia International Research Society (SIRS) conference, Florence (Italie)

2017 Pignon B, Geoffroy PA, Gharib A, Thomas P, Medjkane F, Jardri R

Very early hallucinatory experiences: a school-based study

International Congress in Hallucinations Research, Lille

2016 **Pignon B**, Schürhoff F, Baudin G, Ferchiou A, Richard JR, Saba G, Leboyer M, James B. Kirkbride, Szöke A

Spatial distribution of prevalence of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study

Schizophrenia International Research Society (SIRS) conference, Florence (Italie)

Tortelli A, Baudin G, Ferchiou A, **Pignon B**, Leboyer M, Schürhoff F, Szöke A
Schizotypy and migration in a general population sample in France
Schizophrenia International Research Society (SIRS) conference, Florence (Italie)

Todorov L, Aziz Ferchiou A, Grégoire Baudin G, Lajnef M, **Pignon B**, Szöke A, Leboyer M, Schürhoff F
Schizotypal Personality Questionnaire-Brief – Likert format: factor structure analysis in general population in France
Schizophrenia International Research Society (SIRS) conference, Florence (Italie)

Congrès nationaux

- 2020 Borel C, **Pignon B**, Schürhoff F
Pollution de l'air et troubles psychotiques : revue de la littérature
Congrès Français de Psychiatrie, Strasbourg
- 2019 Benard V, **Pignon B**, Geoffroy PA, Benradia I, Roelandt JL, Rolland B, Fovet F, D'Hondt F, Østergaard D, Thomas P, Vaiva G, Amad A
Facteurs de risque et caractéristiques de la dépression psychotique : résultats d'une étude épidémiologique en population générale française
Congrès Français de Psychiatrie, Nice
- 2015 **Pignon B**, Muysen A, Deheul S, Cottencin O, Rolland B
Dépendance à l'éthylphénidate : à propos d'un cas
Congrès Français de Psychiatrie, Nantes

TRAVAUX PEDAGOGIQUES

Chapitres de livres

- 2021 **B. Pignon**, F. Schürhoff
Conduite à tenir devant un épisode psychotique
in *Manuel de psychiatrie (3^{ème} édition)*, Elsevier-Masson
- B. Pignon**
Sujets en situation de précarité
in *Référentiel de psychiatrie et d'addictologie (3^{ème} édition)*, Presses Universitaires François Rabelais
- B. Pignon**
Décrire l'organisation de l'offre de soins en psychiatrie, de l'enfant à la personne âgée
in *Référentiel de psychiatrie et d'addictologie (3^{ème} édition)*, Presses Universitaires François Rabelais
- 2016 **B. Pignon**, P. Courtet
Trouble de l'adaptation
in *Référentiel de psychiatrie et d'addictologie (2^{ème} édition)*, Presses Universitaires François Rabelais
- B. Pignon**, E. Corruble
Troubles de personnalité
in *Référentiel de psychiatrie et d'addictologie (2^{ème} édition)*, Presses Universitaires François Rabelais
- 2015 **B. Pignon**, S. Tebeka, F. Schürhoff, A. Szöke
Traitement pharmacologique de la schizophrénie
in *Abrégés de Psychiatrie La thérapeutique en psychiatrie, différents modèles et applications cliniques*, Elsevier-Masson
- 2014 **B. Pignon**, P. Courtet
Trouble de l'adaptation
in *Référentiel de psychiatrie (1^{ère} édition)*, Presses Universitaires François Rabelais
- B. Pignon**, E. Corruble
Troubles de personnalité
in *Référentiel de psychiatrie (1^{ère} édition)*, Presses Universitaires François Rabelais

MEMBRE DE COMITES DE LECTURE DE REVUES

Activités de reviewing sur 39 manuscrits soumis dans les journaux suivants :

- *Molecular Psychiatry,*
- *Schizophrenia Bulletin,*
- *Annals of epidemiology,*
- *Journal of Psychiatry Research,*
- *International Journal of Methods in Psychiatry Research,*
- *Epidemiology and Psychiatric Sciences,*
- *Scientific Reports,*
- *Schizophrenia Research,*
- *Bipolar Disorders,*
- *BMC Public Health,*
- *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*
- *Journal of Clinical Psychopharmacology,*
- *Journal of Affective Disorders,*
- *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry,*
- *Journal of Nervous and Mental Disorders,*
- *Scandinavian Journal of Psychology,*
- *La Presse Médicale,*
- *L'Encéphale,*
- *Bulletin épidémiologique hebdomadaire.*

DIRECTION DE THÈSES ET MÉMOIRES

Direction des travaux

2020 Cynthia Borel, **co-encadrement de Master 2**, Université de Paris. Article en cours de rédaction

Influence des microparticules sur les taux de consultations aux urgences pour schizophrénie et troubles de l'humeur dans la décennie 2009-2019

Eytan Benayoun, **directeur de thèse de DES de psychiatrie**, UPEC

Suicide et cognition dans la schizophrénie : une étude originale dans une base de données française

Lara Naturel, **directeur de thèse de DES de psychiatrie**, Université de Paris

Enfance et relations familiales des sujets souffrant de schizophrénie : une étude qualitative

Gonzague Corbin de Mangoux, **directeur de thèse de DES de psychiatrie**, Université de Paris

Histoire de la pratique de l'électroconvulsivothérapie dans la schizophrénie

Maria-Alice Brito, **directeur de mini-mémoire scientifique de DES de psychiatrie**

Mini-mémoire ayant donné lieu à la **publication d'un article**

Religiosité et prévalence des troubles psychiatriques en population générale française

Martin Lefort, **directeur de mini-mémoire scientifique de DES de psychiatrie**.

Article en cours de préparation

Métabolisation rapide de la clozapine et efficacité clinique : à propos d'un cas

2018 Scarlett Wise, **directeur de thèse de DES de pharmacie hospitalière**

Mesure de l'impact de l'entreprise pharmaceutique en psychiatrie chez les patients bipolaires hospitalisés et traités par lithium ou par spécialités à base d'acide valproïque

Maria-Alice Brito, **directeur de mini-mémoire scientifique de DES de psychiatrie**

Variations sémiologiques culturelles et diagnostic psychiatrique. A propos de M. G

REMERCIEMENTS

Aux membres de mon jury :

A mon directeur de thèse, monsieur le Professeur Franck Schürhoff

Avant tout pour ta confiance et ton soutien sans faille depuis 2014, et pour avoir toujours œuvré pour que je travaille dans les meilleures conditions.

Ton abnégation et ton sens du devoir sont exemplaires.

Merci pour ta générosité et tes conseils.

A monsieur le Docteur Andrei Szöke

Notre *şefule* !

Pour ton intégrité, ton enseignement (jamais asséché), ta vigilance, et pour ton amitié.

Et naturellement pour votre association avec Franck !

A monsieur le Docteur Ali Amad

Pour la constance et l'exemplarité de ton engagement dans la clinique, la recherche et l'enseignement. Mon stage à l'HPDD et nos travaux réalisés ensemble sont une source constante d'inspiration.

Pour ta confiance, et pour ton amitié

A madame le Professeur Marion Leboyer

Vous m'avez fait l'honneur de m'accueillir dans votre service, et vous m'avez soutenu depuis le début.

Pour vos conseils sans cesse renouvelés, pour la qualité inégalée de votre enseignement et pour votre engagement sans pareil dans la recherche

A madame le Professeur Hélène Verdoux

En raison de la très grande qualité de vos travaux d'épidémiologie des troubles psychotiques, votre présence dans le jury est un grand honneur. Merci également pour vos conseils lors de mon comité de suivi de thèse.

A madame le Docteur Maria Melchior

Pour votre grande connaissance des facteurs de stress psycho-sociaux, pour votre regard et votre apport à la recherche en psychiatrie, je vous remercie d'avoir accepté de siéger dans ce jury.

A monsieur le Professeur Pierre Thomas

Pour votre soutien depuis le début de mon internat, pour votre connaissance encyclopédique de la psychiatrie, pour vos grandes qualités de chef de service. Avoir été à votre école a été une grande chance pour moi.

Je vous remercie infiniment de l'honneur que vous me faites en siégeant dans ce jury.

A ceux qui m'ont accompagné, guidé et soutenu depuis le début de mon parcours de chercheur :

A Hugo Peyre, pour ton aide précieuse et irremplaçable sur les statistiques et la réflexion méthodologique, pour ta collaboration sur 4 des articles de cette thèse (qui auraient pu te faire figurer sur la page précédente de ces remerciements !). Pour nos discussions cynico-scientifiques, et ta capacité à croquer une problématique en 2 phrases ;

A Benjamin Rolland, le premier ! Pour m'avoir fait confiance dès le début, et pour m'avoir donné le goût de la recherche ;

A Pierre Geoffroy. Te rencontrer et travailler avec toi a été une grande chance. Pour tes conseils et ton inégalable énergie, et ton soutien depuis le début ;

A Thomas Fovet, pour ta pertinence et ton amitié ;

Au Professeur Antoine Pelissolo, pour votre accueil et votre soutien depuis mon arrivée dans le service ;

A toute l'équipe cristolienne et florentine, et notamment Aziz Ferchiou, Mohamed Lajnef, Jean-Romain Richard, et Ophélia Godin. Aux amis Emmanuel Le Guen et Charles Laidi ;

A mes Valeureux : Alexis, Sam, Daby, Benjamin Landman ;

A Ambroise, aux radeaux et aux trains, et à Victoria ;

A Victoire, Thomas, Alice et Paola ;

Aux Luluth, à mes parents et à mes frères ;

Et à Noé et Sarah.

RÉSUMÉ

Dans ce travail de thèse, nous avons étudié l'étiologie des troubles psychotiques à travers l'hypothèse du continuum psychotique étiologique, qui suppose que les phénomènes psychotiques infra-cliniques sont associés aux mêmes facteurs de risques environnementaux et génétiques que les troubles psychotiques constitués. Grâce à cette hypothèse, les études sur la psychose infra-clinique permettent d'inférer des connaissances sur les troubles psychotiques et potentiellement valider l'existence d'un phénotype psychotique élargi.

Les trois premiers travaux de cette thèse ont été consacrés à l'exploration de cette hypothèse du continuum psychotique étiologique, à travers une revue de littérature et méta-analyse, et deux études sur les données issues d'une large enquête en population générale française. Ainsi, nous avons d'abord fait une revue de littérature des études sur l'association entre manifestations psychotiques infra-cliniques et un facteur de risque connu des troubles psychotiques : l'appartenance à une minorité ethnique et/ou la migration. La revue systématique et méta-analyse de 28 articles montrait une association entre appartenance à une minorité ethnique et symptômes psychotiques. Dans les deux travaux suivants, nous avons étudié les symptômes psychotiques positifs infra-cliniques à partir des données issues de l'enquête française Santé Mentale en Population Générale (SMPG). Les objectifs étaient dans un premier temps de mesurer la prévalence de ces symptômes et d'en analyser les liens avec le statut migratoire. La prévalence des symptômes psychotiques positif était de 25 %. Les résultats des analyses sociodémographiques confirmaient l'hypothèse du continuum psychotique, et montraient une association entre le statut migratoire (migrants de 1^{ère}, 2^{ème}, et 3^{ème} génération) et symptômes psychotiques. Dans un second temps, nous avons utilisé une analyse en classes latentes (ACL), afin d'isoler des groupes de sujets de la population générale (SMPG) selon leurs symptômes psychotiques. L'hypothèse était que les classes retrouvées seraient celles qui avaient été utilisées *a priori* dans le travail précédent : pas de symptôme psychotique, hallucinations, idées délirantes, et idées délirantes et hallucinations. L'ACL a validé cette hypothèse.

Les études suivantes se sont consacrées à cette question du continuum dans une étude transnationale, EU-GEI (*European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions*), et portant sur des sujets présentant un premier épisode psychotique,

certaines de leurs apparentées, et des sujets contrôles issus de la population générale. Le premier travail avait pour objectif d'étudier l'invariance transnationale de l'échelle utilisée dans l'étude EU-GEI pour mesurer les dimensions psychotiques infra-cliniques. Une analyse multi-groupe d'analyse factorielle confirmatoire a retrouvé que la CAPE (*Community Assessment of Psychic Experiences*) pouvait être utilisée dans les 6 pays de l'étude EU-GEI. Le deuxième article sur les données EU-GEI a montré que l'âge paternel élevé – autre facteur de risque connu de troubles psychotiques – était associé à la dimension positive infra-clinique chez les sujets contrôles.

Les derniers travaux de cette thèse ont interrogé la question des rapports entre les différents facteurs de risque de troubles psychotiques, et notamment la question des interactions. Dans un troisième travail sur les sujets contrôles et apparentés d'EU-GEI, nous avons montré que les facteurs de stress psycho-sociaux (traumatismes psychologiques infantiles, expériences de discrimination, événements de vie stressants, bas niveau de capital social) avaient des effets additifs sur le niveau de symptômes des 3 dimensions psychotiques infra-cliniques de la CAPE : positive, dépressive, et négative (avec certaines spécificités, notamment concernant la discrimination, qui n'était associée qu'à la dimension positive). Aucune interaction entre les facteurs de stress psycho-sociaux n'était significative. Enfin, dans le dernier travail présenté, nous avons étudié l'influence respective de ces mêmes facteurs de stress psycho-sociaux et du score de risque polygénique pour la schizophrénie (SRP-SZ) sur les dimensions psychotiques infra-cliniques, et recherché de potentielles interactions gènes-environnement. Le SRP-SZ était associé à la dimension positive, et ce de manière additive avec les facteurs de stress psycho-sociaux (excepté le capital social). Aucune interaction gènes-environnement n'était significative.

ABRÉVIATIONS

1GM	Migrants de première génération
2GM	Migrants de deuxième génération
3GM	Migrants de troisième génération
ACL	Analyse en classes latentes
ÆSOP	Ætiology and Ethnicity of Schizophrenia and Other Psychoses
ALSPAC	Avon Longitudinal Study of Parents and Children
ADN	Acide désoxyribonucléique
ANOVA	Analysis of Variance
aOR	Odds-Ratio ajusté
APA	Âge paternel avancé
ASR	Adult Self-Report
CAPE	Community Assessment of Psychic Experiences
CC-OMS	Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé
CFI	Comparative Fit Index
CIDI	Composite International Diagnostic Interview
CIS-R	Clinical Interview Schedule - Revised
CIM-10	10 ^{ème} version de la Classification Internationale des Maladies
CNV	Copy number variant
COMT	Catéchol-O-méthyltransferase
DALY	Disability adjusted life years
DSM	Diagnostic and Statistical Manual for mental disorders
E*E	Environnement*Environnement interaction
EU-GEI	European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions
FACE-SZ	FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia
GWAS	Genome wide association study
HR	Hazard-Ratio
G*E	Gènes*Environnement interaction
IC 95 % ou 90 %	Intervalle de confiance à 95 % ou 90 %
INSEE	Institut National de la Statistique et des Études Économiques
IRR	Incidence Rate Ratio

ISM	Indice Standardisé de Mortalité
MACS	Marburg and Münster affective cohort study
MGCFA	MultiGroup Categorical Confirmatory Factor Analysis
MINI	Mini International Neuropsychiatric Interview
NIMH	National Institute Mental Health
O-LIFE	Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONU	Organisation des Nations Unies
OPCRIT	Operational Criteria Checklist for Psychotic and affective Illnesses
OR	Odds-Ratio
PAS	Perceptual Aberration Scale
PEP	Premier épisode psychotique
PGC	Psychiatric Genome wide association association study Consortium
PSQ	Psychosis Screening Questionnaire
QI	Quotient intellectuel
RDoC	Research Domain Criteria
RMSEA	Root Mean Square Error of Approximation
RR	Risque Relatif
RSAS	Revised Social Anhedonia Scale
SELCoH	South East London Community Health Study
SIS	Structured Interview for Schizotypy
SMPG	Santé Mentale en Population Générale
SNPs	Polymorphismes nucléotidiques
SPQ	Schizotypal Personality Questionnaire
SRP-SZ	Score de risque polygénique de schizophrénie
TAG	Trouble Anxieux Généralisé
TDAH	Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité
TEDS	Twins Early Development Study
TLI	Tucker-Lewis Index
WMH	World Mental Health
WP	Work Package
WHO	World Health Organization

Tel détail, infime et ancien, jaillit comme un pic ; tandis que des couches entières de mon passé s'affaissent sans laisser de trace. Des événements sans rapport apparent, provenant de périodes et de régions hétéroclites, glissent les uns sur les autres et soudain s'immobilisent en un semblant de castel dont un architecte plus sage que mon histoire eût médité les plans. « *Chaque homme, écrit Chateaubriand, porte en lui un monde composé de tout ce qu'il a vu et aimé, et où il rentre sans cesse, alors même qu'il parcourt et semble habiter un monde étranger.* » Désormais, le passage est possible. D'une façon inattendue, entre la vie et moi, le temps a allongé son isthme ; il a fallu vingt années d'oubli pour m'amener au tête-à-tête avec une expérience ancienne dont une poursuite aussi longue que la terre m'avait jadis refusé le sens et ravi l'intimité.

Claude Lévi-Strauss, Tristes tropiques

INTRODUCTION

L'étymologie grecque d'épidémiologie est la suivante : *épi* (sur, parmi), *dèmos* (peuple), *logos* (science). L'épidémiologie est une discipline scientifique définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme l'étude de la fréquence et de la répartition dans le temps et dans l'espace des maladies, ainsi que le rôle des facteurs qui déterminent cette fréquence et cette répartition au sein des populations humaines. Elle vise à quantifier l'état de santé des populations, à établir des liens de causalité entre certains facteurs et cet état de santé, et proposer des interventions visant à l'améliorer. Historiquement, l'épidémiologie a dans un premier temps été l'étude des épidémies, de leurs modes de contagion et des moyens de la combattre. Le premier grand travail épidémiologique date du XIX^{ème} siècle, à Londres, où Snow a identifié la cause du choléra en analysant les variations géographiques des cas et leur proximité avec certains points d'eau (Susser, 1994).

Les études épidémiologiques sont généralement réparties en 2 catégories :

- L'épidémiologie descriptive : recueil d'informations sur le nombre de cas d'une maladie (par unité de temps, dans un espace précis, dans une population particulière, etc.) ou plus globalement sur l'état de santé d'une population. Les principaux outils utilisés dans ce cadre sont l'incidence (nombre de nouveaux cas pendant une période donnée et dans une population donnée) et la prévalence (nombre de cas pendant une période donnée et dans une population donnée) ;
- L'épidémiologie analytique : recherche des déterminants de la santé, en proposant et/ou vérifiant des hypothèses de liens de causalité, souvent dans un but de proposition de solution de prévention et/ou de pistes d'amélioration. L'épidémiologie analytique utilise notamment des tests statistiques afin de savoir si certains phénomènes sont attribuables au hasard ou s'il existe une association statistique.

Dans l'épidémiologie analytique, la notion de facteur de risque est centrale. Un facteur de risque est une caractéristique ou une exposition associée à une augmentation de la probabilité de présenter un état de santé précis. Ils sont à différencier de facteur causaux, qui sont contenus dans les facteurs de risque, mais avec une définition plus précise : non seulement ils sont associés à une augmentation de probabilité, mais ils sont aussi *directement impliqués dans la*

cause dans cet état de santé. Les facteurs causaux sont généralement établis grâce aux critères de Hill (1965) : association statistique stable dans le temps et dans l'espace, forte et robuste, spécifique (prise en compte de potentiels facteurs de confusion), relation temporelle (la cause précède la conséquence), relation dose-effet, plausibilité (biologique notamment), données expérimentales concordantes. Ces critères sont utiles pour la réflexion sur la causalité, mais ils ne la recouvrent pas totalement (la notion de plausibilité biologique est par exemple critiquée, de même que la relation dose-effet) (Falissard, 2014).

Les facteurs modificateurs sont eux impliqués dans le cours évolutif et/ou dans la présentation clinique d'une maladie (dimensions symptomatiques, âge de début, degré de sévérité, type d'évolution, etc.). A noter que certains facteurs sont considérés à la fois comme facteur de risque et comme facteur modificateur (*e.g.* le cannabis ou les traumatismes psychologiques infantiles pour la schizophrénie (Baudin *et al.*, 2016 ; Haney et Evins, 2016)).

Ce travail de thèse concerne l'épidémiologie analytique des troubles psychotiques à travers la prise en considération du continuum psychotique, ce de dernier allant des symptômes psychotiques infra-cliniques jusqu'à la schizophrénie. La démarche, détaillée ci-dessous, est à la fois de démontrer et d'utiliser l'hypothèse d'un continuum psychotique épidémiologique pour analyser les troubles psychotiques. En d'autres termes, il s'agit de montrer que les phénomènes psychotiques infra-cliniques présentent les mêmes caractéristiques étiologiques que les troubles psychotiques, et d'utiliser cette démonstration pour inférer des connaissances acquises sur ces phénomènes infra-cliniques, plus prévalents, sur les troubles psychotiques. Pour ce faire, depuis 2016, dans le prolongement de ma thèse d'exercice (Pignon, 2016), j'ai participé à des travaux sur les associations entre phénomènes psychotiques infra-cliniques et les caractéristiques migratoires et/ou appartenance à des minorités ethniques, ainsi que d'autres corrélats socio-démographiques. La migration et son association avec les troubles psychotiques renvoient (notamment) aux facteurs de stress psycho-sociaux, sur lesquels nous nous sommes concentrés dans un second temps. Enfin, nous avons analysé l'influence de facteurs génétiques sur les phénomènes psychotiques infra-cliniques, et leurs potentiels interactions avec ces facteurs de stress psycho-sociaux.

Les différents travaux de cette thèse sont le fruit d'une réflexion scientifique et d'un intérêt ancien pour l'étude de la population générale, renforcé par des travaux sociologiques, démographiques, ou anthropologiques avec des approches quantitatives, tels que les travaux de

Durkheim (1897) sur le suicide, de Yonnet (2006) sur l'influence de l'augmentation de l'espérance de vie ou de Todd (1997) sur la migration. Cette réflexion est la conséquence d'un intérêt pour la discussion inné-acquis, particulièrement intéressante pour ce qui concerne le psychisme et le comportement, cette discussion renvoyant également à des questions de libre-arbitre, ou encore à la place de l'individu dans l'Histoire. Ils sont aussi liés à des rencontres, à la confiance que m'ont témoignée mon directeur de thèse et mes encadrants, ainsi qu'aux opportunités qui m'ont été offertes depuis le début de mon parcours de recherche, en particulier en termes d'accès à des bases de données très intéressantes. Grâce entre autres au Dr. Ali Amad (CHRU de Lille), j'ai dans un premier temps (dès mon internat) pu travailler sur la base de données issue de l'enquête Santé Mentale en Population Générale (SMPG, près de 40 000 sujets issus de la population générale française), qui a permis de tester des hypothèses scientifiques très intéressantes. Dans un second temps, j'ai pu travailler sur les données issues de l'étude européenne multicentrique EU-GEI (« *European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions* »), dans laquelle l'équipe de recherche à laquelle j'appartiens (équipe INSERM dirigée par le Pr Marion Leboyer, et axe « *Environnement et troubles psychotiques* » dirigé par le Pr. Franck Schürhoff et le Dr. Andrei Szöke) est impliquée depuis le début (il y a près de 15 ans). Cette étude, où près de 250 sujets français (cas, contrôles, apparentés) ont été inclus, et plus de 2500 dans les 6 pays concernés (Brésil, Espagne, France, Hollande, Italie, Royaume-Uni), a recueilli des informations cliniques, socio-démographiques, biographiques, biologiques et génétiques variées et complètes. Grâce à notre participation dans cette étude, nous avons aussi pu développer des collaborations internationales très intéressantes.

Cette thèse, après une revue des connaissances sur le sujet, exposera 7 travaux, dont certains (6) ont déjà été publiés ou accepté dans des journaux scientifiques à comité de lecture, tandis que le dernier en cours de soumission.

REVUE DE LA LITTÉRATURE

I. Définition des troubles psychotiques

Tels qu'étudiés dans ce travail de thèse, les troubles psychotiques ont en commun la présence des symptômes psychotiques positifs, c'est-à-dire d'idées délirantes et/ou d'hallucinations, et sont donc marqués par une altération du « sens de la réalité et de soi » (American Psychiatric Association *et al.*, 2015). Ils font partie des pathologies psychiatriques les plus sévères, en termes de qualité de vie, de morbi-mortalité ou de coût socio-économique (van Os & Kapur, 2009).

Même si, pour des raisons de fréquence, les troubles psychotiques sont souvent assimilés à la schizophrénie, on en distingue plusieurs autres formes. Ces formes se différencient entre eux en fonction de la durée du trouble, de la présence ou non de signes et symptômes négatifs ou de désorganisation, de l'association avec d'autres symptômes (*e.g.* symptômes affectifs) (American Psychiatric Association *et al.*, 2015). Ainsi, les troubles psychotiques non-affectifs de type schizophréniques présentent trois types de symptômes (positifs, négatifs, désorganisation). Selon leur durée d'évolution, on distingue : le trouble psychotique bref (entre 1 jour et 1 mois), le trouble schizophréniforme (entre 1 et 6 mois) et la schizophrénie (plus de 6 mois). Ainsi, on ne peut parler de schizophrénie en deçà de 6 mois d'évolution sans rémission. Le trouble schizo-affectif est caractérisé par une symptomatologie psychotique chronique (plus de 6 mois) accompagnée d'épisodes thymiques dépressifs et/ou maniaques pendant la majeure partie de l'évolution. En ce sens, il est au carrefour des troubles psychotiques affectifs et non-affectifs (Franck & Demilly, 2014). Les troubles délirants persistants sont caractérisés par la présence d'idées délirantes, sans remplir les critères nécessaires au diagnostic de schizophrénie, notamment sans désorganisation, et ce pendant au moins 1 mois. Différents types peuvent être spécifiés : érotomaniaque, mégalomaniaque, jalousie, persécution, somatique, mixte (Lantéri-Laura & Tevissen, 1997).

Enfin, deux troubles psychotiques sont définis par leur caractère secondaire à une autre cause : induit par une substance ou un médicament, ou par une affection médicale non-psychiatrique (American Psychiatric Association *et al.*, 2015).

II. Épidémiologie des troubles psychotiques

A. Incidence des troubles psychotiques

Une méta-analyse récente de Jongsma *et al.* (2019) portant sur les 177 études d'incidence des troubles psychotiques affectifs et non-affectifs publiés entre 2002 et 2017 a retrouvé une incidence de 26,6 pour 100 000 personnes par an (intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) [22,0-31,7]). En ce qui concerne spécifiquement les troubles psychotiques non-affectifs, ce taux était de 18,7 (IC 95 % [14,8-23,6]). Dans une méta-analyse plus ancienne, et qui concerne uniquement la schizophrénie, McGrath *et al.* (2004) avaient retrouvé un taux de 15,2 (IC 95 % [7,7-43,0]).

En France, les études d'incidence les plus récentes des troubles psychotiques ont été réalisés dans les centres français participant à l'étude EU-GEI. Ils ont retrouvé des taux d'incidence variant de 36,02 (Val-de-Marne) à 46,1 (Paris) pour 100 000 personnes par an en milieu urbain et de 17,20 en milieu rural (Puy-de-Dôme) (Szöke *et al.*, 2014a). Au niveau des 6 pays d'EU-GEI (Brésil, Espagne, France, Hollande, Italie, Royaume-Uni), ce taux d'incidence était de 21,4 (IC 95 % [19,4-23,4]), avec des variations importantes selon les centres (*e.g.* taux de 6,0 dans le centre de Santiago (Espagne), contre 46,1 dans le centre parisien) (Jongsma *et al.*, 2018).

A noter qu'il existe peu d'études sur l'évolution temporelle de l'incidence ces dernières années et décennies. Une étude anglaise a montré une augmentation de l'incidence des troubles psychotiques induits par substances entre 1978 et 1999 (Kirkbride *et al.*, 2009). Dernièrement, une étude à laquelle nous avons participé sur l'incidence des troubles psychotiques parmi des sujets jeunes en Australie a montré des variations significatives de l'incidence dans le temps, avec une augmentation significative en 2015 et 2016 par rapport à 2011 (Pignon *et al.*, 2021a).

B. Prévalence des troubles psychotiques

En ce qui concerne les chiffres de prévalence, une méta-analyse de Saha *et al.* (2005) a retrouvé de 3,3 pour 1000 (IC 80 % [1,3-8,2]). En ce qui concerne la France, trois études de prévalence ont été publiées ces dernières années. Dans une étude analysant les données nationales métropolitaines issues de l'enquête SMPG (*dont nous reparlerons plus bas car ces données ont fait l'objet de 2 études présentées dans cette thèse¹*) Amad *et al.* (2013) ont retrouvé un taux de prévalence vie-entière des troubles psychotiques de 27 pour 1000. Dans une étude portant sur la prévalence sur 8 semaines des troubles psychotiques traités à Créteil, notre équipe a retrouvé un taux de de 4,60 pour 1000 (IC 95 % [2,71-6,48]) (Pignon *et al.*, 2018d ; Szöke *et al.*, 2015). Enfin, en analysant les données issues des registres de l'assurance maladie sur tout le territoire métropolitain, Chan Chee *et al.* (2017) ont retrouvé un taux de prévalence des troubles psychotiques traités de 7,4 pour 1000, au niveau national. Ces différences importantes s'expliquent par les différentes méthodes d'étude (l'enquête SMPG analysant par exemple des données recueillies en population générale, sans évaluation psychiatrique spécifique, donc prenant en compte des troubles non traités, avec probablement moins de précision que notre étude ; de plus cette étude portait sur la vie-entière, contrairement à la nôtre).

C. Qualité de vie et coût socio-économique associés aux troubles psychotiques

Les troubles psychotiques sont associés à une qualité de vie liée à la santé altérée, et en particulier ceux qui présentent des symptômes dépressifs et/ou négatifs sévères (Alessandrini *et al.*, 2016 ; Andrianarisoa *et al.*, 2017 ; Ehrminger *et al.*, 2019). De même le fonctionnement socio-professionnel est nettement altéré, avec par exemple des proportions de personnes sans emploi ou sans domicile fixe nettement plus élevées que dans le reste de la population (Marwaha et Johnson, 2004 ; Reininghaus *et al.*, 2008 ; Aldridge *et al.*, 2018). Le coût socio-économique de la schizophrénie est majeur, étant donné qu'il s'agit d'une maladie chronique, débutant chez le sujet jeune, et fortement invalidante (Lieberman & First, 2018). Une étude sur les données de la cohorte française issue des centres experts schizophrénie FACE-SZ (« *FondaMental Academic Centers of Expertise for Schizophrenia* ») a estimé le coût sanitaire

¹Cf. I et II de la partie Travaux réalisés dans le cadre cette thèse, pages 73 et 82

direct de la schizophrénie à près de 15 000 €/an/patient (Laidi *et al.*, 2018). Parmi les autres affections neurologiques et psychiatriques, qui représentent en tout plus de 25 % du handicap dans la population générale européenne, la schizophrénie représente la 7^{ème} cause de handicap induit, derrière les troubles de l'humeur, les addictions la démence et les accidents vasculaires cérébraux (mesuré par le DALY (« *disability adjusted life years* »)) (Wittchen *et al.*, 2011).

D. Une mortalité précoce

Les troubles psychotiques sont associés à un vieillissement prématuré et à une espérance de vie réduite (Corfdir *et al.*, 2021; Taipale *et al.*, 2020). Dans une étude sur la population nationale danoise de 1995 à 2015 montrait ainsi chez les sujets souffrant de troubles psychiatriques un indice standardisé de mortalité (ISM) à 2,57 (IC 95 % [2,54-2,60]) (Plana-Ripoll *et al.*, 2019). Ces taux de mortalité représentaient des diminutions d'espérance de vie d'environ 18 ans chez les hommes, et de 16 ans chez les femmes (Laursen, 2011).

Les causes de cette surmortalité sont variables. Le suicide et les morts dites non-naturelles étaient en cause, mais de façon marginale, et c'est surtout les maladies non-psychiatriques qui sont responsables de cette surmortalité. Ainsi, étant donné leurs grandes fréquences en population générale, c'est notamment la mortalité cardiovasculaire ou les cancers qui étaient en cause, et ce à la fois en lien avec les traitements antipsychotiques et l'hygiène de vie (Chang *et al.*, 2020 ; Crump *et al.*, 2013 ; Godin *et al.*, 2018 ; Hayes *et al.*, 2017 ; Kowal *et al.*, 2020 ; Pignon *et al.*, 2015). A noter que les morts par troubles respiratoires étaient également significativement plus fréquentes (Plana-Ripoll *et al.*, 2019), la mortalité accrue liée au COVID-19 s'étant ajouté en 2020 aux autres causes (Fond *et al.*, 2021 ; Pignon et Tebeka, 2021 ; Wang *et al.*, 2021).

Les troubles psychotiques sont donc des maladies fréquentes, chroniques, graves, associés à une mortalité précoce, et débutant chez l'adulte jeune. Ils constituent de ce fait un enjeu majeur de santé publique. La compréhension de leur étiologie doit permettre à la fois de mieux cerner les mécanismes physiopathologiques en œuvre, afin d'améliorer la prise en charge et les traitements, et également permettre d'envisager des stratégies de prévention, notamment de par l'identification de facteurs de risque sur lesquels des interventions sont possibles (Szöke *et al.*, 2014c).

Encadré I : Les dimensions symptomatiques de la schizophrénie

La dimension positive comprend principalement les délires et les hallucinations. Le délire est un trouble du contenu de la pensée, une idéation morbide comportant la conviction inébranlable d'un fait sans lien avec la réalité (Flémal, 2013). Cette idéation, pour être qualifiée de délirante, ne doit pas être partagée par l'environnement socioculturel du sujet. Ce n'est pas l'erreur qui fonde le délire, mais les modalités de la connaissance délirante, enracinées dans l'irrationnel (Pignon *et al.*, 2014 ; Verdoux *et al.*, 1998). Les hallucinations sont définies par Esquirol (1832) : « *Un homme qui a la conviction d'une sensation actuellement perçue, alors que nul objet extérieur à exciter cette sensation n'est pas à la portée de ses sens, est en état d'hallucination* ». Ce sont de fausses perceptions qui surviennent en l'absence de stimulus extérieur (Jardri *et al.*, 2013), avec conviction d'une réalité objective (van Os et Kapur, 2009 ; de Leede-Smith & Barkus, 2013). Elles sont intrapsychiques (écho de la pensée, commentaires des actes, syndrome d'influence, perte de contrôle de la pensée) ou psychosensorielles (auditives – acoustico-verbales ou non –, visuelles, olfactives, cénesthésiques). Parmi ces symptômes positifs, Schneider (1897-1967), psychiatre allemand, a décrit les symptômes suivants, dits de premier rang, hautement spécifiques de la schizophrénie : « *publication de la pensée, audition de voix sous forme de propos et de répliques, audition de voix qui accompagnent de remarques les agissements du malade, expériences corporelles d'influence, vol de la pensée et autres influences de la pensée, diffusion de la pensée, perception délirante, ainsi que tout ce qui est fait ou influencé par d'autres dans le domaine des sentiments, des tendances (pulsions) et de la volonté* » (Schneider, 1959). Ces symptômes schneidériens recoupent en grande partie le syndrome d'automatisme mental décrit par de Clérambault (Boivin, 2010 ; de Clérambault, 1942).

La dimension négative traduit l'appauvrissement de la vie psychique. Elle comprend les déficits de fonctionnement affectif, moteur et cognitif (Kirschner *et al.*, 2017 ; Kluge *et al.*, 2018). On définit classiquement cinq types de symptômes négatifs : l'émoussement affectif, l'alogie, l'anhédonie, le retrait social et l'avolition. Ils sont dit primaires (caractéristiques de la schizophrénie) ou secondaires aux symptômes positifs (isolement social et affectif réactionnel aux idées paranoïdes) et/ou aux effets indésirables neurologiques des antipsychotiques ou à des symptômes dépressifs (dépression post-psychotique) (Galderisi *et al.*, 2018).

La dimension de désorganisation traduit la rupture de l'unité psychique entre idées, affects et attitudes. Elle comprend des symptômes affectant les domaines intellectuels (relâchement des associations, diffuence, barrages, impénétrabilité du discours), comportementaux (ambivalence, négativité, échopraxie, stéréotypies motrices, maniérisme) et affectifs (affects inappropriés au contexte, repli affectif généralisé).

Certains auteurs ajoutent une dimension dépressive, étant donné la grande proportion de patients souffrant de symptômes dépressifs (et d'épisode dépressif caractérisé) (Andrianarisoa *et al.*, 2017 ; Etchecopar-Etchart *et al.*, 2021 ; Fond *et al.*, 2020).

Les symptômes obsessionnels et/ou compulsifs sont également très fréquents chez les patients souffrant de troubles psychotiques, et une dimension obsessionnelle est également discutée par certains auteurs (Attademo *et al.*, 2015 ; Tezenas du Montcel *et al.*, 2019).

III. Psychose infra-clinique et continuum psychotique : définition et éléments d'épidémiologie descriptive

A. Présentation de l'approche dimensionnelle

L'idée d'une « approche dimensionnelle » en psychiatrie opposée à une « approche catégorielle » vient du philosophe des sciences allemand, Hempel. Il observe qu'un grand nombre de patients se situent à la limite de différents troubles (« borderline cases ») et ne répondent pas aux critères spécifiques d'une maladie définie (Hempel, 1965). De ces observations a émergé l'idée d'ordonner quantitativement différentes « dimensions » de la psyché et du comportement humains (exemples : degré d'impulsivité, d'expansivité, d'instabilité, etc.) (Demazeux, 2008 ; Leboyer & Schürhoff, 2014). Cette approche dimensionnelle doit répondre aux problèmes dits « transnosographiques » (Cross-Disorder Group of the Psychiatric Genomics Consortium, 2013). Elle assouplit les étiquettes diagnostiques. C'est pour ces raisons que le DSM-5 introduit l'approche dimensionnelle et que le National Institute Mental Health (NIMH) développe un projet de grande envergure de nouvelle classification, le Research Domain Criteria (RDoC) (Insel *et al.*, 2010). De nos jours, certains auteurs préconisent même l'abandon des classifications catégorielles, notamment pour la schizophrénie, pour l'adoption des classifications dimensionnelles, moins stigmatisantes, et plus précises (Lawrie *et al.*, 2016).

L'étude des phénotypes intermédiaires que sont les psychoses dites infra-cliniques (*i.e.* symptômes psychotiques sans les critères suffisants pour établir un diagnostic de trouble psychotique, ou manifestations psychotiques infra-cliniques) s'intègre dans ces recherches dimensionnelles de par le continuum décrit entre celles-ci et les troubles psychotiques catégorisés².

²Cf. III.D de la partie Revue de la littérature, page 43

B. Généalogie du concept de psychose infra-clinique

Strauss, un psychiatre américain, dans un article publié dans les Archives of General Psychiatry à la fin des années 1960, s'est engagé en faveur d'études cliniques ou épidémiologiques dépassant la dichotomie absence/présence de schizophrénie (Strauss, 1969). Il s'appuie notamment sur l'observation de nombreux phénotypes caractérisés par des symptômes psychotiques sans critères suffisants pour établir un diagnostic de schizophrénie. Ces phénotypes sont présents en population générale, ou chez des patients présentant des troubles psychiatriques non-psychotiques. Strauss fait déjà à l'époque l'hypothèse que les fluctuations temporelles de ces manifestations peuvent résulter de fluctuations de facteurs de stress environnementaux. De plus, l'idée qui sous-tend la proposition d'étudier ces phénotypes infra-cliniques est d'emblée celle d'un continuum avec les troubles psychotiques constitués.

La psychose infra-clinique (ou subclinique) peut être définie ainsi : symptôme(s) psychotique(s) ou expérience(s) de durée et/ou d'intensité insuffisante pour altérer significativement le fonctionnement socio-professionnel et ainsi définir un trouble³ (Lee *et al.*, 2016). Les concepts de phénomènes infra-cliniques sont multiples : expérience psychotique, symptôme psychotique, schizotypie, haut risque de psychose, etc. De manière liée aux différences entre ces concepts, les réponses à la question de l'inclusion des seuls symptômes positifs ou de symptômes d'autres dimensions (négative, désorganisation, dépressive) sont variables. En effet, selon une revue de littérature récente (Seiler *et al.*, 2020), les différentes dénominations correspondent à certaines nuances, comme le stress ressenti lors de ces symptômes, ou encore l'inclusion des seuls symptômes psychotiques positifs ou d'autres dimensions (par exemple négative ou dépressive (Bourgin *et al.*, 2020 ; Shevlin *et al.*, 2017)). Dans la partie suivante, nous proposons des définitions des principales notions de psychose infra-clinique, ainsi que des différentes visions du continuum psychotique.

Les études sur la psychose infra-clinique utilisent des outils issus d'échelles de diagnostics catégoriels de trouble psychotique caractérisé : les symptômes évalués correspondent aux items de ces échelles, la différence entre les phénomènes psychotiques infra-clinique avec le diagnostic catégoriel étant que, pour ce dernier, un certain nombre de critères

³Les auteurs parlent « *subthreshold* », i.e. sous le seuil diagnostique

et une certaine intensité sont nécessaires. *C'est la démarche que nous avons suivie lorsque nous avons étudié la base de données issue de l'enquête SMPG⁴*. Des échelles *ad hoc* ont également été conçues, telles que la *Community Assessment of Psychic Experiences* (CAPE) (Stefanis *et al.*, 2002), *que nous utilisons dans nos travaux sur la base de données issue de l'étude EU-GEI⁵* ou la *Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences* (O-LIFE) (Burch *et al.*, 1998). Une revue systématique sur les différentes échelles utilisées pour mesurer la psychose infra-clinique en a répertorié plus de 40 (Lee *et al.*, 2016). Ce grand nombre d'outils constitue un des points faibles de la littérature sur le sujet, en diminuant la comparabilité des études.

C. Les différents concepts de psychose infra-clinique

1. Symptômes psychotiques infra-cliniques

Les symptômes psychotiques sont également nommés expériences psychotiques, bien que ces notions ne soient pas toujours superposables, car certains auteurs distinguent les expériences des symptômes psychotiques de par une gravité et/ou une détresse liée moindre. Ce sont des symptômes isolés, n'amenant pas par eux-mêmes une demande de soins et n'altérant pas le fonctionnement socio-professionnel. Implicitement, les symptômes psychotiques désignent la plupart du temps dans la littérature les symptômes positifs, c'est-à-dire les idées délirantes et les hallucinations. Les principales idées délirantes considérées sont les suivantes : idées délirantes de persécution, idées de référence, diffusion de la pensée, syndrome d'influence, ou encore les idées délirantes non spécifiées. Les hallucinations sont la plupart du temps évaluées dans leurs 2 modalités les plus fréquentes, c'est-à-dire auditives et visuelles. A noter que certains auteurs, *dont nous⁶*, étudient les idées délirantes (Ellett *et al.*, 2008 ; Janssen *et al.*, 2003 ; Saha *et al.*, 2011) et les hallucinations séparément (Johns *et al.*, 2002 ; Vanheusden *et al.*, 2008).

⁴Cf. II et III de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, pages 82 et 90

⁵Cf. IV, V, VI et VII de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, pages 96, 101, 106 et 111

⁶Cf. I, II et III de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, pages 73, 82 et 90

2. La schizotypie et les dimensions psychotiques infra-cliniques

La schizotypie est un concept né au début du XX^{ème} siècle. Deux approches différentes ont été utilisées pour aboutir à cette notion. Une première approche dite familiale, dont les précurseurs ont été Kraepelin et Bleuler, et leurs continuateurs Kretschmer et Kallman (années 1950), est basée sur l'observation d'apparentés de patients souffrant de troubles psychotiques, chez qui étaient identifiés des symptômes infra-cliniques de la maladie de leur parent (excentricité, croyances bizarres, pauvreté des relations sociales, etc.). La deuxième approche, dite sporadique, caractérise les reports de cas de « schizophrénies ambulatoires ». Ces derniers présentent des traits de personnalité – pauvreté des liens sociaux, confusion entre réel et imaginaire – communs avec les patients souffrant de schizophrénie (Laguerre *et al.*, 2008). C'est Rado (1953), un psychiatre new-yorkais, dans un article répertoriant les troubles de personnalité, qui introduit le terme de schizotypie. Il fait même l'hypothèse – avant-gardiste en ce temps – d'une interaction entre gène (« prédisposition héritée ») et environnement : le « *schizotype* » est un sujet ne souffrant pas de schizophrénie, mais génétiquement lié à des patients souffrant de schizophrénie, et présentant donc un « *potentiel de décompensation* » vers la schizophrénie, à la faveur d'un stress environnemental (Laguerre, 2009). Le DSM-III donnera pour la première fois des critères nosographiques nécessaires au diagnostic de schizotypie : idées de référence non délirantes, perceptions inhabituelles, pensées et langage bizarre, idéation méfiante, persécution, etc. (American Psychiatric Association, 1980). A noter également le travail de Meelk (1989) sur le concept de schizotaxie, définissant les anomalies génétiques prédisposant à la schizophrénie des apparentés de patients souffrant de schizophrénie, associées au niveau clinique à des anomalies de la perception, sémantique et affective.

A côté de cette approche catégorielle classique de la schizotypie s'est développée ces dernières années une approche dimensionnelle. La plupart des études sur le sujet se sont accordées sur les dimensions positive (idéations magiques, aberrations perceptuelles) et négative (introversion, isolement, anhédonie sociale), la troisième dimension étant alternativement une dimension dite « cognitive-désorganisée » (troubles attentionnels, troubles des interactions sociales) ou dépressive (Stefanis *et al.*, 2002 ; Laguerre *et al.*, 2008 ; Mark & Touloupoulou, 2016 ; Ferchiou *et al.*, 2017). Différentes études dimensionnelles transculturelles d'ailleurs ont montré une stabilité des dimensions dans différentes cultures (Fonseca-Pedrero *et al.*, 2014 ; Kwapil *et al.*, 2011). Cette approche dimensionnelle de schizotypie

psychométrique permet d'étudier des déterminants (sociodémographiques, cliniques, biologiques, etc.) de manière plus fine.

Les premières échelles mesurant la schizotypie de manière psychométrique dimensionnelle sont les échelles de Chapman, mises au point dans les années 1980-90 : la Revised Social Anhedonia Scale (RSAS) (Eckblad *et al.*, 1982), la Physical Anhedonia Scale (Chapman *et al.*, 1976), la Perceptual Aberration Scale (PAS) (Chapman *et al.*, 1978), la Magical Ideation Scale (Eckblad & Chapman, 1983). Ces questionnaires étaient développés afin de recueillir un large panel d'expériences positives et négatives caractéristiques de la schizotypie (Kwapil *et al.*, 2002). Depuis, d'autres échelles ont été développées, afin notamment de recueillir des informations concernant plusieurs dimensions au sein d'une même échelle. Il s'agit de la Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ) (Ferchiou *et al.*, 2017 ; Raine, 1991), la Structured Interview for Schizotypy (SIS) (Vollema, 1997) ou le schizotypy personality scale (Rawlings *et al.*, 2001). Il faut noter que les échelles évaluant la schizotypie, à la différence de celles des symptômes psychotiques, ne comprennent pas l'évaluation des expériences hallucinatoires.

Dans la littérature scientifique, la notion de schizotypie n'est pas utilisée de manière consensuelle. Ainsi, concernant ce que mesure une échelle comme la CAPE, qui correspond par certains aspects à de la schizotypie (Nelson *et al.*, 2013), les études parlent souvent de « *psychotic-like experiences* » ou simplement « *psychotic experiences* » (Konings *et al.*, 2006 ; Schlier *et al.*, 2015), ou de « dimensions de psychose en population générale » (Stefanis *et al.*, 2002 ; Verdoux *et al.*, 2002). *Dans cette thèse, nous parlerons de différentes dimensions psychotiques infra-cliniques, qui nous semble être la dénomination la plus exacte, en ce qu'elles indiquent que les symptômes étudiés ne sont pas seulement les symptômes psychotiques positifs, et de par le fait que ces différentes dimensions seront étudiées séparément⁷. La qualification d'infra-clinique précise le fait que les sujets étudiés ne présentent pas de troubles psychotiques caractérisés.*

⁷Cf. IV de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 96

D. Les différentes versions du continuum psychotique

L'étude des manifestations psychotiques infra-cliniques s'est d'emblée située dans la perspective d'un continuum avec les troubles psychotiques. Ce continuum est très étudié dans la littérature scientifique. Dans un éditorial nommé « *The many continua of psychosis* », van Os (2014) en donne plusieurs définitions :

- La présence de symptômes psychotiques infra-cliniques est prédictive d'une évolution vers un trouble psychotique caractérisé (Hanssen *et al.*, 2005 ; Kaymaz *et al.*, 2012 ; Poulton *et al.*, 2000) ;
- Une définition psychométrique : les symptômes psychotiques infra-cliniques en population générale sont prédictifs du fonctionnement psycho-social général (Navarro-Mateu *et al.*, 2017), d'une moindre la qualité de vie (Alonso *et al.*, 2018), et du besoin de soins psychiatriques⁸ (Kaymaz *et al.*, 2012 ; DeVlyder *et al.*, 2014b) ;
- La psychose est une dimension symptomatique en elle-même, telle que la dimension dépressive, maniaque, obsessionnelle, présente chez tout individu (comme une propension à délirer dans un contexte équivoque, ou dans un contexte de stress) ; avec une pertinence pour tous les troubles psychiatriques, y compris non-psychotiques (Gülöksüz *et al.*, 2015 ; Hanssen *et al.*, 2003) ;
- Le temps de résolution de ces symptômes psychotiques est proportionnel à leur sévérité clinique : van Os donne l'exemple de la tendance à développer des anomalies perceptives pendant une intoxication au cannabis, qui est associée au niveau de psychose infra-clinique (O'Tuathaigh *et al.*, 2020 ; Stirling *et al.*, 2008), et qui peuvent à la fois être spontanément résolutives, ou dégénérer en épisode psychotique (Foti *et al.*, 2010) ;
- Un continuum étiologique, qui peut se décliner en continuum environnemental, génétique ou encore épidémiologique (Szöke *et al.*, 2014c) : les manifestations psychotiques infra-cliniques sont associés aux mêmes facteurs de risque environnementaux (Fusar-Poli *et al.*, 2017 ; Gülöksüz *et al.*, 2015) et génétiques (Binbay *et al.*, 2012b ; Gülöksüz *et al.*, 2019) que les troubles psychotiques.

⁸« *help-seeking behaviour* », concept désignant la demande de soins ou d'aide et étudié comme un phénotype intermédiaire (« *proxy* ») attestant d'une mauvaise santé générale.

Ces différentes visions du continuum psychotique ont des définitions, des caractéristiques et des conséquences différentes ; cependant elles ne sont pas exclusives (au contraire, van Os donne des arguments en faveur de chacune d'entre elle). Dans la dernière version du continuum – *celle d'un continuum psychotique étiologique, soit celle qui nous intéresse dans ce travail de thèse* –, les manifestations psychotiques infra-cliniques sont considérées comme un phénotype intermédiaire, et les troubles psychotiques n'étant que la partie émergée de l'iceberg (Verdoux et van Os, 2002). De plus, partant de cette hypothèse d'un continuum épidémiologique, étudier ces manifestations pourrait permettre une meilleure compréhension de l'étiologie des troubles psychotiques (Szöke *et al.*, 2014c). L'étude de ces manifestations en *substitution* des troubles psychotiques présente des avantages du point de vue de la recherche : ils permettent d'augmenter la puissance statistique, en étudiant de grands échantillons issus de la population générale. De plus, l'évaluation clinique étant plus fine, car la variance des mesures dimensionnelles est supérieure à celle des études catégorielles utilisant des critères de jugement binaires (trouble vs. absence de trouble, la puissance statistique des études à effectifs égaux est supérieure (Falissard, 2008)). Enfin, l'étude de ces manifestations permet de réaliser des études en s'affranchissant de l'influence de facteurs potentiels de confusion associés aux troubles cliniques : traitements psychotropes, hospitalisations, conséquences sociales de l'évolution des troubles, etc. (Sariaslan *et al.*, 2016 ; Zipursky, 2014). Nous reviendrons plus en détail sur l'état des connaissances actuelles concernant cette hypothèse d'un continuum étiologique⁹.

E. Études d'épidémiologie descriptive de la psychose infra-clinique

L'incidence et la prévalence des symptômes psychotiques infra-cliniques en population générale ont fait l'objet d'une méta-analyse récente des études prospectives sur le sujet. A partir de 61 études de cohorte, l'incidence annuelle médiane était de 2,5 % et la prévalence médiane de 7,2 % (Linscott & van Os, 2013). Ces chiffres sont très variables selon les études considérées, notamment en raison du seuil diagnostique et des échelles considérées (un seul symptôme, auto-questionnaire ou confirmation par un clinicien, durée minimum des symptômes, estimation sur l'année précédente ou vie-entière, etc.) ou des populations concernées (variations

⁹Cf. IV de la partie Revue de la littérature, page 48

géographiques selon les pays, les régions, les milieux sociaux, etc.). A noter que très peu d'études sur le sujet ont été réalisées en France (Verdoux *et al.*, 1998, 2002). *Nous reviendrons sur cette question de la prévalence des symptômes psychotiques dans la discussion de l'article consacré aux corrélats sociodémographiques et cliniques*¹⁰.

F. Caractéristiques psychiatriques associées aux symptômes psychotiques infra-cliniques

La question de savoir si les manifestations psychotiques infra-cliniques sont associées à d'autres troubles psychiatriques que les troubles psychotiques a donné lieu à un grand nombre d'études. Nous en citons quelques-unes ici.

Dans une étude australienne, Varghese *et al.* (2011) ont montré qu'un antécédent familial de trouble anxieux, dépressif, psychotique bipolaire ou lié à l'usage de substances était un facteur de risque d'idées ou expériences délirantes, et ce même après ajustement sur la présence d'un trouble cliniquement significatif chez le sujet en question.

Dans une autre étude australienne, Saha *et al.* (2011) ont reporté que les idées délirantes étaient associées aux phénomènes de « *détresse psychologique* »¹¹ (après ajustement sur les variables sociodémographiques, pour détresse modéré : OR = 1,82 IC 95 % [1,20-2,75], et pour détresse sévère : OR = 2,42 IC 95 % [1,69-3,45]).

Dans une enquête américaine en population générale, Barragán *et al.* (2015) ont retrouvé, après ajustement sur les variables sociodémographiques, des associations significatives entre symptômes psychotiques et troubles liés à l'usage de substance (OR = 1,72 IC 95 % [1,08-1,94]) et le fait d'avoir au moins un trouble psychiatrique (OR = 1,69 IC 95 % [1,11-2,59]). Dans une étude sur les données de l'enquête SMPG, nous avons montré que les troubles liés à l'usage de l'alcool étaient également associés aux symptômes psychotiques positifs en population générale (Oh, 2020 ; Pignon *et al.*, 2020b, 2020c). Concernant les

¹⁰Cf. II de la présentation de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 82

¹¹« *Psychological distress* », un terme désignant des émotions désagréables qui ont un impact sur le fonctionnement social : tristesse, anxiété, distractibilité.

addictions, plusieurs études ont également montré une association entre symptômes psychotiques infra-cliniques et tabagisme (Bhavsar *et al.*, 2018 ; Mallet *et al.*, 2018).

En ce qui concerne les études d'association avec des dimensions psychopathologiques spécifiques, des symptômes étudiés isolément, ou encore avec les fonctions instinctuels, de nombreuses études ont montré une association avec les troubles du sommeil (Reeve *et al.*, 2015). Dans une étude transversale en population générale aux États-Unis, DeVlyder *et al.* (2015a) ont montré que les sujets présentant des symptômes psychotiques présentaient un risque d'idées suicidaires (OR = 5,24 IC 95 % [2,85-9,62]) et de tentative de suicide (OR = 9,48 IC 95 % CI [3,98-22,62]) très élevés. L'association avec les idées et les comportements suicidaires a récemment fait l'objet d'une méta-analyse confirmant les résultats de cette étude (Yates *et al.*, 2019). Cette association pourrait d'ailleurs en partie être le résultat de facteurs étiologiques partagés entre pathologies suicidaires et symptômes psychotiques, tels que les antécédents de traumatismes psychologiques infantiles ou les troubles liés à la consommation de substances psychoactives¹² (DeVlyder *et al.*, 2015a). Par ailleurs, dans une étude sur les données issues de l'enquête SMPG, parmi les sujets souffrant de dépression, un antécédent de symptôme psychotique était associé à des taux de comorbidités anxieuses et addictives plus fort (Benard *et al.*, 2020). De même, en comparaison des sujets souffrant de trouble de l'humeur dépressif unipolaire, les sujets souffrant de trouble bipolaire avaient plus d'antécédent de symptôme psychotique (Østergaard *et al.*, 2013).

Les résultats sont donc concordants : présenter des symptômes psychotiques est associé aux troubles anxieux, thymiques ou addictologiques, aux conduites suicidaires, ou plus globalement à la recherche de soins et au fait d'avoir déjà consulté un psychiatre (Bourgin *et al.*, 2020 ; Oh *et al.*, 2021). Pour certains auteurs, ces résultats sont autant d'arguments pour utiliser les mesures de psychose infra-clinique comme un index de psychopathologie générale (DeVlyder *et al.*, 2014b ; Oh *et al.*, 2021). D'autres vont même plus loin en considérant la santé en général, c'est-à-dire y compris les pathologies non-psychiatriques. En effet, plusieurs études ont montré des associations allant dans ce sens, en ayant montré une association entre symptômes psychotiques infra-cliniques et glycémie élevée et diabète (Nuevo *et al.*, 2011 ; Perry *et al.*, 2021), facteurs de risque cardiovasculaires (Oh *et al.*, 2018), ou encore avec

¹²Cf. IV.A.1 et 3 de la partie Revue de littérature, pages 48 et 51

l'épilepsie (Yates *et al.*, 2020). Les symptômes psychotiques infra-cliniques sont également associés à une mortalité précoce (Sharifi *et al.*, 2015).

IV. Étiologie des troubles psychotiques et éléments en faveur du continuum psychotique étiologique

A. Les facteurs de risque environnementaux

Bien que l'implication de facteurs de risque environnementaux de troubles psychotiques soit connu depuis longtemps (Ødegaard, 1932 ; Faris & Dunham, 1939), la recherche scientifique des décennies 1980 et 90 s'était concentrée sur la recherche de facteurs de risque génétiques. Cependant, la recherche sur les facteurs environnementaux a connu un essor important depuis une quinzaine d'années. Dans cette partie, nous allons traiter quelques-uns des principaux facteurs de risque environnementaux mis en évidence par les études épidémiologiques. Pour chaque facteur, l'état actuel des connaissances concernant les troubles psychotiques et la psychose infra-clinique (et donc concernant le continuum étiologique, c'est-à-dire le fait que les troubles psychotiques et les manifestations psychotiques infra-cliniques partagent les mêmes facteurs de risque et les même corrélats sociodémographiques, environnementaux et génétiques) sera présenté.

Concernant ce continuum étiologique et la présentation des résultats des travaux sur les phénomènes psychotiques infra-cliniques, nous nous intéresserons souvent aux résultats de la revue systématique de littérature et méta-analyse de van Os et Linscott, qu'ils ont publié en 2009 et réactualisé par la suite (van Os *et al.*, 2009 ; Linscott & van Os, 2010, 2013). La dernière version incluait 95 études.

1. Le cannabis

a. Les troubles psychotiques

Le cannabis est un des facteurs de risque environnementaux les mieux identifiés pour la schizophrénie (Marconi *et al.*, 2016). A la fin des années 1980, Andreasson *et al.* (1987, 1989)

ont publié des études longitudinales sur plus de 40 000 conscrits en Suède. Le risque de développer une schizophrénie parmi les sujets sains était augmenté en cas de consommation de cannabis à 18 ans, par comparaison avec ceux qui n'ont jamais consommé, avec un risque relatif (RR) estimé à 6,0 (IC 95 % [4,0-8,9]). Zammit *et al.* (2002) ont montré une relation entre le degré de consommation et le risque de survenue de la schizophrénie de type dose-dépendante. Le risque de survenue de troubles schizophréniques chez les consommateurs est majoré chez les sujets présentant une vulnérabilité génétique préexistante (van Os *et al.*, 2002).

Ces dernières années, les recherches se sont concentrées sur le cannabis à haute teneur (> 10%) en tétrahydrocannabinol (THC). Di Forti *et al.* (2019a), dans une étude cas-contrôle sur les données de l'étude EU-GEI, ont montré que le cannabis à forte teneur en cannabis était associé à un RR de 4,8 (IC 95 % [2,5-6,3]), contre 3,2 pour le cannabis en général (IC 95 % [2,2-4,1]). Les fractions de risque populationnel attribuable étaient estimées à 12,2 % sur l'ensemble des sites dans les 6 pays, et jusqu'à 30,3 % à Londres, 35,9 % à Paris, ou 50,3 % à Amsterdam.

Le cannabis est la substance stupéfiante la plus associée à la schizophrénie (Libuy *et al.*, 2018). Il est associé également à d'autres troubles psychiatriques, comme le trouble bipolaire (Lev-Ran *et al.*, 2013), mais c'est avec la schizophrénie que l'association est la plus forte (Demjaha *et al.*, 2012 ; Pignon *et al.*, 2019b).

Le cannabis est un facteur de risque et également un facteur modificateur : chez les patients souffrant de trouble psychotique, le cannabis est associé à un plus grand nombre de décompensations psychotiques, à un âge de début précoce ou aux troubles du comportement (Baudin *et al.*, 2016 ; Fazel *et al.*, 2009 ; Foti *et al.*, 2010 ; Large *et al.*, 2011).

b. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

Dans une étude transversale en population générale anglaise, l'usage de cannabis sur l'année écoulée était significativement associé à la présence de symptômes psychotiques infra-cliniques (OR = 2,47 IC 95 % [1,73-3,53]) (Morgan *et al.*, 2014).

En ce qui concerne la schizotypie, les travaux de Barkus *et al.* (2006) et Stirling *et al.* (2008) ont montré que, chez les sujets ayant un score de schizotypie élevé, le cannabis produit

plus fréquemment des effets de type « *psychotic-like* » (*i.e.* provoquant des symptômes psychotiques). Une méta-analyse récente a montré que les scores de schizotypie des consommateurs de cannabis étaient plus élevés que les autres (Szöke *et al.*, 2014b).

Dans leur méta-analyse, Linscott et van Os (2013) ont retrouvé une association entre consommation de cannabis et incidence (OR = 1,77 IC 95 % [1,20-2,61]) et prévalence (OR = 2,51 IC 95 % [1,84-3,43]) des symptômes psychotiques.

Une étude récente de van Os *et al.* (2021) apporte de nouveaux arguments forts en faveur d'un lien de causalité entre cannabis et troubles psychotiques. Dans cette étude prospective sur 2 échantillons de la population générale, le cannabis était prédicteur de symptômes psychotiques ultérieurs (OR ajusté (aOR) = 7,03 IC 95 % [2,39-20,69]), tandis que l'inverse n'était pas vrai (aOR = 0,95 IC 95 % [0,21-1,71]).

2. L'urbanité

a. Les troubles psychotiques

L'urbanité¹³ a été un des premiers facteurs environnementaux étudiés dans les troubles psychotiques (Faris & Dunham, 1939). Bien que les périodes d'exposition à risque (enfance, adolescence) et ses définitions aient été variables, notamment en fonction des structures administratives des différents pays (densité de la population, taille des villes, nombre d'habitants dans une ville, etc.), l'urbanité comme facteur de risque des troubles schizophréniques est aujourd'hui indiscutable (March *et al.*, 2008). Une méta-analyse de 2012 a retrouvé un risque plus de deux fois supérieur, entre milieu urbain et milieu rural (OR = 2,37 IC 95 % [2,01-2,81]) (Vassos *et al.*, 2012). Une étude danoise a montré que le nombre d'années vécues en ville dans l'enfance, ainsi que le niveau d'urbanité, avaient une influence sur l'augmentation de ce risque, dans une relation dose-effet (Pedersen et Mortensen, 2001). Il est admis que l'urbanité n'est pas un facteur de risque en soi, mais un marqueur de différents facteurs de risque présents de manière préférentielle en ville. Les facteurs et mécanismes en cause sont discutés (pollution atmosphérique, déficit en vitamine D, infections néonatales,

¹³Définie comme le fait de naître, de grandir et/ou de vivre en milieu urbain

stress social, etc.) (Vilain *et al.*, 2013 ; Castillejos *et al.*, 2018 ; DeVlyder *et al.*, 2018 ; Pignon *et al.*, 2020c ; Schürhoff & Pignon, 2021).

b. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

De même que pour le cannabis, le continuum étiologique est une hypothèse vérifiée en ce qui concerne l'urbanité. Dans une étude hollandaise en population générale, van Os *et al.* (2001) ont montré que le niveau d'urbanité était associé aux symptômes psychotiques avec un rapport dose-réponse, suggérant un rapport de causalité (OR = 1,77 IC 95 % [1,20-2,61]). Une étude parmi les adolescents et adultes jeunes (14-24 ans) en Allemagne a retrouvé la même association (urbanité vs. ruralité : OR = 1,32 IC 95 % [1,04-1,67]) (Spauwen *et al.*, 2004). Une autre étude en population générale australienne retrouvait également ces résultats (Scott *et al.*, 2006).

3. Les traumatismes psychologiques infantiles

a. Les troubles psychotiques

L'exposition à un traumatisme psychologique dans l'enfance est également consensuellement identifiée comme un facteur de risque de troubles psychotiques. Plusieurs études ont montré un taux de traumatisme infantile plus élevé chez les patients souffrant de troubles psychotiques, en comparaison de la population générale (Read *et al.*, 2005 ; Shevlin *et al.*, 2008). Une méta-analyse des études prospectives, transversales et cas-contrôles portant sur l'adversité dans l'enfance (*i.e.* traumatismes, maltraitance, négligence) a retrouvé un risque de psychose (troubles ou symptômes psychotiques) significativement augmenté, avec un risque près de 3 fois supérieur à celui de la population générale (OR = 2,78 IC 95 % [2,34-3,31]) (Varese *et al.*, 2012). Dans une études cas-témoins sur les données EU-GEI françaises, Baudin *et al.* (2017) ont étudié les sous-types de traumatismes infantiles. Les abus sexuels et physiques (OR = 2,26 IC 95 % [1,19-4,32]), en particulier quand ils sont perpétrés par des personnes en dehors de la famille (OR = 4,61 IC 95 % [1,66-12,80]), la séparation de la mère avant 4 ans (OR = 5,96 IC 95 % [1,24-28,77]), étaient associés au risque de troubles psychotiques.

Ces études présentent le biais majeur d'évaluer les expériences traumatiques à la fois de manière rétrospective, et à la fois après le début des troubles psychotiques. En effet, les

symptômes peuvent biaiser le récit biographique des patients, et induire des reconstructions mnésiques (Berna *et al.*, 2016). Dans une méta-analyse de 16 études et plus de 25 000 patients, Baldwin *et al.* (2019) ont montré que la concordance entre mesures prospectives et rétrospectives de trauma *chez les mêmes individus* était pauvre (coefficient κ de Cohen = 0,19 IC 95% CI [0,14-0,24]). Cette concordance augmentait quand l'évaluation était basée sur des hétéro-questionnaires. Or, d'autres études ont montré que l'évaluation du trauma pouvait être influencée par l'état clinique des sujets (MacDonald *et al.*, 2015).

Comme pour le cannabis, les antécédents traumatiques sont associés à une sévérité accrue des troubles psychotiques (Andrianarisoa *et al.*, 2017 ; Bailey *et al.*, 2018 ; Baudin *et al.*, 2016 ; Pignon *et al.*, 2019c).

b. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

Dans leur étude sur les déterminants des symptômes psychotiques, Morgan *et al.* (2014) ont évalué l'influence statistique de abus physiques et sexuels et ont retrouvé des associations significatives pour chacune de ces deux expériences traumatiques (abus physique : OR = 2,17 IC 95 % 2,17 [1,62-2,89], abus sexuel : OR = 2,13 IC 95 % [1,28-3,56]). En ce qui concerne la schizotypie, Schürhoff *et al.* (2009) ont retrouvé une association significative entre les traumatismes infantiles et le score de schizotypie chez des apparentés de patients souffrant de schizophrénie (OR = 3,6 IC 95 % [1,09-11,8]). D'autres études ont prouvé que les antécédents de traumatismes augmentaient la persistance des symptômes psychotiques, et même la transition des individus à haut risque de psychose vers troubles psychotiques (Trotta *et al.*, 2015). Dans leur méta-analyse, Linscott et van Os (2013) ont retrouvé cette association entre stress ou traumatismes infantiles et incidence (OR = 2,57 IC 95 % [1,89-3,51]) et prévalence (OR = 4,77 IC 95 % [2,15-19,2]) des symptômes psychotiques.

L'ensemble de ces associations présente l'intérêt d'être soustrait des biais d'évaluation des traumatismes liés aux troubles psychotiques en eux-mêmes. En effet, des facteurs associés aux troubles eux-mêmes, tels que les hospitalisations, les traitements psychotropes, dérive sociale associée à l'évolution des troubles, ou discrimination liée à un statut de patient (Pignon *et al.*, 2019a ; Sariaslan *et al.*, 2016 ; Zipursky, 2014), peuvent biaiser ces associations. Cependant, les phénomènes psychotiques infra-cliniques peuvent également biaiser cette évaluation. Par ailleurs, les expériences traumatiques sont très probablement corrélées à

d'autres facteurs de stress (fragmentation sociale, bas niveau-socio-économique, phénomènes de défaite sociale, etc.), et il serait intéressant d'étudier l'influence de plusieurs facteurs psychosociaux, afin de dénouer de potentielles confusion. *Un des travaux de cette thèse sera consacré à cette dernière problématique*¹⁴. *Plus globalement, les rapports entre antécédents d'expérience traumatique et symptômes psychotiques infra-cliniques sont examinés dans plusieurs travaux de cette thèse*¹⁵.

4. La migration

a. Les troubles psychotiques

La relation entre migration et schizophrénie est un sujet d'intérêt pour les épidémiologistes depuis des décennies. Ødegaard (1901-1983), un psychiatre norvégien, a étudié les taux d'incidence au Minnesota (États-Unis) (à travers les admissions dans les hôpitaux psychiatriques) et a montré que les Norvégiens vivant dans cet état étaient environ deux fois plus touchés par la schizophrénie que les natifs, et qu'ils étaient également plus touchés que les Norvégiens vivant en Norvège (Ødegaard, 1932). Sa principale explication de cet état de fait, issue notamment de l'étude des biographies des Norvégiens émigrants, était l'hypothèse dite de la migration sélective : les personnes ayant une prédisposition aux troubles psychiatriques migrent plus que les autres. Les études plus récentes ne sont pas en faveur de cette explication (Bogers *et al.*, 2000 ; Selten *et al.*, 2002, 2020).

Les résultats des études d'incidence d'Ødegaard ont en revanche été confirmés quelques décennies plus tard dans de nombreuses publications, dans des contextes historiques, économiques et culturels variés. En effet, les études des liens entre migration et psychoses ont ensuite été relativement délaissées en Amérique du Nord. On observe un regain d'intérêt pour ce sujet de recherche au Royaume-Uni dans les années 1960, où étaient constatés des incidences élevées chez les migrants arrivant des Caraïbes après la Seconde guerre mondiale (Tortelli *et al.*, 2015 ; Kiev, 1965 ; Hemsli, 1967). Cet intérêt s'est progressivement propagé à toute l'Europe (Carta *et al.*, 2005 ; Veling *et al.*, 2006 ; Cantor-Graae & Pedersen, 2013 ; Tortelli *et al.*, 2013 ; Bhugra *et al.*, 2014) et au monde entier (Corcoran *et al.*, 2009 ; Grant *et al.*, 2004 ;

¹⁴Cf. VI de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse

¹⁵Cf. III et VII de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, pages 90 et 96

Subramaniam *et al.*, 2012). L'aboutissement de ces études (en majorité sur l'incidence des troubles psychotiques) a récemment donné lieu à plusieurs travaux de méta-analyse montrant ces associations entre migration (première et deuxième génération, 1GM et 2GM) et troubles psychotiques. Ainsi, dans leur méta-analyse de 18 études européennes de 2005, Cantor-Graae et Selten (2005) avaient montré que l'incidence de la schizophrénie était 2,7 fois (IC 95 % [2,3-3,2]) plus importante chez les 1GM par rapport à la population autochtone, et 4,5 pour les 2GM (IC 95 % [1,5-13,1]). En 2011, dans une méta-analyse de 21 études provenant de régions du monde plus variées (Europe, Amérique du Nord, Australie, Israël), Bourque *et al.* (2011) avaient retrouvé des chiffres proches (1GM : incidence rate ratio (IRR) = 2,3 IC 95 % [2,0-2,7], 2GM : IRR = [1,8-2,5]). Plus récemment, Selten *et al.* (2020) ont montré des risques relatifs du même ordre de grandeur (1GM et 2GM : RR = 2,13 IC 95% [1,99-2,27] pour les troubles psychotiques non-affectifs, RR = 2,94 IC 95 % [2,28-3,79] pour les affectifs). Cette méta-analyse montrait que ces risques relatifs diminuaient après ajustement sur le niveau socio-économique, montrant ainsi qu'une partie de la causalité se situait probablement à ce niveau. En étudiant, parmi les études européennes, les migrations européennes et non-européennes, la méta-analyse retrouvait des risques relatifs significativement augmentés dans les deux cas, mais de manière plus importante dans la migration non-européenne (RR = 2,94 IC 95 % [2,62-3,29] vs. RR = 1,99 IC 95 % [1,62-2,18]). De plus, ce risque relatif était plus élevé pour les migrants noirs que pour les autres (RR = 4,19 IC 95 % [3,42-5,14]). Enfin, en regardant parmi les études non-européennes, les études ne montraient pas de différence significative au Canada ou en Israël.

A noter également que le risque de trouble psychotique chez les migrants n'est pas augmenté de manière uniforme. Dans leur étude sur les taux d'admissions en hôpital psychiatrique à Chicago, dans les années 1930, Faris et Dunham (1939) avaient également observé que les sujets noirs avaient des taux d'admission augmentés, à l'exception des quartiers où ils étaient majoritaires. Cette dernière observation a été répliquée depuis, et est appelée l'effet protecteur de la densité ethnique (« *Ethnic density effect* ») (Bécares *et al.*, 2009 ; Shaw *et al.*, 2012 ; Veling *et al.*, 2008b).

b. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

Dans leur méta-analyse Linscott et van Os (2013) ont montré que le fait d'appartenir à une minorité ethnique n'était pas significativement associé à l'incidence des expériences

psychotiques (OR = 1,25 IC 95 % = [0,89-1,82]). En ce qui concerne les données de prévalence, le fait d'appartenir à une minorité ethnique était associé à une fréquence d'expériences psychotiques augmentée (OR = 1,33 IC 95 % = [1,09-1,67]). La migration n'était pas significativement associée à une variation significative de la prévalence (OR = 0,83 IC 95 % = [0,36-1,89]). Ces chiffres sont étonnants étant donné l'association sans équivoque avec les troubles psychotiques. *Il nous est apparu qu'il serait intéressant de faire une revue de littérature et méta-analyse consacrée à cette problématique (la revue de Linscott et van Os couvrant l'ensemble des études sur les phénomènes psychotiques infra-cliniques). Ainsi, le bilan des connaissances scientifiques sur les rapports entre migration, appartenance à une minorité ethnique et psychose infra-clinique a fait l'objet d'un article¹⁶.*

5. Les facteurs sociaux et économiques

a. Les troubles psychotiques

Les facteurs sociaux et économiques peuvent être évalués au niveau individuel, en recherchant une association entre un facteur présent à un niveau individuel (niveau éducatif, niveau économique) et un état de santé particulier. Ils peuvent également être évalués à un niveau écologique (ou populationnel), quand c'est une association entre un facteur associé à un espace défini (*e.g.* le niveau de crimes ou d'incivilité dans chaque quartier, écarts moyens des salaires dans chaque quartier, etc.) et le nombre de personnes présentant un état de santé particulier dans ce espace.

Depuis Faris et Dunham (1939) et leur étude des variations de la prévalence de la schizophrénie selon les quartiers de la ville de Chicago (à un niveau écologique), de nombreuses études ont démontré l'existence de variations géographiques de l'incidence des troubles psychotiques au niveau infra-communal (*i.e.* entre les quartiers d'une ville) et ainsi attiré l'attention sur le rôle des facteurs socio-économiques (Clark, 1949 ; Häfner et Reimann, 1970 ; Giggs, 1986). Ainsi la pauvreté des quartiers est associée à une incidence plus forte des troubles psychotiques (Croudace *et al.*, 2000 ; Allardyce et Boydell, 2006 ; Bhavsar *et al.*, 2014 ; Kirkbride *et al.*, 2014 ; Lasalvia *et al.*, 2014). De même que les inégalités sociales (Hatch *et al.*, 2011 ; Kirkbride *et al.*, 2014). La fragmentation sociale, notion proche de l'anomie

¹⁶Cf. I de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse

durkheimienne (Durkheim, 1897), calculé à partir de la mobilité résidentielle et du nombre de personnes célibataires et de familles monoparentales au niveau de chaque quartier, est également associée à l'incidence des troubles (Allardyce *et al.*, 2005 ; Lasalvia *et al.*, 2014 ; Omer *et al.*, 2014). Dans une étude sur les variations géographiques infra-communales de la prévalence des troubles psychotiques sur la zone géographique de Créteil et Maisons-Alfort (Val-de-Marne), à un niveau écologique, nous avons montré que le nombre de cas prévalents de troubles psychotiques par quartier était corrélé négativement au niveau socio-économique de ces quartiers (Pignon *et al.*, 2016). Une autre étude sur les variations infracommunales de l'incidence dans la même zone (à partir des données françaises de l'étude EU-GEI) a montré des variations significatives de l'incidence, sans association avec les variables analysées (Szöke *et al.*, 2016).

L'association entre troubles psychotiques et capital social a également été étudiée. Le capital social est notion issue des sciences sociales a été proposée comme mécanisme intervenant dans l'étiologie des troubles psychotiques (McKenzie *et al.*, 2002 ; Sartorius, 2003). Elle englobe différentes caractéristiques populationnelles d'un environnement telles que le niveau de participation civique, la confiance que l'on témoigne à ses voisins, la solidarité et la coopération des habitants les uns avec les autres, etc. Ces caractéristiques – mesurées à un niveau écologique – intègrent la qualité et la quantité des interactions sociales ainsi que les institutions sociales qui sous-tendent la société. Des associations entre incidence des troubles psychotiques et bas niveau de capital social ont été montrées (Allardyce *et al.*, 2005 ; Kirkbride *et al.*, 2008). A noter qu'un niveau élevé de capital social pourrait également prédisposer aux troubles psychotiques (Kirkbride *et al.*, 2008). On peut ainsi faire l'hypothèse qu'un capital social faible pourrait empêcher la résilience face à des situations de stress ; et qu'un capital social élevé empêcher l'individuation et l'émancipation des groupes sociaux, ces deux extrêmes conférant ainsi un risque de trouble psychotique.

b. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

Les recherches concernant les facteurs socio-économiques sont moins développées pour la psychose infra-clinique que pour les troubles psychotiques caractérisés. Des associations entre pauvreté et symptômes psychotiques infra-cliniques ont été montrées (Morgan *et al.*, 2009). Dans une étude en population générale dans la région d'Izmir (Turquie), Binbay *et al.* (2012a) ont étudié l'influence du lieu de vie (quartier d'habitation), et des mesures de niveau

écologique telles que le niveau socio-économique ou le niveau de cohésion sociale¹⁷ sur l'association entre des phénotypes psychotiques infra-cliniques et antécédent familial de trouble psychiatrique. Dans cette étude, ils montrent que l'association entre symptômes psychotiques et antécédent familial était plus forte dans les quartiers pauvres avec un haut taux de chômage. Ces résultats, en faveur d'une taille d'effet de facteurs génétiques dépendante de l'environnement (avec un environnement plus stressant amplifiant cet effet), sont en faveur du modèle stress-vulnérabilité¹⁸. Une étude australienne de Saha *et al.* (2013) montrait une association entre symptômes délirants et des conditions socio-économiques défavorables. Ces études sont donc également en faveur de l'hypothèse du continuum étiologique. *Certains des travaux présentés dans cette thèse concernent les rapports entre psychose infra-clinique et niveau socio-économique et éducatif*¹⁹.

En ce qui concerne en particulier le capital social, à notre connaissance, aucune étude sur de potentielles associations entre capital social et psychose infra-clinique n'a été publiée chez les adultes. Solmi *et al.* (2017) ont analysé la cohorte ALSPAC (Avon Longitudinal Study of Parents and Children) et ont montré que, chez les adolescents de 13 ans, les symptômes psychotiques infra-cliniques étaient associés au niveau de discordance civique des quartiers (mesure qui pouvant être assimilée à une version négative du capital social). Une étude réalisée en collaboration avec des géographes de la santé sur des données issues de la population générale de Créteil s'est intéressée à des notions proches du capital social : les relations entre les représentations (dont l'étendue) du quartier de résidence, les caractéristiques (socio-démographiques et urbanistiques, *e.g.* les espaces verts, la réputation du quartier, densité de commerces, etc.) du quartier et les scores de schizotypie (Longo *et al.*, 2020). Les scores moyens de schizotypie étaient globalement plus faibles dans les quartiers avec une représentation positive (réputation, souhait d'y vivre) et dans des quartiers dont l'étendue est perçue comme large. *Les liens entre capital social et psychose infra-clinique ont fait l'objet d'un travail présenté dans cette thèse*²⁰.

¹⁷Définie par l'ensemble des pratiques sociales qui tendent à produire et maintenir la conformité des individus aux normes de leur groupe social (Kirkbride *et al.*, 2008)

¹⁸Cf. IV.D.1 de la Revue de la littérature, page 64

¹⁹Cf. II et III de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, pages 82 et 90

²⁰Cf. VI de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 96

6. Discrimination et événements de vie stressants

a. Les troubles psychotiques

Des études cas-témoins menées en Europe ont montré que les sujets souffrant de troubles psychotiques rapportaient plus d'expériences de discrimination que les contrôles, en particulier dans les minorités ethniques (Veling *et al.*, 2007, 2008a). D'autres études ont retrouvé une relation de type « effet-dose » entre discrimination et risque de troubles psychotiques (Oh *et al.*, 2016). Une revue systématique de la littérature sur les rapports entre discrimination et troubles psychotiques estime ainsi l'association comme probable, sans conclusion de causalité définitive possible en l'état actuel (Pearce *et al.*, 2019). En effet, outre le fait que plusieurs études montrent une absence de différence significative, une des problématiques concerne l'évaluation rétrospective des expériences de discrimination chez des patients souffrant de troubles psychotiques, les symptômes délirants (notamment de persécution, et d'attribution externe de mauvaises intentions) pouvant biaiser le recueil des données de discrimination (Bardol *et al.*, 2020 ; Oh *et al.*, 2014 ; Veling *et al.*, 2008a). Une autre est celle de l'association entre discrimination et d'autres facteurs socio-économiques pouvant être également en cause dans les troubles psychotiques, faisant suspecter un rôle de confusion de la discrimination (ou de ces facteurs). En faveur de cet argument de confusion, Pearce *et al.* (2019) relatent le fait que, dans les études cas-contrôles sur la discrimination dite raciale, l'ajustement sur d'autres facteurs (*e.g.* ethnicité, niveau socio-économique) faisait disparaître l'association (Veling *et al.*, 2008a).

Les événements de vie stressants sont définis par des changements majeurs dans la vie des individus et/ou qui impliquent une menace (par exemple : une séparation, la perte d'un proche, un déménagement, un licenciement, etc.). Plusieurs études cas-contrôles ont montré que les sujets avec un premier épisode psychotique (PEP) avaient vécu plus d'événements de vie stressants que les témoins dans les semaines et mois précédant le début de leurs troubles (Mondelli *et al.*, 2015). Une méta-analyse de 16 études de Beards *et al.* (2013) confirme cette association (OR = 3,19 IC 95 % [2,15-4,75]). L'intérêt de l'étude de ces événements de vie stressants est que, contrairement aux autres facteurs de risque cités plus haut, qui sont soit chroniques soit anciens, ils sont récents. Ils sont donc moins sujets aux biais liés au recueil rétrospectif (notamment liés à la mémorisation, ou aux biais cognitifs).

b. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

Sur le plan des expériences de discrimination, la situation est plus consensuelle dans la psychose infra-clinique que dans les troubles psychotiques : de nombreuses études ont montré une association significative entre discrimination rapportée et symptômes psychotiques infra-cliniques (Oh *et al.*, 2014), dont une étude longitudinale (Janssen *et al.*, 2003). La méta-analyse de 17 études de Bardol *et al.* (2020) s'est concentrée sur la discrimination dite raciale, et a confirmé cette association significative (OR = 1,77 IC 95 % [1,26-1,49]).

Les rapports entre les événements de vie stressants et psychose infra-clinique ont été moins étudiés que pour les troubles psychotiques, mais les résultats sont, de manière attendue, en faveur d'une association (Kocsis-Bogár *et al.*, 2013).

De plus, de même que pour les expériences traumatiques, la discrimination et les événements de vie stressants sont probablement corrélés à d'autres facteurs de stress psychosociaux : les étudier conjointement serait donc intéressant, et c'est ce que nous avons fait dans les études consacrées à leurs liens avec les phénomènes psychotiques infra-cliniques²¹.

7. Autres facteurs de risque environnementaux

D'autres facteurs de risque – sur lesquels nous n'avons pas travaillé dans cette thèse – de troubles psychotiques sont connus. La saisonnalité des naissances a par exemple été identifiée dans plusieurs études comme associée à l'incidence des troubles psychotiques, avec un excès de naissances (de l'ordre de 5 à 10 %) des sujets souffrant de schizophrénie en hiver et au début du printemps (Davies *et al.*, 2003 ; Tandon *et al.*, 2008a) dans l'hémisphère Nord. De manière liée, et probablement explicative de cette association, les infections maternelles et les infections néonatales sont connues pour être associées à une augmentation du risque de schizophrénie (Benros *et al.*, 2011 ; Buka, 2001 ; Lee *et al.*, 2020). De plus, concernant le *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose), plusieurs études ont montré que les patients qui souffraient de troubles psychotiques présentaient des taux d'infection plus élevés que la population

²¹Cf. VI et VII de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, pages 106 et 111

générale (Sutterland *et al.*, 2015). A noter que concernant l'infection foetale ou néo-natale par virus de la grippe, une méta-analyse de 9 études a montré qu'en l'état actuel, nous ne pouvions pas conclure à une association causale (Selten et Termorshuizen, 2017). Les complications obstétricales et périnatales sont également associées au risque de troubles psychotiques. Le mécanisme supposée est celui d'une hypoxie foetale (Eaton *et al.*, 2000 ; Kotlicka-Antczak *et al.*, 2014 ; Tandon *et al.*, 2008b).

En ce qui concerne les symptômes psychotiques infra-cliniques, peu d'articles sont parus sur le sujet. Dreier *et al.* (2018) ont montré qu'une infection maternelle néo-natale était associée à un risque plus élevé de symptômes psychotiques à l'âge de 11 ans.

8. Le paradigme de l'exposome

L'exposome est un concept holistique se définissant par « *la totalité des expositions auxquelles un individu est soumis de la conception à la mort. C'est une représentation complexe et dynamique des expositions à laquelle une personne est sujette tout au long de sa vie, intégrant l'environnement chimique, microbiologique, physique, récréatif, médicamenteux, le style de vie, l'alimentation, ainsi que les infections* » (Wild, 2005 ; Jégou, 2020). Cette définition initiale s'est progressivement élargie, et nous pourrions ajouter le style d'interactions familiales dans l'enfance, les relations sociales présentes et passées, l'environnement sociologique et socio-économique (en particulier le capital social du lieu d'habitation), les expériences traumatiques, etc. Ce concept d'exposome rassemblant différents types d'exposition étant susceptibles de conférer un risque de maladies, est issu à la base de la littérature scientifique sur le cancer (Wild, 2005). Il a rapidement été élargi aux maladies chroniques à l'étiologie complexe et plurifactorielle (Juarez *et al.*, 2020 ; Leopold *et al.*, 2020), et a naturellement trouvé sa place dans les modèles étiologiques des troubles psychotiques et de la schizophrénie (Gülöksüz *et al.*, 2018 ; Pries *et al.*, 2020c). En pratique, il s'agit de tenir compte d'expositions multiples. Une tentative intéressante est l'utilisation des scores de risque environnementaux basés sur différents types d'exposition (Padmanabhan *et al.*, 2017 ; Pries *et al.*, 2020c, 2020a ; Vassos *et al.*, 2020).

Un score de risque poly-environnemental a ainsi été utilisé sur les données du sixième work package (WP) de l'étude EU-GEI (25 pays) (Pries *et al.*, 2020a). Ce score était calculé pour chaque individu à partir de son exposition au cannabis, de ses antécédents de traumatismes

psychologiques et d'expériences d'adversité dans l'enfance, d'une naissance en hiver, et de la présence déficits sensoriels. Le score permettait de distinguer significativement patients et contrôles (OR = 1,94), patients et apparentés (OR = 1,58) et apparentés et contrôles (OR = 1,21).

B. Les facteurs de risque génétiques

1. Les troubles psychotiques

Les sujets apparentés aux patients souffrant de troubles psychotiques sont significativement plus touchés par les phénomènes psychotiques infra-cliniques, et ce de manière répliquée et consensuelle (Binbay *et al.*, 2012b ; Schürhoff *et al.*, 2003). La contribution génétique à l'étiopathogénie de la schizophrénie est l'un des faits les mieux établis en psychiatrie (van Os *et al.*, 2010). Après une approche gènes-candidats ayant identifié plusieurs polymorphismes comme associés au risque de schizophrénie, des approches de type GWAS (« *Genome wide association study* ») ont montré que des centaines de loci et polymorphismes nucléotidiques (SNPs), issus des mutations *de novo* ou non, étaient impliqués dans le risque de schizophrénie (Jia *et al.*, 2010 ; Bergen et Petryshen, 2012 ; Schwab et Wildenauer, 2013). La plupart des facteurs génétiques ont un effet statistique relativement faible, à l'exception notable de certaines mutations pathogènes, telles que certaines insertions ou délétion de séquences répétées d'ADN (« *copy number variant* » (CNV), *e.g.* la délétion 22q11), qui sont associées à un risque plus fort de schizophrénie (Giannitelli *et al.*, 2018 ; St Clair, 2009). L'héritabilité de la schizophrénie est estimée entre 30 et 80 % (van Dongen & Boomsma, 2013 ; Light *et al.*, 2014 ; Hilker *et al.*, 2018).

2. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

De multiples études ont montré que les apparentés, qui présentent par définition des facteurs de risque génétiques de trouble psychotiques (Mortensen *et al.*, 1999 ; Trotta *et al.*, 2015), présentent plus de phénomènes psychotiques infra-cliniques que la population générale (Binbay *et al.*, 2012b ; Schürhoff *et al.*, 2009 ; van Dam *et al.*, 2014).

En population générale, cependant, les études sur les facteurs génétiques associés aux phénomènes psychotiques infra-cliniques ne sont pas toutes en faveur d'association avec les facteurs de risque génétiques de troubles psychotiques (Jones *et al.*, 2016 ; Oh *et al.*, 2021 ; Sieradzka *et al.*, 2014). Les études utilisant un score de risque polygénique sont intéressantes. *Les associations entre facteurs génétiques et psychose infra-clinique font l'objet d'un travail publié dans cette thèse*²².

C. Les autres facteurs de risque

Dans cette partie sont détaillés les facteurs dont la nature génétique et/ou environnemental est discutable. En effet, la plupart de ceux-ci sont déterminés (au moins en partie) par des facteurs génétiques, mais ils sont soit également influencés par l'environnement (*e.g.* l'immuno-inflammation) et/ou par des facteurs épigénétiques (eux-mêmes liés à des variables environnementales), soit associés à un environnement particulier, les conséquences de l'influence respective des gènes et de l'environnement étant de ce fait difficilement identifiables (*e.g.* le sexe). *En ce qui concerne l'âge paternel avancée (APA), la question de l'origine génétique ou environnementale de l'association avec la psychose est discutée ci-dessous et dans un des travaux de cette thèse*²³.

1. L'âge paternel

a. Les troubles psychotiques

L'association entre APA et risque de troubles psychotiques est bien étayée dans la littérature scientifique (Wohl & Gorwood, 2007 ; Hubert *et al.*, 2011 ; Miller *et al.*, 2011). Une relation de type « effet-dose » a été mise en évidence, que ce soit pour les hommes ou les femmes (Ek *et al.*, 2015 ; Malaspina *et al.*, 2001).

Les mécanismes explicatifs de l'association entre APA et risque de trouble psychotique ne sont pas formellement connus. Une des hypothèses principales est l'occurrence de mutations germinales *de novo*, qui sont connus pour s'accumuler avec les années, et donc être plus

²²Cf. VII de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 111

²³Cf. V de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 101

fréquents chez les pères plus âgés (Crow, 2000). Des facteurs épigénétiques (liés à la méthylation de l'ADN), également d'importance grandissante avec l'âge du père, sont également possiblement impliqués (Milekic *et al.*, 2015). Une autre possibilité est que l'association entre l'APA et le risque de trouble psychotique soit en réalité une association entre l'âge de la paternité (*i.e.* l'âge du premier enfant pour le père) (Ek *et al.*, 2015 ; Pedersen *et al.*, 2014 ; Petersen *et al.*, 2011). Selon cette dernière hypothèse, l'âge de paternité serait plus tardif du fait de troubles psychotiques ou d'un plus haut niveau de psychose infra-clinique (des symptômes psychotiques infra-cliniques, tel qu'une méfiance, un repli sur soi pouvant expliquer un âge de paternité plus tardif) ; et ces traits pourraient être déterminés par des facteurs génétiques eux-mêmes transmis (Gratten *et al.*, 2016). Enfin, des facteurs psychologiques associés au fait d'avoir un père plus âgé (incluant la probabilité plus élevée d'un décès du père, ou une plus faible capacité à éduquer un enfant correctement) ont également été avancés (Fountoulakis *et al.*, 2018). Ces mécanismes ne sont pas exclusifs, et pourraient avoir une action additive. *Les mécanismes expliquant l'association entre APA et troubles psychotiques sont discutés dans un des articles de cette thèse, à travers une étude sur les rapports entre APA et dimensions psychotiques infra-cliniques*²⁴.

b. Psychose infra-clinique et continuum étiologique

En ce qui concerne la psychose infra-clinique, peu d'études (quatre en tout) ont été publiées sur le sujet. Deux ont été réalisés dans différents échantillons de la population générale (Foutz & Mezuk, 2015 ; Grattan *et al.*, 2015), contrairement aux deux autres, réalisées chez des enfants (Zammit *et al.*, 2008) ou des sujets jeunes (Vreeker *et al.*, 2013). L'une a montré une association avec les symptômes positifs (Foutz & Mezuk, 2015), une autre retrouvant une association non-significative (mais avec une valeur de p à 0,058) (Zammit *et al.*, 2008), tandis que la troisième ne trouvait pas d'association (Vreeker *et al.*, 2013). Le quatrième article étudie les rapports entre les traits schizotypiques, et a à nouveau montré une association avec la dimension positive, contrairement aux dimensions négative et de désorganisation (Grattan *et al.*, 2015). *Dans cette thèse, nous présentons un travail sur cette question de l'association entre âge paternel et psychose infra-clinique*²⁵.

²⁴Cf. V de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 101

²⁵Idem

2. L'immuno-inflammation

Outre l'association avec les infections néo-natales (détaillée plus haut), qui est en soit probablement liée à des phénomènes inflammatoires, un antécédent de maladie auto-immune est associée à une augmentation significative du risque de schizophrénie (IRR = 1,29 IC 95 % 1,18-1,41) – cette association étant plus forte en cas d'antécédent d'infection associé (IRR = 3,40 IC 95 % [2,91-3,94]) (Benros *et al.*, 2011). En cas de prise d'antibiotique dans l'enfance, le risque relatif de développer une schizophrénie était de 1,80 (IC 95 % [1,29-2,52]) (Köhler-Forsberg *et al.*, 2019). De nombreuses données sont en faveur du rôle de la réponse immunitaire à ces infections, et notamment l'inflammation qui, par les dommages cérébraux qu'elle causerait, perturberait le neurodéveloppement (Daaboul *et al.*, 2020).

3. Le sexe

La méta-analyse de Jongsma *et al.* (2019) a retrouvé des taux d'incidence de troubles psychotiques plus élevés chez les hommes que chez les femmes (IRR = 1,70 IC 95 % [1,27-1,62]). Cette association pourrait être le résultat de biais lié à une plus forte sévérité chez les hommes (les études d'incidence étant la plupart du temps basées sur des données hospitalières). En ce qui concerne les phénomènes psychotiques infra-cliniques, dans la méta-analyse de Linscott et van Os (2013), le sexe n'était pas associé à des différences significatives.

4. Les déficits sensoriels

Les déficits sensoriels sont associés à la fois aux troubles psychotiques et aux phénomènes psychotiques infra-cliniques (Linszen *et al.*, 2016). Une des explications de cette association est l'isolement sensoriel qui réduit les interactions sociales dans l'enfance, ce qui constitue un stress psycho-social favorisant le développement de symptômes ou de troubles psychotiques.

D. Les modèles étiologiques actuels

1. Le modèle stress-vulnérabilité

Ce modèle postule que les facteurs génétiques ou facteurs de stress précoces interagissent avec les facteurs environnementaux (Corcoran *et al.*, 2003 ; Davis *et al.*, 2016 ; van Os *et al.*, 2010). Chaque individu possède un degré de vulnérabilité au stress, selon notamment son profil génétique, mais également son histoire de vie. Schématiquement, un stress à l'échelle d'un individu pourra donc provoquer des troubles psychotiques ou des symptômes psychotiques infra-cliniques (hallucinations, idées de persécution), en fonction à la fois de l'importance du stress ressenti et du terrain de vulnérabilité. Dans ce modèle, le stress joue à la fois un rôle dans le risque de troubles psychotiques, et dans les rechutes. Ce modèle stress-vulnérabilité s'appuie d'ailleurs sur une hypothèse neurobiologique : le stress entraîne une sécrétion de glucocorticoïdes (hormones de stress) par l'axe hypothalamo-hypophysaire (dit axe du stress), et secondairement un relargage de dopamine au niveau de la voie mésolimbique, impliquée dans la schizophrénie (Jardri *et al.*, 2012). Ce mécanisme n'est pas spécifique de la schizophrénie, et pourrait être impliqué dans d'autres troubles psychiatriques (Amad *et al.*, 2014).

2. Défaite sociale et sensibilisation

Un autre modèle étiologique, complémentaire du modèle stress-vulnérabilité, est celui de la défaite sociale et de la sensibilisation dopaminergique mésolimbique. La défaite sociale est un concept issu des sciences sociales, qui désigne l'expérience chronique du « statut d'outsider » dans un environnement social donné. Déjà testé dans les modèles animaux (Hammels *et al.*, 2015), elle pourrait expliquer la naissance d'un sentiment de persécution et la prédisposition aux troubles psychotiques – notamment de par une sensibilisation du système dopaminergique mésolimbique (Alexandre *et al.*, 2020 ; Selten *et al.*, 2013). Elle pourrait expliquer le risque de trouble psychotique chez les migrants. La situation de défaite sociale chronique n'est pas la seule exposition qui pourrait sensibiliser le système dopaminergique. D'autres expériences d'adversité dans l'enfance, tel que des traumatismes psychologiques, pourraient également jouer ce rôle (Howes & Murray, 2014 ; Weidenauer *et al.*, 2017). Cette

hypothèse de la sensibilisation au stress psycho-social sera testée dans un travail présenté dans cette thèse²⁶.

²⁶Cf. VI de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 106

Tableau 1 : Éléments en faveur d'un continuum étiologique entre phénomènes psychotiques infra-cliniques et troubles psychotiques				
Facteur	Association avec les troubles psychotiques	Association avec les phénomènes psychotiques infra-cliniques	Limites actuelles dans l'état des connaissances	Travaux sur la psychose infra-clinique intégrés dans cette thèse
Cannabis	Haut niveau de preuve : études prospectives, répliquées, relation dose-effet	Haut niveau de preuve : multiples études montrant une association dont des méta-analyses et des études prospectives		Aucun
Urbanité	Haut niveau de preuve : études répliquées, méta-analyse, études prospectives, relation dose-effet	Plusieurs études transversales concordantes sur l'association, dont une avec relation dose-effet	L'urbanité est un marqueur de risque plus qu'un facteur causal des troubles psychotiques. Pas d'étude prospective pour les phénomènes psychotiques infra-cliniques	Analyse du rôle des facteurs de stress psychosociaux, connus comme étant plus élevés en ville
Traumatismes psychologiques infantiles	Haut niveau de preuve : multiples études concordantes, dont études prospectives, méta-analyse	Haut niveau de preuve : Plusieurs études transversales et prospectives concordantes sur l'association, dont certaines montrent une relation dose-effet	Biais de mémorisation Influence de variables cliniques sur les souvenirs des expériences traumatiques	Cf. travaux III, VI, VII
Migration	Haut niveau de preuve : multiples études concordantes, dont études multicentriques ou prospectives, méta-analyses	Études discordantes, ainsi qu'une méta-analyse montrant une faible association avec l'ethnicité, et pas d'association avec la migration	Peu d'études sur les phénomènes psychotiques infra-cliniques	Revue de la littérature, étude originale en population générale française Cf. travaux I, II, III
Facteurs socio-économiques	Pour le niveau socio-économique : haut niveau de preuve : multiples études concordantes, dont études multicentriques ou prospectives	Études montrant une association avec la pauvreté et le niveau socio-économique Pas d'étude du rôle du capital social	Rôle de la dérive social	Étude du rôle de l'ajustement sur des facteurs socio-économique dans l'association entre

	Peu d'études sur d'autres facteurs socio-économiques : capital social, fragmentation social			psychose et migration : Cf. travail I Études de l'association avec les niveaux éducatif et socio-économiques : Cf. travaux II et III Études de l'association avec le capital social mesuré à un niveau individuel : Cf. travaux VI et VII
Discrimination	Études concordantes, dont certaines prospectives, avec relation effet-dose Méta-analyses	Études concordantes, dont une étude prospective Méta-analyse sur la discrimination dite raciale	Biais de mémorisation Influence de variables cliniques sur les souvenirs des expériences de discrimination Rôle des facteurs socio-économiques et de liens avec les expériences traumatiques inconnu	Cf. travaux VI et VII
Événements de vie stressants	Multiples études transversales concordantes	Une étude transversale a montré une association	Pas d'étude prospective	Cf. travaux VI et VII
Âge paternel	Haut niveau de preuve : études répliquées, méta-analyse, relation dose-effet	Études discordantes	Rôle de l'âge de paternité Mécanismes explicatifs de cette association	Cf. travail V
Facteurs génétiques	Haut niveau de preuve : nombreuses études, répliquées, variées	Études discordantes ²⁷	Rôle de l'association entre facteurs génétiques et expositions environnementales Rôle des interactions gènes-environnement	Cf. travail VII

²⁷Cf. Tableau 12, page 127

OBJECTIFS

Cette thèse est composée de travaux épidémiologiques visant à identifier des déterminants environnementaux des troubles psychotiques en se basant sur l'hypothèse d'un continuum psychotique étiologique entre phénomènes infra-cliniques et troubles caractérisés, en se donnant pour objectif à la fois d'étayer cette hypothèse, et de s'en servir pour répondre à des questions importantes concernant l'étiologie des troubles psychotiques. Un résumé de l'état des connaissances sur le continuum psychotique étiologique, et sur les associations entre les différents facteurs de risque de troubles psychotiques et phénomènes psychotiques infra-cliniques, est présenté dans le **Tableau 1**.

Les principaux défauts et taches aveugles des connaissances actuelles sur les troubles psychotiques que l'étude de phénomènes psychotiques infra-cliniques pourrait permettre de dépasser sont les suivants :

- Une partie de la question de la causalité inverse, c'est-à-dire liée au fait que l'évaluation des facteurs évalués *a posteriori* peuvent être biaisés par les troubles psychotiques (cette question n'étant pas totalement résolue cependant : des phénomènes psychotiques infra-cliniques peuvent en soit biaiser l'évaluation rétrospective) ;
- Grâce à l'augmentation de la puissance statistique permise par l'étude de la psychose infra-clinique :
 - o L'étude simultanée de plusieurs facteurs – notamment psycho-sociaux – associés aux troubles psychotiques mais pouvant être associés entre eux, et posant la question de facteurs de confusion pour certains d'entre eux ;
 - o L'étude de facteurs modérément associés aux troubles psychotiques, mais fréquents dans la population générale, donc avec de potentielles fractions attribuables fortes ;
- Éviter les biais diagnostiques des troubles psychotiques, notamment liés à des caractéristiques migratoires ou ethniques.

Les objectifs de ces travaux de thèse sont les suivants :

- Étudier la question du continuum psychotique étiologique dans une revue de la littérature et dans une étude sur les données d'une large enquête en population générale française :
 - Étudier les rapports entre les caractéristiques migratoires et/ou ethniques et les phénomènes psychotiques infra-cliniques, de par une revue systématique et méta-analyse des études sur le sujet, et une étude originale en population générale française (grâce aux données issues de l'enquête SMPG) ;
 - Étudier l'hypothèse du continuum étiologique à travers la comparaison entre les corrélats socio-démographiques des phénomènes psychotiques infra-cliniques et ceux des troubles psychotiques, à travers une étude originale sur un échantillon recruté de façon multicentrique sur tout le territoire national français ;
 - Rechercher des groupes de symptômes psychotiques positifs infra-cliniques par une analyse en classes latentes dans le même échantillon multicentrique ;
- Étudier la question du continuum psychotique étiologique dans une étude multicentrique transnationale européenne :
 - Étudier l'invariance transnationale d'une échelle de mesure des dimensions psychotiques infra-cliniques (positive, négative, dépressive) dans une étude multicentrique transnationale européenne ;
 - Étudier les rapports entre ces dimensions psychotiques infra-cliniques, âge paternel et âge de paternité grâce à une étude originale dans cette étude multicentrique transnationale européenne ;
- Étudier les rapports entre différents facteurs de risque dans l'étiologie des troubles psychotiques, et en particulier poser la question des interactions :
 - Dans cette étude multicentrique transnationale européenne, étudier l'influence de 4 facteurs de stress psycho-sociaux (traumatismes psychologiques infantiles, les expériences de discrimination, événements de vie stressants, bas niveau de capital social) sur le niveau de ces dimensions psychotiques infra-cliniques, en recherchant des interactions entre ces facteurs environnementaux ;
 - Toujours dans cette étude multicentrique transnationale européenne, étudier les influences respectives de ces facteurs de stress psycho-sociaux et de facteurs génétiques (grâce à l'utilisation d'un score de risque polygénique), en recherchant si leurs effets sont additifs et indépendants, ou s'ils sont en interaction entre gènes et environnement.

Les différents articles et manuscrits de cette thèse sont présentés dans la partie suivante. Pour chaque article ou manuscrit, une présentation en français résumera à grands traits le résumera, en essayant de le situer dans les problématiques évoquées dans cette thèse, de mettre en avant les principaux résultats, l'apport du travail au savoir scientifique, et les principales limites de ce travail. Pour chaque travail, l'article publié ou le dernier manuscrit soumis (avec les matériels supplémentaires) suit ces résumés. Le dernier manuscrit, en cours de soumission, est lui présentée dans une version in extenso en français, étant donné qu'il n'existait pas encore de manuscrit de soumission au moment de la finition de la thèse.

L'absurdité naît d'une comparaison. Je suis donc fondé à dire que le sentiment de l'absurdité ne naît pas du simple examen d'un fait ou d'une impression mais qu'il jaillit de la comparaison entre un état de fait et une certaine réalité, entre une action et le monde qui la dépasse. L'absurde est essentiellement un divorce. Il n'est ni dans l'un ni dans l'autre des éléments comparés. Il naît de leur confrontation.

Albert Camus, Le mythe de Sysiphe

TRAVAUX RÉALISÉS DANS LE CADRE DE LA THÈSE

I. Psychose infra-clinique, migration et ethnicité : revue systématique de la littérature et méta- analyse

ARTICLE 1 : *Subclinical psychosis in adult migrants and ethnic minorities: a systematic review and meta-analysis*, BJPsych Open (Tortelli *et al.*, 2018)

A. Introduction

L'étude de la psychose infra-clinique chez les migrants et minorités ethniques est un axe d'exploration du continuum étiologique : le statut migratoire étant associé aux troubles psychotiques (Selten *et al.*, 2020), il doit, selon cette hypothèse, être associé à la psychose infra-clinique.

Par ailleurs, l'évaluation de ces phénomènes psychotiques infra-cliniques ne sont pas basés sur des diagnostics sujets à des biais. De ce fait, cette mesure est beaucoup moins sujette aux biais diagnostiques dits « *ethniques* » ou « *raciaux* ». En effet, la question du diagnostic erroné (« *misdiagnosis* ») a été rapidement mise en avant pour expliquer l'augmentation du risque de trouble psychotique chez les migrants. Les auteurs critiquant les recherches épidémiologiques sur les migrants avançaient différentes sources potentielles d'erreurs : « *psychiatisation* » d'une croyance culturelle (Sashidharan, 1993), réactions psychotiques aiguës au stress, plus fréquentes chez les migrants (Littlewood & Lipsedge, 1981), ou encore trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques (Mukherjee *et al.*, 1983). Ces diagnostics erronés seraient l'œuvre de psychiatres non sensibilisés aux cultures des migrants

et minorités ethniques, notamment à leurs croyances, à l'expression des symptômes (*e.g.* un sentiment de persécution dans la dépression dans certaines ethnies sub-sahariennes), ou à leur mimique (Baubet, 2013). Des chercheurs anglais ont même parlé de racisme institutionnel (Bhui & Tsangarides, 2008). La psychose infra-clinique étant basée sur des auto-évaluations, permet (au moins en partie) d'éviter ce biais. De plus, un biais dit administratif qui pourrait participer à une surestimation du risque de troubles psychotiques chez les migrants : le fait qu'un certain nombre de migrants soit en situation clandestine ou en mouvements fréquents, et donc absent des registres à partir desquels sont basés les dénominateurs des études sur la migration (une sous-estimation au dénominateur entraînant une surestimation du risque) (Bourque *et al.*, 2011). La psychose infra-clinique n'étant pas étudiée grâce aux registres et aux recensements, elle permet d'éviter ce biais.

Dans leur revue systématique, Linscott et van Os (2013) ont déjà répertorié les études concernant la psychose infra-clinique et les caractéristiques migratoires et ethniques. Le fait d'appartenir à une minorité ethnique n'était pas significativement associé à l'incidence des symptômes psychotiques infra-cliniques ($OR = 1,25$ IC 95 % = $[0,89-1,82]$), tandis qu'une association avec la prévalence était retrouvée ($OR = 1,35$ IC 95 % = $[1,09-1,67]$). La migration n'était pas significativement associée à une variation significative de la prévalence ($OR = 0,83$ IC 95 % = $[0,36-1,89]$, pas de chiffre pour l'incidence, en raison de l'absence d'étude).

Dans ce contexte, une revue de la littérature sur ce thème, remettant chaque étude dans son contexte – ce qui, pour les études migratoires, est nécessaire étant donné la diversité des expériences migratoires –, et tentant d'expliquer de potentielles contradictions entre elles, nous est apparue nécessaire. Elle pourrait apporter un éclairage sur les données contradictoires de la méta-analyse de Linscott et van Os (2013). Nous avons entrepris dans ce travail une revue systématique de la littérature et une méta-analyse des études en population générale comparant des sujets migrants ou appartenant à des minorités ethniques aux sujets natifs ou appartenant à l'ethnie majoritaire. Dans le travail de méta-analyse, nous avons insisté sur la description des variables d'ajustement des différentes études, afin de tenir compte l'influence de potentiels facteurs de confusion (*e.g.* facteurs socio-économiques).

Encadré II : Migration, ethnicité, race : qu'étudions-nous ? Un retour sur les définitions

Pour l'ensemble des auteurs travaillant sur le sujet – sociologues (Beauchemin *et al.*, 2016 ; Tribalat, 2015), ethnographes (Todd, 1997 ; Weil, 2005) ou épidémiologistes (Bhugra, 2003 ; Selten *et al.*, 2003, 2012) –, comme pour l'Organisation des Nations Unies (ONU), un migrant est, par opposition à un natif, une personne qui vit de façon temporaire ou permanente dans un pays dans lequel elle n'est pas née. L'intégration à ce groupe de migrants des personnes provenant d'un territoire d'outre-mer et vivant en métropole est plus discutée : ils sont parfois considérés comme appartenant à des minorités ethniques (Amad *et al.*, 2013 ; Selten *et al.*, 2003 ; Veling *et al.*, 2006). On parle (improprement, car ce ne sont pas des migrants) de migrants de deuxième ou troisième génération pour les enfants et petits-enfants de migrants.

Le terme de minorité ethnique n'a pas une signification univoque selon les pays. En France, il n'a pas d'existence officielle (Guilluy, 2013 ; Lagrange, 2013), contrairement aux Royaume-Uni ou aux États-Unis. Pour la littérature scientifique (essentiellement génétique et épidémiologique), le terme de minorité ethnique désigne une population minoritaire de par son identité culturelle, linguistique et/ou religieuse. Il peut aussi désigner la couleur de peau (Cantor-Graae et Selten, 2005). Certains scientifiques distinguent les minorités historiques ou autochtones, qui désignent les minorités présentes avant l'arrivée de colons fondant un état (*e.g.* Aborigènes d'Australie, Indiens d'Amérique), et les minorités immigrés (Beauchemin *et al.*, 2016).

Le concept de race est également utilisé dans certains articles épidémiologiques. Bien que ce concept controversé n'ait pas pu prouver son existence biologique (Lévi-Strauss, 1987 ; Doron et Lallemand-Stempak, 2014), ce terme est utilisé pour désigner la perception sociale de certaines minorités ethniques, et notamment la couleur de peau (Bourque *et al.*, 2012).

La migration nous semble présenter l'avantage d'avoir une définition objective, alors que les définitions de l'ethnicité et des races sont variables historiquement et géographiquement, et dépendantes des représentations sociales (Lévi-Strauss, 1987 ; Doron et Lallemand-Stempak, 2014). Cependant, ces notions désignent des réalités démographiques et socio-culturelles proches, liés au fait de vivre dans un milieu étranger et/ou d'avoir une culture d'origine différente de la majoritaire dans le pays dans lequel on vit. Toutefois, il faut noter qu'il existe des exceptions : ainsi, il est des membres de minorité ethnique qui ne sont pas migrants (minorités nationales, lointains descendants de migrants de plusieurs générations) – ou au contraire des migrants ne faisant pas partie de minorités ethniques (membres de la diaspora retournant vers le pays où leur ethnie est majoritaire, *e.g.* en Hongrie et en Israël). Aux États-Unis, notamment, une grande partie des individus appartenant aux minorités ethniques ne sont pas des migrants (Todd, 1997). Par ailleurs, il faut également noter que les expériences migratoires et post-migratoires sont très variables d'un pays d'origine et d'un pays d'accueil à un autre.

B. Méthodes

Nous avons entrepris une revue systématique de la littérature scientifique publiée entre 1950 et 2017, en suivant les recommandations PRISMA (Moher *et al.*, 2009). Les critères d'inclusion des articles étaient les suivants :

- Présentation de données originales avec un critère de psychose infra-clinique (symptômes psychotiques infra-cliniques, schizotypie, idées délirantes, hallucinations, expériences psychotiques) ;
- Population générale adulte ;
- Comparaison entre natifs et migrants (1GM et/ou 2GM) et/ou entre ethnie majoritaire et minorités ethniques.

C. Résultats

1. Sélection des articles

Sur les 686 citations extraites, 28 articles ont été inclus dans la revue de littérature. Dix-neuf études analysaient les symptômes psychotiques infra-cliniques, tandis que 9 analysaient la schizotypie. Tous les articles décrivaient la prévalence (et non l'incidence). Les études qui analysaient les symptômes psychotiques concernaient la population générale, alors que 8 des 9 études utilisant des mesures de schizotypie concernaient des populations d'étudiants, et une étude sur les symptômes psychotiques parmi les jeunes hommes de la conscription de Singapour (Subramaniam *et al.*, 2012).

2. Synthèse de la littérature

a. Symptômes psychotiques

Ethnicité

Six études analysaient les rapports entre ethnicité et symptômes psychotiques vie-entière. La méta-analyse de ces études donnait un OR significativement élevé, avec un haut taux d'hétérogénéité (OR = 1,3 IC 95 % [1,1-1,6] ; $I^2 = 82,1\%$). En analysant spécifiquement

les études de bonne qualité, les résultats montraient des résultats similaires (OR = 1,4 IC 95 % [1,1-1,8], $I^2 = 86,7$ %). L'appartenance spécifique à une ethnie noire était associée aux symptômes psychotiques ou hallucinations mesurés vie-entière (OR = 1,6 IC 95 % [1,5-1,8], $I^2 = 0,0$ %). Le graphique en entonnoir (« *funnel plots* ») n'était pas en faveur d'un biais de publication.

Sept études concernaient les symptômes psychotiques actuels, 3 les hallucinations actuelles, et 2 les symptômes délirants. La méta-analyse des 7 études sur les symptômes psychotiques montrait à nouveau une association significative (OR = 1,8 IC 95 % [1,4-2,3] ; $I^2 = 87,2\%$). Le graphique en entonnoir était en faveur d'un biais de publication. La méta-analyse des articles de bonne qualité montrait une association plus forte (OR= 2,4, IC 95 % [1,7-2,9] ; $I^2 = 79,5\%$).

La **Figure 1** et **2** présentent les graphiques en forêt (« *forest plot* ») des études sur symptômes psychotiques vie-entière et actuels et ethnicité, en détaillant les données pour chaque ethnie.

Dans les études publiant à la fois des analyses ajustées et non ajustées, l'ajustement sur des mesures d'adversité sociale était associé à une diminution de l'effet de l'association entre symptômes psychotiques et ethnicité.

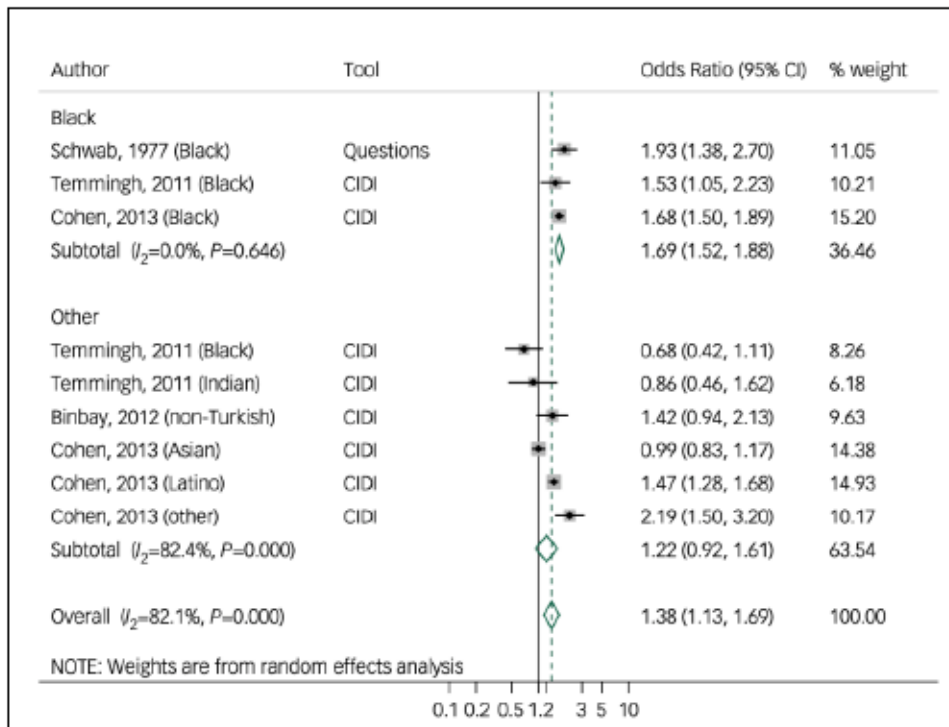


Figure 1 : Graphique en forêt (« *forest plot* ») de la méta-analyse des études sur symptômes psychotiques infra-cliniques vie-entière, avec mentionné l'outil d'évaluation de ces symptômes utilisé, par ethnité.

Abréviation : CIDI, Composite International Diagnostic Interview.

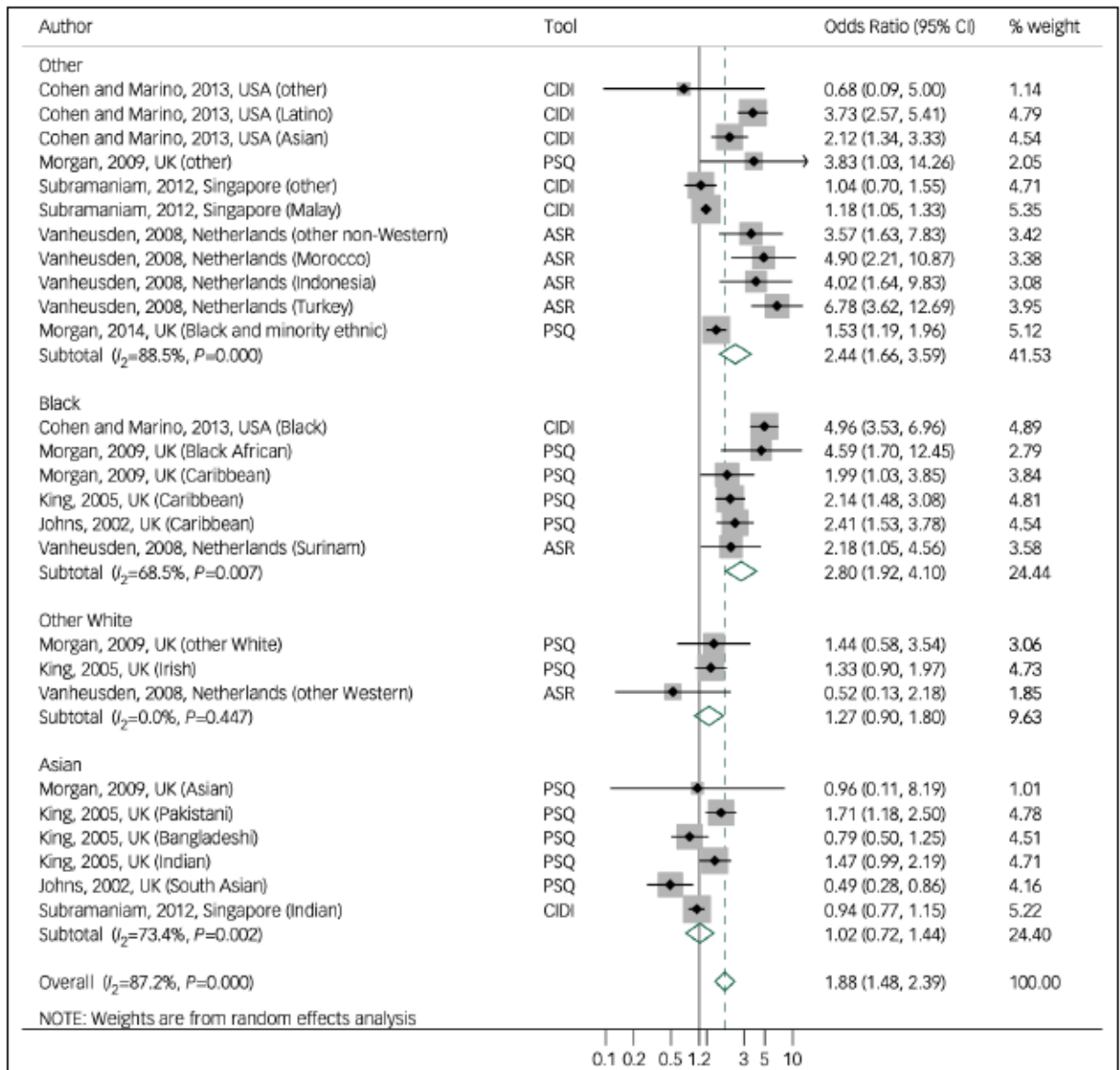


Figure 2 : Graphique en forêt (« forest plot ») de la méta-analyse des études sur symptômes psychotiques infra-cliniques actuels, avec mentionné l'outil d'évaluation de ces symptômes, par ethnie.

Abréviations : ASR, Adult Self Report ; CIDI, Composite International Diagnostic Interview ; PSQ, Psychosis Screening Questionnaire.

Statut migratoire

Cinq études analysaient les rapports entre migration et présence de symptômes psychotiques. Les résultats de ces études étaient contradictoires, avec des associations négatives, *i.e.* des prévalences de symptômes psychotiques moindres parmi les 1GM (*e.g.* dans l'étude « *World Mental Health* » (WMH) de l'OMS dans 18 pays (McGrath *et al.*, 2015), ou dans 3 études américaines (Cohen & Marino, 2013 ; DeVyllder *et al.*, 2014a ; Oh *et al.*, 2015)), ou une association positive dans une étude australienne (Scott *et al.*, 2006)). Les deux études sur les 2GM étaient en faveur d'une association. Ces études n'ont pas pu être méta-analysées en raison d'une absence d'accès aux données complètes de certains articles.

b. Schizotypie

Neuf études ont analysé les rapports entre schizotypie, ethnicité et statut migratoire, dont 8 aux États-Unis. Ces études allaient plutôt dans le sens de variations significatives de la schizotypie selon les ethnies, avec une tendance globale à des scores de schizotypie plus faibles parmi les natifs blancs (« *white natives* »), notamment dans la dimension de désorganisation. Ces études n'ont pas pu être méta-analysées en raison de la grande hétérogénéité des échelles utilisées et l'absence d'accès aux données ethniques détaillées dans la plupart des études.

D. Discussion

Cette revue systématique de la littérature et méta-analyse montrait une association entre ethnicité et symptômes psychotiques. L'ajustement sur l'adversité sociale diminuait cette association, montrant ainsi que c'est celle-ci qui est en partie en cause dans cette association. Concernant la schizotypie, la revue de littérature était en faveur de scores plus élevés parmi les minorités ethniques. En revanche, les études concernant les symptômes psychotiques et le statut migratoire étaient contradictoires.

Cette revue systématique de littérature était la première à se concentrer sur l'association entre psychose infra-clinique, ethnicité et migration. Le fort taux d'hétérogénéité modérait la force de ces résultats. De plus, le fait de regrouper les minorités ethniques risque d'amalgamer des situations différentes. Par exemple, la situation d'un sujet noir aux États-Unis n'est pas

comparable en tout point à celle d'un 1GM indonésien en Australie. Les échelles utilisées sont également variées, et de précision inégale. Troisièmement, les phénomènes de psychoses infra-clinique n'ont pas forcément les mêmes significations dans les différentes cultures considérées ; par exemple dans les minorités de religions évangéliques la communication directe avec Dieu est favorisée (Brito *et al.*, 2021 ; Earl *et al.*, 2015 ; Lewis-Fernández *et al.*, 2009). Il est donc possible que l'on n'étudie pas les mêmes phénomènes dans différentes populations. Quatrièmement, les phénomènes psychotiques infra-cliniques considérées dans les différentes études ne mesuraient que les symptômes de type positifs (délire et hallucinations). Seules les études sur la notion de schizotypie évaluaient les dimensions négatives et de désorganisation.

L'absence d'association significative dans la méta-analyse sur le statut migratoire était surprenante. Il est possible que cette association entre migration et psychose ne soit pas universelle, et qu'elle présente des variations géographiques. Pour rappel, la méta-analyse de Selten *et al.* (2020) n'a pas retrouvé de différence significative de troubles psychotiques entre migrants et natifs au Canada et en Israël, contrairement aux études européennes. Dans notre revue de littérature, sur les 5 études sur le statut migratoire et les symptômes psychotiques, 3 prenaient place aux États-Unis (Cohen & Marino, 2013 ; DeVlyder *et al.*, 2014a ; Oh *et al.*, 2015), une en Australie (Scott *et al.*, 2006), et une dans 18 pays de plusieurs continents (McGrath *et al.*, 2015). Les 3 études américaines ne montraient pas de différence significative. Or, les études américaines sur les troubles psychotiques ne montrent pas non plus d'association dans la méta-analyse de Selten *et al.* (2020). Cette situation est paradoxale, étant donné que la première étude épidémiologique sur la migration et montrant une association a été réalisée aux États-Unis (Ødegaard, 1932). Cependant, du point de vue migratoire, les États-Unis sont un pays particulier, différent des pays européens (Todd, 1997), et cette situation n'est probablement pas indifférente à ces variations de l'association entre troubles psychotiques et migration. De nombreuses publications font état d'un « *immigrant paradox* » ou d'un « *healthy immigrant effect* », c'est-à-dire des 1GM en meilleure santé que les natifs (Rolland *et al.*, 2017 ; Salas-Wright *et al.*, 2014a, 2014b).

En conclusion, cette revue de littérature et méta-analyse révélait une association significative entre ethnicité et phénomènes psychotiques infra-cliniques, et une absence d'association avec le statut migratoire.

Review

Subclinical psychosis in adult migrants and ethnic minorities: systematic review and meta-analysis

Andrea Tortelli, Aurélie Nakamura, Federico Suprani, Franck Schürhoff, Judith Van der Waerden, Andrei Szöke, Ilaria Tarricone and Baptiste Pignon

Background

It is well established that migration and ethnic minority status are risk factors for psychotic disorders. Recent studies have aimed to determine if they are also associated with subclinical psychosis (psychotic-like experiences and schizotypal traits).

Aims

We aimed to determine to what extent migrant and ethnic minority groups are associated with higher risk of subclinical psychosis.

Method

We conducted a systematic review, using the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses statement, and examined findings by ethnicity, migrant status, outcomes of subclinical psychosis and host country. A meta-analysis was carried out with robust variance estimation where possible, to handle statistically dependent effect size estimates.

Results

We included 28 studies (19 studies on psychotic-like experiences and 9 studies on schizotypal traits) and found that ethnicity, but not migrant status, was associated with current and lifetime psychotic-like experiences. In the narrative analysis, we observed the effect of psychosocial risk factors on this association: Black ethnicity groups showed consistent increased

prevalence of current and lifetime psychotic-like experiences compared with the reference population across countries.

Conclusions

More generalisable and standardised cohort studies of psychotic-like experiences and schizotypal traits in relation to migration/ethnicity are necessary to examine the effects of exposures and outcomes in different contexts, and to understand the underlying mechanisms of the association between subclinical psychosis and migrant and ethnic minority status.

Declaration of interest

None.

Keywords

Migrants; ethnic minorities; psychosis continuum; subclinical psychosis; psychotic-like experiences.

Copyright and usage

© The Royal College of Psychiatrists 2018. This is an Open Access article, distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives licence (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is unaltered and is properly cited. The written permission of Cambridge University Press must be obtained for commercial re-use or in order to create a derivative work.

It is well established that migration and ethnic minority status are risk factors for psychotic disorders.¹ Recent studies have also investigated this association with regard to subclinical psychosis (i.e. psychotic-like experiences (PLE), isolated psychotic symptoms and schizotypal personality, suggesting that they are also risk factors for the extended psychosis phenotype).^{2,3} In a meta-analysis carried out by Linscott and van Os,⁴ lifetime PLE were associated with ethnic minority status in a non-adjusted analysis (odds ratio 1.3, 95% CI 1.2–1.9), but not with migrant status (odds ratio 0.8, 95% CI 0.3–1.8). However, it is still unclear to what extent specific ethnic groups have a higher risk of subclinical psychosis. Furthermore, no meta-analyses have investigated the association between ethnic minority or migration status and schizotypal traits.

The study of subclinical psychosis in a non-clinical population is based on the hypothesis of a psychosis continuum, where subclinical psychosis and psychotic disorders are continuously distributed in the general population and may share the same risk factors.⁵ This approach brings new perspectives, maximising statistical power and the possibility to detect confounders, modifiers, and biological and psychosocial factors underpinning the aetiology and development of psychotic disorders. Moreover, in migrant and ethnic minority populations, it provides additional advantages in avoiding specific methodological limits, such as differences in case ascertainment (mainly from barriers to

mental healthcare access) and misdiagnoses caused by categorical standardised diagnosis. The investigation of subclinical psychosis is important to identify groups at higher risk of psychiatric disorders and therefore promote prevention and reduce treatment delay. For instance, individuals who report PLE have been shown to be more likely to attend their general practitioners for emotional problems.⁶ More recently, PLE in the general population have been associated with increased rates of mental health service use.⁷ Thus, higher rates of PLE in migrants and ethnic minorities could indicate the need for tailored policies and interventions to improve mental health for these subgroups, as in other relevant public health issues such as cancer screening and diabetes.

We conducted a systematic review and meta-analysis to further explore the association between ethnic minorities, migrant status and subclinical psychosis outcomes. In the narrative review, we described and compared the results according to adjustment variables related to psychosocial risk factors, because there is evidence that the risk of psychosis varies across different ethnic groups in different host countries, suggesting an influence of other risk factors for psychosis, such as psychological stress (e.g. trauma, social defeat or discrimination).⁸ We also considered the interpretation of results according to the host country, to better compare the prevalence between different ethnic and migrant groups in the same wider context.

Method

Eligibility criteria

Studies written in English were included if (a) they provided original data on subclinical psychosis (schizotypal traits and PLE, isolated hallucinations or delusional symptoms), (b) the study population was adult (aged >16 years) and the study was in a non-clinical setting and (c) they provided data allowing for comparison between a native reference population and migrants (first- and/or second-generation) and/or ethnic minority groups. Studies that used the same database were included if they provided different analysis (different adjustments or different migrant or ethnic groups studied). We excluded studies recruiting only older adults and those set in secondary or tertiary health services, prison or aged-care facilities. Qualitative studies were also excluded. The considered time period was from 1950 to July 2017.

Search strategy

The following search items were entered in several electronic databases (MEDLINE, PubMed, PsycINFO and ScienceDirect): [delusion OR delusional OR hallucination OR hallucinatory OR paranoia OR paranoid OR psychotic OR schizotypy OR schizotypal] AND [migrant OR migration OR ethnicity OR ethnic]. Authors were contacted if full texts or supplement material were not available online. We followed the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines to conduct our systematic review and meta-analysis⁹ (Supplementary material 1 available at <https://doi.org/10.1192/bjo.2018.68>).

Data extraction

After the screening of titles and abstracts, A.T. and B.P. carefully read all the articles retrieved and selected those of interest for our systematic review and meta-analysis, and independently extracted the data needed for the calculations. Authors were contacted for additional data when necessary.

We extracted information regarding design (incidence, prevalence), country of study, setting (college students, general population, enlistees, etc.), age limits, gender, outcome (hallucinations, delusions or both for PLE; scores for schizotypal personality), diagnostic instrument, sample characteristics (ethnicity, migrant status, reference population) and sample size.

When available, we used odds ratios and 95% confidence intervals as the main result. To examine the relationship between unadjusted and adjusted odds ratios, we also extracted adjusted odds ratios and their adjustment factors. In the case of missing odds ratios, we extracted additional values such as *P*-values, percentages, s.e. and 95% confidence intervals. Finally, when quantitative data were not available or not adequate, we extracted the summary of findings.

Outcomes

PLE can be defined as delusional or hallucinatory experiences in non-clinical populations,⁵ although a consistent phenomenological definition is lacking in the literature. We included studies that defined PLE as the presence or absence of positive symptoms of psychosis (delusions, hallucinations or any), as assessed by standardised tools.

Schizotypal personality is a personality organisation with a vulnerability to psychosis.¹⁰ Thus, schizotypal traits are usually stable over time, unlike PLE.¹¹ We included studies that quantitatively assessed schizotypal traits with standardised scales.

Quality assessment

Quality assessment of all studies was conducted with the scale proposed by Munn *et al.*,¹² developed to assess the quality of prevalence studies in systematic reviews, based on 10 criteria (sample representativeness, strategy for recruitment of participants, sample size, description of settings and participants, coverage of data analysis, objective standard criteria, measures reliability, statistical analysis, confounding factors and sub-population identification criteria). To better identify the level of the quality, we attributed values to the answers suggested by the authors, whereby no was designated 0, unclear/not applicable was designated 1 and yes was designated as 2, resulting in a maximum possible score of 20. This quality assessment was done by A.T. and B.P. separately, and the discrepancies were subsequently addressed and discussed.

Data synthesis and analysis

A narrative synthesis was made for all retrieved studies by outcome and migrant status/ethnicity. In the PLE analyses, we also tried to describe the studies according to the assessment period (current or lifetime) and by outcome (delusions, hallucination or any PLE).

We then performed a meta-analysis where there was sufficient number of studies (at least two)¹³ providing raw data and taking into account the different outcomes in different migrant/ethnic groups. When there was more than one outcome by study (e.g. PLE, delusions or hallucinations), we preferred to include only results on any PLE, to avoid cumulate dependent effect sizes. We estimated pooled odds ratios and corresponding 95% confidence intervals by random effects meta-analysis to investigate the effect of ethnic minority groups on within- and between-study variability. The level of inconsistency between studies was assessed with the I^2 statistic or τ^2 (in robust variance estimation).¹⁴ To reduce heterogeneity between studies, sensitivity analyses were performed on study quality and use of a validated questionnaire/interview for lifetime and current PLE. To detect publication bias, funnel plots and Egger's test were done.¹⁵ Because most studies used more than one exposure (different ethnic groups), to handle statistically dependent effect sizes estimates, we performed a meta-analysis with robust variance estimation when it was possible (at least 10 effect sizes in the data-set).¹⁶ The meta-analysis was performed with the METAN and ROBUMETA packages for Stata version 14.2 (StataCorp).¹⁷

Results

Study identification

We found 686 potential citations. After reviewing the titles, 152 citations were selected for abstract review, based on our inclusion and exclusion criteria. We kept 77 citations for full manuscript review. Five studies were added based on the citations of considered studies. In the end, 28 studies met the inclusion criteria (Fig. 1).

Study characteristics

Nineteen studies provided findings on PLE (Supplementary material 1), and nine studies provided findings on schizotypal traits (Table 1), published from 1977 to 2015. Twenty-six studies provided data on ethnicity and five provided data on migrant status. Ethnic groups varied across the countries where the studies were carried out. All citations selected concerned prevalence studies in non-clinical populations, although not all of them analysed data from the general population. This was the case for most studies on schizotypal traits (eight out of nine studies), which were conducted among college students. Regarding studies on PLE, one

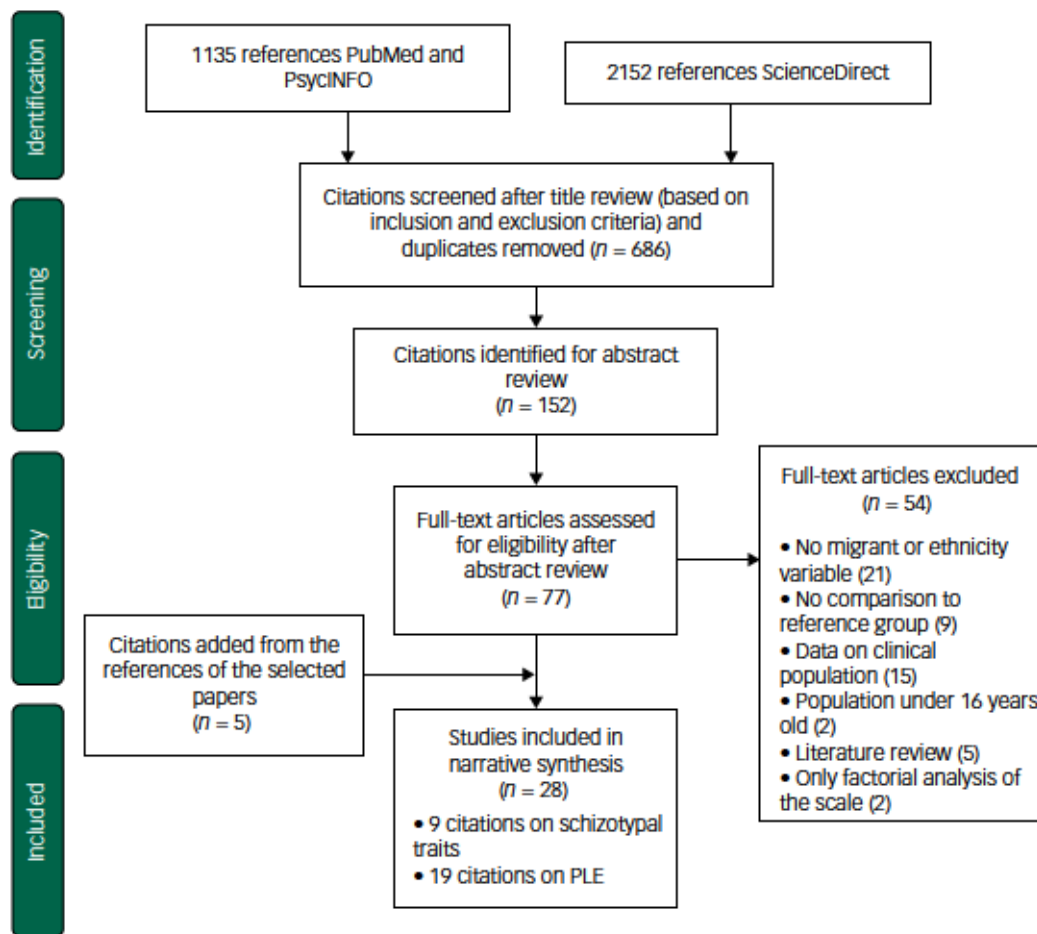


Fig. 1 Flow diagram (selection strategy) of selected studies. PLE, psychotic-like experiences.

study was conducted among young male pre-enlistees for the National Service in Singapore,¹⁸ whereas the remaining studies were conducted in the general population. One study was conducted only among young adults (18–24 years of age).¹⁹ Three studies on PLE^{20–22} used data from the Collaborative Psychiatric Epidemiologic Surveys in the USA, which consists of three large national ethnic community surveys (in Latino, Black and Asian populations), using similar methods²³ and the same data-set (16 423 participants). However, they adjusted for different correlates, which allowed us to compare differences in odds ratios as the result of the different adjustments made. The same reasoning was used for the inclusion of two studies in the UK that used the same data but analysed different risk factors.^{24,25} Inclusion criteria in studies on PLE were similar (at least one PLE endorsed) despite the different scales used. Eight studies used the Composite International Diagnostic Interview (CIDI)²⁶ and seven studies used the Psychosis Screening Questionnaire (PSQ).²⁷ With respect to studies on schizotypal traits, the Chapman scales²⁸ and the Schizotypal Personality Questionnaire (SPQ)²⁹ were used in seven of the nine studies. One study compared the reliability of 11 different scales,³⁰ and one study³¹ used the Oxford–Liverpool Inventory of Feelings and Experience (O-LIFE) scale.³²

PLE by ethnicity

Lifetime PLE

Six citations reported data by lifetime PLE and ethnicity.^{20,21,33–36} Study quality scores ranged from 14 to 19 (mean 17, s.d. 2.1).

In unadjusted analyses, any lifetime PLE or hallucinations were associated with Black ethnic groups across studies conducted in any area that included this ethnicity.^{20,21,34,35} In the USA, the Latino minority population also showed higher prevalence of lifetime PLE compared with the White population.^{20,21} These associations, including those among Black minorities, were no longer statistically significant when adjusted for psychological stress²⁰ or clinical diagnosis, after adjustment for supplementary factors (other than socio-demographic).²¹ In Turkey, no differences ($P = 0.6$) between Turkish and non-Turkish ethnic groups were found after adjustments for age and gender across five levels of expression of psychosis (from absence of psychosis outcome to psychotic disorder).³³ Finally, in Australia, Saha *et al* found an association between delusional symptoms and ethnic minority status (the study did not distinguish between first- and second-generation migrants), after adjustment for drug addiction, anxiety and depressive disorders (odds ratio 1.3, 95% CI 1.0–1.7).³⁶

Random effects meta-analysis of four studies of lifetime PLE^{20,33–35} with nine effect sizes showed significant differences between ethnic minorities and the majority group (odds ratio 1.3, 95% CI, 1.1–1.6, $I^2 = 82.1\%$). No publication bias was found in Egger's test ($P = 0.5$; funnel plot in Supplementary material 2). When analysing PLE by ethnicity, we found a pooled odds ratio of 1.6 (95% CI 1.5–1.8, $I^2 = 0.0\%$) in the Black ethnicity group (three studies, three effect sizes) and an odds ratio of 1.2 (95% CI 0.9–1.6, $I^2 = 82.4\%$) in the other ethnic group, compared with the reference group (Fig. 2). To examine the differences in results according to the use of validated questionnaires, we repeated the

Table 1 Studies on schizotypal traits: characteristics and findings

Author/year	Country	Instrument	N	Setting	Ethnic/migrant groups	Findings	Quality assessment
Kelly et al (1992) ³⁰	USA	11 scales	316	Male College students	White, Black, Asians	Overall effect of ethnicity ($p < 0.001$). Asians showed higher scores than White and Black. No differences between White and Black	7
Poreh et al (1994) ⁴⁷	USA	Chapman	852	College students	Afro-American, European American	No statistically significant differences were found between African-American and European-American, except on the Perceptual Aberration Scale ($p < 0.01$) which seems mediated by the subjects' gender and socioeconomic background.	12
Chmielewski et al (1995) ⁴⁸	USA	Chapman	7691	College students	Caucasian, African American, Asian American, Latino	Caucasian showed the lowest scores, Asian the highest for magical ideation and perceptual aberration, Blacks the highest scores of social anhedonia	11
Sharpley et al (1999) ⁴¹	UK	O-LIFE/ PDI	12	General population	African Caribbean	No effect of ethnicity in scores of O-LIFE.	10
Kwapil et al (2002) ⁴⁵	USA	Chapman	6137	College students	Caucasian, African American	Higher scores in African American than in Caucasian, mainly in social and physical anhedonia	15
Schiffman et al (2004) ³⁰	USA (Hawaii)	SPQ-B	353	College students	Caucasian, Asian, mixed ethnicity	No significant differences in total scores between ethnic groups although differences between scales (interpersonal scale)	8
Cohen et al (2009) ⁴⁸	USA	SPQ	1395	College students	White, African American, Asian American, Hispanic, other	Significant difference in total score for Asians. Differences between scales for African Americans (disorganised) and Asian (negative symptoms)	16
Goulding et al (2009) ⁴⁹	USA	SPQ	825	College students	White caucasian, black African, Asian American	African American the lowest perceptual disorganisation, Caucasian showed lower social anhedonia	15
Cleero (2015) ⁴¹	USA (Hawaii)	SPQ	1239	College students	Asian, Pacific islander, white, multi-ethnic	Differences between scales, trend to lower scores among White and higher scores among Pacific islander.	11

analysis but included only studies that used validated interviews (CIDI), therefore one study (quality score of 15)³⁵ was excluded; however, a similar result was observed (odds ratio 1.3, 95% CI 1.0 1.6, $I^2 = 83.2\%$) (Supplementary material 4). When analysing only high-quality studies (quality score >17), we found a slightly increase in the odds ratio (odds ratio 1.4, 95% CI 1.1 1.8, $I^2 = 86.7\%$). Robust variation estimation method could not be used because of the amount of effect sizes under 10.

Current PLE

Eleven citations were found on current PLE by ethnicity, including seven in the UK,^{24,25,37,41} one in the USA,²⁰ two in the Netherlands^{19,42} and one in Singapore.¹⁸ Study quality scores ranged from 16 to 20 (mean 18.5, s.d. 1.4).

Studies on any current PLE conducted in the UK found results similar to studies on lifetime prevalence, with higher non-adjusted prevalence in Black ethnic groups compared with White majority groups, which decreased but remained significant after adjustments for stress²⁰ and urban dwelling.³⁹ One study analysed PLE among Black Caribbean and Black African groups separately, and showed that among Black African groups, this association remained significant after adjustments (odds ratio 3.4, 95% CI 1.1 10.4).⁴¹ In the Netherlands, higher prevalence (odds ratio 2.7, 95% CI 2.1 3.6) was found among non-Dutch individuals compared with Dutch individuals.⁴² In the USA, minority groups (Latino, Black and Asian groups) tended to show significantly higher current PLE prevalence than White groups, even after adjustments for age, gender, stress and drug use.²⁰ One study in Singapore among young male pre-enlistees for the National Service observed lower prevalence (after adjustments for age, marital status, education and psychiatric disorders) among the Indian population (odds ratio 0.75, 95% CI 0.5 0.9), but not among the Malay population (odds ratio 1.0, 95% CI 0.8 1.2), compared with the Chinese reference group.¹⁸

Hallucinations were reported separately in three studies. In the UK, higher prevalence was found among Black Caribbean women in two studies, in both unadjusted analysis (odds ratio 2.3, 95% CI 1.4 3.8, $P = 0.006$)³⁷ and adjusted analysis (adjusted for age, IQ, alcohol misuse, victimisation and anxiety or depression; odds ratio 2.4, 95% CI 0.9 6.2).³⁸ In the Netherlands,¹⁹ non-Dutch individuals (mostly Turkish and Moroccan, followed by Antillean/Surinamese, Indonesian and other) tended to show a significantly higher prevalence of hallucinations than Dutch individuals, although there was a reduction (from 28 to 52% across groups) after adjustment for social adversity. Delusions were analysed in two studies in the UK, with similar findings: increased prevalence among Black and Asian groups compared with White groups.^{24,38}

Random effects meta-analysis of 7 studies of current PLE^{18,20,37,39,41} with 26 effect sizes showed a pooled odds ratio of 1.8 (95% CI 1.4 2.3, $I^2 = 87.2\%$). There is some weak evidence of publication bias, related to the lack of smaller studies reporting a positive association (Egger's test 0.07; funnel plot in Supplementary material 3). When we used the robust variation estimation method, the odds ratio decreased to 1.4 (95% CI 1.0 1.8, $\tau^2 = 0.19$). We examined differences in results according to the use of a self-questionnaire or an interview, by repeating the analysis with only studies that used interviews (CIDI, PSQ). One study that used a self-questionnaire was excluded,¹⁹ resulting in a small decrease in the odds ratio to 1.6 (95% CI 1.2 2.0, $I^2 = 87.3\%$; Supplementary material 5). Similarly to lifetime PLE studies, analysis with higher-quality studies (quality score >17) showed an increased odds ratio of 2.4 (95% CI 1.7 2.9, $I^2 = 79.5\%$). When analysing by ethnicity, random effects meta-analysis showed a pooled

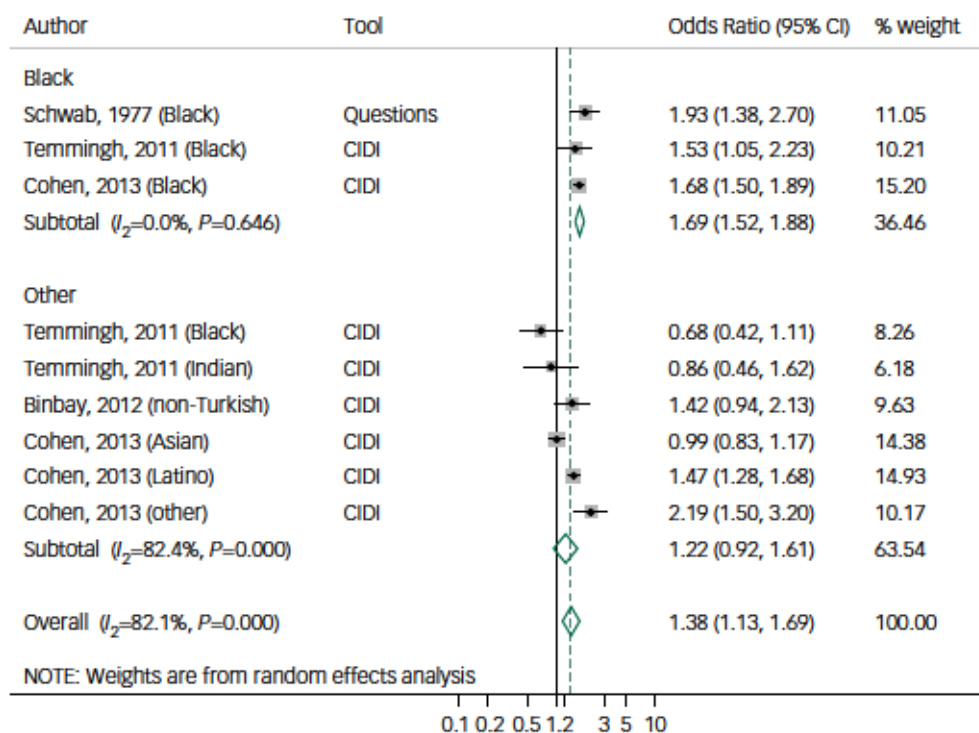


Fig. 2 Forest plot of studies on lifetime psychotic-like experiences, by tool and ethnicity, using random effects meta-analysis, crude odds ratios, and 95% confidence intervals. CIDI, Composite International Diagnostic Interview.

odds ratio of 2.8 (95% CI 1.9–4.1, $I^2 = 68.5\%$) among Black ethnic groups (five studies, six effect sizes) and a pooled odds ratio of 1.0 in the Asian group (95% CI 0.7–1.4, $I^2 = 73.4\%$) (four studies in the UK, six effect sizes) compared with the reference population (Fig. 3). Meta-analyses of hallucinations and delusions outcomes were not performed because of the small number of studies.

PLE by migrant status

Five studies analysed PLE and migrant status,^{20,22,43,44} and study quality scores ranged from 17 to 20 (mean 18.8, s.d. 1.1).

A negative association of migrant status with any lifetime PLE (after adjustment for sociodemographic variables; odds ratio 0.8, 95% CI 0.6–1.0) and with hallucinations (odds ratio 0.7, 95% CI 0.5–0.9), but not with delusions (odds ratio 1.4, 95% CI 0.9–2.2), was reported in a cross-national study based on 31 261 responders in 18 middle- and high-income countries.⁴³ In the USA, this negative trend of prevalence of lifetime^{20,21} and current²² PLE among migrants was replicated in first-generation migrants, but not among their descendants.²² In Australia, Scott *et al*⁴⁴ found increased prevalence of current delusions among migrants of non-English-speaking background compared with migrants of English-speaking background (odds ratio 1.3, 95% CI 1.1–1.5). A meta-analysis was not performed because of the lack of available data on effect sizes and the different criteria used to define migrant status.

Schizotypal traits

Nine studies comparing different ethnic groups were found, but none analysed migrant status. Study quality scores ranged from 7 to 16 (mean 11.6, s.d. 3.1). Eight studies were carried out in the USA, among college students. In the USA, studies that used the Chapman scales^{45–47} observed similar findings: variation of scores across all scales by ethnic group, with an inclination toward lower

scores in White groups and higher scores in the Black groups. Two studies that used the SPQ found discrepant results: one study found higher total scores among Asian Americans and higher disorganisation scores among Black Americans,⁴⁸ whereas the second study showed lower disorganisation scores among Black Americans.⁴⁹ Adjustment factors may account for these differences (age and gender in the first study, and marital status and history of treatment in the second study). One study that used 11 different scales in 321 participants found higher scores of schizotypal traits in Asian than in White or Black ethnic groups.³⁰ In Hawaii, one study did not report any differences (SPQ-Brief) between ethnic groups,⁵⁰ whereas another reported lower scores of schizotypal traits (SPQ) in the White group and higher scores among Pacific Islanders.⁵¹

One study in the UK analysed schizotypal traits in a small sample ($N = 48$) from the general population.³¹ They did not find significant differences in the O-LIFE scale between Black Caribbean and White ethnic groups, adjusting for socioeconomic level. Meta-analysis of these studies could not be performed because of the heterogeneity of scales and measures used, as well as the unavailability of scores by ethnic groups in many studies.

Discussion

Association between subclinical psychosis and ethnicity or migration

Data from 16 studies regarding PLE and ethnicity were analysed. We found evidence in the narrative review and the meta-analysis for an association between ethnicity and PLE, in line with a previous meta-analysis,⁴ although variations were found in contexts and ethnic groups across studies. We extended these outcomes by observing a variation of this risk among different ethnic groups,

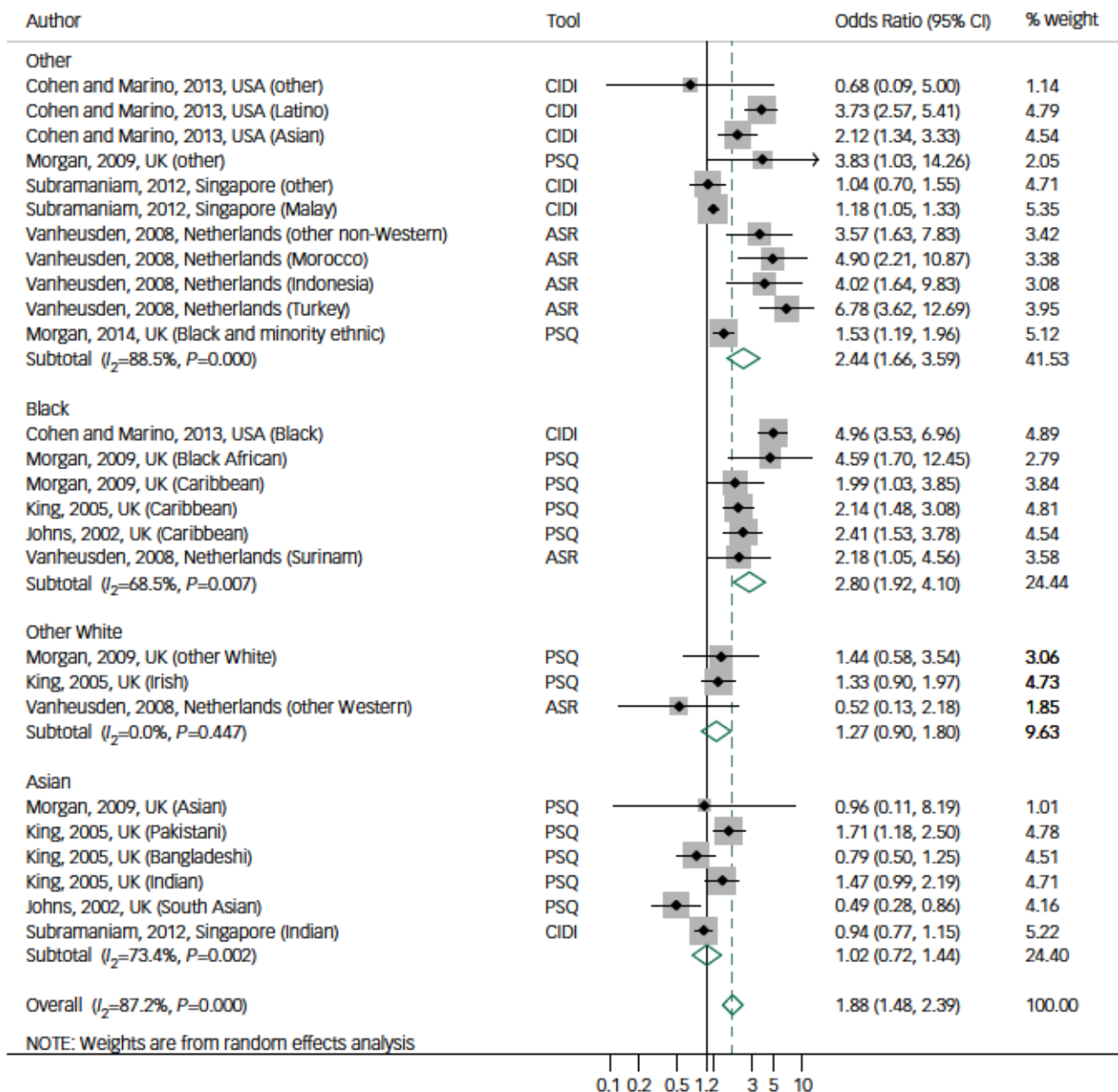


Fig. 3 Forest plot of studies on current psychotic-like experiences, by tool and ethnicity, using random effects meta-analysis, crude odds ratios, and 95% confidence intervals.

ASR, Adult Self Report; CIDI, Composite International Diagnostic Interview; PSQ, Psychosis Screening Questionnaire.

with a constant trend of higher prevalence of lifetime and current PLE among Black ethnic groups.

We did not find clear evidence of an association between PLE and migrant status. However, except for the cross-national study⁴³ that included European countries, the number of studies included from outside Europe was limited. On the other hand, in line with findings for psychosis, a trend toward higher prevalence of PLE was observed among second-generation migrants.^{22,36}

With respect to the association between schizotypal traits and ethnicity, the methods used across studies were too heterogeneous to allow for a summary of findings. Moreover, the fact that data were gathered from college students and not the general population provided less reliability and generalisability of results. However, we observed a trend toward lower total scores in White ethnic groups even when they belonged to the ethnic minority.^{34,51}

Finally, adjustment for gender was made in most studies, with some reporting gender differences (higher prevalence among women) with respect to the prevalence of PLE^{18,19,38,39,52} and schizotypal traits.⁴⁷

Does subclinical psychosis have the same risk factors as psychosis?

In studies that provided unadjusted and adjusted odds ratios, we found evidence of a decrease in the effect of ethnicity after adjustment for life and social adversity events (rather than sociodemographic factors),^{19,21,25,38,41} suggesting that social adversity might be a moderator/confounder for the ethnicity effect in subclinical psychosis, as it is in clinical psychosis.

When comparison was possible, we observed that ethnic groups known to be at risk of psychotic disorders displayed higher

prevalence of PLE. This was the case in the UK for Black Caribbean and Black African individuals,^{53,54} and in the Netherlands for Moroccan and Turkish individuals.^{19,55}

Strengths and limitations

To our knowledge, this is the first systematic review that focuses on the association between subclinical psychosis and ethnicity and migrant status, providing further evidence of the shared risk factors of the psychosis continuum.

Our study has some limitations leading to a less accurate summary and limited generalisability of findings. We could not perform meta-analysis for migrant status because of insufficient data. Similarly, regarding studies on schizotypal traits, lower-quality assessment scores than PLE studies (schizotypal traits: mean 11.6, s.d. 3.1 v. PLE: mean 18.1, s.d. 1.7) and insufficient availability of crude or homogeneous data did not allow meta-analysis of all studied outcomes, limiting our interpretation to the narrative review. Different assessment methods, outcomes definitions and representativeness of the sample across studies introduced different types of biases, leading to high heterogeneity (I^2) in both current and lifetime PLE meta-analyses. In addition, meta-analyses were performed with unadjusted ratios, which do not reflect the real rates and variance because they can be influenced by other psychosocial risk factors for which no corrections were made, as was observed in studies that used those adjustments. There was a weak evidence of publication bias for current PLE studies related to the lack of smaller studies showing a positive association with ethnicity.

Robust variance estimation could be performed for current PLE studies and showed a decrease in the pooled odds ratios, suggesting an effect of dependent effect size estimates; therefore there is a need for more caution in the interpretation of findings in similar studies that do not correct for this dependency. The association between ethnicity and PLE was not found in any study when considered separately, but only when the studies were analysed together; when we analysed ethnic groups separately, we observed a decrease of inconsistency.

Sensitivity analysis for type of tool showed small differences in results, as observed in previous studies, which suggests that both self-administrated questionnaires and interview-based assessments may show similar reliability⁵⁶ and are predictive of future psychotic disorders.⁵⁷ On the other hand, when we ran meta-analysis with only studies of higher quality (quality score >17), we found higher odds ratios for lifetime PLE (odds ratio 1.4, 95% CI 1.1–1.8 instead of odds ratio 1.3, 95% CI 1.1–1.6) and current PLE (odds ratio 2.4, 95% CI 1.7–2.9 instead of odds ratio 1.8, 95% CI 1.4–2.3), with a decrease in I^2 for current PLE only. Finally, responses could also have been biased by the influence of cultural factors on the expression of emotions and social behaviour, as well as on the cognitive appraisal of the psychiatric experience and explanatory models.⁵⁸

Interpretation of findings

In concordance with the psychosis proneness-persistence-impairment model, emerging data show that increased exposure to social adversity is associated with risk of subclinical psychosis.^{2,57} On the other hand, growing evidence shows that subclinical psychosis might not only be related to psychosis, but also to other psychiatric conditions (depression, anxiety, post-traumatic stress disorder), making it difficult to differentiate specific putative mechanisms.^{21,42}

Moreover, the variation of the prevalence of subclinical psychosis across different ethnic groups suggests that psychosocial risk and protective factors interplay and may affect these populations differently. For instance, the tendency toward higher prevalence

of subclinical psychosis observed among Black ethnicity groups across countries and continents is consistent with findings related to associated risk factors for psychosis, such as experiences of discrimination and racism,⁵⁹ as well as the vitamin D deficiency hypothesis.⁶⁰ In the same vein, we observed that differences in acculturation factors such as language proficiency may play a role in the development of PLE.⁴⁴ Finally, the ethnic density effect⁶¹ has been shown to be an important protective factor, although the potential mechanisms (stress-buffering effect) and factors underlying this effect (social support, social capital) are not completely understood.⁶²

In our review, the weak association observed in the narrative review between PLE and migrant status (in USA and Australia) may seem to contradict the large evidence base for a positive association mostly established in European countries. Possible explanations to our findings may be related to, and the influence of, sociopolitical contexts on their living conditions across countries, such as immigration policies (national origin quotas, the choice of skilled migration, screening for diseases) and resettlement factors (access to regular status, housing, jobs and health).²² Likewise, the healthy immigrant effect (better health status than natives) is shown to be heterogeneous across European countries.⁶³ However, the lack of consistent association between migrant status and subclinical psychosis is not in favour of the selective migration hypothesis, which suggests that individuals more prone to developing psychosis have a greater tendency to migrate.⁶⁴

The role of biological and inflammatory factors has been scarcely studied in these groups. Furthermore, despite the fact that the association between cannabis use and psychotic disorders and subclinical psychosis outcomes is well documented,^{65,66} the effect of this risk factor in migrant populations is less documented, although some studies suggest a positive relationship.^{67,68}

To conclude, this study reveals evidence that ethnicity is associated with subclinical psychosis. However, when exploring environmental risk factors of the psychosis continuum, the development of more generalisable and standardised cohort studies of PLE and schizotypal traits in relation to migration and ethnicity are necessary to examine the effect of multiple exposures in different contexts, and to understand the underlying mechanisms across different migrant generations and ethnicities.

Andrea Tortelli, MD, MSc, U955-15, INSERM, Centre de Recherche en Psychiatrie Prénatale, Paris, France; **Aurélien Nakamura**, MSc, UMR_S 1136, INSERM, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Sorbonne Université, Paris, France; **Federico Suprani**, MD, Department of Medical and Surgical Sciences, Bologna University, Italy; **Franck Schürhoff**, MD, PhD, U955-15, INSERM and Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; **Julia Van der Waerden**, PhD, UMR_S 1136, INSERM, Pierre Louis Institute of Epidemiology and Public Health, Sorbonne Université, Paris, France; **André Székely**, MD, PhD, U955-15, INSERM and Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; **Ilaria Tarricone**, MD, PhD, Department of Medical and Surgical Sciences, Bologna University, Italy; **Baptiste Pignon**, MD, MSc, U955-15, INSERM and Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; **Correspondence:** Andrea Tortelli, Pitié-Salpêtrière Hospital, 1, rue Cabanis, 75014 Paris, France. Email: atortelli@wanadoo.fr

First received 3 Jan 2018, final revision 7 Oct 2018, accepted 8 Oct 2018

Acknowledgements

We thank Sarah Boster from INSERM (U-955), for English language editing.

Supplementary material

Supplementary material is available online at <https://doi.org/10.1192/bjpp.2018.68>.

References

- Bourque F, van der Ven E, Malla A. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol Med* 2011; **41** (5): 897–910.
- van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med* 2009; **39**(2): 179–95.
- Mason OJ. The assessment of schizotypy and its clinical relevance. *Schizophr Bull* 2015; **41**(Suppl 2): S374–85.
- Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med* 2013; **43**(6): 1133–49.
- Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res* 2002; **54**(1): 59–65.
- Murphy J, Shevlin M, Houston J, Adamson G. A population based analysis of subclinical psychosis and help-seeking behavior. *Schizophr Bull* 2010; **38**(2): 360–7.
- Bhavsar V, Maccabe JH, Hatch SL, Hotopf M, Boydell J, McGuire P. Subclinical psychotic experiences and subsequent contact with mental health services. *BIPsych Open* 2017; **3**(2): 64–70.
- Velling W. Ethnic minority position and risk for psychotic disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2013; **26**(2): 166–71.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; **6**(7): e1000097.
- Meehl PE. Schizotaxia, schizotypy, schizophrenia. *Am Psychol* 1962; **17**: 827–38.
- Debbané M, Barrantes-Vidal N. Schizotypy from a developmental perspective. *Schizophr Bull* 2015; **41**(Suppl 2): S386–95.
- Munn Z, Moola S, Riitano D, Lisy K. The development of a critical appraisal tool for use in systematic reviews addressing questions of prevalence. *Int J Health Policy Manage* 2014; **3**(3): 123.
- Valentine JC, Pigott TD, Rothstein HR. How many studies do you need? A primer on statistical power for meta-analysis. *J Edu Behav Statist* 2010; **35**(2): 215–47.
- Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; **327**(7414): 557.
- Sterne JA, Becker BJ, Egger M. The funnel plot. In: *Publication Bias in Meta-Analysis: Prevention, Assessment and Adjustments* (eds HR Rothstein, AJ Sutton, M Borenstein): 75–98. Wiley, 2005.
- Hedges LV, Tipton E, Johnson MC. Robust variance estimation in meta-regression with dependent effect size estimates. *Res Synth Methods* 2010; **1**(1): 39–65.
- Hedberg EC. *ROBUSTMETA: Stata Module to Perform Robust Variance Estimation in Meta-Regression with Dependent Effect Size Estimates*. Statistical Software Components S457219. Boston College Department of Economics, 2014 (<https://ideas.repec.org/c/boc/bocode/s457219.html>).
- Subramaniam M, Verma S, Cheok C, Lee IM, Wong J, Chong SA. Prevalence and correlates of psychotic symptoms among Asian males. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2012; **47**(1): 137–44.
- Vanheusden K, Mulder CL, van der Ende J, Selten JP, van Lenthe FJ, Verhulst FC, et al. Associations between ethnicity and self-reported hallucinations in a population sample of young adults in The Netherlands. *Psychol Med* 2008; **38** (8): 1095–102.
- Cohen CI, Marino L. Racial and ethnic differences in the prevalence of psychotic symptoms in the general population. *Psychiatr Serv* 2013; **64**(11): 1103–9.
- DeVylder JE, Burnette D, Yang LH. Co-occurrence of psychotic experiences and common mental health conditions across four racially and ethnically diverse population samples. *Psychol Med* 2014; **44**(16): 3503–13.
- Oh H, Abe J, Negi N, DeVlyder J. Immigration and psychotic experiences in the United States: another example of the epidemiological paradox? *Psychiatry Res* 2015; **229**(3): 784–90.
- Heeringa SG, Wagner J, Torres M, Duan N, Adams T, Berglund P. Sample designs and sampling methods for the Collaborative Psychiatric Epidemiology Studies (CPES). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; **13**(4): 221–40.
- Freeman D, McManus S, Brugha T, Meltzer H, Jenkins R, Bebbington P. Concomitants of paranoia in the general population. *Psychol Med* 2011; **41** (5): 923–36.
- Wickham S, Taylor P, Shevlin M, Bentall RP. The impact of social deprivation on paranoia, hallucinations, mania and depression: the role of discrimination social support, stress and trust. *PLoS One* 2014; **9**(8): e105140.
- Kessler RC, St. n TB. The world mental health (WMH) survey initiative version of the World Health Organization (WHO) Composite International Diagnostic Interview (CIDI). *Int J Methods Psychiatr Res* 2004; **13**(2): 93–121.
- Bebbington P, Nayani T. The Psychosis Screening Questionnaire. *Int J Methods Psychiatr Res* 1996; **5**(1): 11–9.
- Chapman LJ, Chapman JP, Miller EN. Reliabilities and intercorrelations of eight measures of proneness to psychosis. *J Consult Clin Psychol* 1982; **50**(2): 187–95.
- Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull* 1991; **17**(4): 555–64.
- Kelley MP, Coursey RD. Lateral preference and neuropsychological correlates of schizotypy. *Psychiatry Res* 1992; **41**(2): 115–35.
- Sharpley MS, Peters ER. Ethnicity, class and schizotypy. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 1999; **34**(10): 507–12.
- Mason O, Claridge G, Jackson M. New scales for the assessment of schizotypy. *Pers Individ Dif* 1995; **18**(1): 7–13.
- Binbay T, Drukker M, Elbi H, Tanik FA, Ozkay F, Onay H, et al. Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophr Bull* 2012; **38**(5): 992–1002.
- Temmingh H, Stein DJ, Seedat S, Williams DR. The prevalence and correlates of hallucinations in a general population sample: findings from the South African Stress and Health Study. *Afr J Psychiatry (Johannesburg)* 2011; **14**(3): 211–7.
- Schwab ME. A study of reported hallucinations in a southeastern county. *Ment Health Soc* 1977; **4**(5–6): 344–54.
- Saha S, Scott JG, Varghese D, McGrath JJ. Socio-economic disadvantage and delusional-like experiences: a nationwide population-based study. *Eur Psychiatry* 2013; **28**(1): 59–63.
- Johns LC, Nazroo JY, Bebbington P, Kuipers E. Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations. *Br J Psychiatry* 2002; **180**: 174–8.
- Johns LC, Cannon M, Singleton N, Murray RM, Farrell M, Brugha T, et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry* 2004; **185**: 298–305.
- King M, Nazroo J, Weich S, McKenzie K, Bhui K, Karlsen S, et al. Psychotic symptoms in the general population of England: a comparison of ethnic groups (the EMPIRIC study). *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; **40**(5): 375–81.
- Morgan C, Fisher H, Hutchinson G, Kirkbride J, Craig TK, Morgan K, et al. Ethnicity, social disadvantage and psychotic-like experiences in a healthy population based sample. *Acta Psychiatr Scand* 2009; **119**(3): 226–35.
- Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A, Frissa S, Hotopf M, Hatch SL. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry* 2014; **204**: 346–53.
- Breetvelt EJ, Boks MPM, Numans ME, Selten JP, Sommer IEC, Grobbee DE, et al. Schizophrenia risk factors constitute general risk factors for psychiatric symptoms in the population. *Schizophr Res* 2010; **120**(1): 184–90.
- McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, Alonso J, Bromet EJ, Bruffaerts R, et al. Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31,261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry* 2015; **72** (7): 697–705.
- Scott J, Chant D, Andrews G, McGrath J. Psychotic-like experiences in the general community: the correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. *Psychol Med* 2006; **36**(2): 231–8.
- Kwapil TR, Crump RA, Pickup DR. Assessment of psychosis proneness in African-American college students. *J Clin Psychol* 2002; **58**(12): 1601–14.
- Chmielewski PM, Fernandes LO, Yee CM, Miller GA. Ethnicity and gender in scales of psychosis proneness and mood disorders. *J Abnorm Psychol* 1995; **104**(3): 464–70.
- Poreh AM, Ross TP, Hanks R, Whitman DR. Ethnicity, socioeconomic background, and psychosis-proneness in a diverse sample of college students. *Curr Psychol* 1994; **13**(4): 365–70.
- Cohen AS, Davis III TE. Quality of life across the schizotypy spectrum: findings from a large nonclinical adult sample. *Compr Psychiatry* 2009; **50**(5): 408–14.
- Goulding SM, McClure-Tone E, Compton MT. Associations between multiple dimensions of schizotypy and sociodemographic variables in a nonpsychiatric sample of young adults. *J Nerv Ment Dis* 2009; **197**(10): 786–9.
- Schiffman J. Schizotypal traits in a non-clinical sample from Hawaii I. *Pac Health Dialog* 2004; **11**(1): 84–6.
- Cicero DC. Measurement invariance of the Schizotypal Personality Questionnaire in Asian, Pacific Islander, White, and multiethnic populations. *Psychol Assess* 2016; **28**(4): 351–61.
- Binbay T, Ulas H, Alptekin K, Elbi H. Batı Avrupa İllerinde Yaşayan Türkleri Kkenli G menlerde Psikotik Bozukluklar: Sıklık, Yaygınlık ve Başvuru

- Oranlar Z, Bir Derleme. [Psychotic disorders among immigrants from Turkey in Western Europe: an overview of incidences, prevalence estimates, and admission rates.] *Turk Psikiyatri Derg* 2012; 23(1): 53–62.
- 53 Qassem T, Bebbington P, Spiers N, McManus S, Jenkins R, Dein S. Prevalence of psychosis in black ethnic minorities in Britain: analysis based on three national surveys. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015; 50(7): 1057–64.
 - 54 Tortelli A, Errazuriz A, Croudace T, Morgan C, Murray RM, Jones PB, et al. Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950–2013. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015; 50(7): 1039–55.
 - 55 Selten JP, Veen N, Feller W, Blom JD, Schols D, Camoenie W, et al. Incidence of psychotic disorders in immigrant groups to the Netherlands. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 367–72.
 - 56 Kelleher I, Harley M, Murtagh A, Cannon M. Are screening instruments valid for psychotic-like experiences? A validation study of screening questions for psychotic-like experiences using in-depth clinical interview. *Schizophr Bull* 2011; 37(2): 362–9.
 - 57 Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen HU, Werbeloff N, Weiser M, et al. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol Med* 2012; 42(11): 2239–53.
 - 58 Dewylder JE, Oh HY, Yang LH, Cabassa LJ, Chen FP, Lukens EP. Acculturative stress and psychotic-like experiences among Asian and Latino immigrants to the United States. *Schizophr Res* 2013; 150(1): 223–8.
 - 59 Nazroo JY. Ethnic inequalities in severe mental disorders: where is the harm? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2015; 50(7): 1065–7.
 - 60 McGrath JJ, Burne TH, Feron F, Mackay-Sim A, Eyles DW. Developmental vitamin D deficiency and risk of schizophrenia: a 10-year update. *Schizophr Bull* 2010; 36(6): 1073–8.
 - 61 Das-Munshi J, Becares L, Boydell JE, Dewey ME, Morgan C, Stansfeld SA, et al. Ethnic density as a buffer for psychotic experiences: findings from a national survey (EMPIRIC). *Br J Psychiatry* 2012; 201(4): 282–90.
 - 62 Ehsan AM, De Silva MJ. Social capital and common mental disorder: a systematic review. *J Epidemiol Community Health* 2015; 69(10): 1021–8.
 - 63 Moullan Y, Jusot F. Why is the healthy immigrant effect different between European countries? *Eur J Public Health* 2014; 24(Suppl 1): 80–6.
 - 64 de Gaard O. Emigration and insanity. *Acta Psychiatr Neurol* 1932;(Suppl 4): 1–206.
 - 65 DiForti M, Marconi A, Carra E, Fraietta S, Trotta A, Bonomo M, et al. Proportion of patients in south London with first-episode psychosis attributable to use of high potency cannabis: a case-control study. *Lancet Psychiatry* 2015; 2(3): 233–8.
 - 66 Szoke A, Galliot AM, Richard JR, Ferchiou A, Baudin G, Leboyer M, et al. Association between cannabis use and schizotypal dimensions: a meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Res* 2014; 219(1): 58–66.
 - 67 Allegri F, Belvederi Murri M, Paparelli A, Marcacci T, Braca M, Menchetti M, et al. Current cannabis use and age of psychosis onset: a gender-mediated relationship? Results from an 8-year FEP incidence study in Bologna. *Psychiatry Res* 2013; 210(1): 368–70.
 - 68 Ballon N, Ursulet G, Merle S, Eynaud M, Charles-Nicolas A, Michalon M. Excess of psychoses among the French West Indian population. *Can J Psychiatry* 2004; 49(5): 335–8.





PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	1
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	2
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	2
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	3
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	3
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	3
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	3
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	3
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	3
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	3-4
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	4-5
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	5
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	5



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	4-5
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	4-5 robust variance estimation, Eggers' test, sensitivity analysis
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	Figure 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	5 Tables 1 and 2
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	6-9
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	6-9 Tables 1 and 2 Figures 2 and 3 SM 2 and 3
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	6-9
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	6-9
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	6-9 SM 4 and 5
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	9-10
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	11
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	13
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	13

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Supplementary Table 1. Studies on PLE: characteristics and findings

Author/yea Country	Symptom	Migrant /ethnicity	Period	N	Setting	Instrument	Reference group	Ethnic /migrant groups	Unadjusted OR (95% CI)		Adjusted OR (95% CI)	Adjustments	Quality assessment
Schwab (1977) USA	H	Ethnicity	LT	2 333	Survey in Florida General population	Questions	Caucasian	Black	1.9 (1.3-2.6) *		-	-	15
Johns et al. (2002) UK	H	Ethnicity	12	8 063	National survey of ethnic minorities 1993-1994 General population	PSQ	White	Caribbean South Asian	2.4 (1.5-3.7) * 0.4 (0.2-0.8)		-	-	16
Johns et al. (2004) UK	PLE H D	Ethnicity	12	8 520	National survey of psychiatric morbidity in Great Britain 2000 General population	PSQ	White	Black South Asian Other Black South Asian Other Black South Asian Other	PLE Hallucinations Delusions	2,2 (1,4-3,6) 1,9 (1,1-3,0) 1,0 (0,5-1,9) 1,3 (0,7-2,2) 0,9 (0,5-1,7) 1,8 (1,1-3,0) 2,2 (1,1-4,4) 2,3 (1,2-4,3) 0,6 (0,1-2,3)	- - - - - - 2,4 (0,9-6,2) 0,2 (0,0-2,1) -	Victimization and stressful life events, drug	19
King et al. (2005) UK	PLE	Ethnicity	12	4 281	EMPIRIC 1999 health survey for England HSE99 General population	PSQ	White (without Irish)	Irish Black Caribbean Bangladeshi Indian Pakistani	1.3 (0.8-2.1) 2.1 (1.4-3.2) 0.8 (0.4-1.3) 1.4 (0.9-2.3) 1.7 (1.1-2.6)		1,2 (0.7-2.1) 1,8 (1.1-3.0) 0,6 (0.3-1.2) 1,4 (0.8-2.5) 1,3 (0.7-2.2)	Age and urban dwelling	19
Scott et al. (2006) Australia	D	Migrant status	12	10 641	1997 national survey of mental health and wellbeing General population	CIDI	Born in the country	Non-English speaker English speaker	-		1,3 (1.1- 1.5) 1,0 (0.8- 1.2)	Age and sex	20
Vanheusden et al. (2008) Netherlands	H	Ethnicity	12	2 258	General population 2004-2005 General population	ASR	Dutch	Turkey Morocco Surinam Indonesia Other non- western Other western	6,6 (3,5-12,5) 4,8 (2,1-10,7) 2,1 (1,0-4,5) 4,1 (1,6-10-1) 3,5 (1,6-7,8) 0,5 (0,1-2,2)		5,1 (2,6-10,0) 3,1 (1,3-7,3) 1,5 (0,7-3,4) 3,8 (1,5-9,7) 2,9 (1,3-6,6) 0,4 (0,1-1,8)	Age, sex, cannabis and social adversity	18
Morgan et al. (2009) UK	PLE	Ethnicity	12	372	AESOP General population	PSQ	White British	Other White Black Caribbean Black African Asian Other	1,4 (0,5-3,5) 2,0 (1,0-4,1) 4,5 (1,6-12,4) 0,9 (0,1-8,2) 3,5 (1,6-7,8)		1,4 (0,5-3,7) 1,1 (0,4-2,8) 3,4 (1,1-10,4) 0,7 (0,0-8,9) 2,2 (0,5-8,5)	Age, sex, childhood early separation and adult social disadvantage	19

Breevelt et al. (2010)	PLE	Ethnicity	Last week	4984	Utrecht Health Project (UHP) General population	SCL-90	Dutch	No-Dutch	2.7 (2.1-3.6)		-		-	19
Freeman et al. (2011)	D	Ethnicity	12	7281	APMS 2007 General population	PSQ	White British	Black South Asian Mixed/other	6,6 (3,4-12,8) 2,0 (0,8-5,0) 2,6 (1,0-6,7)		-		-	18
Temmingh et al. (2011)	H	Ethnicity	LT	4 250	South African Stress and Health Study General population	CIDI	White	Black Coloured Indian	1.5 (1.0-2.2) * 0.6 (0.4-1.1) 0.8 (0.4-1.6)		-		-	17
Binbay et al. (2012)	PLE	Ethnicity	LT	4011	TürkSchi study General population	CIDI (5 levels of expression of psychosis)	Turkish	non Turkish	p=0.6		-		-	18
Subramanian et al. (2012)	PLE	Ethnicity	12	23 248	Males 16-26 y 200-2005 Pre- enlistees national service)	SRQ 24	Chinese	Malays Indians Other	1.1 (1.0-1.3) * 0.9 (0.7-1.1) 1.0 (0.6-1.5)		1,0 (0,8-1,2) 0,7 (0,5-0,9) 0,7 (0,3-1,2)		Socio-demographic and psychiatric disorders	16
Cohen and Marino (2013)	PLE	Ethnicity	12 LT	16 423	CPES : N16CS-R, NSAL, NLAAS General population	CIDI	White	Asian Latino Black Other	Current PLE* 2,1 (1.3-3.3) 3,7 (2.5-5.4) 4.9 (3.5-6.9) 0,6 (0.1-4.9)	Lifetime PLE* 0.9 (0.8-1.1) 1.4 (1.2-1.6) 1.6 (1.4-1.8) 2.1 (1.4-3.2)	Current PLE 2.0 (1,0-4,1) 3,3 (1,9-5,8) 3,6 (1,7-7,8) 0,1 (0,0-0,6)	Lifetime PLE 1.3 (1.0-1.7) 1.7 (1.3-2.2) 2.0 (0.9-4.2) 1.4 (0.3-6.0)	Age, sex stress, drug use	19
Cohen and Marino (2013)	H D	Ethnicity	LT	16 423	CPES : N16CS-R, NSAL, NLAAS General population	CIDI	White	Asian Latino Black Other	Hallucinations 0.9 (0.8-1.1) 1.4 (1.2-1.6) 1.7 (1.5-1.9) 2.4 (1.5-3.5)	Delusions 1.0 (0.7-1.5) 1.4 (1.0-2.0) 1.4 (1.0-1.8) 0.5 (0.1-2.1)				20
Saha et al. (2013)	D	Ethnic minorities	LT	8 773	2007 national survey of mental health and wellbeing General population	CIDI	Native born	1 st and 2 nd generations migrants	-		1.1 (0,9-1,5) (1) 1,3 (1,0-1,7) (2)		(1) sex, age (2) sex, age, gender, marital status, drug use, anxiety, depressive disorders	14
DeVylder et al. (2014)	PLE	Ethnicity/ Migrant status	LT		CPES : NCS-R, NSAL, NLAAS General population	CIDI	White	White Asian Latino Black	-		Ethnicity 5.0 (2.9-8.7) 2.4(0.8-6.8) 3.0 (1.4-6.4) 6.1 (3.8-9.6)	Migrant 1.1(0.6-2.1) 0.7(0.4-1.1) 0.8(0.5-1.2) 0.8(0.5-1.2)	Number of psychiatric diagnosis, socio-demographic	19
Morgan et al. (2014)	PLE	Ethnicity	12	1 680	SELCOH population-based household 2008-2010 General population	PSQ	White British	Non-white	1,5 (1.1-1.9)		1,6 (1,2-2,1)		Age and sex	20

Wickham et al. (2014)	PLE	Ethnicity	12	7 353	APMS 2007 General population	PSQ	British	Other	-	2,4 (1,4-4,1) (model 2) 2,2 (1,3-3,7) (model 3)	Model 2=age, sex AVH Model 3= stress, lack of social support, discrimination	20
Oh et al. (2015)	PLE	Migrant status by ethnicity (first generation)	LT/12	11 197	CPES : NCS-R, NSAL, NLAAS General population	CIDI	White	White Asian Latino Black	1,3 (0,59-2,96) 0,8 (0,36-1,86) 0,6 (0,34-1,25) 0,6 (0,31-1,44)	2,7 (0,7-9,3) 1,2 (0,6-2,7) 0,3 (0,2-0,5) 0,6 (0,2-1,6)	Socio-demographic	19
McGrath et al. (2015)	PLE H D	Migrant Status	LT	31 261	WHO Heath Survey 2001-2009 General population	CIDI	Born in the country	Foreign born	Model 1 PLE= 0,8 (0,6-1,0) H= 0,7 (0,5-0,9) D= 1,3 (0,8-2,1)	Model 2 0,8 (0,6-1,0) 0,7 (0,5-0,9) 1,4 (0,9-2,2)	Model 1: country Model 2: age, sex, employment, education, house income	17

*Calculated from percentages given in the study;

Type: H= hallucinations, D= delusions, PLE= psychotic -like experiences

Period: 12 (months); LT= lifetime

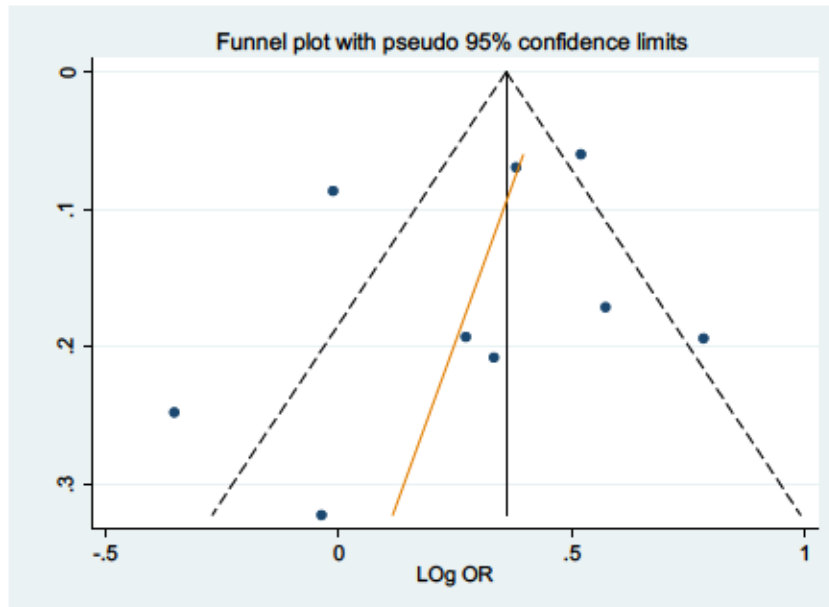
PLE = psychotic like experiences; D = delusions; H = hallucinations; AVH = auditory verbal hallucination

In bold: studies included in the metanalysis

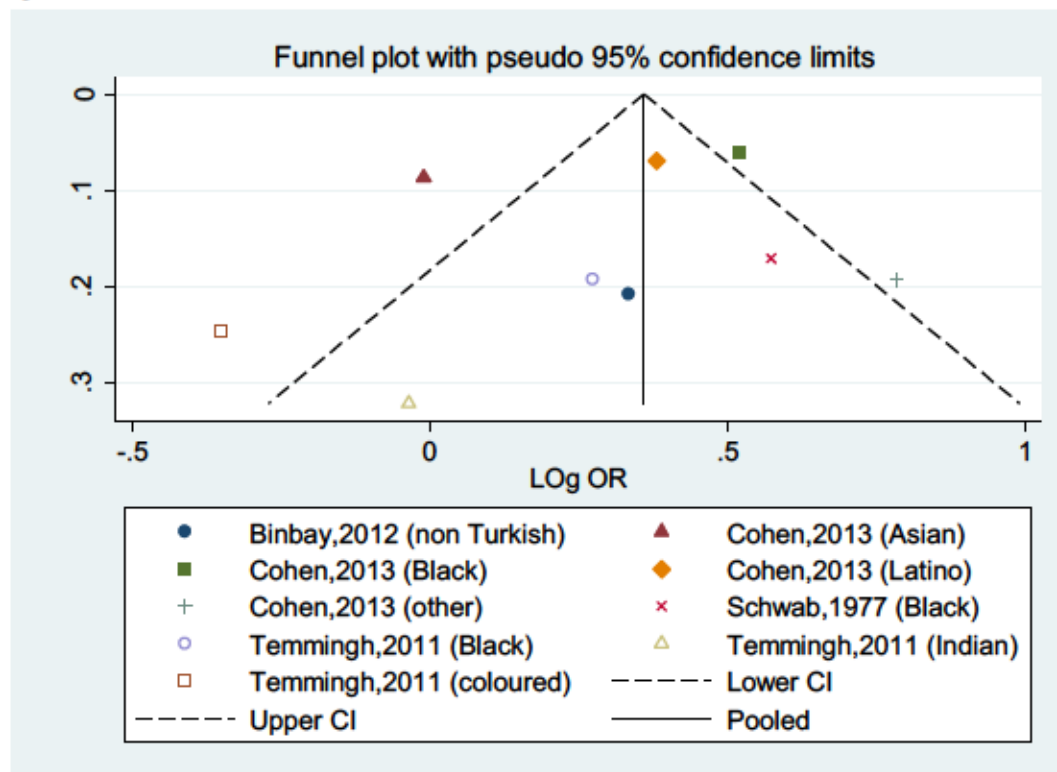
Supplementary material (2-5)

2. Funnel plots lifetime PLE

Egger test

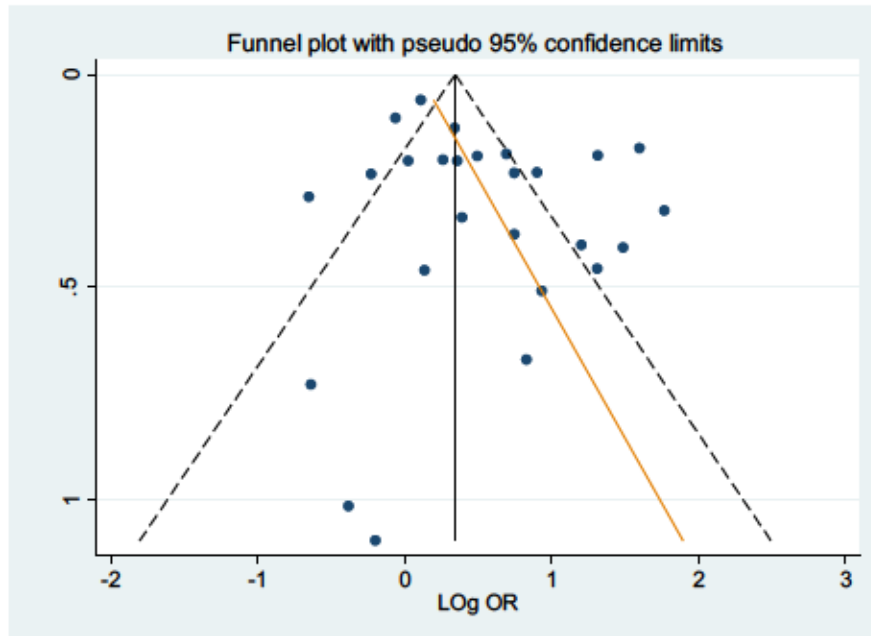


By author

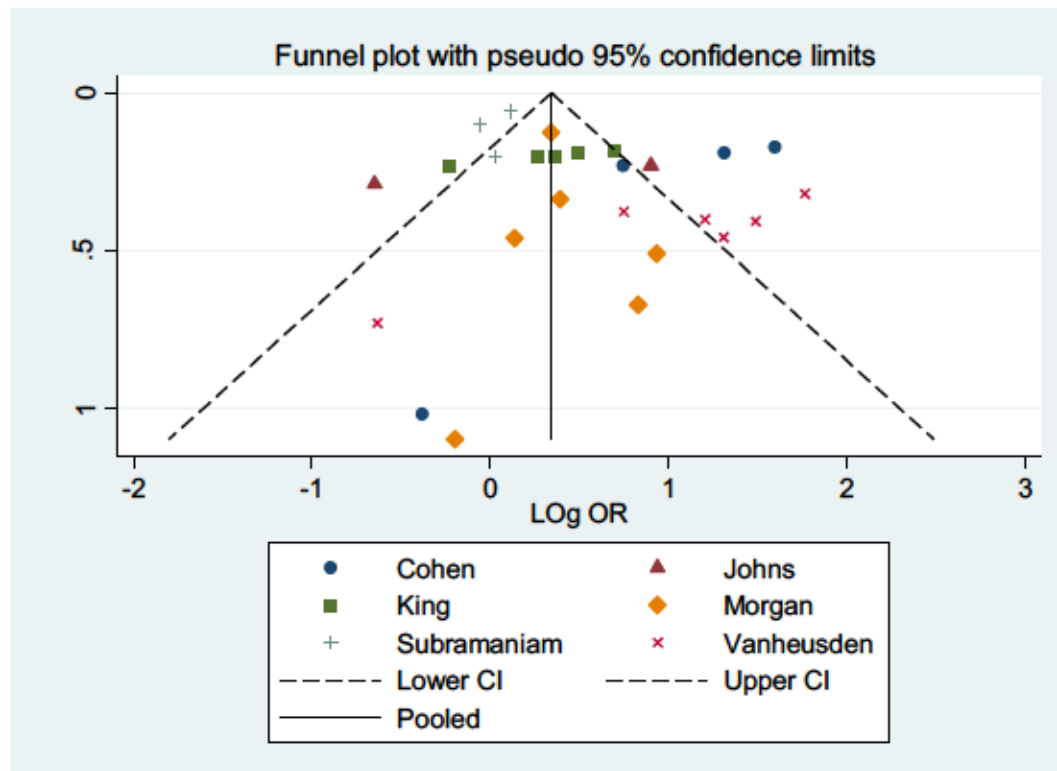


3. Funnel plots current PLE

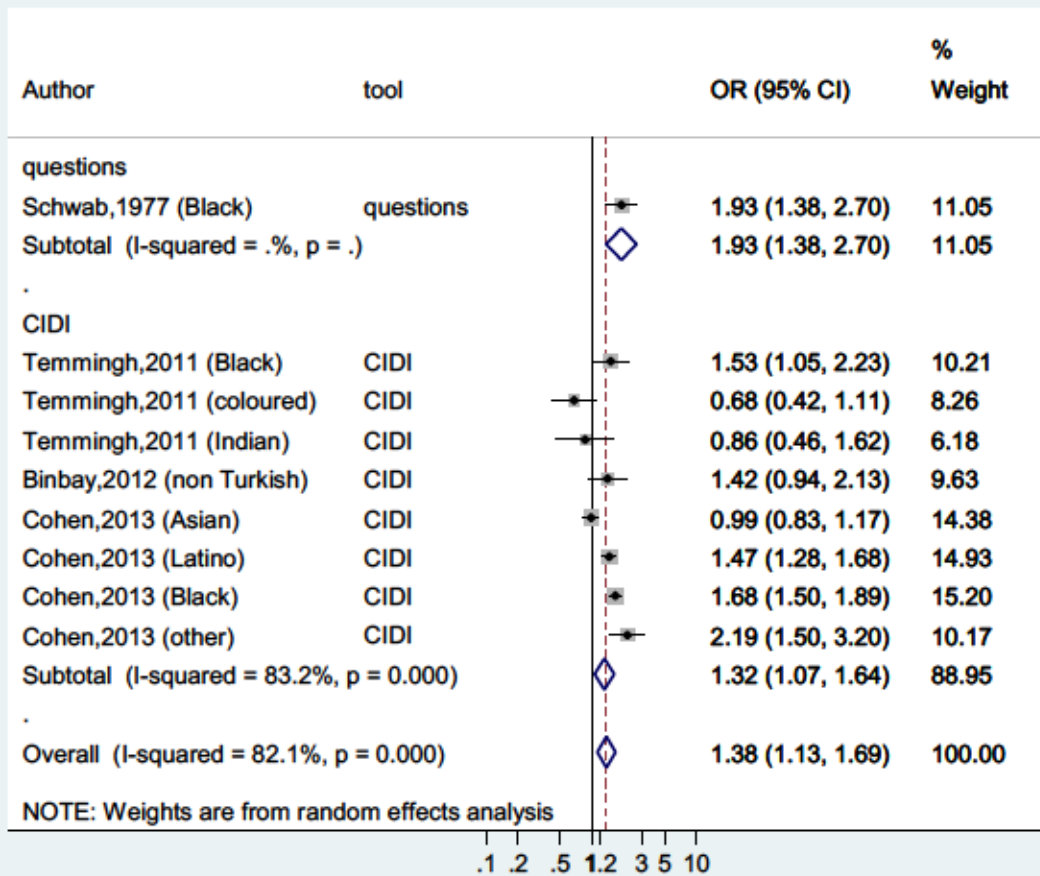
Egger's test



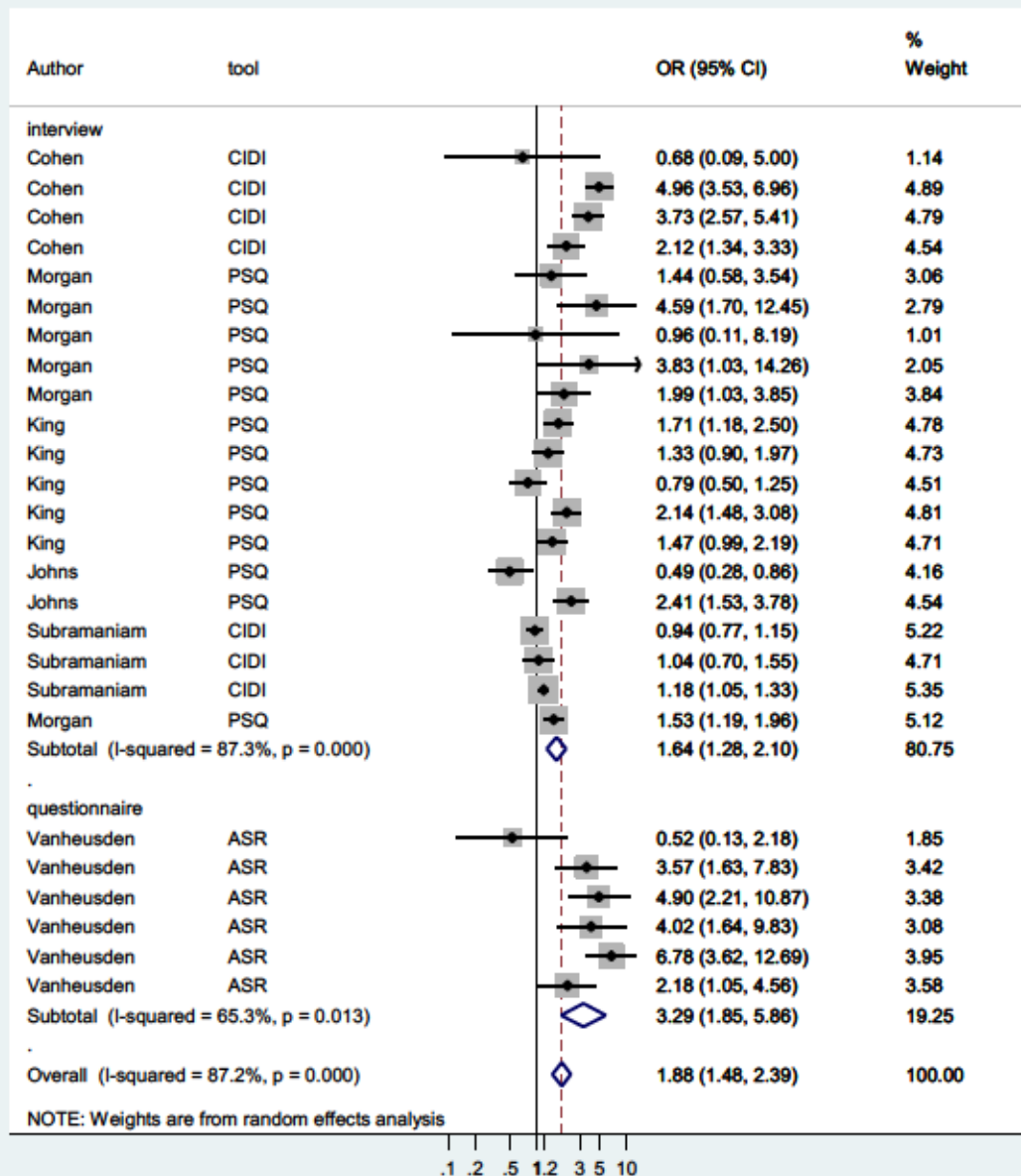
By author



4. Lifetime PLE: Sensitivity analysis by tool



5. Current PLE: sensitivity analysis by tool



II. Les symptômes psychotiques en population générale française : corrélats sociodémographiques et cliniques

ARTICLE 2 : *Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: Findings from the MHGP survey*, Schizophrenia Research (Pignon *et al.*, 2018e)

A. Introduction

Ce second travail est consacré à la réplique en France d'un certain nombre de travaux concernant le continuum psychotique étiologique (épidémiologique), et à analyser les corrélats sociodémographiques – notamment en termes de migration, dans le prolongement de la revue de littérature précédemment présentée – des symptômes psychotiques infra-cliniques en population générale française, et à les comparer à ceux des troubles psychotiques caractérisés. Dans ce travail, nous avons également analysé les corrélats cliniques de ces symptômes psychotiques. Nous avons étudié dans un premier temps les symptômes positifs (délirants et hallucinatoires), puis dans un second temps les symptômes délirants et hallucinatoires séparément.

B. Méthodes

1. L'enquête Santé Mentale en Population Générale (SMPG)

L'enquête SMPG a été conduite entre 1999 et 2003 par le Centre Collaborateur de l'OMS (CC-OMS) sur tout le territoire français. Son objectif principal était de recueillir, dans un échantillon représentatif de la population générale française, les représentations sociales liées à trois notions : la folie, la maladie mentale et la dépression (Caria *et al.*, 2010 ; Carton *et al.*, 2018 ; Roelandt *et al.*, 2010a, 2010b).

Dans cette enquête, 38 694 sujets ont été recrutés dans des endroits publics (rues, hall des magasins et de services publics). La sélection s'est faite selon la méthode des quotas. Cette méthode sélectionne un échantillon de sujets avec un certain nombre de caractéristiques sociodémographiques identiques à celle de la population générale, en l'occurrence : l'âge, le sexe, le niveau d'éducation et le niveau socio-professionnel, selon le recensement de 1999 mené par l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE) (2016).

Les caractéristiques socio-démographiques étaient recueillies, notamment le sexe, les niveaux d'éducation et socio-économique, ou encore le statut marital. La définition du statut migratoire s'est basée sur les lieux de naissance du sujet, de ses parents et de ses grands-parents (Amad *et al.*, 2013 ; Pignon *et al.*, 2017)²⁸.

2. Évaluation des symptômes psychotiques et des troubles psychiatriques

Dans le cadre de cette enquête SMPG, pour chaque sujet, une MINI était réalisée (*Mini International Neuropsychiatric Interview*, version française 5.0.0) (Amorim *et al.*, 1998). Cet outil, mis au point pour le dépistage des principaux troubles psychiatriques selon la 10^{ème} version de la classification internationale des maladies (CIM-10) (World Health Organization (WHO), 1993), a été validé en population générale, et possède une excellente validité, fiabilité (inter-évaluateur et test-retest), sensibilité et spécificité (Lecrubier *et al.*, 1997 ; Pignon *et al.*, 2017, 2018a ; Sheehan *et al.*, 1997). Les évaluateurs de l'enquête SMPG (infirmiers et psychologues) ont été formés à l'administration de la MINI pendant 3 jours par les experts du CC-OMS.

Les symptômes psychotiques étaient évalués à l'aide des sept items de dépistage des troubles psychotiques *vie-entière* :

- Idées délirantes en général ;
- Idées délirantes de persécution ;

²⁸Un 1GM était défini par un lieu de naissance dans un pays étranger, un 2GM par un lieu de naissance métropolitain pour le sujet et étranger pour au moins un de ses parents, un migrant de troisième génération (3GM) par un lieu de naissance métropolitain pour lui et ses parents et étranger pour au moins un de ses grands-parents. Un natif était un sujet né en France métropolitaine et dont les parents et grands-parents étaient nés en France métropolitaine.

- Diffusion de la pensée ;
- Automatismes mentaux (sentiment d'être contrôlé par quelque chose d'extérieur) ;
- Idées délirantes de référence ;
- Hallucinations visuelles ;
- Hallucinations auditives.

En ce qui concerne les troubles psychotiques, pour chaque sujet, si certains items étaient cotés positifs, l'évaluateur faisait valider le diagnostic par un clinicien familier de la psychiatrie transculturelle.

Les troubles psychiatriques étudiés étaient les suivants : troubles psychotiques, dépression unipolaire, trouble bipolaire, dysthymie, troubles liés à l'usage de l'alcool (abus ou dépendance), trouble panique, phobie sociale, trouble anxieux généralisé, et trouble de stress post-traumatique (TSPT).

C. Résultats

1. Prévalence des symptômes psychotiques

Parmi les 38 694 sujets interrogés, 25,7 % des sujets ont reporté des symptômes psychotiques vie-entière, dont 7,4 % des hallucinations et 23,0 % des symptômes délirants. Parmi les sujets déclarant des symptômes psychotiques, 2,7 % des troubles psychotiques ont été caractérisés après consultation du clinicien. Les analyses concernaient donc 8 612 sujets (22,3 %), dont 2 212 présentaient des hallucinations (5,7 %) et 930 des symptômes psychotiques (20,5 %). La **Figure 3** représente les prévalences de chaque symptôme psychotique.

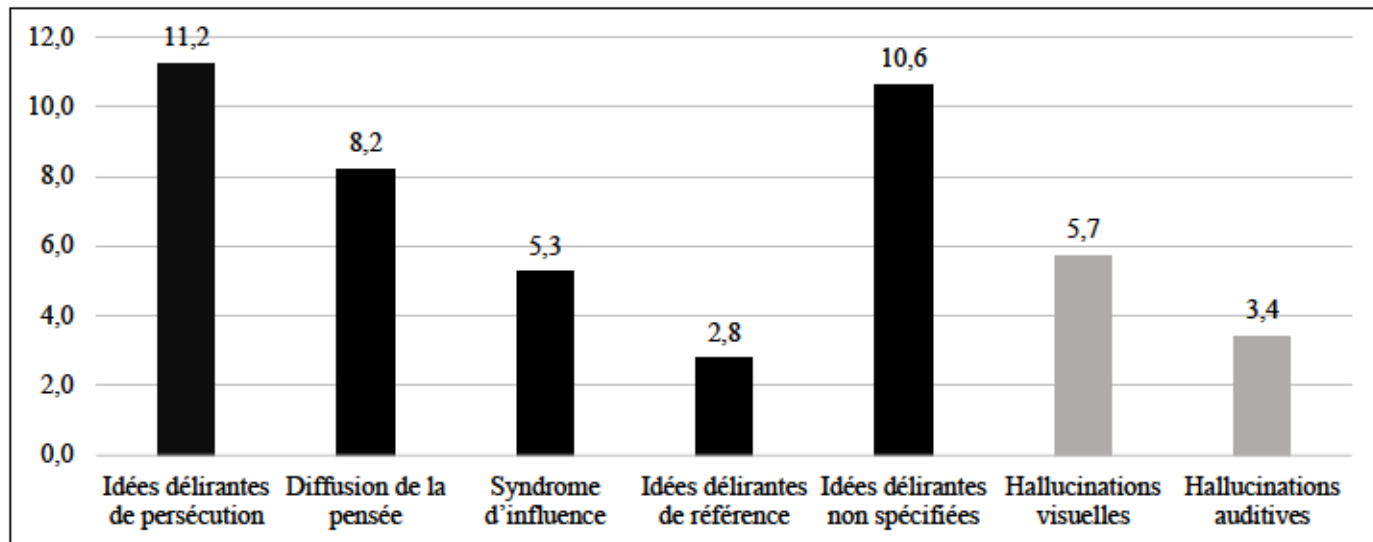


Figure 3 : Diagramme en bâtons de la prévalence des symptômes psychotiques dans les données issues de l'enquête Santé Mentale en Population Générale (SMPG) (%)

2. Variables migratoires et autres corrélats sociodémographiques

Après ajustement sur les autres variables sociodémographiques (âge, sexe, statut marital, niveau éducatif, niveau de salaire), la prévalence des symptômes psychotiques était statistiquement supérieure chez les migrants de première (1GM), deuxième (2GM) et troisième génération (3GM) :

- 1GM : OR = 1,53 IC 95 % [1,38-1,68], $p < 0,001$;
- 2GM : OR = 1,38 IC 95 % [1,28-1,48], $p < 0,001$;
- 3GM : OR = 1,46 IC 95 % [1,35-1,57], $p < 0,001$.

En ce qui concerne les hallucinations et les symptômes délirants, les chiffres étaient cohérents avec ceux sur les symptômes psychotiques en général, avec une augmentation du risque plus importante pour les 1GM, 2GM et 3GM.

En ce qui concerne les autres variables sociodémographiques, le sexe n'était pas associé aux symptômes psychotiques. Pour l'âge, la catégorie des 65 ans et plus était associée négativement à la prévalence des symptômes psychotiques. Les symptômes psychotiques étaient significativement plus fréquents dans les autres catégories d'âge, avec le risque le plus élevé pour la catégorie « 18-29 ans ».

Les symptômes psychotiques étaient légèrement plus fréquents parmi les sujets ayant le niveau éducatif intermédiaire, en comparaison du niveau supérieur. Pour les hallucinations, les résultats montraient une fréquence significativement plus élevée à la fois parmi les sujets de niveau éducatif bas et ceux de niveau moyen, en comparaison du niveau supérieur. En revanche, aucun niveau éducatif n'était significativement associé à la prévalence des symptômes délirants.

Les corrélats des troubles psychiatriques caractérisés étaient les mêmes que ceux des symptômes psychotiques caractérisés, que ce soit au niveau du statut migratoire, marital, éducatif et socio-économique (la seule discordance concernait le sexe masculin, associé aux troubles psychotiques mais pas aux symptômes).

Ces résultats sont détaillés dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : Les corrélats socio-démographiques des symptômes psychotiques positifs et troubles psychotiques										
	Troubles psychotiques		Symptômes psychotiques ¹		Hallucinations ¹		Idées délirantes ¹		Cooccurrence des hallucinations et des idées délirantes ¹	
	OR [IC 95%]	p ²	OR [IC 95%]	p ²	OR [IC 95%]	p ²	OR [IC 95%]	p ²	OR [IC 95%]	p ²
Catégories d'âge										
18-29 ans	1,97 [1,51-2,58]	<0,001	1,97 [1,79-2,17]	<0,001	2,08 [1,69-2,55]	<0,001	1,93 [1,74-2,14]	<0,001	2,54 [2,04-3,17]	<0,001
30-44 ans	2,27 [1,78-2,90]	<0,001	1,60 [1,47-1,75]	<0,001	1,92 [1,60-2,32]	<0,001	1,57 [1,43-1,73]	<0,001	2,13 [1,74-2,62]	<0,001
45-59 ans	2,06 [1,62-2,64]	<0,001	1,38 [1,26-1,51]	<0,001	1,48 [1,22-1,79]	<0,001	1,36 [1,24-1,50]	<0,001	1,64 [1,33-2,02]	<0,001
60 ans et plus (référence)	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Sexe										
Hommes (référence)	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Femmes	0,87 [0,76-0,99]	0,030	0,97 [0,92-1,02]	0,234	1,07 [0,97-1,19]	0,194	0,95 [0,89-1,00]	0,051	0,97 [0,87-1,09]	0,566
Niveau éducatif										
Niveau collège et moindre	1,09 [0,87-1,36]	0,445	0,95 [0,87-1,20]	0,256	1,31 [1,11-1,56]	0,002	0,91 [0,81-1,01]	0,056	1,21 [1,01-1,46]	0,042
Niveau lycée	1,21 [1,03-1,41]	0,018	1,08 [1,02-1,15]	0,008	1,24 [1,09-1,40]	<0,001	1,04 [0,98-1,11]	0,218	1,30 [1,14-1,48]	<0,001
Niveau post-bac (référence)	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Niveau économique³										
Bas	1,83 [1,51-2,23]	<0,001	1,11 [1,03-1,20]	0,005	1,24 [1,15-1,56]	<0,001	1,15 [1,06-1,24]	<0,001	1,51 [1,29-1,78]	<0,001
Moyen	1,01 [0,83-1,23]	0,947	0,96 [0,89-1,03]	0,220	1,33 [0,90-1,21]	0,593	0,97 [0,90-1,05]	0,426	1,02 [0,88-1,20]	0,770
Haut (référence)	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Statut marital										
Marié (référence)	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
Célibataire (jamais marié)	2,07 [1,75-2,46]	<0,001	1,37 [1,28-1,47]	<0,001	1,47 [1,28-1,68]	<0,001	1,34 [1,25-1,44]	<0,001	1,61 [1,49-1,85]	<0,001
Séparé	2,35 [1,92-2,88]	<0,001	1,65 [1,51-1,80]	<0,001	1,47 [1,23-1,76]	<0,001	1,62 [1,47-1,78]	<0,001	1,71 [1,42-2,06]	<0,001
Veuf	1,27 [0,92-1,74]	0,136	1,05 [0,94-1,18]	0,392	1,32 [0,99-1,65]	0,053	0,94 [0,85-1,09]	0,568	0,97 [0,73-1,27]	0,825
Statut migratoire										
Natif (référence)	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-	1,00	-
1GM	1,77 [1,37-2,25]	<0,001	1,53 [1,38-1,70]	<0,001	1,89 [1,56-2,28]	<0,001	1,49 [1,33-1,66]	<0,001	2,00 [1,63-2,43]	<0,001
2GM	1,49 [1,23-1,79]	<0,001	1,38 [1,28-1,49]	<0,001	1,48 [1,27-1,71]	<0,001	1,40 [1,29-1,52]	<0,001	1,67 [1,44-1,94]	<0,001
3GM	1,86 [1,54-2,22]	<0,001	1,46 [1,35-1,58]	<0,001	1,35 [1,15-1,58]	<0,001	1,43 [1,32-1,56]	<0,001	1,51 [1,28-1,77]	<0,001
Légendes :										
¹ Après exclusion des sujets souffrant de troubles psychotiques ;										
² Régression logistique binomiale ajustée sur âge, sexe, niveau éducatif, niveau économique, statut marital, et statut migratoire.										
³ Niveau économique : bas < 1,650 €/ménage ; moyen : 1,650-3,200 € ; haut : >3,200 €.										
Abréviations : 1GM, 2GM, 3GM : Migrants de première, deuxième et troisième génération.										

3. Variables cliniques

Notre étude montrait une association des symptômes psychotiques, délirants et hallucinatoires avec tous les troubles psychiatriques étudiés : les troubles de l'humeur, les addictions, ainsi que les troubles anxieux.

D. Discussion

Les chiffres de prévalence des symptômes psychotiques (25,7 %) et de troubles psychotiques caractérisés (2,7 %) sont élevés. Dans leur méta-analyse, Linscott et van Os (2013) ont retrouvé une prévalence médiane à 7,2 %, tandis que, plus récemment, l'enquête WMH de l'OMS réalisée dans 18 pays retrouvait une prévalence de 5,8 % (McGrath *et al.*, 2015). Cependant, de précédentes études avaient également retrouvé des chiffres élevés. Dans leur étude nationale américaine, Kessler *et al.* (1996) avaient retrouvé, parmi les 5877 sujets évalués avec le CIDI, une prévalence de 28,2 %. Dans l'étude nationale hollandaise nommée NEMESIS, van Os *et al.* (2000) avaient retrouvé une prévalence de 17,5 %. Enfin, plus récemment, dans l'étude SELCoH (South East London Community Health Study) dans les quartiers Sud de Londres, Morgan *et al.* (2014) avaient reporté un chiffre de prévalence annuelle de 17,9 %. Ces variations de la prévalence pourraient également être liées au mode de recueil des données, et notamment au type d'échelle utilisé et aux évaluateurs²⁹.

Dans cette étude d'un large échantillon de la population générale française, nous avons donc montré que le statut migratoire dans trois générations successives (1GM, 2GM, 3GM) est associé à une augmentation significative de la prévalence des symptômes psychotiques vie-entière. L'association entre 3GM et symptômes psychotiques infra-cliniques n'avait jamais été étudiée. Tout comme les autres variables sociodémographiques étudiés (notamment le statut marital), ces associations entre variables migratoires et symptômes psychotiques infra-cliniques répliquait les résultats de la littérature (Linscott & van Os, 2013).

²⁹Cf. II de la partie Discussion et perspective, page 135

Étant donné que les corrélats sociodémographiques étaient les mêmes pour troubles psychotiques et symptômes psychotiques infra-cliniques, ces résultats sont en faveur de l'hypothèse du continuum étiologique.

L'association avec les variables cliniques non-psychotiques est également congruente avec la littérature³⁰, et connue depuis de nombreuses années (van Os *et al.*, 2000). Ils accréditent l'utilisation potentiel de ces symptômes comme d'un phénotype reflétant une vulnérabilité psychiatrique large proposée notamment par des chercheurs américains (DeVylder *et al.*, 2014a ; Oh *et al.*, 2021).

Un des points faibles de cette étude est l'étude des seuls symptômes psychotiques positifs, de plus en utilisant une variable binaire contenant une information fruste, et sans évaluation d'autres dimensions cliniques. Ce point faible peut être dépassé par l'utilisation d'échelles plus complètes, comme la CAPE, qui a été utilisée dans l'étude EU-GEI³¹.

³⁰Cf. III F de la Revue de la littérature, page 46

³¹Cf. IV, V, VI et VII de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, pages 96, 101, 106, et 111



Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: Findings from the MHGP survey

Baptiste Pignon^{a,b,c,d,e,*}, Franck Schürhoff^{b,c,d,e}, Andrei Szöke^{b,c,d,e}, Pierre A. Geoffroy^{f,g,h,i}, Renaud Jardri^{a,j}, Jean-Luc Roelandt^k, Benjamin Rolland^{a,l}, Pierre Thomas^{a,j,m}, Guillaume Vaiva^{a,j,m}, Ali Amad^{a,j,m}

^a CHRU de Lille, Pôle de psychiatrie, Hôpital Fontan, Lille 59000, France

^b AP-HP, DHU PePSY, Hôpitaux Universitaires Henri-Mondor, Pôle de Psychiatrie, Créteil 94000, France

^c INSERM, U955, team 15, Créteil 94000, France

^d Fondation FondaMental, Créteil 94000, France

^e UPB, Université Paris-Est, Faculté de Médecine, Créteil 94000, France

^f Inserm, U1144, Paris F-75006, France

^g Université Paris Descartes, UMR-S 1144, Paris F-75006, France

^h Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR-S 1144, Paris F-75013, France

ⁱ AP-HP, GH Saint-Louis – Lariboisière – F. Widal, Département de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, 75475 Paris Cedex 10, France

^j Univ Lille, CNRS UMR-9193 (SCA-Lab) & CHU Lille, Hôpital Fontan (CURE), F-59000 Lille, France

^k EPSM Lille Métropole, Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la Recherche et la Formation en Santé Mentale, Equipe Eae Inserm UMR 1123, Lille, France

^l Univ Lyon 1, CRNL, Inserm U1028 / CNRS UMR5292, CH Le Vinatier, Bron, F-69500, France

^m Fédération Régionale de Recherche en Santé Mentale (F2RSM) Nord – Pas-de-Calais, F-59000 Lille, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 12 December 2016

Received in revised form 26 June 2017

Accepted 27 June 2017

Available online 8 July 2017

Keywords:

Psychotic symptoms

Hallucinations

Delusional symptoms

Psychosis continuum

Sociodemographic correlates

Clinical correlates

ABSTRACT

Background: We aimed to explore the sociodemographic and psychiatric correlates of psychotic symptoms in a large general population sample.

Methods: The French Mental Health in the General Population cross-sectional survey interviewed 38,694 individuals using the Mini International Neuropsychiatric Interview. We looked for associations between the presence of lifetime psychotic symptoms, sociodemographic characteristics (including migrant status over three generations) and clinical characteristics. We then looked for associations regarding only hallucinations, delusional symptoms, and the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms. To test the psychosis continuum hypothesis, associations with sociodemographic characteristics were compared with the characterized psychotic disorders' associations.

Results: We found that 22.3% of the population declared psychotic symptoms without psychotic disorders, including 5.7% who declared hallucinations, 20.5% delusional symptoms, 4.0% both hallucinations and delusional symptoms, and 2.8% characterized psychotic disorders. The presence of psychotic symptoms was associated with young age, migrant status (over three generations), secondary education level, low-income level and never-married and separated marital status. Hallucinations, delusional symptoms and the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms showed the same correlates, and hallucinations were also associated with elementary education level. Characterized psychotic disorders showed the same correlates. Concerning clinical outcomes, the presence of psychotic symptoms, hallucinations and delusional symptoms was associated with all non-psychotic disorders, i.e., bipolar, depressive, alcohol use, generalized anxiety, social phobia, panic and post-traumatic stress disorders and dysthymia (except dysthymia, which was not associated with hallucinations).

Conclusions: Our results indicate that psychotic symptoms are associated with broad psychopathologies and support the continuum model of psychosis.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Epidemiological research on psychotic symptoms, including delusions and hallucinations, in nonclinical populations has grown in recent years. In fact, psychotic symptoms are much more common than characterized psychotic disorders in the general population, suggesting the

* Corresponding author at: Hôpital Fontan, CHRU de Lille, F-59037 Lille Cedex, France.
E-mail address: baptiste.pignon@yahoo.fr (B. Pignon).

existence of a symptomatic continuum ranging from the general healthy population to individuals with characterized psychotic disorders (Szkely et al., 2014; van Os et al., 2000, 2001). A meta-analysis estimated the prevalence rate of psychotic symptoms in the general adult population to be 7.2% (Linscott and van Os, 2013).

In this context, the study of psychotic symptoms in the general population, particularly their sociodemographic correlates, is a key issue. Indeed, such a study could help determine the etiology and different courses of psychosis phenomena. Because these symptoms constitute early indicators of increased risk for psychosis, the study of the sociodemographic correlates of psychotic symptoms could enhance the performance of psychosis prediction models (Kaymaz et al., 2012; Kirkbride et al., 2013). Moreover, such studies could allow for testing of the validity of the continuum model of psychosis. According to this model, attenuated psychosis, such as psychotic symptoms, should show the same correlates as characterized psychotic disorders (Linscott and van Os, 2013). In a meta-analysis, Linscott and van Os (2013) addressed this issue by examining the relationship between the presence of psychotic symptoms and key risk factors for characterized psychotic disorders, including sociodemographic characteristics. The authors found significant associations with ethnicity, low income and not being married. Based on these findings, the authors concluded that such symptoms lie on a continuum of risk with characterized psychotic disorders (Linscott and van Os, 2013).

Recently, additional evidence has suggested that psychotic symptoms in nonclinical populations are also associated with other psychiatric disorders, e.g., anxiety, depressive or substance use disorders (DeVylder et al., 2014b; Kaymaz et al., 2012; McGrath et al., 2016; Saha et al., 2011). Thus, psychotic symptoms may reflect vulnerability to a wide range of adverse mental health outcomes. Moreover, among psychotic symptoms in the general population, the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms is associated with poorer clinical outcomes (e.g., worse general functioning, higher probability of transition to psychotic disorders) and could be associated with higher comorbidity rates (Krabbendam et al., 2004; Smeets et al., 2012; Nuevo et al., 2013). To our knowledge, except for those of depression (Nuevo et al., 2013), the clinical correlates of the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms have never been studied.

In the present study, our aim was to explore the sociodemographic and clinical correlates of lifetime psychotic symptoms in a very large sample of the French general population. The studied socio-demographic variables were migrant status (first, second or third generation), gender, income, education, and marital status. To our knowledge, the prevalence of non-clinical psychotic symptoms in second- and third-generation migrants has never been studied. Moreover, to test the psychotic continuum hypothesis, the sociodemographic correlates of psychotic symptoms were compared with those of characterized psychotic disorders. Finally, we explored the association between the presence of psychotic symptoms and several clinical characteristics, particularly bipolar, depressive, dysthymia, alcohol use, generalized anxiety, social phobia, panic and post-traumatic stress disorders.

2. Methods

2.1. Mental Health in the General Population (MHGP) survey

The cross-sectional MHGP survey conducted by the World Health Organization Collaborating Center interviewed 38,694 subjects in France between 1999 and 2003. Subjects were selected from 47 sites (900 subjects per site) using a quota-sampling method (Lunsford and Lunsford, 1995). This method provides a sample of subjects with a sociodemographic profile similar to that of the general population profile with respect to age, sex, educational level, and occupational category according to census figures from 1999 provided by the French National Institute for Statistics and Economic Studies. Subjects were included in the study if they met the following criteria: 1) provided informed

consent to participate in the survey, 2) spoke French, 3) were aged 18 years or older, and 4) were neither institutionalized nor homeless. Legal authorization was obtained by the Commission Nationale Informatique et Liberté and the Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche (No. 98.126).

2.2. Assessment of psychiatric symptoms

For each subject, the *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI, French version 5.0.0), a standardized psychiatric interview, was used to screen for 10th International Classification of Diseases (ICD-10)-defined psychiatric disorders in the general population. The MINI has been validated in the general population. Compared with the *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI), the MINI has good to very good kappa values. For current and lifetime psychotic symptoms, kappa, sensitivity, specificity and positive predictive values are above 0.76 and 0.82, 0.87 and 0.87, 0.94 and 0.95, and 0.75 and 0.87, respectively (Lecrubier et al., 1997). All MHGP interviewers (nurses and psychologists) were trained to administer the MINI using video recordings of interviews over a 3-day session provided by WHO-CC experts.

Concerning psychotic disorders, the MINI includes 1) five items that assess the lifetime occurrence of delusional symptoms: delusions of persecution, thought broadcasting, delusions of control, delusions of reference, and other delusional ideas (e.g., somatic delusions or delusions of grandiosity); and 2) two items that assess the lifetime occurrence of visual and auditory hallucinations. Any psychotic symptom was defined as at least one positive item among the seven items. Delusional symptoms and hallucinations were defined by the presence of at least one positive response among the five and two specific items, respectively. The co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms was defined by the presence of at least one delusional symptom and one hallucinatory symptom. Characterized psychotic disorders diagnoses were confirmed by a senior psychiatrist.

The following psychiatric disorders were also assessed using the MINI: bipolar disorder (BD, F30 and F31), unipolar depressive disorder (UDD, current and recurrent, F32 and F33), current dysthymia (F34.1), one-year alcohol use disorders (AUD, i.e., dependence F10.1 and abuse F10.2) and current anxiety disorders (panic disorder with or without agoraphobia (F41.0 and F40.01), social phobia (F40.1), generalized anxiety disorder (F41.1), and post-traumatic stress disorder (PTSD, F43.1)). For additional details regarding these diagnoses, see specific publications based on the MHGP data (Amad et al., 2013; Caria et al., 2010; Grolleau et al., 2008; Leray et al., 2011; Pignon et al., 2017; Rolland et al., 2017).

2.3. Migrant status

In light of the literature on migrant populations (Bourque et al., 2011; Cantor-Graae and Selten, 2005; Scott et al., 2006), the designation of migrant status was based on the country of birth of the subject, the subject's parents, and the subject's grandparents. We defined a first-generation migrant (1GM) as a subject born outside of metropolitan France, a second-generation migrant (2GM) as a subject with at least one parent born outside of metropolitan France, and a third-generation migrant (3GM) as a subject with at least one grandparent born outside of metropolitan France. This information was obtained from answers to the following 3 questions: Where were you born? , Where were your parents born? and Where were your grandparents born? As in the literature on migrant populations (Bourque et al., 2012; Veling et al., 2011), subjects (or children or grandchild of subjects) born in French Overseas Departments and Territories (i.e., outside metropolitan France) were also considered migrants. Migrant generations were considered mutually exclusive (e.g., a subject born outside of metropolitan France, even with parents also born outside, was considered a first-generation migrant).

2.4. Statistical analyses

To assess the sociodemographic correlates of 1) any psychotic symptoms (hallucinations and delusional symptoms pooled), 2) separate hallucinations, 3) delusional symptoms, 4) the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms, and 5) characterized psychotic disorders, we performed logistic regression analyses for each of these five outcomes to explain all of the putative correlates incorporated into the same model (age, gender, migrant status, income, education, and marital status) as explanatory variables (Model 1). Each group of subjects (defined by the different outcomes: with at least one psychotic symptom, with auditory and/or visual hallucination(s), with at least one delusional symptom, with at least one hallucination and at least one delusional symptom, with a characterized psychotic disorder) was compared with the sample without psychotic symptoms. Age was categorized into four age-bands (18–29, 30–44, 45–59, 60+). Income was categorized as low (<1650 €/household monthly), medium (1650–3200 €) or high (>3200 €).

To assess the clinical correlates of psychotic symptoms, we added to Model 1 the enumerated diagnoses as explanatory variables (mood disorders, AUD, anxiety disorders; Model 2).

All statistical analyses were performed using R software (R Core Team, 2013).

3. Results

Of the 38,694 individuals interviewed, 8612 (22.3%) reported lifetime psychotic symptoms (without psychotic disorders), including 2212 (5.7%) with hallucinations, 7930 (20.5%) with delusional symptoms, and 1530 (4.0%) with both hallucinations and delusional symptoms. Furthermore, 1073 characterized psychotic disorders (2.8%) were diagnosed, and 28,956 individuals (75.0%) did not report any psychotic symptoms. The prevalences of the different psychotic symptoms in the general population are presented in Fig. 1. The sociodemographic characteristics of the subjects with and without psychotic symptoms and those with psychotic disorders are summarized in Table 1.

3.1. Model 1: sociodemographic correlates

In this section, we report the significant results for the main analyses (any psychotic symptoms) and the significant results for hallucinations and delusional symptoms only when they were inconsistent with each other. All results are presented in Table 2.

Any psychotic symptoms were associated with age (higher prevalence among the 18–29 years group), education level (higher prevalence among those with a secondary level education), income level (higher prevalence among subjects with a low level of income), and never-married or separated marital status but not with gender. The rates of migrants among the three generations considered were higher among subjects with psychotic symptoms (1GM: OR = 1.53, 95% CI [1.38–1.70], 2GM: OR = 1.38, 95% CI [1.28–1.49], 3GM: OR = 1.46, 95% CI [1.35–1.58]).

In addition, unlike delusional symptoms, hallucinations and the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms were associated with an elementary education level.

Characterized psychotic disorders showed the same correlates as psychotic symptoms, except for gender (higher among men).

3.2. Model 2: clinical correlates

All studied psychiatric disorders were significantly more common among subjects with any psychotic symptoms, hallucinations, delusional symptoms, or the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms, except dysthymia among subjects with hallucinations, which was not significantly different from subjects without psychotic symptoms. The highest increase was for BD (OR = 3.81, 95% CI [3.13–4.49]). UDD and AUD prevalences were more than two-fold higher among subjects with psychotic symptoms (UDD: OR = 1.72, 95% CI [1.58–1.86]; AUD: OR = 1.66, 95% CI [1.46–1.86]). With respect to anxiety disorders, the greatest increase was observed for panic disorder (OR = 2.11, 95% CI [1.94–2.38]). All results are presented in Table 3.

4. Discussion

In this cross-sectional survey of a French national community-based sample, the presence of psychotic symptoms was associated with the following sociodemographic variables: young age, secondary education level, low income level, never-married and separated marital status, and migrant status (among three generations of migrants). Characterized psychotic disorders showed the same sociodemographic correlates, which is consistent with the psychosis continuum hypothesis (Linscott and van Os, 2013). Interestingly, after the adjustment of sociodemographic variables, we also observed higher rates for all mood disorders, AUD, and all anxiety disorders among subjects with psychotic symptoms compared with subjects without psychotic symptoms.

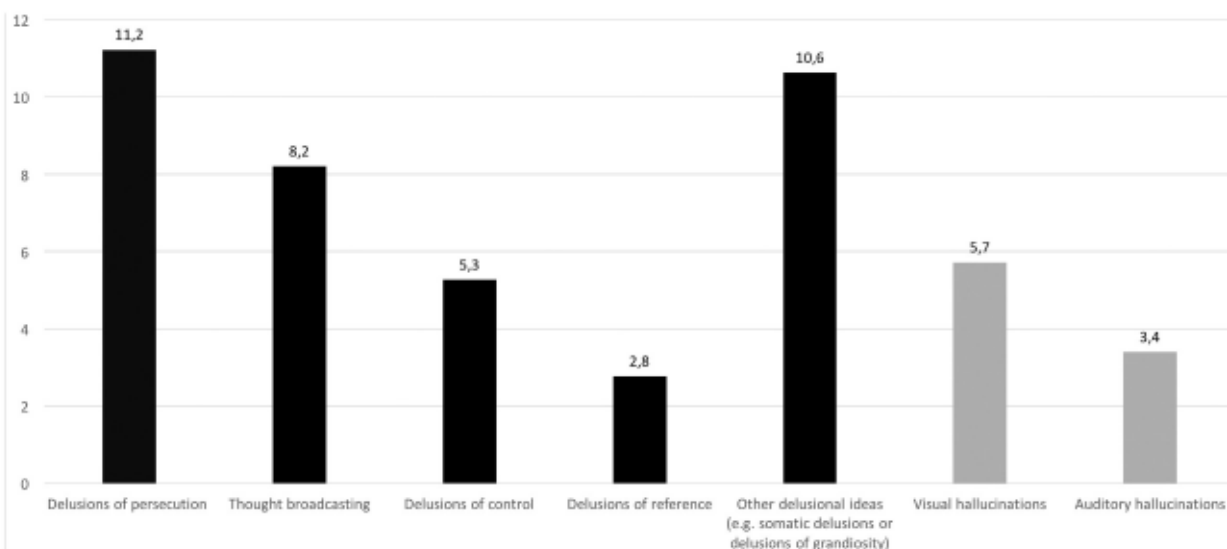


Fig. 1. Bar chart of prevalence of psychotic symptoms (%).

Table 1

Sociodemographic characteristics of subjects with and without psychotic symptoms.

	Subjects without psychotic symptoms	Subjects with psychotic symptoms ^a				Subjects with psychotic disorders
		Any psychotic symptom	Hallucinations	Delusional symptoms	Co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms	
Mean age (standard deviation)	45.9 (18.3)	40.3 (17.0)	39.8 (17.3)	40.1 (16.9)	38.44 (16.47)	39.9 (16.1)
Age band (%)						
18–29 years	22.8	33.4	34.2	33.8	36.7	31.7
30–44 years	28.2	30.4	31.6	30.3	31.6	33.1
45–59 years	22.4	19.7	18.1	19.7	17.6	21.3
60+ years	26.6	16.5	16.1	16.1	14.1	13.9
Gender (%)						
Male	45.7	48.0	46.4	48.6	48.7	51.4
Female	54.3	52.0	53.6	51.4	51.3	48.6
Education level (%) ^b						
No education–elementary level	25.5	18.5	20.9	17.9	18.2	19.5
College level	48.3	52.4	54.2	52.5	55.6	55.1
University level	26.3	29.1	24.9	29.6	25.7	25.4
Income level ^c (%)						
Low	37.6	41.8	46.7	40.8	48.1	53.4
Medium	40.5	37.8	35.3	37.8	34.2	29.5
High	21.9	20.4	18.0	21.4	17.7	16.2
Marital status (%)						
Married	57.0	46.4	39.4	46.5	41.5	36.2
Never married	25.5	36.6	42.9	36.5	42.1	43.9
Separated	7.6	10.5	10.3	10.6	10.7	14.1
Widowed	9.9	6.5	7.5	6.4	5.8	6.0
Migrant status						
Native ^d	76.3	67.2	64.5	67.0	62.8	63.2
1GM ^e	5.0	6.5	8.0	6.4	8.2	7.4
2GM ^f	9.9	13.6	15.0	13.7	16.3	14.2
3GM ^g	8.9	12.6	12.5	12.7	12.7	15.3

^a After the exclusion of psychotic disorders validated by a clinician.^b Monthly income levels: low < 1650 €/household; medium: 1650–3200 €/household; high: > 3200 €/household.^c Subject who was born and whose parents and grandparents were born in metropolitan France.^d 1GM: First-generation migrant.^e 2GM: Second-generation migrant.^f 3GM: Third-generation migrant.^g Comparisons used the t-test and chi-squared test.

The prevalence of psychotic symptoms among subjects without characterized psychotic disorders in our sample (22.3%) was high. In their meta-analysis, Linscott and van Os (2013) reported a median prevalence of 7.2%. Unlike the prevalence of hallucinations (5.7%), which was lower than that found in previous studies (ranging from 10 to 15%) (de Leede-Smith and Barkus, 2013), delusional symptoms were highly prevalent (20.5%). Interestingly, the prevalence of psychotic symptoms varies widely. In a cross-national study of 52 countries using the CIDI, Nuevo et al. (2012) found a prevalence of at least one psychotic symptom that varied between 0.66% to 45.84%, and some countries (e.g., Spain, Russia, Hungary, etc.) exhibited a higher prevalence of delusional symptoms than of hallucinations. Other studies using the CIDI have also found a high prevalence of psychotic symptoms in the general population, e.g., 28.4% in the United States (Kendler et al., 1996). Second, in contrast to tools such as the Psychosis Screening Questionnaire, the MINI is a highly sensitive instrument; the screening methods used might be partly responsible for these variations (Lee et al., 2016).

The study of sociodemographic correlates of psychotic symptoms in the general population addresses the issue regarding the existence of a continuum model of psychosis. Interestingly, we found shared correlates between psychotic symptoms and characterized psychotic disorders in this study, and the association with migrant status in our sample provides a good example. Indeed, migration in 1GM and 2GM has been shown to be associated with psychotic disorders incidence (Bourque et al., 2011; Cantor-Graae and Selten, 2005). These findings have been replicated in France (Amad et al., 2013; Tortelli et al., 2013). However, the results of previous studies on psychotic symptoms and migrant status have been controversial (DeVylder et al., 2014a; Linscott and van Os, 2013; McGrath et al., 2015; Scott et al., 2006). To the best of our knowledge, the prevalence of psychotic symptoms in 2GM and 3GM has never been studied separately.

Other sociodemographic correlates of psychotic symptoms in our sample are also in line with the continuum model. The fact that prevalence decreased with age in our sample, which is consistent with previous studies on psychotic symptoms (Binbay et al., 2012; DeVlyder et al., 2014b; Scott et al., 2006; van Os et al., 2000), has already been described for psychotic disorders (Szke et al., 2015), as has the association between low income level and the presence of psychotic symptoms (Bhavsar et al., 2014; Olfson et al., 2002; Saha et al., 2013). However, this study is based on a cross-sectional design, and we do not know the temporality of this association. The results concerning marital status are consistent with previous studies (Linscott and van Os, 2013; Scott et al., 2006).

The association between the presence of psychotic symptoms and several non-psychotic disorders is also consistent with previous studies. In 2000, van Os et al. (2000) reported that approximately two-thirds of psychotic symptoms occurred within a non-psychotic psychiatric disorder (including BD and dysthymia). An association between depression and delusional symptoms has also been shown in a large Australian sample (Saha et al., 2012). In a cross-national study of 52 countries, Nuevo et al. (2013) found an association between the co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms and depression (OR = 11.63, 95% CI [10.9–12.4]). Linscott and van Os (2013), in their meta-analysis of 6 studies, reported an association between AUD and psychotic symptoms (OR = 1.99, 95% CI [1.59–2.47]). Concerning anxiety disorders, previous studies have already reported significant associations with psychotic symptoms (Olfson et al., 2002; Schutters et al., 2012). In a time-survival analysis of 31,261 subjects from 18 countries, McGrath et al. (2016) analyzed the age of onset of psychotic symptoms and various psychiatric disorders and demonstrated that the associations were temporally bidirectional. These associations show that psychotic symptoms could be a proxy for overall psychiatric vulnerability (DeVylder et al., 2014b).

Table 2

Model 1: sociodemographic correlates of psychotic symptoms, hallucinations and delusional symptoms.

	Psychotic disorders		Psychotic symptoms ^a		Hallucinations ^a		Delusional symptoms ^a		Co-occurrence of both hallucinations and delusional symptoms ^a	
	OR [95% CI]	p-Values ^b	OR [95% CI]	p-Values ^b	OR [95% CI]	p-Values ^b	OR [95% CI]	p-Values ^b	OR [95% CI]	p-Values ^b
Age band										
18–29 years	1.97 [1.51–2.58]	<0.001	1.97 [1.79–2.17]	<0.001	2.08 [1.69–2.55]	<0.001	1.93 [1.74–2.14]	<0.001	2.54 [2.04–3.17]	<0.001
30–44 years	2.27 [1.78–2.90]	<0.001	1.60 [1.47–1.75]	<0.001	1.92 [1.60–2.32]	<0.001	1.57 [1.43–1.73]	<0.001	2.13 [1.74–2.62]	<0.001
45–59 years	2.06 [1.62–2.64]	<0.001	1.38 [1.26–1.51]	<0.001	1.48 [1.22–1.79]	<0.001	1.36 [1.24–1.50]	<0.001	1.64 [1.33–2.02]	<0.001
60+ years (reference)	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Gender										
Male (reference)	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Female	0.87 [0.76–0.99]	0.030	0.97 [0.92–1.02]	0.234	1.07 [0.97–1.19]	0.194	0.95 [0.89–1.00]	0.051	0.97 [0.87–1.09]	0.566
Education level										
No education-elementary level	1.09 [0.87–1.36]	0.445	0.95 [0.87–1.20]	0.256	1.31 [1.11–1.56]	0.002	0.91 [0.81–1.01]	0.056	1.21 [1.01–1.46]	0.042
Secondary level	1.21 [1.03–1.41]	0.018	1.08 [1.02–1.15]	0.008	1.24 [1.09–1.40]	<0.001	1.04 [0.98–1.11]	0.218	1.30 [1.14–1.48]	<0.001
University level (reference)	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Income level ^c										
Low	1.83 [1.51–2.23]	<0.001	1.11 [1.03–1.20]	0.005	1.24 [1.15–1.56]	<0.001	1.15 [1.06–1.24]	<0.001	1.51 [1.29–1.78]	<0.001
Medium	1.01 [0.83–1.23]	0.947	0.96 [0.89–1.03]	0.220	1.33 [0.90–1.21]	0.593	0.97 [0.90–1.05]	0.426	1.02 [0.88–1.20]	0.770
High (reference)	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Marital status										
Married (reference)	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
Never married	2.07 [1.75–2.46]	<0.001	1.37 [1.28–1.47]	<0.001	1.47 [1.28–1.68]	<0.001	1.34 [1.25–1.44]	<0.001	1.61 [1.49–1.85]	<0.001
Separated	2.35 [1.92–2.88]	<0.001	1.65 [1.51–1.80]	<0.001	1.47 [1.23–1.76]	<0.001	1.62 [1.47–1.78]	<0.001	1.71 [1.42–2.06]	<0.001
Widowed	1.27 [0.92–1.74]	0.136	1.05 [0.94–1.18]	0.392	1.32 [0.99–1.65]	0.053	0.94 [0.85–1.09]	0.568	0.97 [0.73–1.27]	0.825
Migrant status										
Native ^d (reference)	1.00		1.00		1.00		1.00		1.00	
1GM ^e	1.77 [1.37–2.25]	<0.001	1.53 [1.38–1.70]	<0.001	1.89 [1.56–2.28]	<0.001	1.49 [1.33–1.66]	<0.001	2.00 [1.63–2.43]	<0.001
2GM ^f	1.49 [1.23–1.79]	<0.001	1.38 [1.28–1.49]	<0.001	1.48 [1.27–1.71]	<0.001	1.40 [1.29–1.52]	<0.001	1.67 [1.44–1.94]	<0.001
3GM ^g	1.86 [1.54–2.22]	<0.001	1.46 [1.35–1.58]	<0.001	1.35 [1.15–1.58]	<0.001	1.43 [1.32–1.56]	<0.001	1.51 [1.28–1.77]	<0.001

^a After the exclusion of characterized psychotic disorders validated by a clinician.^b Logistic binomial regression adjusted for age, gender, educational level, income level, marital status and migrant status (except for the index variable).^c Monthly income levels: low <1650 €/household; medium: 1650–3200 €/household; high: >3200 €/household.^d Subject who was born in and whose parents and grandparents were born in metropolitan France.^e 1GM: First-generation migrant.^f 2GM: Second-generation migrant.^g 3GM: Third-generation migrant.

Some limitations of this study should be acknowledged. First, the sampling was non-probabilistic and was performed using quotas within regions. Thus, we cannot assume that our sample was fully representative of the general population. However, the quota-sampling method yields the same sociodemographic characteristics as those of the general population (Babbie, 2001; Lunsford and Lunsford, 1995). Second, as noted by Morgan et al. (2014), large-scale surveys involve high levels of refusal and retrospective data collection using basic instruments that can be administered quickly. Third, as previously mentioned, this study is prevalence-based, which implies that we cannot know anything about the temporal sequence of incidence of psychotic symptoms and psychiatric disorders. Fourth, other key factors that may affect psychotic symptoms and psychiatric disorders risks, such as urbanicity (van Os et al., 2001) or childhood trauma (Varese et al., 2012), could not be assessed and taken into account. Fifth, concerning the presence of psychotic symptoms among migrants, incorporating an inclusion

criterion concerning the ability to speak French could lead to a selection bias for studies on migration, particularly for the 1GM.

In conclusion, in a French general population sample, psychotic symptoms showed sociodemographic correlates similar to those of characterized psychotic disorders, i.e., young age, secondary education level, low income level, never-married and separated marital status, and migrant status (among three generations of migrants). Psychotic symptoms also appeared to be associated with a broad psychopathology, i.e., mood, AUD, and all anxiety disorders. Psychotic symptoms could indeed be conceptualized as transdiagnostic with two underlying constructs: a distribution of a specific phenotypic expression of attenuated psychotic phenomena and a set of transphenotypic associations between various domains of psychopathology (positive, negative, affective, disorganization) (van Os and Reininghaus, 2016). Longitudinal and dimensional-based studies are necessary to unravel causalities in the association between psychotic symptoms and various psychiatric disorders (Leboyer and Sch rhoff, 2014).

Table 3

Model 2: Clinical correlates of psychotic symptoms, hallucinations and delusional symptoms.

	Subjects without psychotic symptoms	Subjects with psychotic symptoms ^a			Subjects with hallucinations ^a			Subjects with delusional symptoms ^a			Subjects with both hallucinations and delusional symptoms ^a		
	N (%)	N (%)	OR [95% CI]	p-Value ^b	N (%)	OR [95% CI]	p-Values ^b	N (%)	OR [95% CI]	p-Value ^b	N (%)	OR [95% CI]	p-Value ^b
<i>Mood disorders</i>													
Bipolar disorder	181 (0.6%)	292 (3.4%)	3.81 [3.13 4.49]	<0.001	90 (4.1%)	2.69 [2.00 3.56]	<0.001	282 (3.6%)	3.78 [3.07 4.65]	<0.001	80 (5.2%)	5.14 [3.78 6.92]	<0.001
Unipolar depressive disorder	2390 (8.3%)	1477 (17.2%)	1.72 [1.58 1.86]	<0.001	470 (21.2%)	1.83 [1.59 2.10]	<0.001	1381 (17.4%)	1.71 [1.57 1.86]	<0.001	374 (24.4%)	2.27 [1.96 2.61]	<0.001
Dysthymia	524 (1.8%)	290 (3.4%)	1.33 [1.14 1.52]	<0.001	92 (4.2%)	1.17 [0.88 1.54]	0.267	266 (3.4%)	1.30 [1.10 1.54]	0.002	68 (4.4%)	1.36 [1.01 1.80]	0.037
Alcohol use disorders	915 (3.2%)	613 (7.1%)	1.66 [1.46 1.86]	<0.001	211 (9.5%)	1.74 [1.43 2.10]	<0.001	571 (7.2%)	1.58 [1.40 1.79]	<0.001	169 (11.0%)	2.16 [1.76 2.62]	<0.001
<i>Anxiety disorders</i>													
Panic disorder	1098 (3.8%)	863 (10.0%)	2.11 [1.94 2.38]	<0.001	284 (12.8%)	2.04 [1.70 2.43]	<0.001	809 (10.2%)	2.22 [1.99 2.48]	<0.001	230 (15.0%)	3.05 [2.53 3.65]	<0.001
Social phobia	955 (3.3%)	601 (7.0%)	1.58 [1.40 1.76]	<0.001	162 (7.3%)	1.30 [1.05 1.60]	0.015	573 (7.2%)	1.64 [1.45 1.86]	<0.001	134 (8.8%)	1.55 [1.24 1.93]	<0.001
Generalized anxiety disorder	3134 (10.8%)	1554 (18.0%)	1.71 [1.59 1.83]	<0.001	446 (20.2%)	1.66 [1.45 1.89]	<0.001	1447 (18.2%)	1.75 [1.62 1.89]	<0.001	339 (22.2%)	2.16 [1.87 2.48]	<0.001
PTSD ^c	141 (0.5%)	106 (1.2%)	1.63 [1.23 2.03]	<0.001	39 (1.8%)	1.93 [1.26 2.89]	0.002	103 (1.3%)	1.72 [1.28 2.31]	<0.001	36 (2.4%)	2.26 [1.44 3.47]	<0.001

^a After the exclusion of psychotic disorders validated by a clinician.^b Logistic binomial regression comparing subjects with psychotic symptoms or hallucinations or delusional symptoms to subjects without psychotic symptoms and adjusted for age, gender, educational level, income level, marital status, migrant status, and other clinical correlates.^c Post-traumatic stress disorder.**Authors' contributions**

BP, FS, AS, PAG, BR, RJ, and AA participated in the conception and design of the study; GV, JLR and PT participated in the acquisition of data; BP had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis; BP performed the analyses; BP, FS, AS, PAG, BR, RJ, and AA wrote the first draft of the manuscript. All authors participated in the writing and revision of the successive drafts of the manuscript and approved the final version.

Conflicts of interest

The authors have declared that there are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

Funding sources

No funding was secured for this study.

Acknowledgments

We want to thank Mr. Mohamed Lajnef and Miss Anna Alari for statistical assistance.

References

- Amad, A., Guardia, D., Salleron, J., Thomas, P., Roelandt, J.-L., Vaiva, G., 2013. Increased prevalence of psychotic disorders among first-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey. *Schizophr. Res.* 147, 193–195.
- Babbie, E.R., 2001. *The Practice of Social Research*. Wadsworth Thomson Learning, Belmont, CA.
- Bhavsar, V., Boydell, J., Murray, R., Power, P., 2014. Identifying aspects of neighbourhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia. *Schizophr. Res.* 156, 115–121.
- Binbay, T., Drukker, M., Alptekin, K., Ebi, H., Alsu Tanik, F., Zkiny, F., Onay, H., Zagh, N., van Os, J., 2012. Evidence that the wider social environment moderates the association between familial liability and psychosis spectrum outcome. *Psychol. Med.* 42, 2499–2510.
- Bourque, F., van der Ven, E., Malla, A., 2011. A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychol. Med.* 41, 897–910.
- Bourque, F., van der Ven, E., Fusar-Poli, P., Malla, A., 2012. Immigration, social environment and onset of psychotic disorders. *Curr. Pharm. Des.* 18, 518–526.
- Cantor-Graae, E., Selten, J.-P., 2005. Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review. *Am. J. Psychiatry* 162, 12–24.
- Caria, A., Roelandt, J.-L., Bellamy, V., Vandebor, A., 2010. Mental Health in the General Population: images and realities (MHGP): methodology of the study. *L'Enc. phale* 36, 1–6.
- DeVylder, J.E., Bumette, D., Yang, L.H., 2014a. Co-occurrence of psychotic experiences and common mental health conditions across four racially and ethnically diverse population samples. *Psychol. Med.* 44, 3503–3513.
- DeVylder, J.E., Oh, H.Y., Corcoran, C.M., Lulens, E.P., 2014b. Treatment seeking and unmet need for care among persons reporting psychosis-like experiences. *Psychiatr. Serv.* 65, 774–780.
- Grolleau, A., Cougnard, A., B. gaud, B., Verdoux, H., 2008. Congruence between diagnosis of recurrent major depressive disorder and psychotropic treatment in the general population. *Acta Psychiatr. Scand.* 117, 20–27.
- Kaymaz, N., Drukker, M., Lieb, R., Wittchen, H.-U., Werbeloff, N., Weiser, M., Lataster, T., van Os, J., 2012. Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychol. Med.* 42, 2239–2253.
- Kendler, K.S., Gallagher, T.J., Abelson, J.M., Kessler, R.C., 1996. Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a us community sample: the national comorbidity survey. *Arch. Gen. Psychiatry* 53, 1022–1031.
- Kirkbride, J.B., Jackson, D., Perez, J., Fowler, D., Winton, F., Coid, J.W., Murray, R.M., Jones, P.B., 2013. A population-level prediction tool for the incidence of first-episode psychosis: translational epidemiology based on cross-sectional data. *BMJ Open* 3.
- Krabbedam, L., Myin-Gemeyns, I., Hanssen, M., Bijl, R.V., de Graaf, R., Vollebergh, W., Bak, M., van Os, J., 2004. Hallucinatory experiences and onset of psychotic disorder: evidence that the risk is mediated by delusion formation. *Acta Psychiatr. Scand.* 110, 264–272.
- Leboyer, M., Sch. rhoff, F., 2014. Searching across diagnostic boundaries. *Schizophr. Bull.* 40, 946–948.
- Leclerc, V., Sheehan, D., Weiller, E., Amorim, P., Bonora, I., Harnett Sheehan, K., Janavs, J., Dunbar, G., 1997. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur. Psychiatry* 12, 224–231.
- Lee, K.-W., Chan, K.-W., Chang, W.-C., Lee, E.H.-M., Hui, C.L.-M., Chen, E.Y.-H., 2016. A systematic review on definitions and assessments of psychotic-like experiences. *Early Interv. Psychiatry* 10, 3–16.
- de Leede-Smith, S., Barkus, E., 2013. A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals. *Front. Hum. Neurosci.* 7, 367.
- Leray, E., Camara, A., Drapier, D., Riou, F., Bougeant, N., Pelissolo, A., Lloyd, K.R., Bellamy, V., Roelandt, J.L., Millet, B., 2011. Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: results from the Mental Health in General Population survey (MHGP). *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 26, 339–345.
- Linscott, R.J., van Os, J., 2013. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol. Med.* 43, 1133–1149.
- Lunsford, T.R., Lunsford, B.R., 1995. The research sample, part I: sampling. *JPO J. Prosthet. Orthot.* 7, 17A.
- McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., et al., 2015. Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31 261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry* 72, 697–705.
- McGrath, J.J., Saha, S., Al-Hamzawi, A., Andrade, L., Benjet, C., Bromet, E.J., Browne, M.O., Caldas de Almeida, J.M., Chiu, W.T., Demyttenaere, K., Fayyad, J., Florescu, S., de Girolamo, G., Gureje, O., Haro, J.M., Ten Have, M., Hu, C., Kovess-Masfety, V., Lim,

- C.C.W., Navarro-Mateu, F., Sampson, N., Posada-Villa, J., Kendler, K.S., Kessler, R.C., 2016. The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *Am. J. Psychiatry* 173, 997–1006.
- Morgan, C., Reininghaus, U., Reichenberg, A., Frissa, S., SELCoH study team, Hotopf, M., Hatch, S.L., 2014. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br. J. Psychiatry J. Ment. Sci.* 204, 346–353.
- Nuevo, R., Chatterji, S., Verdes, E., Naidoo, N., Arango, C., Ayuso-Mateos, J.L., 2012. The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr. Bull.* 38, 475–485.
- Nuevo, R., Van Os, J., Arango, C., Chatterji, S., Ayuso-Mateos, J.L., 2013. Evidence for the early clinical relevance of hallucinatory-delusional states in the general population. *Acta Psychiatr. Scand.* 127, 482–493.
- Olsson, M., Lewis-Fernández, R., Weissman, M.M., Feder, A., Gameroff, M.J., Pilowsky, D., Fuentes, M., 2002. Psychotic symptoms in an urban general medicine practice. *Am. J. Psychiatry* 159, 1412–1419.
- van Os, J., Reininghaus, U., 2016. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry Off. J. World Psychiatr. Assoc. WPA* 15, 118–124.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R.V., Ravelli, A., 2000. Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population? *Schizophr. Res.* 45, 11–20.
- van Os, J., Hanssen, M., Bijl, R., Vollebergh, W., 2001. Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: an urban-rural comparison. *Arch. Gen. Psychiatry* 58, 663–668.
- Pignon, B., Geoffroy, P.A., Thomas, P., Roelandt, J.-L., Rolland, B., Morgan, C., Vaiva, G., Amad, A., 2017. Prevalence and clinical severity of mood disorders among first-, second- and third-generation migrants. *J. Affect. Disord.* 210, 174–180.
- R Core Team, 2013. R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, version 3.3.0 (Vienna, Austria).
- Rolland, B., Geoffroy, P.A., Pignon, B., Benradia, I., Font, H., Roelandt, J.-L., Amad, A., 2017. Alcohol use disorders and immigration up to the third generation in France: findings from a 39,617-subject survey in the general population. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 41, 1137–1143.
- Saha, S., Scott, J.G., Varghese, D., McGrath, J.J., 2011. The association between general psychological distress and delusional-like experiences: a large population-based study. *Schizophr. Res.* 127, 246–251.
- Saha, S., Scott, J., Varghese, D., McGrath, J., 2012. Anxiety and depressive disorders are associated with delusional-like experiences: a replication study based on a National Survey of Mental Health and Wellbeing. *BMJ Open* 2.
- Saha, S., Scott, J.G., Varghese, D., McGrath, J.J., 2013. Socio-economic disadvantage and delusional-like experiences: a nationwide population-based study. *Eur. Psychiatry J. Assoc. Eur. Psychiatr.* 28, 59–63.
- Schutters, S.J.J., Dominguez, M.-G., Knappe, S., Lieb, R., van Os, J., Schnuers, K.R.J., Wittchen, H.-U., 2012. The association between social phobia, social anxiety cognitions and paranoid symptoms. *Acta Psychiatr. Scand.* 125, 213–227.
- Scott, J., Chant, D., Andrews, G., McGrath, J., 2006. Psychotic-like experiences in the general community: the correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample. *Psychol. Med.* 36, 231–238.
- Smeets, F., Lataster, T., Dominguez, M.-G., Hommes, J., Lieb, R., Wittchen, H.-U., van Os, J., 2012. Evidence that onset of psychosis in the population reflects early hallucinatory experiences that through environmental risks and affective dysregulation become complicated by delusions. *Schizophr. Bull.* 38, 531–542.
- Szke, A., Kirkbride, J.B., Schizophrenia, F., 2014. Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 49, 1347–1351.
- Szke, A., Baudin, G., Saba, G., Pignon, B., Richard, J.-R., Leboyer, M., Schizophrenia, F., 2015. Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France. *BMC Psychiatry* 15, 204.
- Tortelli, A., Morgan, C., Szke, A., Nascimento, A., Skumik, N., de Caussade, E.M., Fain-Donabedian, E., Fridja, F., Henry, M., Ezembe, F., Murray, R.M., 2013. Different rates of first admissions for psychosis in migrant groups in Paris. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 49, 1103–1109.
- Varese, F., Smeets, F., Druker, M., Lieve, R., Lataster, T., Viechtbauer, W., Read, J., van Os, J., Bentall, R.P., 2012. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr. Bull.* 38, 661–671.
- Veling, W., Hoek, H.W., Selten, J., Susser, E., 2011. Age at migration and future risk of psychotic disorders among immigrants in the Netherlands: a 7-year incidence study. *Am. J. Psychiatry* 168, 1278–1285.

III. Analyses en classes latentes de symptômes psychotiques en population générale

ARTICLE 3 : *A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population, Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* (Pignon *et al.*, 2018c)

A. Introduction

Dans cet article, nous avons étudié la structure interne des symptômes psychotiques, c'est-à-dire tenté de mettre en évidence différents patterns de symptômes psychotiques positifs recueillis dans l'enquête SMPG à partir des réponses des individus. En effet, ces 7 symptômes avaient *a priori* été regroupés en 2 catégories dans le travail précédent (idées délirantes et hallucinations), et nous avons voulu savoir si cette catégorisation était retrouvée par des méthodes statistiques d'analyse en classes latentes (ACL). Ces analyses permettent de catégoriser des patterns de symptômes à partir des réponses des sujets d'une base de données, et non *a priori*. En d'autres termes, ces ACL permettent d'isoler des groupes homogènes des sujets partageant des probabilités similaires d'avoir un groupe de symptômes (Shevlin *et al.*, 2007). Notre hypothèse était que les classes qui allaient être mises en évidence par l'ACL seraient analogues à celles que nous avons décidé d'utiliser *a priori* : pas de symptôme psychotique, hallucinations, idées délirantes, troubles psychotiques.

Dans un second temps, nous avons cherché à savoir si les différentes classes latentes mises en évidence étaient associées à des variables sociodémographiques ou cliniques particulières.

B. Méthodes

Les variables sociodémographiques et cliniques étudiées étaient les mêmes dans le précédent travail (Pignon *et al.*, 2018e), en dehors du TPST, qui n'était plus étudié. En effet, nous avons souhaité savoir si certaines classes latentes étaient associées aux antécédents

d'expériences traumatiques, et avons pour cela utilisé la première question du TPST dans la MINI³². De plus, nous avons cherché à savoir si certaines classes latentes étaient associées au fait d'avoir reçu des soins psychologiques et/ou psychiatriques³³.

L'ACL était utilisée pour mettre en évidence des groupes de sujets à partir des réponses aux 7 items de symptômes psychotiques. Le meilleur modèle (*i.e.* celui avec le nombre optimal de classes, parmi les modèles allant de 1 à 6 classes) était déterminé à partir de l'utilisation d'indice d'ajustement statistique (« *fit indices* ») (Muthén & Muthén, 2007). A l'image de précédents travaux utilisant l'ACL (Gale *et al.*, 2011 ; Mamah *et al.*, 2013 ; Shevlin *et al.*, 2007), pour les analyses de corrélats, chaque sujet était assigné à la classe à laquelle il avait la probabilité la plus haute d'appartenir.

C. Résultats

1. Analyse en classes latentes

La meilleure solution statistique était une solution à 4 classes latentes :

- Classe 1, dite « *LOW* » : de loin la plus importante (N = 33 381, 85,9 %), caractérisée par une faible prévalence des idées délirantes et des hallucinations ;
- Classe 2, dite « *HAL* » : concernait 4,5 % de l'échantillon (N = 1 652), et était caractérisée par une forte prévalence des hallucinations, et une faible prévalence d'idées délirantes ;
- Classe 3, dite « *DEL* » : concernait un nombre un peu plus important de sujet que la classe « *HAL* » (N = 3 005, 7,9 %), et était caractérisée par une forte prévalence d'idées délirantes, et une faible prévalence des hallucinations ;
- Classe 4, dite « *HAL+DEL* » : la plus minoritaire (N = 646, 1,7 %), caractérisée par une forte prévalence à la fois des hallucinations et des idées délirantes.

³²« Avez-vous déjà vécu un évènement traumatique hors du commun comme un tremblement de terre, un déluge, un attentat, un incendie, ou un accident grave, ou participé à un combat, tué quelqu'un, ou bien encore avez-vous déjà été victime d'une agression ou d'une tentative de viol ? »

³³Trois modalités de soins étaient prises en compte : prise d'un traitement psychotrope, hospitalisation en psychiatrie, psychothérapie (Font *et al.*, 2018 ; Pignon *et al.*, 2020a)

La **Figure 4** représente les différentes classes, avec pour chaque classe la prévalence des différents symptômes psychotiques des sujets ayant la plus grande probabilité.

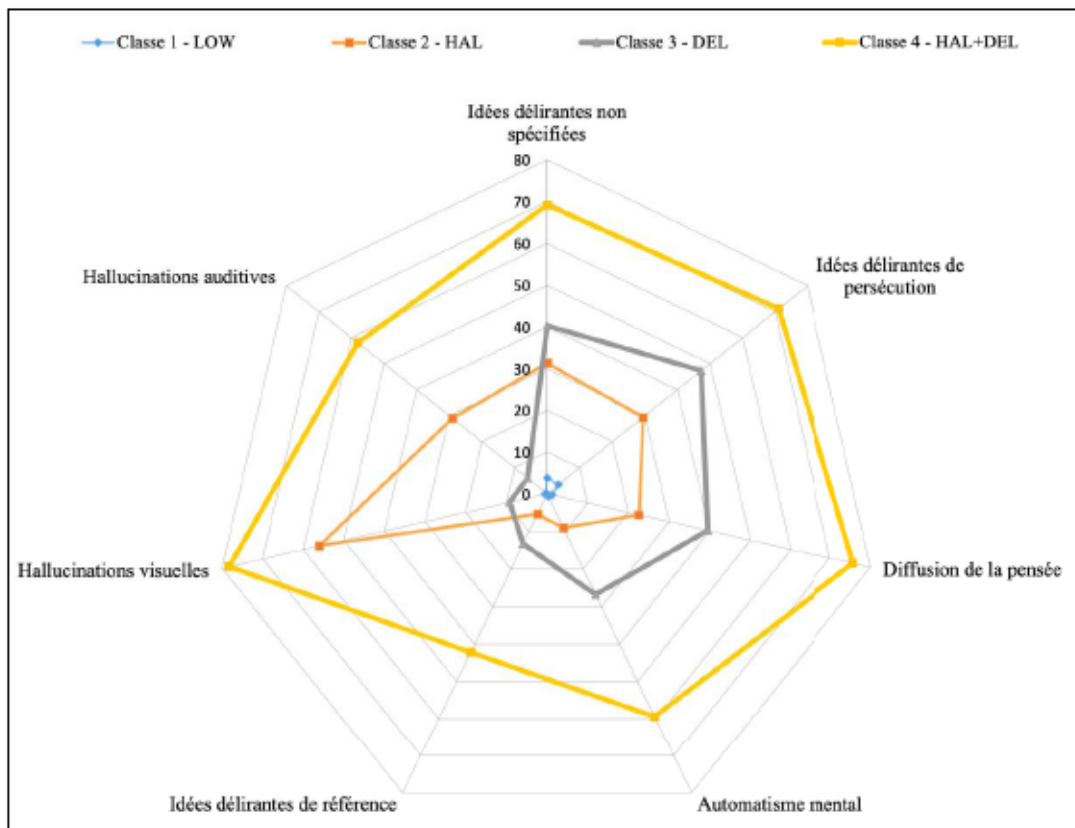


Figure 4 : Analyse en classes latentes des symptômes psychotiques : prévalence de chaque symptôme dans les 4 classes

Abréviations : DEL : forte prévalence d'idées délirantes, et une faible prévalence des hallucinations, HAL : forte prévalence des hallucinations, et une faible prévalence d'idées délirantes, HAL+DEL : forte prévalence des hallucinations et des idées délirantes, LOW : faible prévalence des idées délirantes et des hallucinations.

2. Corrélats sociodémographiques et cliniques des différentes classes

En ce qui concerne les variables sociodémographiques, les résultats intéressants concernaient les migrants. En effet, le statut migratoire (1GM, 2GM, et 3GM) était (i) en comparaison de la classe LOW, associé aux 3 autres classes, et (ii) en comparaison des 3 autres, associé à la classe HAL+DEL.

Les antécédents d'expériences traumatiques étaient plus fréquents dans la classe HAL+DEL (59,9 %) en comparaison des 3 autres, et plus fréquent dans les classes HAL (49,0 %) et DEL (48,7 %) que dans la classe LOW (26,5 %).

En ce qui concerne les prévalences des troubles psychiatriques (représentées en **Figure 5**), les troubles psychotiques étaient plus fréquentes dans la classe HAL+DEL (41,5 %) que dans les autres classes, plus fréquente dans les classes HAL (16,5 %) et DEL (11,6 %) que dans la classe LOW (0,6 %), et plus fréquente dans la classe HAL que DEL. De même pour le TAG (en dehors d'une différence entre HAL et DEL, avec plus de TAG dans la classe DEL). La phobie sociale était plus fréquente dans la classe DEL que dans les classes LOW et HAL. Pour les troubles liés à l'usage d'alcool, les prévalences étaient plus élevées dans les classes HAL+DEL, HAL et DEL que dans la classe LOW. Pour les troubles liés à l'usage de substances, les prévalences étaient plus élevées dans la classe HAL+DEL que dans les autres classes, et plus élevée dans la classe HAL que dans les classes LOW et DEL.

Quant à la variable « au moins un trouble psychiatrique », là encore, la classe HAL+DEL (72,0 %) présentait la prévalence la plus élevée. Les classes HAL (49,8 %) et DEL (53,4 %) avaient comme attendu des prévalences plus élevées que la classe LOW. Enfin, la classe DEL avait une prévalence plus forte qu'HAL.

De manière cohérente avec ces résultats, les soins psychiatriques et/ou psychologiques étaient plus fréquents dans la classe HAL+DEL (67,3 %) que les autres, et plus fréquente dans les classes HAL (54,1 %) et DEL (54,6 %) que dans la classe LOW (36,3 %).

La **Figure 5** présente les prévalences des différents troubles psychiatriques pour chaque classe.

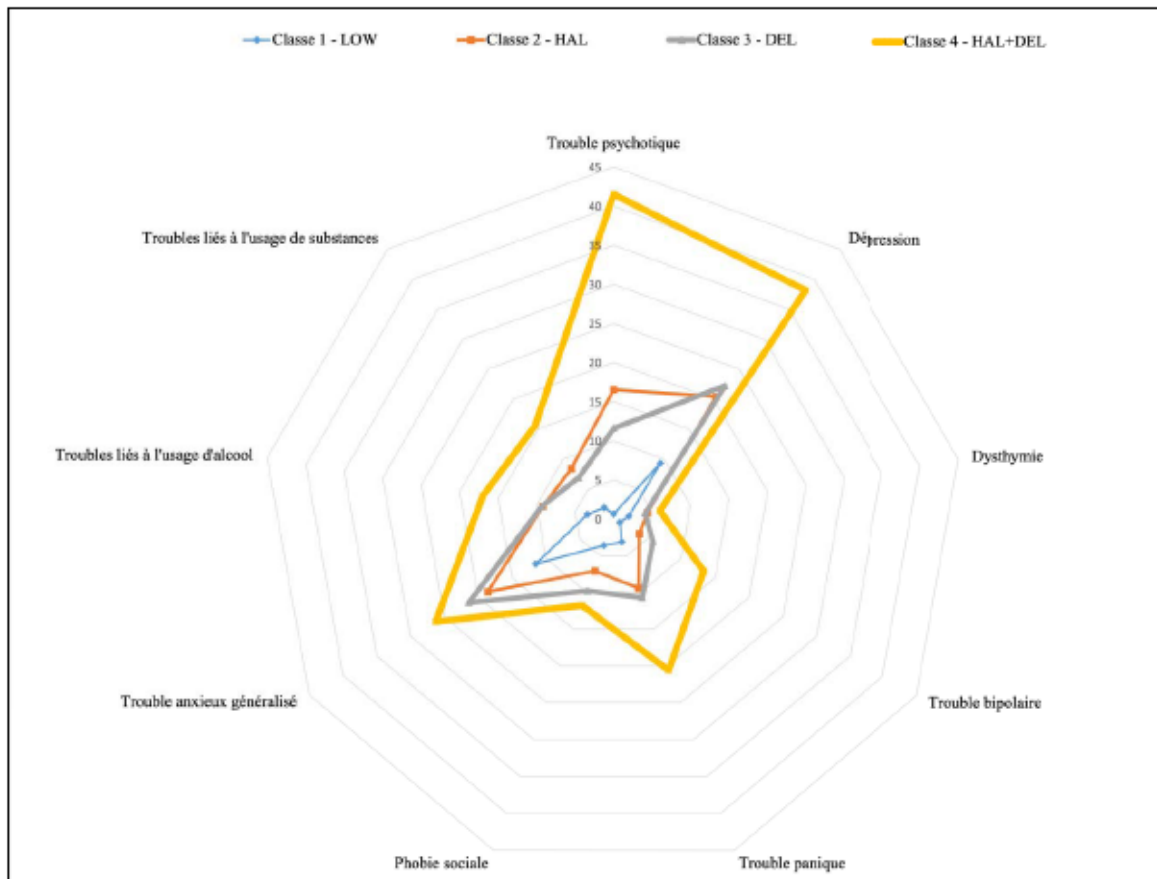


Figure 5 : Analyse en classes latentes des symptômes psychotiques : prévalence des différents troubles psychiatriques dans chaque classe

Abréviations : DEL : forte prévalence d'idées délirantes, et une faible prévalence des hallucinations, HAL : forte prévalence des hallucinations, et une faible prévalence d'idées délirantes, HAL+DEL : forte prévalence des hallucinations et des idées délirantes, LOW : faible prévalence des idées délirantes et des hallucinations.

D. Discussion

Cette ACL mettait en évidence 4 catégories de sujets selon leur profil de symptômes psychotiques : peu ou pas de symptôme, idées délirantes, hallucinations et idées délirants et hallucinations. Ces résultats viennent valider notre approche des symptômes psychotiques. Ils sont en faveur du continuum clinique : plus la prévalence des symptômes psychotiques était élevée, plus les classes étaient associées à la fois aux troubles psychotiques, mais également aux autres troubles psychiatriques, ainsi qu'aux soins psychologiques et/ou psychiatriques (ces derniers étant considérés comme un indice de la sévérité du trouble) (Kaymaz *et al.*, 2012 ; Linscott & van Os, 2013 ; DeVlyder *et al.*, 2014b ; van Os, 2014).

Cette ACL était cohérente avec une précédente ACL en population générale américaine (Shevlin *et al.*, 2007). Une autre étude en population générale néo-zélandaise ne retrouvait que 3 de nos 4 classes (la classe dite intermédiaire avait des prévalences de symptômes délirants et hallucinatoires à un niveau intermédiaire) (Gale *et al.*, 2011). Les proportions de ces classes dans la population générale étaient comparables à la nôtre. En comparaison de notre étude, les résultats de ces ACL concernant les corrélats cliniques étaient cohérents. A noter que notre étude est la seule ACL des symptômes psychotiques à avoir analysé les associations avec le statut migratoire.

Ces résultats sont également en faveur de l'hypothèse du continuum étiologique : la migration et les antécédents de traumatismes psychologiques, deux facteurs de risque connus de troubles psychotiques, sont présents de manière plus importante dans la classe HAL+DEL où la prévalence des symptômes psychotiques est la plus forte, et présentent des taux intermédiaires dans les classes HAL et DEL, entre les classes HAL+DEL et LOW. D'autres facteurs de risque connus, tels que l'urbanité (Varese *et al.*, 2012), la pauvreté (Kirkbride *et al.*, 2014), sont également associés avec les troubles psychotiques avec une relation dose-effet. Tous ces facteurs de risque s'intègrent dans le modèle étiologique de la défaite sociale (Selten *et al.*, 2013).

Un autre résultat intéressant est celui concernant les différences entre les classes HAL et DEL. Ces différences pourraient refléter le fait que, malgré que les symptômes psychotiques infra-cliniques se situent sur un continuum clinique avec les troubles psychotiques, des patterns distincts au sein de ces symptômes psychotiques pourraient exister, et refléter des vulnérabilités psychiatriques spécifiques.

A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population

Australian & New Zealand Journal of Psychiatry
2018, Vol. 52(6) 573–584
DOI: 10.1177/0004867417744255

© The Royal Australian and
New Zealand College of Psychiatrists 2017
Reprints and permissions:
sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav
journals.sagepub.com/home/anp



Baptiste Pignon¹, Hugo Peyre², Andrei Szöke¹, Pierre A Geoffroy³, Benjamin Rolland⁴, Renaud Jardri⁵, Pierre Thomas^{5,6}, Guillaume Vaiva^{5,6}, Jean-Luc Roelandt⁷, Imane Benradia⁷, Hélène Behal⁸, Franck Schürhoff¹ and Ali Amad^{5,6,9}

Abstract

Objective: Individuals with psychotic symptoms may actually correspond to various subgroups, characterized by different patterns of psychotic symptoms as well as specific sociodemographic and clinical correlates. We aimed to identify groups of individuals from the general population with specific patterns of psychotic symptoms.

Methods: In a 38,694-subject survey, a *latent class analysis* was performed to identify subgroups based on the distribution of seven psychotic symptoms taken from the Mini International Neuropsychiatric Interview. The different classes were subsequently compared according to sociodemographic and clinical correlates.

Results: The best fit was obtained with a four-class solution, including the following: (1) a class with a low prevalence of all psychotic symptoms ('LOW', 85.9%); (2) a class with a high prevalence of all psychotic symptoms ('HAL + DEL', 1.7%); and classes with a high prevalence of (3) hallucinations ('HAL', 4.5%) or (4) delusions ('DEL', 7.9%). The HAL + DEL class displayed higher rates of history of trauma, social deprivation and migrant status, while the HAL and DEL classes displayed intermediate rates between HAL + DEL and LOW. HAL + DEL displayed the highest rates of psychotic and non-psychotic disorders and the use of mental health treatment, while HAL and DEL displayed intermediate rates of these disorders between HAL + DEL and LOW. In comparison to the HAL class, psychotic and substance use disorders were more frequent in the DEL class, while anxiety and mood disorders were less frequent.

Conclusion: These findings support the hypothesis of a continuum model relating the level of psychotic symptoms to the level of global psychopathology.

Keywords

Latent class analysis, psychotic symptoms, hallucinations, delusion, mental health

¹AP-HP, DHU PePSY, Hôpitaux universitaires Henri-Mondor, Pôle de Psychiatrie and Inserm, U955, team I5 and Fondation FondaMental and UPEC, Université Paris-Est, Faculté de médecine, Créteil, France

²Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Robert Debré Hospital, Child and Adolescent Psychiatry Department and Cognitive Sciences and Psycholinguistic Laboratory, Ecole Normale Supérieure, Paris, France

³Inserm, U1144 and Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, UMR-S 1144, and AP-HP, GH Saint-Louis-Lariboisière-F. Widal, Pôle de Psychiatrie et de Médecine Addictologique, Fondation FondaMental, Créteil, France

⁴Service Universitaire d'Addictologie, Pôle UP-MOPHA, CH Le Vinatier, Univ. Lyon and CRNL Inserm U1028/CNRS UMR5292-CH Le Vinatier, Bron, France

⁵Univ. Lille, CNRS UMR 9193-PsychIC-SCALab, & CHU Lille, Pôle de Psychiatrie, Unité CURE, Lille, France

⁶Fédération régionale de recherche en santé mentale (F2RSM) Nord-Pas-de-Calais, Lille, France

⁷EPSM Lille Métropole and Centre Collaborateur de l'Organisation Mondiale de la Santé pour la recherche et la formation en santé mentale and Equipe Eceve Inserm UMR 1123, Lille, France

⁸Univ. Lille, CHU Lille, EA 2694 - Santé publique: épidémiologie et qualité des soins, Department of biostatistics, Lille, France

⁹Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London, London, UK

Corresponding author:

Baptiste Pignon, AP-HP, DHU PePSY, Hôpitaux universitaires Henri-Mondor, Pôle de Psychiatrie, 40 rue de Mesly, 94000 Créteil, France.
Email: baptistepignon@yahoo.fr

Introduction

While there has been no universal consensus on the concept of ‘psychosis’ (Potuzak et al., 2012; Waters et al., 2017), psychotic symptoms often refer to phenomena such as delusions and hallucinations (van Os and Reininghaus, 2016). In recent years, it has become increasingly evident that psychotic symptoms are common in the general population (i.e. their prevalence is approximately 7%) (Linscott and van Os, 2013; van Os et al., 2000). Psychotic symptoms are transitory in 80% of individuals, with 20% developing persistent psychotic experiences and an annual rate of transition to psychotic disorders below 1% (Kaymaz et al., 2012; Linscott and van Os, 2013; Zammit et al., 2013). Psychotic symptoms have also recently been presented as a transdiagnostic phenomenon, as the majority of individuals experiencing these symptoms have at least one diagnosed non-psychotic disorder (van Os and Reininghaus, 2016), such as anxiety disorders (Schutters et al., 2012), mood disorders (Saha et al., 2012; van Os et al., 2000), substance use disorders (SUDs) (Linscott and van Os, 2013) or suicide attempts (Kelleher et al., 2017).

These different data led to the notion that psychosis may exist on a continuum with normal experience (Ahmed et al., 2012). According to van Os (2014), the notion of a psychosis continuum can be understood in different ways. First, the prevalence of psychotic symptoms or the level of schizotypy in the general population can be viewed as a surrogate of the prevalence of psychotic disorders (Szöke et al., 2014b). Indeed, several studies have shown that the level of psychiatric symptoms in the community was associated with changes over time in the prevalence of psychiatric disorders (Whittington and Huppert, 1996), especially for psychosis outcomes (Szöke et al., 2014b; van Os et al., 2009). Second, the duration of psychotic symptoms is associated with the risk for psychotic disorders: the longer these symptoms last, the higher the risk of psychotic disorders (Kaymaz et al., 2012; Wigman et al., 2013). Third, psychotic symptoms and psychotic disorders shared the same demographic characteristics and risk factors (Linscott and van Os, 2013; Pignon et al., 2017b), and population-based epidemiological studies have shown that risk factors for schizophrenia (e.g. cannabis consumption) are associated with increases in the measures of the extended phenotype (Szöke et al., 2014a). Fourth, the level of expression of psychotic symptoms, in terms of number, severity and frequency, predicts the need for care (even for non-psychotic disorders), i.e., the view of psychotic symptoms as an ‘index of psychopathological severity’ (DeVylder et al., 2014; Kaymaz et al., 2012; McGorry and Nelson, 2016).

Recently, the results of several studies have confirmed that the clinical value of psychotic symptoms can vary according to the type of symptom (Calkins et al., 2017; Nuevo et al., 2013; Schultze-Lutter, 2009). More specifically, each psychotic symptom—or pattern of psychotic

symptoms—appears to have different clinical correlates (Nuevo et al., 2013; van Os et al., 2000). For instance, somatic delusions are associated with mood and anxiety disorders, whereas delusions of reference are associated with SUDs (Vega et al., 2006). Among adolescents, auditory and visual hallucinations are associated with further suicide attempts (Cederlöf et al., 2016). In addition, each symptom or pattern of symptoms may have a different level of persistence in longitudinal studies (Calkins et al., 2017; DeVylder et al., 2015). Furthermore, several studies have shown that the number of psychotic symptoms is associated with the level of persistence of psychotic symptoms (the higher the number of psychotic symptoms, the greater the persistence) or with different sociodemographic and clinical correlates (McGrath et al., 2016; Nuevo et al., 2012). For all these reasons, individuals with psychotic symptoms may actually correspond to various subgroups, characterized by different patterns of psychotic symptoms and specific sociodemographic and clinical correlates.

Latent class analysis (LCA) can help characterize patterns of psychotic symptoms in the general population by identifying similar subgroups within multivariate data from heterogeneous populations. In other words, LCA could allow differentiation among latent classes of subjects that probabilistically share a common set of specific psychotic symptoms (Gale et al., 2011). Several previous LCA studies have provided interesting and varied findings in different countries. In an American study of 5893 subjects, Shevlin et al. (2007) found a four-class solution, which they named ‘Normative’ (i.e. almost without psychotic symptoms), ‘Psychosis’ (with a high prevalence rate of all psychotic symptoms), ‘Hallucinatory’ and ‘Intermediate’. The ‘Hallucinatory’ and ‘Intermediate’ classes did not differ in their level of prevalence of psychotic symptoms but did differ in the patterns of psychotic symptoms, i.e., a high prevalence rate of hallucinatory symptoms and a lower rate of delusional symptoms in the ‘Hallucinatory’ class, and the reverse in the ‘Intermediate’ class. In comparison to the ‘Normative’ class, the other classes were more likely to display mood or anxiety disorders or SUDs or to report a history of trauma. In a sample of 7435 subjects in New Zealand, Gale et al. (2011) found a three-class solution, without the ‘Intermediate’ class (i.e. the class that displayed a high prevalence rate of delusional symptoms in the Shevlin et al. study). In addition to several psychiatric disorders (anxiety, mood and SUDs), the use of mental health services was found to be higher in the ‘Hallucinatory’ and ‘Psychosis’ classes. A LCA study among 1271 subjects in Kenya found a similar three-class solution (Mamah et al., 2013). Notably, the differences between classes with psychotic symptoms (i.e. other than the ‘Normative’ class) were not described in these studies, and it is plausible that some classes had specific sociodemographic and/or clinical correlates. Moreover, the migrant status of the different classes has not been studied. Finally, replication studies in different countries with varied cultural

backgrounds, e.g., in European countries, could be interesting (Morgan et al., 2009).

In this study, we used LCA on a large sample of 38,694 subjects from the French general population to identify several groups of individuals with specific patterns of psychotic symptoms. After identifying subgroups by LCA, we aimed to characterize and compare them according to their sociodemographic and clinical characteristics, including the use of mental health treatment. Crucially, migrant status (first, second or third generation), gender, income, education and marital status were included as sociodemographic variables. History of trauma was also studied. The retained clinical categories were psychotic, bipolar, depressive, dysthymia, alcohol use, substance use, generalized anxiety, social anxiety and panic disorders.

Methods

The Mental Health in General Population survey

The cross-sectional Mental Health in General Population (MHGP) survey conducted by the World Health Organization French Collaborating Center (WHO-CC) interviewed 38,694 subjects in France between 1999 and 2003. Participants were selected from 47 sites (900 subjects per site) using a quota-sampling method (Lunsford and Lunsford, 1995). This method provides a sample of subjects with a sociodemographic profile similar to that of the general population profile with regard to age, sex, educational level and occupational category, according to census figures from 1999 provided by the French National Institute for Statistics and Economic Studies (INSEE). Subjects were included in the study if they met the following criteria: (1) provided informed consent to participate in the survey, (2) spoke French, (3) were aged 18 years or older and (4) were neither institutionalized nor homeless (Caria et al., 2010). Legal authorization (number 98.126) was obtained by the 'Commission Nationale Informatique et Liberté' (CNIL) and the 'Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche' (CCTIRS).

The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI, French version 5.0.0), a standardized psychiatric interview, was used to screen for 10th International Classification of Diseases (ICD-10)-defined psychiatric disorders in the general population. The MINI has been validated in the general population. Compared with the Composite International Diagnostic Interview (CIDI), the MINI has good to very good kappa values (Lecrubier et al., 1997). All of the MHGP interviewers (nurses and psychologists) were trained to administer the MINI using video recordings of interviews over a 3-day session provided by WHO-CC experts.

Sociodemographic characteristics

Sociodemographic data were gathered for each subject. Age was categorized into four bands (18–29 years, 30–44 years,

45–59 years, over 60 years). Income was categorized as low (<1650€/household monthly), medium (1650–3200€) and high (>3200€). We defined a first-generation migrant (1GM) as a subject born outside of metropolitan France, a second-generation migrant (2GM) as a subject with at least one parent born outside of metropolitan France and a third-generation migrant (3GM) as a subject with at least one grandparent born outside of metropolitan France. Migrant generations were exclusive from each other (e.g. a subject born outside of metropolitan France, even with parents or grandparents also born outside, was considered a first-generation migrant) (Amad et al., 2013; Pignon et al., 2017a, 2017b; Rolland et al., 2017). History of trauma was assessed with the post-traumatic stress disorder (PTSD) section of the MINI, i.e., the following question: 'Have you ever experienced or witnessed or had to address an extremely traumatic event that included actual or threatened death or serious injury to you or someone else?' (Examples of traumatic events were then cited, including serious accidents, physical assault and a terrorist attack).

Psychotic symptoms and disorders

The MINI includes the following: (1) five items that assess the lifetime occurrence of delusional symptoms: delusions of persecution, thought broadcasting, delusions of control, delusions of reference and other delusional ideas (e.g. somatic delusions or delusions of grandiosity) and (2) two items that assess the lifetime occurrence of visual and auditory hallucinations. Characterized psychotic disorders were confirmed by a senior psychiatrist who was familiar with transcultural psychiatry (Amad et al., 2013).

Non-psychotic disorders

The following psychiatric disorders were also assessed using the MINI: bipolar I disorder (BD, *F30* and *F31*), depressive disorders (current and recurrent, *F32* and *F33*), current dysthymia (*F34.1*), alcohol use disorders (AUDs, i.e., dependence [*F10.1*] and abuse [*F10.2*]), SUDs (i.e. substance abuse [*F1(x).1*] and substance dependence [*F2(x).2*]), and anxiety disorders, i.e., panic disorder with or without agoraphobia (*F41.0* and *F40.01*), social anxiety disorder (SAD, *F40.1*) and generalized anxiety disorder (GAD, *F41.1*). For additional details regarding these diagnoses, see specific publications based on the MHGP data (Leray et al., 2011; Pignon et al., 2017a; Rolland et al., 2017; Tebeka et al., 2018).

Use of mental health treatment

Lifetime use of mental health treatment (LUT) was assessed with the following questions: (1) 'Have you ever attended a consultation with a psychiatrist or a psychologist?' (2) 'Have you ever been prescribed a psychotropic drug, that is, a drug

for a psychiatric disorder or a drug for “nerves?” and (3) ‘Have you ever been hospitalized in a psychiatric or mental health setting?’. LUT was defined by a positive answer to any of these three questions, as previously detailed elsewhere.

Statistical analyses

LCA was used to empirically derive groups of psychotic symptoms based on the seven psychotic symptoms. All analyses were performed in Mplus version 6.1 (Muthén and Muthén, 2007). Mplus estimates latent class models using full information maximum likelihood estimation. All participants in the MHGP survey with complete data on psychotic symptoms were classified into different latent classes based on the probability of their responses to the seven psychotic symptoms (only 10 subjects with missing data, i.e., 38,694 analyzed subjects). To determine the model with the optimal number of classes, we successively examined models comprising 1 to 6 classes. Fit indices and theory were used to identify the best-fitting and most parsimonious model. The fit indices that we used included Akaike’s information criterion (AIC), the Bayesian information criterion (BIC) and the sample-size-adjusted BIC (ABIC) (Garrett and Zeger, 2000). Entropy was also used as an index of the orderliness of the classifications. The Vuong-Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio test (LRT) and the Lo-Mendell-Rubin adjusted likelihood ratio test (aLRT) were used to identify whether the fit of a model with K classes was better than the fit of a model with $K-1$ classes (Muthén and Muthén, 2007). As in precedent LCA studies (Gale et al., 2011; Mamah et al., 2013; Shevlin et al., 2007), when comparisons were performed across clinical outcomes, participants were assigned to their most likely class.

Data were presented as percentages. Logistic regression analyses were performed to compare the sociodemographic and clinical characteristics between groups using the SAS software package, version 9.4. Statistical significance was evaluated using a two-sided alpha set a priori at 0.05.

Results

Identification of latent classes based on psychotic symptoms

We first examined the LCA fit statistics (given in Supplementary Table 1). The four-class model was retained because it exhibited the following: (1) significantly better fit indices than the three-class model (the LRT and the aLRT comparing the four- and the three-class models in fit indices were significant, with $p < 0.001$ for each); (2) a better entropy score (0.804 vs 0.756) than the five-class model, which may be related to the fact that individuals in one of the classes of the five-class model had a 100% probability of manifesting one of the symptom, i.e., visual hallucinations; and (3) good clinical interpretability.

The four-class model included Class 1, with low prevalence of both delusions and hallucinations (named ‘Low prevalence of psychotic symptoms’ or ‘LOW’, $N = 33,381$, 85.9%); Class 2, with only hallucinations (named ‘Intermediate/Hallucinations’ or ‘HAL’, $N = 1652$, 4.5%); Class 3, with only delusions (named ‘Intermediate/Delusions’ or ‘DEL’, $N = 3005$, 7.9%); and Class 4, with high prevalence of both hallucinations and delusions (named ‘Hallucinations and delusions’ or ‘HAL+DEL’, $N = 646$, 1.7%) (Figure 1). The prevalence rates of the different psychotic symptoms in the different classes and according to the psychiatric disorders are available in Supplementary Tables 2 and 3.

Sociodemographic characteristics across latent classes

The sociodemographic and clinical characteristics of the different classes are available in Table 1, and multivariate comparisons between the different latent classes are available in Table 2. There was no significant difference in sex ratio among the four subgroups. Concerning migrant status, 1GM, 2GM and 3GM were significantly more frequent in the HAL+DEL class than in the other classes and more frequent in HAL and DEL than in LOW.

Clinical characteristics

The prevalence rates (i.e. actual proportions) of psychiatric disorders in the different classes are represented in Figure 2. Here, we report the statistically significant differences.

The rate of subjects with a history of trauma was higher in HAL+DEL class (59.9%) than in other classes; it was also higher in HAL (49.0%) and DEL (48.7%) than in LOW (26.5%).

Psychotic disorders were more common in the HAL+DEL class (41.5%) than in the other classes, more common in HAL (16.5%) and DEL (11.6%) than in LOW (0.6%), and more common in HAL than in DEL.

The prevalence rates of depressive disorders and BD were higher in the HAL+DEL class (38.2% and 13.3%) than in the other classes, and higher in HAL (20.4% and 3.8%) and DEL (22.2% and 5.8%) than in LOW (0.9% and 9.3%).

Concerning anxiety disorders, panic disorder was more common in the HAL+DEL class (20.6%) than in the other classes, and it was more common in HAL (9.4%) and DEL (10.7%) than in LOW (3.1%). SAD was more frequent in DEL (9.8%) than in LOW (3.6%) or HAL (7.1%), and it was more frequent in HAL than in LOW. Finally, GAD was more common in HAL+DEL class (26.3%) than in HAL (18.6%) or LOW (11.5%), and it was more common in DEL (21.4%) than in LOW or HAL.

Regarding addictive disorders, the prevalence rate of AUDs was higher in HAL+DEL (26.3%) than in LOW (11.5%), and it was higher in HAL (18.6%) and DEL (21.4%)

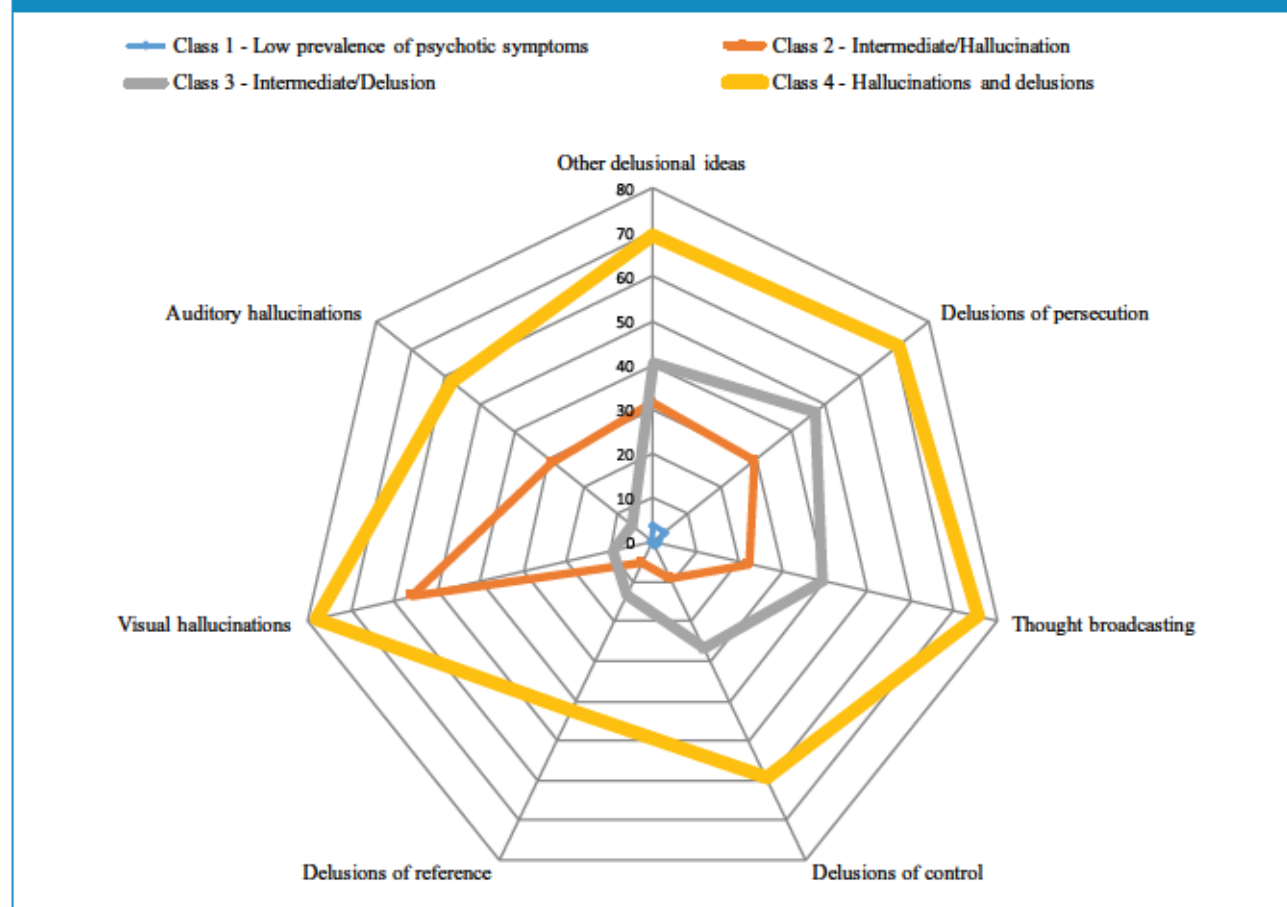
Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics of the different classes (%).

	Class 1: low prevalence of psychotic symptoms N = 33,381 (85.9%)	Class 2: intermediate/hallucinations N = 1652 (4.5%)	Class 3: intermediate/delusions N = 3005 (7.9%)	Class 4: hallucinations and delusions N = 646 (1.7%)	Total
Age					
18–29 years	24.2	32.9	35.7	34.4	25.1
30–44 years	29.0	31.9	31.4	35.5	28.7
45–59 years	22.6	19.6	20.5	20.1	21.8
60+ years	24.2	15.5	12.4	9.9	24.4
Sex (male)	45.8	48.6	48.4	54.6	46.2
Income level ^a					
Low	15.5	23.8	20.5	29.1	38.5
Medium	62.6	58.8	58.3	55.9	39.6
High	21.9	17.5	21.2	15.0	21.9
Education					
No education-elementary level	5.1	5.0	2.7	5.3	23.9
College level	52.1	52.3	46.9	48.5	49.2
University level	42.9	42.7	50.5	46.3	26.9
Marital status					
Never married	26.2	38.4	39.5	43.5	27.8
Married	56.3	42.6	44.0	37.4	54.0
Separated	7.8	10.8	12.0	13.8	8.3
Widowed	9.7	8.1	4.6	5.3	0.9
History of trauma	26.5	49.0	48.7	59.9	29.4
Migrant status					
Native	75.8	65.3	64.6	58.3	74.3
1GM ²	5.0	7.5	7.2	8.5	5.3
2GM ²	10.1	14.2	14.8	17.6	10.7
3GM ²	9.1	13.0	13.4	15.6	9.7
Psychotic symptoms					
At least one	13.1	100.0	100.0	100.0	25.0
Delusions	12.6	64.6	100.0	100.0	23.0
Hallucinations	0.6	100.0	13.0	100.0	7.4
Lifetime psychiatric disorders					
Psychotic disorders	0.6	16.5	11.6	41.5	2.8
Depressive disorders	9.3	20.4	22.2	38.2	11.2
Dysthymia	2.0	4.4	4.1	6.0	2.3
Bipolar disorder	0.9	3.8	5.8	13.3	1.6
Panic disorder	3.1	9.4	10.7	20.6	5.6
SAD	3.6	7.1	9.8	11.8	4.4
GAD	11.5	18.6	21.4	26.3	12.8
AUD	3.4	9.2	9.3	17.0	4.4
SUD	1.9	8.4	6.9	15.6	2.8
Lifetime use of mental health treatment use	36.3	54.1	54.6	67.3	37.9

1GM: first-generation migrant; 2GM: second-generation migrant; 3GM: third-generation migrant; GAD: generalized anxiety disorder; SAD: social anxiety disorder; AUD: alcohol use disorders; SUD: substance use disorders.

^aMonthly income levels: low: <1650€/household; medium: 1650–3200€/household; high: >3200€/household.

Figure 1. Latent class analysis of psychotic symptoms: prevalence rates of each symptom in each class (%).



than in LOW. SUDs were more common in HAL+DEL class (15.6%) than in DEL (6.9%) or LOW (1.9%), and they were more common in HAL (8.4%) than in LOW or DEL.

Overall, 72.0% of subjects in the HAL+DEL class displayed at least one psychiatric disorder, which was higher than the prevalence in any other class. The rate of subjects with at least one psychiatric disorder was higher in the DEL class (53.4%) than in the HAL class (49.8%) or the LOW class (26.8%). Finally, this rate was higher in HAL than in LOW.

LUT

The prevalence rates of LUT in the different classes are available in Table 1, and multivariate comparisons between the different latent classes are available in Table 3. LUT was significantly more frequent in HAL+DEL class (67.3%) than in the other classes and more frequent in HAL (54.1%) and DEL (54.6%) than in LOW (36.3%).

Discussion

In a large cross-sectional survey of 38,694 subjects from the French general population, a LCA allowed us to

identify four classes of subjects according to their psychotic profiles: two classes of subjects who manifested most of the psychotic symptoms but with different prevalence rates (LOW, which represented 85.9% of the population, and HAL+DEL, 1.7%), and two other classes of subjects who manifested specific patterns of psychotic symptoms, i.e., hallucinations in one class (HAL, 4.5%), and delusions in the other class (DEL, 7.9%). This study thus replicates and extends, in a different socio-cultural background, the American study by Shevlin et al. (2007) which found a four-class solution. Moreover, the proportions of the classes in the Shevlin et al. study (Normative: 86.4%, Hallucinatory: 6.0%, Intermediate: 5.9% and Psychosis: 1.8%) were similar. Contrary to these studies, studies by Gale et al. (2011) in New Zealand and Mamah et al. (2013) in Kenya found a three-class solution, with no 'Delusion' class. Notably, these three previous LCA studies were conducted in smaller samples of the general population. Moreover, this study is the first to examine data on migrant status and to report differences between the different classes of psychotic symptoms. These comparisons revealed that the proportion of migrants (across three generations) was (1) higher in HAL+DEL class than the other classes, including HAL and

Table 2. Comparisons of classes according to sociodemographic and clinical characteristics.

	HAL vs. DEL (ref.)			HAL + DEL vs. DEL (ref.)			LOW vs. DEL (ref.)			HAL + DEL vs. HAL (ref.)			LOW vs. HAL (ref.)			LOW vs. HAL + DEL (ref.)		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age																		
18–29 years	1.11	[0.86, 1.44]	0.410	1.16	[0.77, 1.74]	0.484	0.62	[0.52, 0.72]	<0.001	1.03	[0.67, 1.60]	0.879	0.55	[0.44, 0.69]	<0.001	0.59	[0.39, 0.90]	0.015
30–44 years	1.23	[0.97, 1.56]	0.083	1.43	[0.98, 2.09]	0.062	0.70	[0.60, 0.81]	<0.001	1.16	[0.78, 1.73]	0.465	0.57	[0.46, 0.69]	<0.001	0.51	[0.35, 0.75]	<0.001
45–59 years	1.15	[0.90, 1.46]	0.262	1.32	[0.89, 1.94]	0.163	0.75	[0.64, 0.88]	<0.001	1.12	[0.74, 1.68]	0.591	0.66	[0.54, 0.81]	<0.001	0.65	[0.44, 0.97]	0.034
60+ years (ref.)	0.63	[0.33, 1.46]	0.177	0.46	[0.16, 1.35]	0.156	3.09	[2.03, 4.69]	<0.001	0.74	[0.24, 2.32]	0.611	4.85	[2.78, 8.45]	<0.001	5.08	[1.70, 15.23]	0.004
Sex (male)																		
	0.99	[0.87, 1.13]	0.899	1.17	[0.96, 1.41]	0.122	0.98	[0.90, 1.07]	0.663	1.16	[0.94, 1.43]	0.159	1.01	[0.90, 1.13]	0.849	0.86	[0.70, 1.06]	0.153
Income level																		
Low	1.30	[1.05, 1.61]	0.016	1.36	[1.00, 1.86]	0.052	0.99	[0.86, 1.14]	0.918	1.00	[0.72, 1.41]	0.983	0.78	[0.64, 0.94]	0.008	0.83	[0.59, 1.16]	0.271
Medium	1.17	[0.99, 1.39]	0.066	1.18	[0.91, 1.54]	0.212	1.10	[0.99, 1.22]	0.078	1.03	[0.77, 1.36]	0.866	0.93	[0.80, 1.08]	0.318	0.93	[0.71, 1.22]	0.586
High (ref.)	0.66	[0.46, 0.93]	0.018	0.62	[0.37, 1.06]	0.078	0.92	[0.74, 1.14]	0.435	0.97	[0.55, 1.73]	0.924	1.34	[1.02, 1.89]	0.036	1.30	[0.75, 2.27]	0.354
Education																		
No education-elementary level	2.10	[1.47, 3.01]	<0.001	1.68	[1.02, 2.77]	0.040	1.83	[1.40, 2.39]	<0.001	0.85	[0.51, 1.41]	0.528	0.84	[0.63, 1.10]	0.205	1.06	[0.63, 1.79]	0.829
College level	1.28	[1.12, 1.47]	<0.001	0.98	[0.80, 1.19]	0.819	1.16	[1.06, 1.27]	0.001	0.77	[0.62, 0.96]	0.018	0.90	[0.79, 1.01]	0.067	1.22	[0.99, 1.51]	0.062
University level (ref.)	0.37	[0.24, 0.57]	<0.001	0.61	[0.34, 1.09]	0.095	0.47	[0.35, 0.64]	<0.001	1.52	[0.83, 2.79]	0.172	1.34	[0.96, 1.87]	0.089	0.77	[0.42, 1.43]	0.410
Marital status																		
Never married	0.62	[0.45, 0.87]	0.005	0.82	[0.48, 1.39]	0.456	0.61	[0.48, 0.77]	<0.001	1.30	[0.76, 2.24]	0.338	0.97	[0.74, 1.26]	0.798	0.77	[0.44, 1.32]	0.335
Married	0.62	[0.46, 0.85]	0.003	0.81	[0.49, 1.35]	0.424	0.82	[0.66, 1.02]	0.073	1.28	[0.76, 2.15]	0.356	1.32	[1.04, 1.69]	0.025	1.07	[0.64, 1.79]	0.813
Separated	0.54	[0.38, 0.76]	<0.001	0.77	[0.45, 1.32]	0.338	0.52	[0.41, 0.66]	<0.001	1.36	[0.78, 2.38]	0.277	0.98	[0.74, 1.30]	0.899	0.72	[0.41, 1.25]	0.240
Widowed (ref.)	4.80	[1.91, 12.05]	<0.001	1.96	[0.44, 8.75]	0.378	3.87	[2.03, 7.39]	<0.001	0.44	[0.10, 2.03]	0.293	0.80	[0.39, 1.65]	0.539	1.71	[0.37, 7.87]	0.490

(Continued)

Table 2. (Continued)

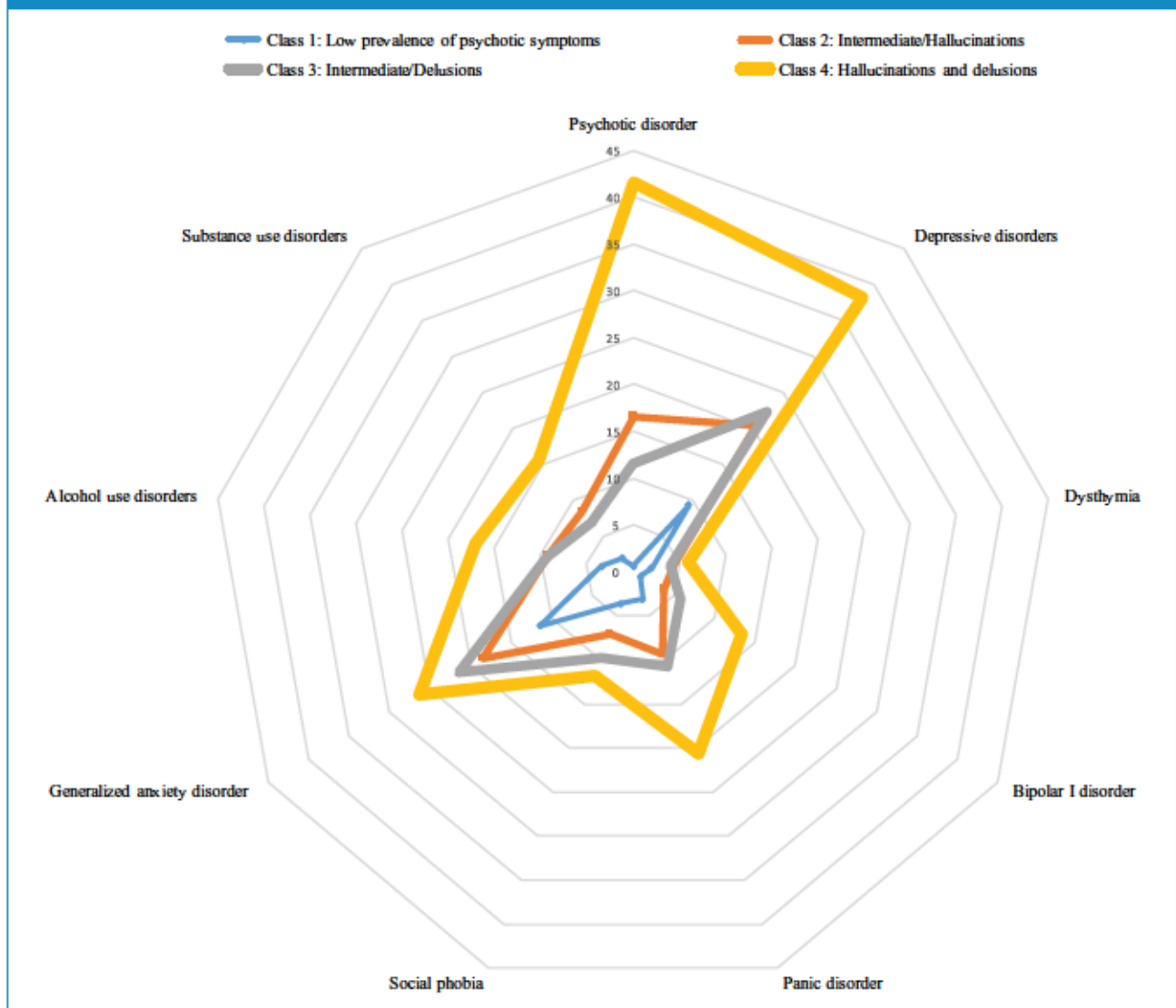
	HAL vs. DEL (ref.)			HAL + DEL vs. DEL (ref.)			HAL + DEL vs. HAL (ref.)			LOW vs. HAL + DEL (ref.)		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
History of trauma	1.15	[1.01, 1.30]	0.032	1.55	[1.29, 1.87]	<0.001	0.48	[0.44, 0.52]	<0.001	0.04	[0.03, 0.05]	<0.001
Migrant status												
IGM	1.06	[0.83, 1.35]	0.671	1.17	[0.83, 1.66]	0.375	0.69	[0.58, 0.82]	<0.001	0.69	[0.56, 0.86]	0.001
2GM	0.93	[0.77, 1.12]	0.432	1.17	[0.90, 1.50]	0.237	0.71	[0.63, 0.80]	<0.001	0.78	[0.66, 0.91]	0.002
3GM	0.97	[0.80, 1.17]	0.716	1.12	[0.86, 1.46]	0.388	0.75	[0.66, 0.84]	<0.001	0.79	[0.67, 0.93]	0.005
Lifetime psychiatric disorders												
Psychotic disorders	1.50	[1.25, 1.80]	<0.001	4.33	[3.52, 5.32]	<0.001	0.06	[0.05, 0.07]	<0.001	0.04	[0.03, 0.05]	<0.001
Depressive episode	0.93	[0.79, 1.09]	0.366	1.63	[1.32, 2.02]	<0.001	0.59	[0.53, 0.66]	<0.001	0.64	[0.55, 0.74]	<0.001
Dysthymia	1.08	[0.79, 1.48]	0.622	0.95	[0.64, 1.41]	0.791	0.88	[0.70, 1.11]	0.274	0.87	[0.65, 1.16]	0.344
Bipolar disorder	0.62	[0.46, 0.85]	0.003	1.30	[0.95, 1.78]	0.097	0.35	[0.28, 0.43]	<0.001	0.57	[0.41, 0.79]	<0.001
Panic disorder	0.82	[0.65, 1.03]	0.090	1.47	[1.11, 1.93]	0.007	0.45	[0.38, 0.53]	<0.001	0.56	[0.45, 0.69]	<0.001
SAD	0.73	[0.57, 0.92]	0.009	0.77	[0.56, 1.06]	0.109	0.53	[0.45, 0.62]	<0.001	0.77	[0.61, 0.97]	0.025
GAD	0.79	[0.67, 0.94]	0.006	1.23	[0.98, 1.54]	0.074	0.52	[0.47, 0.58]	<0.001	0.65	[0.56, 0.75]	<0.001
AUD	0.94	[0.74, 1.18]	0.566	1.15	[0.87, 1.52]	0.336	0.64	[0.54, 0.75]	<0.001	0.67	[0.54, 0.83]	<0.001
SUD	1.37	[1.06, 1.76]	0.015	1.65	[1.21, 2.24]	0.002	0.61	[0.50, 0.73]	<0.001	0.45	[0.35, 0.56]	<0.001

HAL: Intermediate/hallucinations; DEL: Intermediate/delusions; HAL + DEL: Hallucinations and delusions; LOW: Low prevalence of psychotic symptoms; OR: odds ratio; CI: confidence interval; ref.: reference; IGM: first-generation migrant; 2GM: second-generation migrant; 3GM: third-generation migrant; GAD: generalized anxiety disorder; SAD: social anxiety disorder; AUD: alcohol use disorders; SUD: substance use disorders.

*Monthly income levels: low: <1 650€/household; medium: 1 650–3 200€/household; high: >3 200€/household.

In bold: p-value <0.05.

Figure 2. Latent class analysis of psychotic symptoms: prevalence rates of the psychiatric disorders in each class (%).



DEL, and (2) higher in HAL and DEL than in LOW. A similar pattern of associations was found between classes and history of trauma. Moreover, the HAL+DEL class displayed more psychotic and non-psychotic disorders than the other classes, including the other classes with prevalent psychotic symptoms, i.e., HAL and DEL. Finally, subjects in the DEL class suffered more frequently from BD and anxiety disorders than those in HAL, whereas subjects in the HAL class suffered more frequently from psychotic disorders and SUDs.

This study is consistent with the continuum hypothesis, as the level of psychotic symptoms indicates the level of overall psychopathology in the different classes (DeVylder et al., 2014; Kaymaz et al., 2012; Linscott and van Os, 2013; van Os, 2014), analogous to a 'dose-response' effect. Indeed, there were proportional relationships between, on one hand, the number of psychotic symptoms and their

prevalence rates and, on the other hand, the prevalence rates of comorbid psychiatric disorders. The HAL+DEL class, i.e., the class with high prevalence rates of all psychotic symptoms, showed the highest rates of psychotic and non-psychotic disorders, while DEL and HAL, i.e., the classes with intermediate prevalence rates of specific patterns of psychotic symptoms, showed intermediate rates between the HAL+DEL and LOW classes. These results are consistent with LUT analyses, which showed the highest rate of LUT in HAL+DEL class and higher rates in HAL and DEL than in LOW. Interestingly, consistent with the continuum hypothesis, these classes, and particularly the most 'severe' class, i.e., HAL+DEL, were much less frequent than the LOW (Linscott and van Os, 2013).

Interestingly, the associations with the identified risk factors of psychotic disorders, i.e., history of trauma (Varese et al., 2012), social deprivation (Allardyce et al., 2005;

Table 3. Comparisons of classes according to lifetime use of mental health treatment.

	HAL vs. DEL (ref.)			HAL + DEL vs. DEL (ref.)			LOW vs. DEL (ref.)			HAL + DEL vs. HAL (ref.)			LOW vs. HAL (ref.)			LOW vs. HAL + DEL (ref.)		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
LUT	0.94	[0.84, 1.08]	0.458	1.66	[1.38, 2.00]	<0.001	0.45	[0.42, 0.49]	<0.001	1.74	[1.41, 2.12]	<0.001	0.48	[0.43, 0.53]	<0.001	0.27	[0.23, 0.32]	<0.001

HAL: Intermediate/hallucinations; DEL: Intermediate/delusions; HAL + DEL: Hallucinations and delusions; LOW: Low prevalence of psychotic symptoms; OR: odds ratio; CI: confidence interval; LUT: Lifetime use of mental health treatment.

These analyses were adjusted on sociodemographic variables: age, sex, income, migrant status and educational level. In bold: p -value < 0.05.

Kirkbride et al., 2014), SUDs (Marconi et al., 2016; Szöke et al., 2014a) and migrant status (Bourque et al., 2011; Cantor-Graae and Selten, 2005), showed the same 'dose-response' relationship. They were consistent with the social defeat hypothesis of the etiology of psychotic disorders (Selten et al., 2013). This hypothesis states that a common denominator underlies the different well-established risk factors for psychotic disorders: the repeated negative experiences of being excluded from the majority group. However, as these associations were found in a cross-sectional survey, the temporal sequence between these factors and the occurrence of psychotic symptoms is unknown.

Comparisons between the DEL and HAL classes showed that subjects in the HAL class had lower income and education levels, suggesting lower socioprofessional functioning. Moreover, they had significantly more psychotic disorders and SUDs and fewer mood and anxiety disorders. Furthermore, the high level of depressive disorders in the HAL, DEL and HAL+DEL classes (between 20.4% and 38.2%) is consistent with the high rate of comorbidity between psychotic symptoms and depression (McGrath et al., 2015, 2016). Factor analyses have demonstrated that affective symptoms, and particularly depressive symptoms, constitute an important symptomatic dimension among patients with psychotic disorders (Hutchinson et al., 1999; Potuzak et al., 2012). In subjects with psychotic disorders, these depressive symptoms are associated with negative symptoms (Schennach et al., 2015; Singh et al., 2010). Such differences between the DEL and HAL classes could reflect the fact that, although psychotic symptoms lie on a continuum with psychotic disorders, distinct symptom patterns could reflect specific vulnerabilities to specific non-psychotic symptoms or disorders. Longitudinal studies of such classes could help to identify different psychiatric pathways.

Some limitations of this study should be acknowledged. First, as the sampling was non-probabilistic, we cannot assume that our sample was fully representative of the general population. However, the quota-sampling method yields the same sociodemographic characteristics as the general population (Rolland et al., 2017). Moreover, the exclusion of the homeless and institutionalized is a selection bias, especially given the high level of psychotic symptoms in these population (Boyd et al., 2016). Second, as mentioned before, this study is based on prevalence. This design prevents us from inferring anything about the temporal sequence of the incidence of psychotic symptoms and/or psychiatric disorders (Pignon et al., 2017b). Third, other key factors that may influence psychotic symptoms and psychiatric disorder risks, such as urbanicity (van Os et al., 2001), were not assessed and taken into account. Moreover, concerning specifically analyses on migrants, it has been suggested that misdiagnosis related to misinterpretations of cultural background could lead to an increase in psychotic outcome measures. However, this hypothesis has not been confirmed, and there is strong evidence against

misdiagnosis, especially as an explanation for the increased incidence among migrants (Amad et al., 2013; Bhugra, 2004; Selten et al., 2007). Fourth, as noted by Morgan et al. (2014), large-scale surveys involve high levels of refusal and retrospective data collection using basic instruments that can be administered quickly. However, Knudsen et al. (2010) have shown that non-participation, despite threatening the validity of prevalence studies, has a limited impact on association testing. Similar to most of the studies on psychotic symptoms in the general population, this study focused only on a few self-reported positive psychotic symptoms (Linscott and van Os, 2013). Moreover, the items on delusions lack some specificity and could concern both affective and psychotic disorders. However, the aim of this study was to determine several groups of individuals with specific patterns of psychotic symptoms and to discuss their clinical significance, independently of the psychiatric diagnoses. Future studies should consider negative symptoms, for instance, by studying schizotypy, which includes negative symptoms such as social anhedonia, constricted affect or social isolation (Barrantes-Vidal et al., 2015). Moreover, future studies could consider the prospective follow-up of a sample of the general population and identify different trajectories.

In conclusion, in a larger sample and in a different cultural background than the preceding three LCA studies (Gale et al., 2011; Mamah et al., 2013; Shevlin et al., 2007), this new study allowed us to identify four classes: a class with low prevalence rates of psychotic symptoms, a class with high prevalence rates and two classes with intermediate rates of specific patterns of psychotic symptoms (hallucinations and delusions). These classes displayed specific sociodemographic and clinical correlates.

Acknowledgements

We want to thank Prof. Bruno Falissard (INSERM U669) for his advice on the statistical methodology.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship and/or publication of this article.

Funding

The author(s) received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

ORCID iD

Baptiste Pignon  <http://orcid.org/0000-0003-0526-3136>
 Pierre A Geoffroy  <http://orcid.org/0000-0001-9121-209X>

Supplementary Material

The supplementary material is available at journals.sagepub.com/doi/suppl/10.1177/0004867417744255

References

- Ahmed AO, Buckley PF and Mabe PA (2012) Latent structure of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125: 54–65.
- Allardyce J, Gilmour H, Atkinson J, et al. (2005) Social fragmentation, deprivation and urbanicity: Relation to first-admission rates for psychoses. *The British Journal of Psychiatry* 187: 401–406.
- Amad A, Guardia D, Salleron J, et al. (2013) Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: Results from the French mental health in general population survey. *Schizophrenia Research* 147: 193–195.
- Barrantes-Vidal N, Grant P and Kwapiil TR (2015) The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bulletin* 41: S408–S416.
- Bhugra D (2004) Migration and mental health. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 109: 243–258.
- Bourque F, van der Ven E and Malla A (2011) A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants. *Psychological Medicine* 41: 897–910.
- Boyd JE, Hayward H, Bassett ED, et al. (2016) Internalized stigma of mental illness and depressive and psychotic symptoms in homeless veterans over 6 months. *Psychiatry Research* 240: 253–259.
- Calkins ME, Moore TM, Satterthwaite TD, et al. (2017) Persistence of psychosis spectrum symptoms in the Philadelphia Neurodevelopmental Cohort: A prospective two-year follow-up. *World Psychiatry* 16: 62–76.
- Cantor-Graae E and Selten J-P (2005) Schizophrenia and migration: A meta-analysis and review. *The American Journal of Psychiatry* 162: 12–24.
- Caria A, Roelant J-L, Bellamy V, et al. (2010) [‘Mental health in the general population: Images and realities (MHGP)’ Methodology of the study]. *L'Encéphale* 36: 1–6.
- Cederlöf M, Kuja-Halkola R, Larsson H, et al. (2016) A longitudinal study of adolescent psychotic experiences and later development of substance use disorder and suicidal behavior. *Schizophrenia Research* 181: 13–16.
- DeVylder JE, Lehmann M and Chen F-P (2015) Social and clinical correlates of the persistence of psychotic experiences in the general population. *Schizophrenia Research* 169: 286–291.
- DeVylder JE, Oh HY, Corcoran CM, et al. (2014) Treatment seeking and unmet need for care among persons reporting psychosis-like experiences. *Psychiatric Services* 65: 774–780.
- Gale CK, Wells JE, McGee MA, et al. (2011) A latent class analysis of psychosis-like experiences in the New Zealand mental health survey. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 124: 205–213.
- Garrett ES and Zeger SL (2000) Latent class model diagnosis. *Biometrics* 56: 1055–1067.
- Hutchinson G, Takei N, Sham P, et al. (1999) Factor analysis of symptoms in schizophrenia: Differences between White and Caribbean patients in Camberwell. *Psychological Medicine* 29: 607–612.
- Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, et al. (2012) Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychological Medicine* 42: 2239–2253.
- Kelleher I, Ramsay H and DeVylder J (2017) Psychotic experiences and suicide attempt risk in common mental disorders and borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 135: 212–218.
- Kirkbride JB, Jones PB, Ullrich S, et al. (2014) Social deprivation, inequality, and the neighborhood-level incidence of psychotic syndromes in east London. *Schizophrenia Bulletin* 40: 169–180.
- Knudsen AK, Hotopf M, Skogen JC, et al. (2010) The health status of nonparticipants in a population-based health study: The Hordaland Health Study. *American Journal of Epidemiology* 172: 1306–1314.

- Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, et al. (1997) The mini international neuropsychiatric interview (MINI). A short diagnostic structured interview: Reliability and validity according to the CIDI. *European Psychiatry* 12: 224–231.
- Leray E, Camara A, Drapier D, et al. (2011) Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: Results from the 'Mental Health in General Population' survey (MHGP). *European Psychiatry* 26: 339–345.
- Linscott RJ and van Os J (2013) An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: On the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine* 43: 1133–1149.
- Lunsford TR and Lunsford BR (1995) The research sample, part I: Sampling. *Journal of Prosthetics and Orthotics* 7: 17A.
- McGorry P and Nelson B (2016) Why we need a transdiagnostic staging approach to emerging psychopathology, early diagnosis, and treatment. *JAMA Psychiatry* 73: 191–192.
- McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, et al. (2015) Psychotic experiences in the general population: A cross-national analysis based on 31,261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry* 72: 697–705.
- McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, et al. (2016) The bidirectional associations between psychotic experiences and DSM-IV mental disorders. *The American Journal of Psychiatry* 173: 997–1006.
- Mamah D, Owoso A, Mwayo AW, et al. (2013) Classes of psychotic experiences in Kenyan children and adolescents. *Child Psychiatry and Human Development* 44: 452–459.
- Marconi A, Di Forti M, Lewis CM, et al. (2016) Meta-analysis of the association between the level of cannabis use and risk of psychosis. *Schizophrenia Bulletin* 42: 1262–1269.
- Morgan C, Fisher H, Hutchinson G, et al. (2009) Ethnicity, social disadvantage and psychotic-like experiences in a healthy population based sample. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 119: 226–235.
- Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A, et al. (2014) Adversity, cannabis use and psychotic experiences: Evidence of cumulative and synergistic effects. *The British Journal of Psychiatry* 204: 346–353.
- Muthén L and Muthén B (2007) *Mplus: Statistical Analysis with Latent Variables* (User's Guide). 6th Edition. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén.
- Nuevo R, Chatterji S, Verdes E, et al. (2012) The continuum of psychotic symptoms in the general population: A cross-national study. *Schizophrenia Bulletin* 38: 475–485.
- Nuevo R, van Os J, Arango C, et al. (2013) Evidence for the early clinical relevance of hallucinatory-delusional states in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 127: 482–493.
- Pignon B, Geoffroy PA, Thomas P, et al. (2017a) Prevalence and clinical severity of mood disorders among first-, second- and third-generation migrants. *Journal of Affective Disorders* 210: 174–180.
- Pignon B, Schürhoff F, Szöke A, et al. (2017) Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: Findings from the MHGP survey. *Schizophrenia Research*. Epub ahead of print 6 July 2017. DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.053.
- Potuzak M, Ravichandran C, Lewandowski KE, et al. (2012) Categorical vs dimensional classifications of psychotic disorders. *Comprehensive Psychiatry* 53: 1118–1129.
- Rolland B, Geoffroy PA, Pignon B, et al. (2017) Alcohol use disorders and immigration up to the third generation in France: Findings from a 39,617-subject survey in the general population. *Alcoholism* 41: 1137–1143.
- Saha S, Scott J, Varghese D, et al. (2012) Anxiety and depressive disorders are associated with delusional-like experiences: A replication study based on a national survey of mental health and wellbeing. *BMJ Open* 2: e001001.
- Schennach R, Riedel M, Obermeier M, et al. (2015) What are depressive symptoms in acutely ill patients with schizophrenia spectrum disorder? *European Psychiatry* 30: 43–50.
- Schultze-Lutter F (2009) Subjective symptoms of schizophrenia in research and the clinic: The basic symptom concept. *Schizophrenia Bulletin* 35: 5–8.
- Schutters SJ, Dominguez MG, Knappe S, et al. (2012) The association between social phobia, social anxiety cognitions and paranoid symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 125: 213–227.
- Selten JP, Cantor-Graae E and Kahn RS (2007) Migration and schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry* 20: 111–115.
- Selten JP, van der Ven E, Rutten BPF, et al. (2013) The social defeat hypothesis of schizophrenia: An update. *Schizophrenia Bulletin* 39: 1180–1186.
- Shevlin M, Murphy J, Dorahy MJ, et al. (2007) The distribution of positive psychosis-like symptoms in the population: A latent class analysis of the national comorbidity survey. *Schizophrenia Research* 89: 101–109.
- Singh SP, Singh V, Kar N, et al. (2010) Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: Meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* 197: 174–179.
- Szöke A, Galliot A-M, Richard J-R, et al. (2014a) Association between cannabis use and schizotypal dimensions: A meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Research* 219: 58–66.
- Szöke A, Kirkbride JB and Schürhoff F (2014b) Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 49: 1347–1351.
- Tebeka S, Pignon B, Amad A, et al. (2018) A study in the general population about sadness to disentangle the continuum from well-being to depressive disorders. *Journal of Affective Disorders* 226: 66–71.
- van Os J (2014) The many continua of psychosis. *JAMA Psychiatry* 71: 985–986.
- van Os J and Reininghaus U (2016) Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry* 15: 118–124.
- van Os J, Hanssen M, Bijl R, et al. (2001) Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: An urban-rural comparison. *Archives of General Psychiatry* 58: 663–668.
- van Os J, Hanssen M, Bijl RV, et al. (2000) Strauss (1969) revisited: A psychosis continuum in the general population? *Schizophrenia Research* 45: 11–20.
- van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, et al. (2009) A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: Evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder. *Psychological Medicine* 39: 179–195.
- Varese F, Smeets F, Drukker M, et al. (2012) Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin* 38: 661–671.
- Vega WA, Sribney WM, Miskimen TM, et al. (2006) Putative psychotic symptoms in the Mexican American population: Prevalence and co-occurrence with psychiatric disorders. *The Journal of Nervous and Mental Disease* 194: 471–477.
- Waters F, Blom JD, Jardri R, et al. (2017) Auditory hallucinations, not necessarily a hallmark of psychotic disorder. *Psychological Medicine* 1–8. DOI: 10.1017/S0033291717002203
- Whittington JE and Huppert FA (1996) Changes in the prevalence of psychiatric disorder in a community are related to changes in the mean level of psychiatric symptoms. *Psychological Medicine* 26: 1253–1260.
- Wigman JT, Collip D, Wichers M, et al. (2013) Altered transfer of momentary mental states (ATOMS) as the basic unit of psychosis liability in interaction with environment and emotions. *PLoS ONE* 8: e54653.
- Zammit S, Kounali D, Cannon M, et al. (2013) Psychotic experiences and psychotic disorders at age 18 in relation to psychotic experiences at age 12 in a longitudinal population-based cohort study. *The American Journal of Psychiatry* 170: 742–750.

Supplementary Table 1: Latent Class Analysis fit statistics

	2 Classes	3 Classes	4 Classes	5 Classes	6 Classes
Entropy score	0.818	0.811	0.804	0.756	0.765
Akaike's Information Criterion (AIC)	112784.775	112263.456	111979.815	111941.385	111932.836
Sample Size Adjusted BIC (ABIC)	112865.552	112387.315	112146.756	112151.407	112185.94
Bayesian Information Criterion (BIC)	112913.222	112460.409	112245.274	112275.35	112335.306
Vuong-Lo-Mendell-Rubin likelihood ratio test (LRT)*	< 0.001	0.248	< 0.001	< 0.001	0.075
Lo-Mendell-Rubin adjusted likelihood ratio test (aLRT)*	< 0.001	0.251	< 0.001	< 0.001	0.077

*A significant p-value indicates that the specified model (with k classes) fits significantly better than a model enumerating one less class (k-1), e.g., the LRT/aLRT tests are statistically non-significant at 3 classes, thus indicating that the three-class model did not fit significantly better than the two-class model.

Supplementary Table 2: Prevalence rates of each psychotic symptoms in the different classes (%)

	Class 1: Low prevalence of psychotic symptoms	Class 2: Intermediate/Hallucinations	Class 3: Intermediate/Delusions	Class 4: Hallucinations and delusions
Delusions of persecution	3.5	29.4	47.3	71.1
Thought broadcasting	1.3	22.6	39.5	75.7
Delusions of control	0.7	9.1	26.8	59.4
Delusions of reference	0.2	5.4	13.3	42.2
Other delusional ideas (e.g. somatic delusions or delusions of grandiosity)	3.8	31.3	40.3	69.2
Visual hallucinations	0.6	56.0	9.2	78.2
Auditory hallucinations	0.3	29.0	6.0	58.1

Supplementary Table 3: Prevalence rates of psychotic symptoms according to psychiatric disorders

	Delusions of persecution	Thought broadcasting	Delusions of control	Delusions of reference	Other delusional ideas	Visual hallucinations	Auditory hallucinations
	N = 4,344	N = 3,176	N = 2,037	N = 1,072	N=4,114	N = 2,211	1,314
Psychiatric disorders (%)							
Depressive episode	25.0	23.3	22.5	26.0	20.8	24.9	30.8
Dysthymia	4.6	4.0	4.7	4.2	4.3	5.1	6.4
Mania episode	5.8	6.1	7.2	9.3	6.1	6.2	8.5
Panic disorder	11.2	11.2	12.1	12.4	10.4	12.3	16.3
Social phobia	9.8	9.0	9.8	9.8	8.3	8.1	10.9
Generalized anxiety disorder	21.6	20.4	21.7	22.0	19.5	21.3	22.0
Alcohol addiction	9.2	9.0	10.0	11.9	10.4	11.4	12.6
Drug addiction	7.1	7.1	9.0	10.1	8.5	10.8	10.2

IV. Invariance transnationale d'une échelle de psychose infra-clinique : la Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)

ARTICLE 4 : *Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)*, Psychological Medicine (Pignon *et al.*, 2019d)

A. Introduction

Nos recherches suivantes ont porté sur les données de l'étude européenne EU-GEI. De manière préalable aux études des déterminants environnementaux et génétiques de la psychose infra-clinique, nous avons étudié de potentielles variations transnationales de l'échelle utilisée dans l'étude EU-GEI, la CAPE. Il s'agit d'une échelle de 42 items développée pour mesurer les dimensions psychotiques infra-cliniques en population générale (Stefanis *et al.*, 2002). La structure dimensionnelle de cette échelle a été étudiée dans plusieurs études. Une méta-analyse de ces études a jugé que la structure la plus satisfaisante était composée de 3 dimensions : positive, négative, et dépressive (Mark & Touloupoulou, 2016). Cette échelle et sa structure tridimensionnelle ont montré de bonnes caractéristiques psychométriques (cohérence interne et stabilité temporelle) (Brenner *et al.*, 2007 ; Konings *et al.*, 2006).

A notre connaissance, l'équivalence transnationale de la CAPE n'a jamais été étudiée. Sans cette évaluation, aucune étude transnationale utilisant cette échelle ne peut être réalisée (Ortuño-Sierra *et al.*, 2013). En effet, des différences entre des échantillons de différents pays peuvent être le fait de réelles différences dans ce qui est mesuré (ici les phénomènes psychotiques infra-cliniques), mais également à des différences liées aux variations dans l'interprétation des questions selon les pays, ce qui peut par exemple aboutir à des variations dans la structure dimensionnelle entre les différents pays (Mellenbergh, 1989). Cette question est particulièrement importante en ce qui concerne la psychose infra-clinique puisque les symptômes délirants sont par exemple définis comme des convictions sans lien avec la réalité

qui ne sont *pas partagées* par un groupe social. Une croyance dans un pays peut être considérée comme délirante alors qu'elle fait partie de représentations sociales dans un autre. Ces variations peuvent également être liées à la religion. De ce fait, afin d'éviter ces biais, notre objectif dans ce travail, était d'étudier l'invariance transnationale de la CAPE dans les 6 pays de l'étude EU-GEI.

B. Méthodes

1. L'étude EU-GEI

L'étude EU-GEI est une étude transversale multicentrique des déterminants génétiques et environnementaux de la schizophrénie (7^{ème} programme cadre de l'Union Européenne). Pour le deuxième WP de cette étude (nommé « *Functional Environments* »), 3 types de sujets entre 18 et 65 ans et vivant sur les aires de recueil de données ont été inclus entre 2010 et 2015 : des sujets souffrant de PEP, des apparentés de ces sujets souffrant de PEP, et des sujets contrôles. Les PEP étaient affectifs (trouble de l'humeur avec caractéristiques psychotiques, F30-33 selon la CIM-10) ou non-affectifs (F20-29). Les diagnostics étaient générés à partir de l'algorithme OPCRIT (« *Operational Criteria Checklist for Psychotic and affective Illnesses* »). Les apparentés et les contrôles n'avaient pas de troubles psychotiques.

Ces différents sujets étaient recrutés lors d'études d'incidence réalisées dans des centres anglais (2 à Londres), brésilien (Ribeirão Preto), espagnols (Madrid, Barcelone, Valence, Oviedo, Santiago, Cunece), français (Paris, Val-de-Marne, Puy-de-Dôme), hollandais (2 à Amsterdam), et italiens (région vénitienne, Bologne, Palerme) (EU-GEI, 2014 ; Jongsma *et al.*, 2018 ; Ferraro *et al.*, 2020 ; Gayer-Anderson *et al.*, 2020). Les contrôles étaient recrutés selon la méthode des quotas (comme dans l'enquête SMPG), de sorte que les échantillons sélectionnés avaient un certain nombre de caractéristiques sociodémographiques similaires (ici âge, sexe, proportion de migrants) de chaque population générale des 6 pays. En ce qui concerne les proportions de 1GM et 2GM, ils ont fait l'objet d'un sur-échantillonnage : les contrôles étaient recrutés de telle sorte que ces proportions étaient deux fois supérieures à celles de la population générale (étant donné qu'un des principaux buts de l'étude EU-GEI était d'analyser les déterminants des troubles psychotiques chez les migrants (EU-GEI, 2014)). Les effectifs des différents types de sujets sont présentés en **Tableau 3**. En tout, 2664 sujets ont été

inclus (896 PEP, 1509 contrôles, 259 apparentés). Un peu moins de la moitié (46,6 %) des cas incidents ont accepté d'entrer dans l'étude et de remplir (entre autres) la CAPE (les contrôles et les apparentés ont eux tous été inclus).

Tableau 3 : Effectifs et proportions des cas, contrôles et apparentés dans les différents pays du deuxième work package d'EU-GEI

	Brésil	France	Hollande	Italie	Espagne	Royaume-Uni	Total
	N = 629	N = 238	N = 461	N = 569	N = 492	N = 385	N = 2,664
Cas	214 (34,0)	88 (37,0)	169 (36,7)	177 (38,6)	203 (41,3)	45 (11,7)	896 (33,6)
Contrôles	319 (50,7)	144 (60,5)	221 (47,9)	271 (59,0)	219 (44,5)	335 (87,0)	1509 (56,7)
Apparentés	96 (15,3)	6 (2,5)	71 (15,4)	11 (2,4)	70 (14,2)	5 (1,3)	259 (9,7)

2. L'échelle de psychose infra-clinique utilisée : la CAPE

La CAPE est une échelle de Likert évaluant la fréquence de 42 symptômes (4 possibilités : jamais, parfois, souvent, presque toujours). Dans notre étude d'invariance nationale, chaque item a été considéré de manière binaire : si le sujet avait répondu que la fréquence du symptôme était « parfois », « souvent », ou « presque toujours », son score était de 1 ; dans le cas contraire, il était de 0 (notamment en raison des très faibles fréquences des réponses « souvent » et « presque toujours »). De plus, comme dans la majorité des études (Mark & Touloupoulou, 2016), la précision d'une potentielle détresse ressentie lors de l'occurrence du symptôme n'était pas considérée.

3. Analyses statistiques : invariances factorielle, métrique et scalaire

Une analyse factorielle confirmatoire multi-groupe (« *multigroup categorical confirmatory factor analysis* », MGCFA) a été réalisée, selon la méthode de Davidov *et al.* (2014). Cette analyse commence par l'étude de l'invariance de la structure factorielle de l'échelle dans les 6 pays. Pour ce faire, une analyse factorielle confirmatoire était réalisée, où les items étaient assignés de manière contrainte à un même facteur, les autres paramètres étant laissés libres. Par la suite, l'invariance métrique, c'est-à-dire de l'équivalence de la charge factorielle dans les 6 pays, était étudiée. Dans le cas d'une équivalence métrique, l'augmentation du score de 1 dans un pays peut être considérée *équivalente* à une même

augmentation dans un autre pays. Pour étudier l'invariance métrique, une contrainte était ajoutée : les charges factorielles étaient invariables. Troisièmement, l'invariance scalaire était étudiée : une équivalence scalaire correspond au fait que 2 scores identiques dans 2 pays différents étaient équivalents. Cette invariance supposait donc une équivalence des valeurs d'ordonnée à l'origine (« *intercept* »). Elle était testée en contraignant à la fois les charges factorielles et les seuils de réponses à l'item (« *items thresholds* »). Pour chacune des 3 invariances, le modèle contraint était comparé au modèle non contraint grâce à des indices d'ajustement statistique (« *fit indices* »). Des seuils d'écarts maximums d'indices entre le modèle non contraint et les différents modèles étaient définis *a priori*. Un écart moindre à ce seuil était donc interprété comme une invariance acceptable (ou une équivalence).

C. Résultats

Les analyses statistiques d'invariance ont montré qu'à travers les 6 pays d'EU-GEI, les invariances factorielle, métrique et scalaire de la CAPE était acceptable. En effet, les écarts d'indices d'ajustement statistiques entre modèle non contraint et les modèles avec différents niveaux de contrainte étaient sous les seuils définis *a priori*. Le **Tableau 4** présente les résultats détaillés des mesures d'ajustement.

Tableau 4 : Mesures d'ajustement des modèles selon les différents types d'invariance de la CAPE			
Modèles	CFI	TLI	RMSEA (IC 90 %)
Invariance de la structure factorielle	0,934	0,930	0,039 (0,038-0,041)
Invariance métrique	0,941	0,941	0,036 (0,035-0,038)
Invariance scalaire	0,928	0,930	0,039 (0,038-0,041)
Abréviations : CFI : comparative fit index, TLI : Tucker-Lewis index, RMSEA : root mean square error of approximation (<i>i.e.</i> erreur moyenne d'approximation) ; IC 90 % : Intervalle de confiance à 90 %.			

D. Discussion

Il s'agit à notre connaissance de la première étude d'invariance transnationale de la CAPE, et ce à partir d'une étude transnationale de bonne qualité (avec notamment des méthodes d'investigation similaires d'un centre à l'autre), et d'un échantillon important (plus de 2500

sujets inclus dans les analyses). Elle autorise l'utilisation de cette échelle dans les différents pays du WP2 d'EU-GEI, sans crainte de biais linguistique ou d'interprétation.

Original Article

*See at the end of the Article for more details.

Cite this article: Pignon B *et al.* (2019).

Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). *Psychological Medicine* 49, 2600–2607. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003574>

Received: 28 March 2018

Revised: 25 September 2018

Accepted: 1 November 2018

First published online: 5 December 2018

Key words:

Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE); cross-national invariance; psychotic experiences; schizotypy

Author for correspondence:

Baptiste Pignon, E-mail: baptistepignon@yahoo.fr

Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)

Baptiste Pignon^{1,2,3,4}, Hugo Peyre^{5,6}, Aziz Ferchiou^{1,2,3,4}, Jim van Os^{7,8}, Bart P. F. Rutten⁷, Robin M. Murray⁸, Craig Morgan⁹, Marion Leboyer^{1,2,3,4}, Franck Schürhoff^{1,2,3,4}, Andrei Szöke^{1,2,3,4} and EU-GEI WP2 Group Author*

¹AP-HP, DHU PePSY, Hôpitaux universitaires Henri-Mondor, Pôle de Psychiatrie, Créteil, 94000, France; ²INSERM, U955, team 15, Créteil, 94000, France; ³Fondation FondaMental, Créteil, 94000, France; ⁴UPEC, Université Paris-Est, Faculté de médecine, Créteil, 94000, France; ⁵Child and Adolescent Psychiatry Department, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Robert Debré Hospital, Paris, France; ⁶Cognitive Sciences and Psycholinguistic Laboratory, Ecole Normale Supérieure, Paris, France; ⁷Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands; ⁸Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, SE5 8AF, UK and ⁹Department of Health Service and Population Research, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, SE5 8AF, UK

Abstract

Background. The Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) is a 42-item self-report questionnaire that has been developed and validated to measure the dimensions of psychosis in the general population. The CAPE has a three-factor structure with dimensions of positive, negative and depression. Assessing the cross-national equivalence of a questionnaire is an essential prerequisite before pooling data from different countries. In this study, our aim was to investigate the measurement invariance of the CAPE across different countries. **Methods.** Data were drawn from the European Union Gene-Environment Interaction (EU-GEI) study. Participants (incident cases of psychotic disorder, controls and siblings of cases) were recruited in Brazil, France, Italy, the Netherlands, Spain and UK. To analyse the measurement invariance across these samples, we tested configural invariance (i.e. identical structures of the factors), metric invariance (i.e. equivalence of the factor loadings) and scalar invariance (i.e. equivalence of the thresholds) of the three CAPE dimensions using multigroup categorical confirmatory factor analysis methods.

Results. The configural invariance model fits well, providing evidence for identical factorial structure across countries. In comparison with the configural model invariance, the fit indices were very similar in the metric and scalar invariance models, indicating that factor loadings and thresholds did not differ across the six countries.

Conclusion. We found that, across six countries, the CAPE showed equivalent factorial structure, factor loadings and thresholds. Thus, differences observed in scores between individuals from different countries should be considered as reflecting different levels of psychosis.

Introduction

Psychotic symptoms (or psychotic-like experiences) are not specific to psychotic disorders, but are present in other psychiatric disorders, and even in a significant part of the general population (Linscott and van Os, 2013). Psychotic symptoms comprise experiences such as paranoid ideation, magical thinking or thought broadcasting, that are also part of schizotypy (Barrantes-Vidal *et al.*, 2015; Fonseca-Pedrero *et al.*, 2015). Besides these positive psychotic symptoms, schizotypy includes also negative (e.g. lack of activity), disorganised (e.g. strange speech, bizarre behaviour) and affective (e.g. depressive) symptoms. It is a complex construct intimately related to psychosis, particularly at phenotypic and genetic levels (Schürhoff *et al.*, 2005; Nelson *et al.*, 2013; Barrantes-Vidal *et al.*, 2015).

According to theories of a psychotic continuum, (i) the expression of psychosis is continuous across psychotic and non-psychotic disorders, (ii) isolated psychotic symptoms and schizotypal traits are attenuated versions of psychotic disorders and (iii) the presence of isolated psychotic symptoms is predictive of further psychotic disorders (Kaymaz *et al.*, 2012; van Os, 2014).

The dimensional structure of schizotypy has been studied extensively. The prevailing theory is that schizotypy is comprised of three factors. These three factors are similar to the positive, negative and disorganised dimensions of schizophrenia (Nelson *et al.*, 2013). However, as in

Table 1. Number and proportions (%) of cases, controls and siblings in the different samples across countries

	Brazil N = 629	France N = 238	Netherlands N = 461	Italy N = 569	Spain N = 492	UK N = 385	Total N = 2664
Cases	214 (34.0)	88 (37.0)	169 (36.7)	177 (38.6)	203 (41.3)	45 (11.7)	896 (33.6)
Controls	319 (50.7)	144 (60.5)	221 (47.9)	271 (59.0)	219 (44.5)	335 (87.0)	1509 (56.7)
Siblings of cases	96 (15.3)	6 (2.5)	71 (15.4)	11 (2.4)	70 (14.2)	5 (1.3)	259 (9.7)

schizophrenia, in some studies, additional dimensions have also been found, e.g. depressive or a social anhedonia dimension instead of the disorganised one (Fonseca-Pedrero *et al.*, 2015; 2017).

The Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) is a 42-item self-report questionnaire that has been developed to measure the dimensions of psychosis in the general population (Stefanis *et al.*, 2002). To this end, the authors added several items to an existing instrument – the Peters Delusions Inventory (Peters *et al.*, 1999) – an instrument that assesses positive psychotic symptoms in the general population. The added items assess auditory hallucinations, and negative and depressive symptoms.

The dimensional structure of the CAPE has been assessed in several studies. Stefanis *et al.* (2002) found a three-dimensional structure, with positive, negative and depressive dimensions. However, later studies have shown other dimensional structures, e.g. four- or five-factors, or differences in the composition of the factors (i.e. items belonging to different factors depending on the study) (Brenner *et al.*, 2007; Fonseca-Pedrero *et al.*, 2012; Schlier *et al.*, 2015). Nevertheless, a recent meta-analysis found that taken together, the studies of the CAPE are consistent with the three-dimensional structure described by Stefanis *et al.* (Mark and Touloupoulou, 2016). The three CAPE dimensions have demonstrated good psychometric characteristics; e.g. regarding internal consistency (levels >0.77) (Brenner *et al.*, 2007), and temporal stability (associations between baseline scores and scores 7.7 months later: $\beta > 0.71$, $p < 0.001$) (Konings *et al.*, 2006).

To our knowledge, the cross-national equivalence of the CAPE has never been assessed. Without such assessment, the validity of studies that are based on samples from different countries is not warranted (Ortu o-Sierra *et al.*, 2013). Indeed, unless such an equivalence is established, it is not possible to infer if differences between samples from different countries are due to different levels of the construct of interest (schizotypy/psychosis in the current study) – true differences –, or to spurious differences due to the instrument measuring different constructs or measuring the same construct differently, depending on the country (Mellenbergh, 1989). Cross-national equivalence has to be established before using data that originate from different countries especially when using translated versions, i.e. different languages.

Our aim in the current study was to investigate the cross-national (and cross-language) equivalence of the CAPE in six different countries.

Methods

Background

Data were collected in the European Union Gene-Environment Interaction (EU-GEI) study: a major multicentre case-sibling-control study of genetic and environmental determinants of the occurrence, severity and outcome of psychotic disorders. For the second

work-package of the study (WP2 – Functional Environments), three types of subjects were included: subjects presenting with a first-episode of a psychotic disorder (FEP), controls and siblings of FEP cases. They were recruited across different countries: Brazil, France, Italy, the Netherlands, Spain and the UK (Table 1) (EU-GEI, 2014; Jongsma *et al.*, 2017).

Subjects

FEP subjects were recruited during incidence studies, and were living in specific catchment areas in the different countries. They had to be diagnosed with an affective (ICD10: F30–33) or non-affective (F20–29) psychotic disorder according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM)-IV criteria (Jongsma *et al.*, 2017). A portion (46.7%) of the incident cases that gave their consent were included in the study and completed the CAPE. The sociodemographic characteristics (gender, age, proportion of migrants) of the included and non-included FEP cases are in online Supplementary Table S1.

Controls and siblings had no history of psychosis, and controls were recruited from the same catchment areas as the cases. According to EU-GEI design, controls were recruited on a voluntary basis, and according to a quota sampling method, i.e. the recruitment of a sample of controls with the same characteristics of the general population on predefined variables. In the EU-GEI study, these characteristics were age, sex and migration characteristics. First- and second-generation migrants were oversampled twofold. All subjects completed (among other questionnaires) the CAPE. The numbers of subjects in the different samples are in Table 1. To test the cross-national equivalence of the CAPE, the three types of subjects (FEP, siblings and controls) were analysed together.

CAPE

The CAPE uses a four-point Likert scale (1–4) to indicate symptom frequency for the 42 items (never, sometimes, often and nearly always). In our sample, the modalities indicating a high frequency of the symptom (often/always) were rarely reported by the participants. Indeed, for a majority of items (24 out of 42), as in prior studies (Wigman *et al.*, 2017), <5% of the sample reported the modality often or nearly always. Thus, as done in previous studies (Yung *et al.*, 2009; Wigman *et al.*, 2011), we decided to use dichotomised answers: symptoms present (i.e. item responses score >0), or not. The shared variation between scores using the Likert and binary versions was around 0.80 for all centres (0.77–0.85, see Table 2).

There is also a four-point Likert distress assessment for each of the symptoms present (Stefanis *et al.*, 2002). As in the majority of the analyses of the CAPE (Mark and Touloupoulou, 2016), this distress assessment was not used in the current study.

Table 2. Spearman correlation coefficients between CAPE scores with Likert and binary versions of the scale

	Brazil	France	Netherlands	Italy	Spain	UK
CAPE total score	0.88	0.91	0.92	0.90	0.90	0.91
Factor 1 score	0.91	0.93	0.94	0.92	0.92	0.92
Factor 2 score	0.87	0.87	0.87	0.89	0.87	0.89
Factor 3 score	0.83	0.82	0.86	0.84	0.84	0.86

To assess the different levels of equivalence, we used the dimensions described by Stefanis *et al.* (2002) (i.e. positive, negative and depressive). The symptoms corresponding to the 42 items of the CAPE and their distribution on the three dimensions are available in online Supplementary materials (see Table S2; for versions of the scale in different languages, see <http://cape42.homestead.com/>).

Ethical procedures

Ethical approval was obtained from local research ethics committees in each country. The EU-GEI Project is funded by the European Community's Seventh Framework Programme under grant agreement no. HEALTH-F2-2010-241909. The funder had no involvement in study design, data collection, analysis, interpretation of findings, manuscript preparation or the decision to submit the paper for publication (EU-GEI, 2014).

Statistical analysis

The configural, metric and scalar invariances

A multigroup categorical confirmatory factor analysis (MGCFA) was used. As described in Davidov *et al.* (2014), the MGCFA starts with the determination of a well-fitting multi-group baseline model, and continues by testing the configural invariance, the metric invariance and the scalar invariance in a hierarchical fashion. To do this, the constraints are raised at each successive step in the model parameters. The configural invariance requires identical factor structures in the different samples. To this end, the items were constrained to load on the same factors in all the groups, with all parameters freely estimated in each group, but with constrained factor variances across groups (Hong *et al.*, 2003). The metric invariance, tested in the second step, guarantees cross-national equivalence of the factor loadings on which the latent concept is measured. In other terms, if the scale demonstrates metric invariance, an increase of one unit on the scale has the same meaning across the compared groups. It is tested by constraining the loadings of the three factors (Steenkamp and Baumgartner, 1998). Third, the scalar invariance (the most stringent level of measurement equivalence) means that respondents from different groups with the same value on the latent factor (i.e. positive, negative or depressive dimension) have the same score on the observed indicators, i.e. equivalent items threshold. It means that the factors have equivalent intercepts in the different samples. It is tested by comparing the different group intercepts after constraining both the factors loadings and the items thresholds (Steenkamp and Baumgartner, 1998; Hong *et al.*, 2003; Davidov *et al.*, 2014). Each model was compared with the least constrained model (i.e. configural invariance model), according to different goodness-of-fit (GOF) indices (see below).

The partial scalar invariance

Finally, we wanted to assess if the fit of the model could be enhanced by specifically removing some of the items from the different versions of the scale. To this end, we conducted a partial scalar invariance model. This model permits us to free the thresholds of certain items in some of the groups (i.e. countries), in order to enhance the GOF of the model. The choice of the items for which thresholds should be freed was based on MPLUS modification index (MODINDICES). An improvement in the model fit after the freeing of these items thresholds is an argument to remove them from the scale in the case of analysis of pooled cross-national samples.

Criteria for model comparison

To test the invariance, as stated before, each successive model of the MGCFA was compared with the configural invariance model according to GOF criteria. Several GOF criteria were used: the comparative fit index (CFI), the Tucker Lewis index (TLI), and the root mean square error of approximation (RMSEA), with these cut-off criteria that indicate acceptable fits: CFI and TLI >0.9; RMSEA <0.05 (Marsh, 2007; Davidov *et al.*, 2014; Marsh *et al.*, 2014). In the absence of invariance between the different groups, a significant deterioration of GOF criteria (between constrained and unconstrained models) is to be expected. We followed the recommendations for cut-offs, considering that models with decreases of ≤ 0.010 for CFI and TLI, and increases of ≤ 0.015 for RMSEA were proof of invariance (Chen, 2007).

All statistical analyses were done using procedures implemented in Mplus (Schnabel *et al.*, 2015). The weighted least squares means and variance adjusted estimator was used throughout for the estimation of parameters (Asparouhov and Muthén, 2010).

Results

The values of the GOF criteria of the configural, metric and scalar invariance models are shown in Table 3.

The configural invariance model fitted well, providing evidence for identical factor structure across countries (CFI and TLI >0.9 and RMSEA <0.05 in the first unconstrained model).

The assumption that factor loadings can be considered as identical across countries was granted, based on the negligible change between the configural and the metric invariance models (except for a borderline $\Delta TLI = 0.011$). The values of the unconstrained factor loadings in the configural invariance model, and of the unconstrained thresholds in the metric invariance model are available in online Supplementary materials (Figs S1 and S2; for the mean loadings by country and factor, see Supplementary Table S3).

Non-significant changes in fit indices (between the configural and the scalar invariance models) suggested that the CAPE also shows scalar invariance across countries (see Table 3).

Table 3. Measures of the GOF criteria of the different models of measurement equivalence

Models	CFI	TLI	RMSEA (90% CI)
Configural invariance	0.934	0.930	0.039 (0.038–0.041)
Metric invariance	0.941	0.941	0.036 (0.035–0.038)
Scalar invariance	0.928	0.930	0.039 (0.038–0.041)

CFI, comparative fit index; TLI, Tucker–Lewis index; RMSEA, root mean square error of approximation; 90% CI, 90% confidence interval.

Based on MPLUS MODINDICES suggestions, we freed the thresholds of v21 and v38 in Brazil, v39 in France, v16 in the Netherlands, v25 in Italy, v25 and v13 in Spain and v35 in UK. The difference in the different GOF between the configural invariance and the partial scalar invariance models was negligible ($\Delta CFI = 0.002$; $\Delta TLI = 0.004$; $\Delta RMSEA = 0.001$) (see online Supplementary Table S4).

Discussion

This is, to our knowledge, the first study testing the cross-national invariance of the CAPE. Across the six countries (Brazil, France, Netherlands, Italy, Spain and UK) and six different languages, the CAPE showed measurement invariance. Based on our results, any differences in scores between samples from the countries involved in the study or in individual scores of subjects from these countries should be considered as reflecting true differences in the construct of interest (Meredith, 1993). In other words, our study rules out the possibility that artefacts due to the instrument measuring different constructs in different countries, or measuring the same construct differently (i.e. with different scales or intercepts) depending on the country, could be the source of any observed difference in CAPE scores.

Our study is of interest for several reasons. First of all, the CAPE is an instrument that has been widely used in a variety of settings: clinical, research and the general population [see Mark and Touloupoulou (2016) for a review]. It has been studied and its structure validated in several large samples, in different countries and different languages (Konings *et al.*, 2006; Brenner *et al.*, 2007). Although a majority of studies have been conducted in samples from the general population, several studies showed that the CAPE could be used in clinical populations. For instance, Hanssen *et al.* (2003) showed that subjects with affective disorders had higher positive, negative and depressive scores than controls. Yung *et al.* (2006) used the CAPE to identify the prevalence and the clinical correlates of psychotic symptoms in a sample of referrals to a youth psychiatric service (they found three subtypes of psychotic symptoms: bizarre experiences, persecutory ideas and magical thinking). In line with the continuum hypothesis, increases in CAPE scores have been associated with known risk factors for schizophrenia. For example, Verdoux *et al.* (2003) and Stefanis *et al.* (2004) showed that a cannabis exposure was associated with an increase in positive and negative dimensions. Furthermore, Mossaheb *et al.* (2012) showed that the CAPE is a valid and cost-effective instrument for detecting individuals at ultra-high risk for psychosis.

Our study is also of interest because of the methods used. Indeed, in an era of trans-national collaborative studies, the measurement of cross-national equivalence is a necessary preliminary step before analyses of cross-national samples (Millsap and

Everson, 1993; Millsap, 1997). Comparisons of samples without preliminary assessment of equivalence could lead to aberrant conclusions. In an article aptly titled 'What happens if we compare chopsticks with forks?', Chen (2008) has reviewed the putative consequences of cross-cultural differences without preliminary invariance assessment. For instance, differences in factor loadings can lead to aberrant associations or differences in the total scores. Differences in intercepts (i.e. absence of scalar invariance) can lead to aberrant differences in the means. The MGCFCA constitute the most frequent method of test of the cross-national invariance (Putnick and Bornstein, 2016).

Several of our methodological choices deserve discussion. First, we decided to dichotomise answers, because of the low rate of the often and nearly always responses. This may have lessened putative differences in the measurement properties of the CAPE across the six countries, especially because of potential differences of meaning of the words sometimes, often and nearly always in the respective countries. Moreover, removing the Likert values involves loss of information. Thus, the analyses were less sensitive to detect cross-national differences of measurement of the three dimensions assessed by the CAPE. However, if differences between countries exist in the Likert version, they should be rather small in magnitude. Otherwise, differences in the measurement properties of the CAPE would also have been observed in the analyses using dichotomised items. Moreover, binary and Likert values of the scores were highly correlated (between 0.82 and 0.94, see Table 2). Nevertheless, it must be kept in mind that formal invariance was demonstrated only for this method of (binary) scoring. Larger samples could allow for analyses of the cross-national equivalence of the Likert-score of the CAPE.

The inclusion of FEP subjects in our analyses also deserves discussion, as the CAPE was initially developed for the study of psychosis in the general population. However, several studies demonstrated that the CAPE could be meaningfully used in clinical populations (Hanssen *et al.*, 2003; Yung *et al.*, 2006), including subjects with psychotic disorders (Schlier *et al.*, 2015; van Os *et al.*, 2017). Furthermore, we decided to include FEP in our analysis for theoretical and pragmatic reasons. From a theoretical point of view, this enabled us to study the entire psychosis continuum. Moreover, inclusion of FEP permitted us to increase the variance of CAPE scores, and in doing so enhanced our power to identify cross-national invariance.

Another point that deserves discussion is the fact that some of the items showed differences in thresholds between countries (see online Supplementary Figs S1 and S2). For example, v16 (No interest in others) in the Netherlands, v25 in Italy (Lack of activity) or v39 in France (Feelings of failure) appeared for lower levels of severity than in other countries. Conversely, the items v21 (Lack of energy) and v38 (Feelings of guilt) appeared for higher levels of severity than in other countries in Brazil. The current study shows that the scores were equivalent cross-nationally, and that removing these items from the CAPE in the different countries does not seem justified. As long as only the global dimensional scores are used, there is no reason to alter the CAPE (or the different translations). However, it remains interesting to analyse country/language differences at the level of individual symptoms.

Our study also has several strengths. First of all, with 2664 subjects, it is one of the largest studies to have used the CAPE. Furthermore, the methods used for the recruitment of subjects and collection of data were the same across the six countries involved. For a study of cross-national invariance, this is a

major strength as it protects against spurious variation due to differences in the methods used (Davidov *et al.*, 2014). Finally, we based our study on data from six countries, using a version of the CAPE in six different languages including some of the most used in the world.

Although we found arguments for cross-national invariance across all the countries/languages studied, it is important to keep in mind that our results concern only the CAPE with binary items, and cannot be generalised beyond these six languages and countries.

Conclusion

The current study suggests that comparing the scores between countries or analysing some data together from subjects of different EU-GEI samples for further analyses on the CAPE score is legitimate. We hope that these findings will encourage the use of CAPE in trans-national studies and the test of trans-national and trans-language equivalence of other instruments.

Supplementary material. The supplementary material for this article can be found at <https://doi.org/10.1017/S0033291718003574>.

Author ORCIDs.  Baptiste Pignon 0000-0003-0526-3136

Acknowledgements. We thank Sarah Boster for English editing of the final text.

Financial support. The EU-GEI Project is funded by the European Community's Seventh Framework Programme under grant agreement no. HEALTH-F2-2010-241909.

Conflict of interest. The authors have declared that there are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

References

- Asparouhov T and Muthén BO (2010) Weighted Least Squares Estimation With Missing Data. *Mplus Technical Appendix*. Available on <https://www.statmodel.com/download/GstrucMissingRevision.pdf>
- Barrantes-Vidal N, Grant P and Kwapił TR (2015) The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophrenia Bulletin* 41(suppl. 2), S408–S416.
- Brenner K, Schmitz N, Pawliuk N, Fathalli F, Joobor R, Ciampi A and King S (2007) Validation of the English and French versions of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) with a Montreal community sample. *Schizophrenia Research* 95, 86–95.
- Chen FF (2007) Sensitivity of goodness of fit indexes to lack of measurement invariance. *Structural Equation Modeling: A Multidisciplinary Journal* 14, 464–504.
- Chen FF (2008) What happens if we compare chopsticks with forks? The impact of making inappropriate comparisons in cross-cultural research. *Journal of Personality and Social Psychology* 95, 1005–1018.
- Davidov E, Meuleman B, Cieciuch J, Schmidt P and Billiet J (2014) Measurement equivalence in cross-national research. *Annual Review of Sociology* 40, 55–75.
- European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI) (2014) Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophrenia Bulletin* 40, 729–736.
- Fonseca-Pedrero E, Páino M, Lemos-Giráldez S and Muñiz J (2012) Validation of the Community Assessment Psychic Experiences -42 (CAPE-42) in Spanish college students and patients with psychosis. *Actas Espanolas De Psiquiatria* 40, 169–176.
- Fonseca-Pedrero E, Ortuño-Sierra J, Sierro G, Daniel C, Cella M, Preti A, Mohr C and Mason OJ (2015) The measurement invariance of schizotypy in Europe. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 30, 837–844.
- Fonseca-Pedrero E, Ortuño-Sierra J, Lucas-Molina B, Debbané M, Chan RCK, Cicero DC, Zhang LC, Brenner C, Barkus E, Linscott RJ, Kwapił T, Barrantes-Vidal N, Cohen A, Raine A, Compton MT, Tone EB, Suhr J, Bobes J, Fumero A, Giakoumaki S, Tsaousis I, Preti A, Chmielewski M, Laloux J, Mechri A, Lahmar MA, Wuthrich V, Larøi F, Badcock JC, Jablensky A, Barron D, Swami V, Tran US and Voracek M (2017) Brief assessment of schizotypal traits: a multinational study. *Schizophrenia Research*. Corrected proofs online, doi: 10.1016/j.schres.2017.10.043.
- Hanssen M, Peeters F, Krabbendam L, Radstake S, Verdoux H and van Os J (2003) How psychotic are individuals with non-psychotic disorders? *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology* 38, 149–154.
- Hong S, Malik ML and Lee M-K (2003) Testing configural, metric, scalar, and latent mean invariance across genders in sociotropy and autonomy using a non-western sample. *Educational and Psychological Measurement* 63, 636–654.
- Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szöke A, Selten J-P, Turner C, Arango C, Tarricone I, Berardi D, Tortelli A, Llorca P-M, de Haan L, Bobes J, Bernardo M, Sanjuán J, Santos JL, Arrojo M, Del-Ben CM, Menezes PR, Murray RM, Rutten BP, Jones PB, van Os J, Morgan C and Kirkbride JB (2017) Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry* 75, 36–46.
- Kaymaz N, Drukker M, Lieb R, Wittchen H-U, Werbeloff N, Weiser M, Lataster T and van Os J (2012) Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results. *Psychological Medicine* 42, 2239–2253.
- Konings M, Bak M, Hanssen M, Van Os J and Krabbendam L (2006) Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 114, 55–61.
- Linscott RJ and van Os J (2013) An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychological Medicine* 43, 1133–1149.
- Mark W and Touloupoulou T (2016) Psychometric properties of community assessment of psychic experiences: review and meta-analyses. *Schizophrenia Bulletin* 42, 34–44.
- Marsh HW (2007) Application of confirmatory factor analysis and structural equation modeling in sport/exercise psychology. In Tenenbaum G and Eklund RC (eds), *Handbook of Sport Psychology*, 3rd Edn. New York: Wiley, pp. 774–798.
- Marsh HW, Morin AJS, Parker PD and Kaur G (2014) Exploratory structural equation modeling: an integration of the best features of exploratory and confirmatory factor analysis. *Annual Review of Clinical Psychology* 10, 85–110.
- Mellenbergh GJ (1989) Item bias and item response theory. *International Journal of Educational Research* 13, 127–143.
- Meredith W (1993) Measurement invariance, factor analysis and factorial invariance. *Psychometrika* 58, 525–543.
- Millsap RE (1997) Invariance in measurement and prediction: their relationship in the single-factor case. *Psychological Methods* 2, 248.
- Millsap RE and Everson HT (1993) Methodology review: statistical approaches for assessing measurement bias, methodology review: statistical approaches for assessing measurement bias. *Applied Psychological Measurement* 17, 297–334.
- Mossaheb N, Becker J, Schaefer MR, Klier CM, Schloegelhofer M, Papageorgiou K and Amminger GP (2012) The Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) questionnaire as a screening-instrument in the detection of individuals at ultra-high risk for psychosis. *Schizophrenia Research* 141, 210–214.
- Nelson MT, Seal ML, Pantelis C and Phillips LJ (2013) Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 37, 317–327.

- Ortuño-Sierra J, Badoud D, Knecht F, Paino M, Eliez S, Fonseca-Pedrero E and Debbané M (2013) Testing measurement invariance of the schizotypal personality questionnaire-brief scores across Spanish and Swiss adolescents. *PLoS ONE* 8, e82041.
- Peters ER, Joseph SA, Garety PA (1999) Measurement of delusional ideation in the normal population: introducing the PDI (Peters *et al.* Delusions Inventory). *Schizophrenia Bulletin* 25, 553–576.
- Putnick DL and Bornstein MH (2016) Measurement invariance conventions and reporting: the state of the art and future directions for psychological research. *Developmental Review* 41, 71–90.
- Schlier B, Jaya ES, Moritz S and Lincoln TM (2015) The Community Assessment of Psychic Experiences measures nine clusters of psychosis-like experiences: a validation of the German version of the CAPE. *Schizophrenia Research* 169, 274–279.
- Schnabel DBL, Kelava A, van de Vijver FJR and Seifert L (2015) Examining psychometric properties, measurement invariance, and construct validity of a short version of the Test to Measure Intercultural Competence (TMIC-S) in Germany and Brazil. *International Journal of Intercultural Relations* 49, 137–155.
- Schürhoff F, Laguerre A, Szöke A, Méary A and Leboyer M (2005) Schizotypal dimensions: continuity between schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophrenia Research* 80, 235–242.
- Steenkamp J-BEM and Baumgartner H (1998) Assessing measurement invariance in cross-national consumer research. *Journal of Consumer Research* 25, 78–90.
- Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, Avramopoulos DA, Evdokimidis IK, Stefanis CN, Verdoux H and Van Os J (2002) Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychological Medicine* 32, 347–358.
- Stefanis NC, Delespaul P, Henquet C, Bakoula C, Stefanis CN and Van Os J (2004) Early adolescent cannabis exposure and positive and negative dimensions of psychosis. *Addiction (Abingdon, England)* 99, 1333–1341.
- van Os J (2014) The many continua of psychosis. *JAMA Psychiatry* 71, 985–986.
- van Os J, Marsman A, van Dam D, Simons CJP and GROUP Investigators (2017) Evidence that the impact of childhood trauma on IQ is substantial in controls, moderate in siblings, and absent in patients with psychotic disorder. *Schizophrenia Bulletin* 43, 316–324.
- Verdoux H, Sorbara E, Gindre C, Swendsen JD and van Os J (2003) Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects. *Schizophrenia Research* 59, 77–84.
- Wigman JTW, Vollebergh WAM, Raaijmakers QAW, Iedema J, van Dorsselaer S, Ormel J, Verhulst FC and van Os J (2011) The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence: a cross-sample replication. *Schizophrenia Bulletin* 37, 850–860.
- Wigman JTW, Wardenaar KJ, Wanders RBK, Boij SH, Jeronimus BF, van der Krieke L, Wichers M and de Jonge P (2017) Dimensional and discrete variations on the psychosis continuum in a Dutch crowd-sourcing population sample. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists* 42, 55–62.
- Yung AR, Buckby JA, Cotton SM, Cosgrave EM, Killackey EJ, Stanford C, Godfrey K and McGorry PD (2006) Psychotic-like experiences in nonpsychotic help-seekers: associations with distress, depression, and disability. *Schizophrenia Bulletin* 32, 352–359.
- Yung AR, Nelson B, Baker K, Buckby JA, Baksheev G and Cosgrave EM (2009) Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 43, 118–128.
- Cuadrado¹⁹, Jos Juan Rodríguez Solano²⁰, Angel Carracedo²¹, Enrique García Bernardo^{13b}, Laura Roldán¹³, Gonzalo L. Pérez¹³, Bibiana Cabrea¹⁴, Esther Lorente-Rovira¹⁵, Paz García-Portilla¹⁶, Javier Costas²¹, Estela Jimenez-López¹⁸, Mario Matteis¹³, Marta Rapado¹³, Emiliano González¹³, Covadonga Martínez¹³, Emilio Sánchez^{13b}, M Soledad Olmeda^{13b}, Lieuwe de Haan²⁴, Nathalie Franke²⁴, Eva Velthorst^{24,79}, Jean-Paul Selten^{1,23}, Fabian Termorshuizen^{1,23}, Daniella van Dam²⁴, Elsie van der Ven^{1,23}, Marion Leboyer^{25,26,27,28}, Andrei Szoke^{25,26,27,28}, Franck Schurhoff^{25,26,27,28}, Pierre-Michel Llorca^{28,29,52}, Stéphane Jamain^{26,27,28}, Andrea Tortelli^{26,30}, Flora Frijda³⁰, Grégoire Baudin^{25,26}, Aziz Ferchiou^{25,26}, Baptiste Pignon^{25,26,28}, Jean-Romain Richard^{28,29,52}, Thomas Charpeaud^{42,43}, Anne-Marie Tronche^{28,29,52}, Peter Jones⁴², James Kirkbride^{42,43}, Hannah Jongasma⁴², Ilaria Tarricone⁴⁴, Domenico Berardi⁴⁴, Daniele La Barbera⁴⁸, Caterina Erika La Cascia⁴⁸, Alice Mul⁴⁹, Lucia Sideli⁴⁸, Rachele Sartorio⁴⁹, Laura Ferraro⁴⁸, Fabio Seminerio⁴⁸, Giada Tripodi⁴⁸, Paulo R. Menezes^{74,77}, Cristina M. Del-Ben^{76,77}, Silvia H. Gallo Tenen^{76,77}, Rosana Shuhama^{76,77}, Mirella Ruggeri⁶⁵, Sarah Tosato⁶⁵
- ¹Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands
- ²Mondriaan Mental Health Trust, South Limburg, Maastricht/Heerlen, PO Box 4436, 6401 CX Heerlen, The Netherlands
- ³University Centre of Psychiatry, Rob Giel Clinical Research, University of Groningen, University Medical Centre Groningen, Hanzplein 1, PO Box 30.001, 9700 RB Groningen, The Netherlands
- ⁵Department of Health Service and Population Research, Institute of Psychiatry, Kings College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, SE5 8AF, UK
- ⁶Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, SE5 8AF, UK
- ⁷Department of Psychology, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, SE5 8AF, UK
- ⁸Medical Research Council (MRC) Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics, Cardiff University, Hadyn Ellis Building, Maindy Road, Cardiff CF24 4HQ, UK
- ⁹Central Institute of Mental Health, Department of Psychiatry and Psychotherapy, Square J5, 68159 Mannheim, Germany
- ¹⁰Department of Psychiatry, School of Medicine, Ankara University, Cebeci Hospital, Mamak cad, Ankara, 06100, Turkey
- ¹¹Ankara University Brain Research Center, Ankara University, Mamak Cad. No. 33, Cebeci Mamak, Ankara, Turkey
- ¹²Dışkapı Y.B. Research and Training Hospital, İrfan Baştuğ Cad, Dışkapı, Ankara, Turkey
- ¹³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM (CIBERSAM), C/Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain
- ^{13b}Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM (CIBERSAM), C/Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain
- ¹⁴Department of Psychiatry, Hospital Clinic, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Universidad de Barcelona, C/Villarreal 170, escalera 9, planta 6, 08036 Barcelona, Spain
- ¹⁵Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidad de Valencia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), C/Avda. Blasco Ibáñez 15, 46101 Valencia, Spain
- ¹⁶Department of Medicine, Psychiatry Area, School of Medicine, Universidad de Oviedo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), C/Julio Clavería s/n, 33006 Oviedo, Spain
- ¹⁷Department of Mental Health and Drug-addiction assistance, Health Service of Galicia, Psychiatric Genetic Group IDIS, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, affiliated center to Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, (CIBERSAM), Servicio Gallego de Salud, Edificio Administrativo de San Lázaro s/n 15706 Santiago de Compostela, Spain
- ¹⁸Department of Psychiatry, Servicio de Psiquiatría Hospital Virgen de la Luz, C/Hermanidad de Donantes de Sangre, 16002 Cuenca, Spain

EU-GEI WP2 Group Authors

Jim van Os^{1,6}, Bart P. Rutten¹, Ulrich Reininghaus^{1,5}, Craig Morgan⁵, Robin M. Murray⁶, Marta Di Forti⁶, Charlotte Gayer-Anderson⁵, Kathryn Hubbard⁵, Stephanie Beards⁵, Simona A. Stilo^{5,6}, Diego Quattrone⁶, Giada Tripodi⁶, Celso Arango¹³, Mara Parellada¹³, Miguel Bernardo¹⁴, Julio Sanjuán¹⁵, Julio Bobes¹⁶, Manuel Arrojo¹⁷, Jose Luis Santos¹⁸, Pedro

- ¹⁹Villa de Vallecas Mental Health Department, Villa de Vallecas Mental Health Centre, Hospital Universitario Infanta Leonor / Hospital Virgen de la Torre, C/San Claudio 154, 28038 Madrid, Spain
- ²⁰Puente de Vallecas Mental Health Department, Hospital Universitario Infanta Leonor/Hospital Virgen de la Torre, Centro de Salud Mental Puente de Vallecas, C/Peña Gorda 4, 28018 Madrid, Spain
- ²¹Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Hospital Clínico Universitario, Choupana s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain
- ²²Hospital Psiquiátrico de Conxo, ext 251951, Plaza Martín Herrera 2, 15706 Santiago de Compostela, A Coruña, Spain
- ²³Rivierduinen Centre for Mental Health, Leiden, Sandfortdreef 19, 2333 ZZ Leiden, The Netherlands
- ²⁴Department of Psychiatry, Early Psychosis Section, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands
- ²⁵AP-HP, Groupe Hospitalier Mondor, Pôle de Psychiatrie, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France
- ²⁶INSERM, U955, Equipe 15, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France
- ²⁷Faculté de Médecine, Université Paris-Est, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France
- ²⁸Fondation Fondamental, 40 Rue de Mesly, 94000 Créteil, France
- ²⁹CMP B CHU, BP 69, 63003 Clermont-Ferrand, Cedex 1, France
- ³⁰EPS Maison Blanche, Paris 75020, France
- ³¹UPC KU Leuven, Campus Kortenberg, Department of Neurosciences, UPC, KU Leuven, Leuvensesteenweg 517, B-3070 Kortenberg, Belgium
- ³²Research Group Psychiatry, Department of Neurosciences, UPC, KU Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven, Belgium
- ³³Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Wahringer Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria
- ³⁴Center for Gender Research and Early Detection, Psychiatric University Clinics Basel, Kornhausgasse 7, CH-4051 Basel, Switzerland
- ³⁵Diagnostic and Crisis Intervention Centre, Psychiatric University Clinics Basel, Kornhausgasse 7, CH-4051 Basel, Switzerland
- ³⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Cologne, Kerpener Str. 62, 50937 Cologne, Germany
- ³⁷Centre for Genomic Sciences, State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences and Department of Psychiatry, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, 5 Sassoon Road, Pokfulam, Hong Kong SAR, PR China
- ³⁸State Key Laboratory of Brain and Cognitive Sciences and Department of Psychiatry, Li Ka Shing Faculty of Medicine, The University of Hong Kong, New Clinical Building, Queen Mary Hospital, 102 Pokfulam Road, Hong Kong SAR, PR China
- ³⁹Inter-University Chair in Law and the Human Genome (Provincial Government of Biscay) in University of Deusto, University of the Basque Country, Avda de las Universidades Street 24, 48007 Bilbao, Bizkaia, Spain
- ⁴⁰Department of Neurology, Ghent University, Ghent University Hospital, De Pintelaan 185, B9000 Ghent, Belgium
- ⁴¹Criminal Law, University of Zaragoza, Pedro Cerbuna Street, 50.009 Zaragoza, Spain
- ⁴²Department of Psychiatry, University of Cambridge, Herchel Smith Building for Brain & Mind Sciences, Forvie Site, Robinson Way, Cambridge, CB2 0SZ, UK
- ⁴³Division of Psychiatry, University College London, 6th Floor, Maple House, 149 Tottenham Court Road, London, W1T 7NF, UK
- ⁴⁴Department of Medical and Surgical Science, Psychiatry Unit, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Viale Pepoli 5, 40126 Bologna, Italy
- ⁴⁵Department of Medical and Surgical Science, Genetic Unit, Alma Mater Studiorum Università di Bologna, Massarenti 9, 40138 Bologna, Italy
- ⁴⁶National and Kapodistrian University of Athens, Medical School Eginition Hospital, 72-74 Vas. Sofias Ave., Athens 11528, Greece
- ⁴⁷Department of Mental Health and Pathological Addictions, Local Health Trust, Viale Carlo Pepoli 5, 40127 Bologna, Italy
- ⁴⁸Department of Experimental Biomedicine and Clinical Neuroscience, Section of Psychiatry, University of Palermo, Via G. La Loggia n.1, 90129 Palermo, Italy
- ⁴⁹Unit of Psychiatry, P. Giaccone General Hospital, Via G. La Loggia n.1, 90129 Palermo, Italy
- ⁵⁰Centre for Youth Mental Health, University of Melbourne, 35 Poplar Road (Locked Bag 10), Parkville, Victoria 3052, Australia
- ⁵¹Melbourne Neuropsychiatry Centre, University of Melbourne, Levels 2&3, 161 Barry St, Carlton South, Victoria 3053, Australia
- ⁵²Université d'Auvergne, EA 7280, Clermont-Ferrand, 63000, France
- ⁵³Department of Clinical Psychology, VU University and EMGO Institute of Health and Care Research, Van der Boerhorststraat 1, 1081 BT Amsterdam, The Netherlands
- ⁵⁴Department of Psychosis Research, Parnassia Psychiatric Institute, Zoutkeetsingel 40, 2512 HN, The Hague, The Netherlands
- ⁵⁵Psychotic Disorders Research Unit, Department of Psychiatry, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul University, Fatih/Şişli, İstanbul, 34093, Turkey
- ⁵⁶Department of Advanced Neurological Sciences, Institute for Experimental Medical Research, İstanbul Faculty of Medicine, İstanbul University, Fatih/Şişli, İstanbul, 34093, Turkey
- ⁵⁷Department of Psychiatry, School of Medicine, Dokuz Eylül University, Kızırmh., Cumhuriyet Blv No. 144, 35210 Konak, Turkey
- ⁵⁸Manisa Mental Health Hospital, Şehitler Mh. 814 Sk. 28 Merkez, Manisa, Turkey
- ⁵⁹Turkish Federation of Schizophrenia Associations, Mareşal Fevzi Çakmak Caddesi 39/6 Beşevler, Ankara, Turkey
- ⁶⁰Psychiatry Clinic, Atatürk Training and Research Hospital, Bilkent Yolu 3. Km. Ankara Ankara, Turkey
- ⁶¹Department of Psychology, Middle East Technical University ODTÜ, üniversiteler Mah. Dumlupınar Blv. No. 1, 06800 Ankara, Ankara, Turkey
- ⁶²Department of Psychiatry, Yale University Medical School, Department of Psychiatry, 34 Park St., New Haven, CT 06519-1109, USA
- ⁶³Department of Human Genetics, University Hospital Gasthuisberg, Katholieke Universiteit Leuven, B-3000 Leuven, Belgium
- ⁶⁴Association for Scientific Research in Multiple Births, Ghent, Belgium
- ⁶⁵Section of Psychiatry, Department of Public Health and Community Medicine, University of Verona, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italy
- ⁶⁶Department of Psychiatry, Royal College of Surgeons in Ireland, Education and Research Centre, Beaumont Hospital, Dublin 9, Ireland
- ⁶⁷School of Medicine, University of Belgrade, Dr Subotica 8, 11000 Beograd, Serbia
- ⁶⁸Departament de Psicologia Clínica i de la Salut, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, 08193 Barcelona, Spain
- ⁶⁹Departament de Salut Mental, Sant Pere Claver-Fundació Sanitària, Vil·la Vil 16, 08004 Barcelona, Spain
- ⁷⁰Department of Psychology, University of North Carolina at Greensboro, P.O. Box 26164, Greensboro, NC 27402-6164, USA
- ⁷¹Spanish Mental Health Research Network, CIBERSAM, Spain
- ⁷²PRISMA Early Intervention Program, Department of Psychiatry, Federal University of São Paulo, Rua Pedro de Toledo, 669, 3rd Floor, CEP 04039-032, São Paulo, Brazil
- ⁷³Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Martin-Luther-University Halle-Wittenberg, Julius-Kühn-Strasse 7, 06112 Halle, Germany
- ⁷⁴Departamento de Medicina Preventiva, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo 455, CEP 01246-903, SP, Brazil
- ⁷⁵Copenhagen University Hospital, Research Unit, Mental Health Centre Copenhagen, Bispebjerg Bakke 23, DK-2400 Copenhagen, Denmark
- ⁷⁶Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900, Monte Alegre, CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brazil
- ⁷⁷Núcleo de Pesquisa em Saúde Mental Populacional, Universidade de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo 455, CEP 01246-903, SP, Brazil
- ⁷⁸Hôpital Sainte-Anne, Service Hospitalo-Universitaire, Faculté de Médecine Paris Descartes, Université Paris Descartes, Paris, France
- ⁷⁹Departments of Psychiatry and Preventive Medicine, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY, USA

Non-author EU-GEI collaborators

Kathryn Hubbard¹, Stephanie Beards¹, Simona A. Stilo², Mara Parellada³, Pedro Cuadrado⁴, Jos Juan Rodríguez Solano⁵, Angel Carracedo⁶, Enrique García Bernardo⁷, Laura Roldán³, Gonzalo López³, Bibiana Cabrerá⁸, Esther Lorente-Rovira⁹, Paz García-Portilla¹⁰, Javier Costas⁶, Estela Jimenez-López¹¹, Mario Matteis³, Marta Rapado³, Emiliano González³, Covadonga Martínez³, Emilio Sánchez⁷, M^a Soledad Olmeda⁷, Nathalie Franke¹², Fabian Termorshuizen^{13,14}, Daniella van Dam¹², Elsie van der Ven^{13,14}, Elles Messchaat¹⁴, Marion Leboyer^{15,16,17,18}, Franck Schryff^{15,16,17,18}, Stéphane Jamain^{16,17,18}, Grégoire Baudin^{15,16}, Aziz Ferchou^{15,16}, Baptiste Pignon^{15,16,17,18}, Jean-Romain Richard^{16,18}, Thomas Charpeaud^{18,19,21}, Anne-Marie Tronche^{18,19,21}, Flora Frijda²², Giovanna Marrazzo²³, Lucia Sidi²², Crocettarachele Sartorio^{22,23}, Fabio Seminerio²², Camila Marcelino Loureiro^{24,25}, Rosana Shuhama^{24,25}, Mirella Ruggeri²⁶, Sarah Tosato²⁶, Chiara Bonetto²⁶, Dorian Cristofalo²⁶

¹Department of Health Service and Population Research, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, SE5 8AF, UK

²Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, King's College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, SE5 8AF, UK

³Department of Child and Adolescent Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM (CIBERSAM), C/Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain

⁴Villa de Vallecas Mental Health Department, Villa de Vallecas Mental Health Centre, Hospital Universitario Infanta Leonor / Hospital Virgen de la Torre, C/San Claudio 154, 28038 Madrid, Spain

⁵Puente de Vallecas Mental Health Department, Hospital Universitario Infanta Leonor / Hospital Virgen de la Torre, Centro de Salud Mental Puente de Vallecas, C/Peña Gorda 4, 28018 Madrid, Spain

⁶Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica, Hospital Clínico Universitario, Choupana s/n, 15782 Santiago de Compostela, Spain

⁷Department of Psychiatry, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, School of Medicine, Universidad Complutense, IISGM (CIBERSAM), C/Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, Spain

⁸Department of Psychiatry, Hospital Clinic, IDIBAPS, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Universidad de Barcelona, C/Villarroel 170, escalera 9, planta 6, 08036 Barcelona, Spain

⁹Department of Psychiatry, School of Medicine, Universidad de Valencia, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), C/Avda. Blasco Ibáñez 15, 46101 Valencia, Spain

¹⁰Department of Medicine, Psychiatry Area, School of Medicine, Universidad de Oviedo, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), C/Julián Clavería s/n, 33006 Oviedo, Spain

¹¹Department of Psychiatry, Servicio de Psiquiatría Hospital Virgen de la Luz, C/Hermandad de Donantes de Sangre, 16002 Cuenca, Spain

¹²Department of Psychiatry, Early Psychosis Section, Academic Medical Centre, University of Amsterdam, Meibergdreef 5, 1105 AZ Amsterdam, The Netherlands

¹³Rivierduinen Centre for Mental Health, Leiden, Sandfortdreef 19, 2333 ZZ Leiden, The Netherlands

¹⁴Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University Medical Centre, P.O. Box 616, 6200 MD Maastricht, The Netherlands

¹⁵AP-HP, Groupe Hospitalier Mondor, Pôle de Psychiatrie, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

¹⁶INSERM, U955, Equipe 15, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

¹⁷Faculté de Médecine, Université Paris-Est, 51 Avenue de Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil, France

¹⁸Fondation Fondamental, 40 Rue de Mesly, 94000 Créteil, France

¹⁹CMP B CHU, BP 69, 63003 Clermont Ferrand, Cedex 1, France

²⁰EPS Maison Blanche, Paris 75020, France

²¹Université Clermont Auvergne, EA 7280, Clermont-Ferrand, 63000, France

²²Department of Experimental Biomedicine and Clinical Neuroscience, Section of Psychiatry, University of Palermo, Via G. La Loggia n.1, 90129 Palermo, Italy

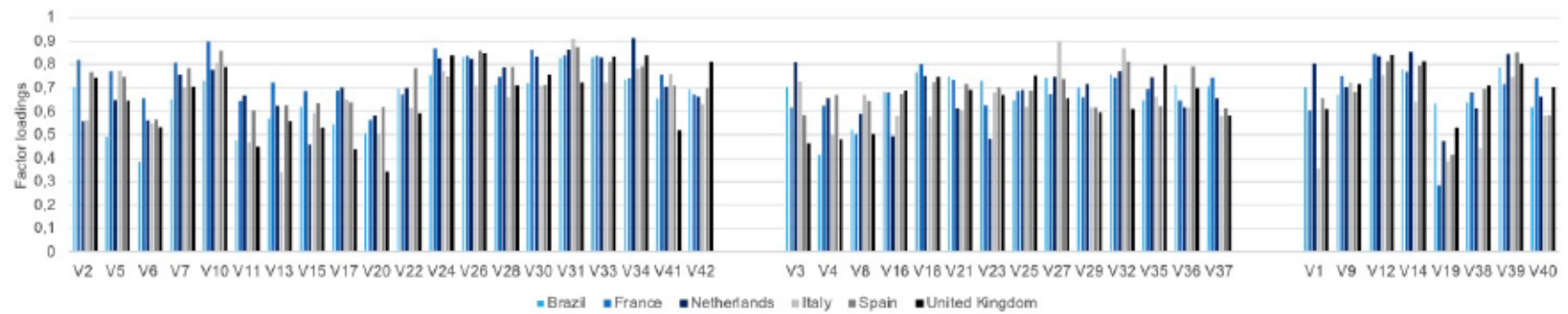
²³Unit of Psychiatry, P. Giaccone General Hospital, Via G. La Loggia n.1, 90129 Palermo, Italy

²⁴Departamento de Neurociências e Ciências do Comportamento, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. Bandeirantes, 3900 - Monte Alegre - CEP 14049-900, Ribeirão Preto, SP, Brasil

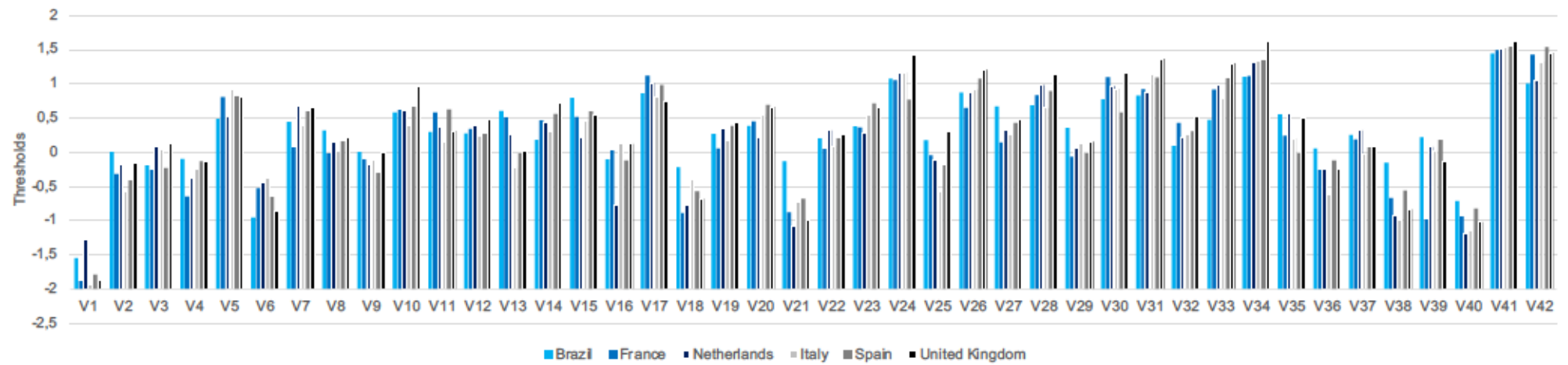
²⁵Núcleo de Pesquisa em Saúde Mental Populacional, Universidade de São Paulo, Avenida Doutor Arnaldo 455, CEP 01246-903, SP, Brasil

²⁶Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement, University of Verona, Piazzale L.A. Scuro 10, 37134 Verona, Italy

Supplementary Figure 1: Values of the items factor loadings in the different samples in the configural invariance model (unconstrained factor loadings)



Supplementary Figure 2: Values of the items thresholds in the different samples in the metric invariance model (unconstrained thresholds, constrained factor loadings)



	Included cases	Non-included cases	p-values*
	N = 1170 (46.7 %)	N = 1338 (53.3 %)	-
Age (mean, sd)	30.8 (10.7)	34.0 (12.3)	< 0.01
Sex (% of males)	61.6 %	54.9 %	< 0.01
Migrants (%)	22.4 %	33.7 %	< 0.01

*according to chi-square or T tests

Abbreviation: sd=standard-deviations

Supplementary Table 1. Sociodemographic characteristics of the included and non-included first episode of psychotic disorder

Factor 1: Positive symptoms

- Q2. Double meaning
- Q5. Messages from TV
- Q6. False appearance
- Q7. Being persecuted
- Q10. Conspiracy
- Q11. Important destiny
- Q13. Being special
- Q15. Telepathy
- Q17. Influenced by devices
- Q20. Odd beliefs (occult, voodoo)
- Q22. Odd looks
- Q24. Thought withdrawal
- Q26. Thought insertion
- Q28. Thought broadcasting
- Q30. Thought echo
- Q31. External control
- Q33. Auditory verbal hallucinations
- Q34. Voices conversing hallucinations
- Q41. Capgras delusion
- Q42. Visual hallucinations

Factor 2: Negative symptoms

- Q3. Lack of enthusiasm
- Q4. Not talkative
- Q8. No emotion
- Q16. No interest in others
- Q18. Lack of motivation
- Q21. Lack of energy
- Q23. Empty mind
- Q25. Lack of activity
- Q27. Blunted feelings
- Q29. Lack of spontaneity
- Q32. Blunted emotions
- Q35. Lack of hygiene
- Q36. Unable to terminate
- Q37. Lack of hobby

Factor 3: Depression

- Q1. Sadness
- Q9. Pessimism
- Q12. No future
- Q14. No will to live
- Q19. Frequently cry
- Q38. Guilty
- Q39. Feelings of failure
- Q40. Feeling tense

Supplementary Table 2: The items of the CAPE

	Brazil	France	Netherlands	Italy	Spain	UK
Total score	0.69	0.67	0.69	0.63	0.69	0.67
Factor 1: positive dimension	0.66	0.76	0.71	0.66	0.73	0.66
Factor 2: negative dimension	0.68	0.67	0.67	0.66	0.69	0.64
Factor 3: disorganised dimension	0.70	0.67	0.72	0.58	0.69	0.72

Supplementary Table 3: Mean loadings of the 42 items by country according to the 3 factors of the scale and on the total score

Models	CFI	TLI	RMSEA (90 % CI)
Configural invariance	0.934	0.930	0.039 (0.038-0.041)
Partial scalar invariance	0.932	0.934	0.038 (0.037-0.040)

Based on the modification indices, we freed the thresholds of v21 and v38 in Brazil, v39 in France, v16 in Holland, v25 in Italy, v25 and v13 in Spain and v35 in UK

Abbreviations: CFI: comparative fit index; TLI: Tucker-Lewis index, RMSEA: root mean square error of approximation, 90% CI: 90% confidence interval.

Supplementary Table 4: Measure of the goodness-of-fit criteria of the partial scalar invariance model

V. Âge paternel et psychose infra-clinique : une étude transnationale

ARTICLE 5 : *Psychotic experiences are associated with paternal age but not with delayed fatherhood in a large, multinational, community sample*, Schizophrenia Bulletin (Schürhoff *et al.*, 2020)

A. Introduction

Comme exposé plus tôt³⁴, il existe un lien clair entre APA et troubles psychotiques, Cependant les mécanismes explicatifs cette l'association ne sont pas connus. Les études ont montré que cette association n'était pas expliquée par de potentiels facteurs confondants tels que les antécédents familiaux de troubles psychotiques, l'âge maternel, le niveau socio-économique, le poids de naissance ou autres facteurs obstétricaux, la place dans la fratrie, etc. (Matheson *et al.*, 2011). En revanche, l'occurrence de mutations germinales *de novo*, qui sont connues pour s'accumuler avec l'âge, est une des hypothèses principales (Crow, 2000). Une autre – proche de celle-ci – concerne l'implication de facteurs épigénétiques, également d'importance grandissante avec l'âge du père (Milekic *et al.*, 2015).

Une autre possibilité est que l'authentique association ne soit pas entre risque de trouble psychotique et APA, mais avec l'âge de paternité (*i.e.* l'âge du premier enfant pour le père) avancé (Ek *et al.*, 2015 ; Pedersen *et al.*, 2014 ; Petersen *et al.*, 2011). Selon cette dernière hypothèse, l'âge de paternité serait plus tardif du fait d'un trouble psychotique ou de phénomènes psychotiques infra-cliniques (méfiance, anhédonie sociale, etc.) ; et ces traits pourraient être déterminés par des facteurs génétiques eux-mêmes transmis (Gratten *et al.*, 2016). Enfin, des facteurs associés au fait d'avoir un père plus âgé (probabilité plus élevée d'un décès du père, plus faible capacité à éduquer un enfant correctement) ont également été proposés pour expliquer l'association entre APA et risque de trouble psychotique (Fountoulakis *et al.*, 2018). Ces mécanismes ne sont pas exclusifs, et pourraient avoir des actions additives.

³⁴Cf. III.C.1 de la partie Revue de la littérature, page 62

Concernant spécifiquement les rapports entre APA et psychose infra-clinique, les quatre études publiées sur le sujet présentaient plusieurs limites. La première est que les études concernaient des échantillons de patients jeunes et non représentatifs de la population générale en termes de niveau d'éducation (Zammit *et al.*, 2008 ; Vreeker *et al.*, 2013 ; Foutz et Mezuk, 2015 ; Grattan *et al.*, 2015). Cette limite pose problème étant donné que le niveau de psychose infra-clinique varie en fonction de l'âge (Linscott & van Os, 2013), et également étant donné que ces jeunes individus pourraient avoir évolué vers un trouble psychotique quelques années après l'inclusion dans l'étude. Deuxièmement, à l'exception de l'étude de Grattan *et al.* (2015), seule la dimension positive a été étudiée.

Notre objectif dans cette étude est d'examiner les liens entre âge paternel, âge de paternité et le score total de la CAPE, ainsi que les dimensions psychotiques infra-cliniques positive, négative et dépressive dans un échantillon transnational de la population générale. Si le lien entre APA et psychose infra-clinique est confirmé, ce sera un nouvel argument en faveur d'un continuum psychotique épidémiologique. De plus, cette étude permettra d'étayer la discussion sur les liens entre APA et risque de trouble psychotique, de par son analyse de l'âge de la paternité.

B. Méthodes

1. Âge paternel et âge de paternité

Ce travail a donc porté sur 1465 sujets contrôles de l'étude EU-GEI (la différence avec les 1509 sujets contrôles de l'article précédent concernait les patients pour lesquels l'âge paternel n'était pas disponible, qui étaient exclus). Les 3 dimensions de la CAPE (positive, négative et dépressive) étaient utilisées. Le sexe, l'âge, l'ethnicité, l'âge maternel et paternel au moment de la naissance du sujet, ainsi que l'âge de la paternité étaient recueillis par les sujets au moment de l'inclusion.

2. Analyses statistiques

Une association statistique entre les variables démographiques potentiellement confondantes (âge du sujet, âge maternel, sexe, ethnicité) et les variables quantitatives d'intérêt (âge paternel et âge de la paternité) était recherchée par des tests de corrélation et de comparaison de moyenne (selon la nature quantitative ou qualitative des variables). L'analyse principale était une recherche d'association entre le score total de la CAPE et chacun des 3 de ces sous-scores dimensionnels et les variables d'intérêt après ajustement sur les variables potentiellement confondantes. Pour choisir le meilleur modèle statistique pour cette partie des analyses, plusieurs étapes ont été suivies au préalable :

- La distribution des données manquantes était étudiée : dans le cas d'une distribution aléatoire, seules les données complètes étaient étudiées, dans le cas contraire, une imputation des données manquantes était réalisée ;
- Les conditions de validité de l'application du modèle de Poisson étaient vérifiées, notamment par un test de sur-dispersion. Du fait d'une sur-dispersion, c'est le modèle binomial négatif qui a été utilisé ;
- Un test d'inflation de variance a été réalisé, c'est-à-dire une mesure de colinéarité des variables (particulièrement prévisible concernant les variables d'âges parentaux) : dans le cas d'une colinéarité significative, les âges parentaux étaient étudiés un par un.

C. Résultats

En analyse bivariée, les scores de la CAPE étaient significativement associés aux variables potentiellement confondantes :

- Le score de la dimension dépressive était plus élevé chez les femmes ;
- Le score de la dimension positive était inversement associé à l'âge ;
- Les scores des 3 dimensions étaient associés à l'ethnicité (les sujets issus des minorités ayant des scores plus élevés) ;
- Le score de la dimension négative était associé à l'âge maternel.

Les données manquantes n'étant pas distribuées de manière aléatoire, une imputation de celles-ci a donc été réalisée. Étant donné qu'une sur-dispersion des données était constatée, c'est le modèle binomial négatif qui était utilisé. De plus, étant donné la colinéarité de l'âge

maternel avec l'âge paternel, celle-ci n'était pas incluse dans les variables d'ajustement du modèle final.

Après ajustement sur l'âge, le sexe, et l'ethnicité, l'âge paternel était associé au score total de la CAPE ($\beta = 0,0040$ 95% CI [0,0011-0,0069]), ainsi qu'à la dimension positive ($\beta = 0,0058$ 95% CI [0,0002-0,0117]). Il n'y avait pas d'associations significatives avec les dimensions négative et dépressive. L'âge de paternité n'était associé à aucune variable de dimension psychotique infra-clinique.

D. Discussion

Cette étude montrait une association statistique significative entre psychose infra-clinique – en particulier entre la dimension positive – et l'âge paternel. Cette association était faible. L'âge de paternité était également associé au score total de la CAPE, mais pas à la dimension positive. Ces résultats sont concordants avec les études d'associations entre APA et troubles psychotiques (Wohl & Gorwood, 2007 ; Hubert *et al.*, 2011 ; Miller *et al.*, 2011) et entre APA et psychose infra-clinique (Foutz & Mezuk, 2015), en particulier avec l'étude de Grattan *et al.* (2015), qui a montré une association avec la dimension positive (contrairement aux deux autres – négative et de désorganisation – dimensions testées). En revanche, cette étude est en contradiction avec les deux autres études qui étudiaient les rapports entre APA et psychose infra-cliniques, qui n'avaient pas trouvé d'association significative (Vreeker *et al.*, 2013 ; Zammit *et al.*, 2008). Cette contradiction peut s'expliquer par les différences d'échantillon : ceux de ces études étaient composés de sujets enfants ou jeunes adultes. D'autres études ont déjà suggéré que les symptômes psychotiques infra-cliniques chez les enfants peuvent être différents de ceux des adultes, à des niveaux phénoménologiques, cliniques comme épidémiologiques (Rössler *et al.*, 2011 ; Rubio *et al.*, 2012).

À propos des mécanismes explicatifs entre APA, âge de la paternité et psychose, cette étude est en faveur d'une authentique association entre APA et psychose, donc en faveur de l'intervention de mutations *de novo*. L'association – plus faible statistiquement – avec l'âge de paternité montre que cette explication n'est peut-être pas exclusive, et que l'implication de facteurs liés à une paternité tardive (trouble ou symptômes psychotiques infra-cliniques chez le père, plus faible capacité à éduquer un enfant correctement) n'est pas exclue.

Psychotic Experiences Are Associated With Paternal Age But Not With Delayed Fatherhood in a Large, Multinational, Community Sample

Franck Schürhoff^{1,2,3,4}, Baptiste Pignon^{1,2,3,4}, Mohamed Lajnef¹, Romain Denis^{1,2,3,4}, Bart Rutten⁵, Craig Morgan⁶, Robin M. Murray⁷, Marion Leboyer^{1,2,3,4}, Jim van Os^{5,7}, and Andrei Szöke^{1,2,3,4}

¹INSERM, U955, Translational Neuropsychiatry lab, Créteil, France; ²AP-HP, DMU IMPACT, Psychiatry and Addictology Department, Mondor University Hospital, Créteil, France; ³Fondation FondaMental, Créteil, France; ⁴Univ Paris-Est Créteil, Faculté de médecine, Créteil, France; ⁵Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, South Limburg Mental Health Research and Teaching Network, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; ⁶Department of Health Service and Population Research, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK; ⁷Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London, London, UK

*To whom correspondence should be addressed; Hôpital Albert Chenevier, Groupe hospitaliers Henri-Mondor, CHU de Créteil, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 40 rue de Mesly, 94 000, Créteil, France; tel: + 33 1 49 81 32 90, fax: +33 1 49 81 30 59, e-mail: franck.schurhoff@inserm.fr

Advanced paternal age has been consistently associated with an increased risk of schizophrenia. It is less known if such an association also exists with subclinical/attenuated forms of psychosis. Additionally, it has been suggested that it is not paternal age per se, but rather delayed fatherhood, as a marker of a genetic liability of psychosis, that is the cause of the association. The aim of the current study was to examine whether paternal age and/or delayed fatherhood (paternity age) predict self-reported positive, negative, and/or depressive dimensions of psychosis in a large sample from the general population. The sample ($N = 1465$) was composed of control subjects from the 6 countries participating in the European Union Gene-Environment Interaction study. The CAPE, a self-report questionnaire, was used to measure dimensions of subclinical psychosis. Paternal age at the time of respondents' birth and age of paternity were assessed by self-report. We assessed the influence of the variables of interest (paternal age or paternity age) on CAPE scores after adjusting for potential confounders (age, gender, and ethnicity). Paternal age was positively associated with the positive dimension of the CAPE. By contrast, paternity age was not associated with any of the psychosis dimensions assessed by the CAPE. Thus, our results do not support the idea that delayed fatherhood explains the association between age of paternity and psychosis risk. Furthermore, our results provide arguments for the hypothesis of an etiologic continuum of psychosis.

Key words: paternal age/psychotic experiences/schizotypal risk factors/CAPE/epidemiology

Introduction

Studies have consistently shown associations of advanced paternal age (APA) with an increased risk for schizophrenia. This association has been confirmed by 2 meta-analyses.^{1,2} Moreover, a “dose-related” effect of paternal age on the risk of schizophrenia has been reported irrespective of the gender of the offspring.^{3–5} These studies also demonstrated that the effect of APA on the risk of developing schizophrenia was not explained by confounding factors such as a family history of psychosis, maternal age, parental education, family social integration, social class, birth order, birth weight, or birth complications.⁶ The mechanism through which the APA could predispose to the development of schizophrenia is unknown, but de novo mutations occurring in the male germ cell lines may represent the underlying causal mechanism, because these mutations tend to accumulate with advancing age.⁷ Although de novo mutations are the most probable explanation, some alternative explanations have been proposed. Epigenetic factors such as DNA methylation abnormalities arising in the sperm of older fathers are also a plausible mechanism that could explain some of the risks associated with APA.⁸ It has been suggested that the association between paternal age and schizophrenia may not be due to paternal age per se, but rather due to delayed fatherhood (ie, advanced age when the first child was born).^{4,9,10} According to this hypothesis, delayed fatherhood is related to the presence of psychotic symptoms (such as the presence of schizotypal traits, social withdrawal, etc.) or psychotic disorders in fathers

due, at least in part, to genetic factors. These genetic factors transmitted from older fathers to their offspring would be the link between APA and risk for psychosis.¹¹ This association could also be due to the psychological impact of having older parents (including the probability of early parental death) and/or the decreasing capacity of older parents to provide an appropriate education to growing children.¹² These explanations are not mutually exclusive, and the different mechanisms could act in an additive way.

Several epidemiological and clinical studies suggest the existence of an extended spectrum of psychosis which encompasses the full range of psychotic manifestations from sub-syndromal or “subclinical” manifestations to clinically significant psychotic symptoms typically observed in individuals diagnosed with a psychotic disorder.¹³ The set of subclinical psychotic experiences (PEs) and traits which do not reach clinical threshold and are distributed throughout the general population are usually known as schizotypal traits and PEs.¹⁴ Epidemiological studies and meta-analyses have demonstrated that the mean prevalence of PEs in the general population is around 5%–8%.^{15–17} A meta-analysis found 7.2% prevalence and 2.5% mean annual incidence.¹⁵ Another study using a sample of 31 261 adults from 18 countries has found that the average prevalence is 5.8%, 5.2%, and 1.3% for PEs, hallucinatory experiences, and delusional experiences, respectively.¹⁶ Overall, the estimated prevalence of these subclinical manifestations is clearly much higher than the lifetime morbid risk for an actual psychotic disorder. Aside from the positive psychotic manifestations, schizotypy also includes negative (ie, blunting of affect, loss of motivation, etc.) and disorganized (eg, formal thought disorder, inappropriate affects) psychotic manifestations. Schizotypy is a complex construct related to psychosis, particularly at phenotypic and genetic levels.^{18–20} The fact that some of the previously identified risk factors for schizophrenia, including cannabis consumption, childhood traumatic experiences, and urbanicity, also increase the risk of PEs or attenuated psychotic manifestations in the nonclinical population^{21–23} supports the extended-spectrum hypothesis. However, the existence of an etiological continuum is still debated in the literature.²⁴ Indeed, the fact that psychotic symptoms are continuously distributed in the general population does not mean that schizophrenia symptoms are not qualitatively different from normal experiences. The identification of other common risk factors (for schizophrenia and subclinical psychotic manifestations) could give support to the hypothesis of an etiological continuum of psychosis. The demonstration of the existence of such a continuum could provide a better understanding of the pathophysiology of schizophrenia.²⁵

To date, the influence of APA on subclinical manifestations of psychosis has been the subject of very few studies. Among the 4 studies published to our knowledge,

3 have investigated PEs in different population samples. An association with positive symptoms has been found by some,^{26,27} but not all authors.²⁸ The fourth study has examined schizotypal traits in relation to paternal age, in a sample of undergraduate students. This study shows an association between the positive dimension of schizotypy and paternal age.²⁹ Research to date has 2 main limitations: The first limitation is that the samples^{27–29} were not representative of the general population in terms of age (only young subjects) and level of education. This might be problematic as, on the one hand, it might limit the variation of the range of psychotic manifestations, and on the other hand, the samples might include subjects that will develop schizophrenia (as the subjects have not fully passed through the developmental risk period for developing schizophrenia). With the exception of one study,²⁹ the second limitation is the evaluation of only one of the dimensions of psychosis, ie, the positive dimension.^{26–28}

Building on the aforementioned observations, the aim of the current study was to examine whether paternal age and/or paternity age predict self-reported positive, negative, and/or depressive dimensions of psychosis in a sample of the general population. If confirmed, this could give support to a common etiology along the psychotic continuum.

Materials and Methods

General Background

Data were collected in the European Union Gene-Environment Interaction (EU-GEI) study (www.eu-gei.eu): a major multicenter case-sibling-control study of genetic and environmental determinants of the occurrence, severity, and outcome of psychotic disorders. For the second work-package of the study (WP2—Functional Environments), 3 different samples of subjects were recruited: subjects with a first-episode psychotic disorder (FEP), control subjects, and siblings of FEP cases. They were recruited across 6 different countries: Brazil, France, Italy, the Netherlands, Spain, and the United Kingdom.^{30,31} Ethical approval was obtained from local research ethics committees in each country and written informed consent was obtained from every participant. The EU-GEI Project is funded by the European Community's Seventh Framework Programme. The funder had no involvement in study design, data collection, analysis, interpretation of findings, manuscript preparation, or the decision to submit the article for publication.

Subjects

The sample was comprised of the control subjects of the WP2 of the study. Quota sampling strategies were used to guide their recruitment. Accurate local demographic data were used to ensure the samples' representativeness of each catchment area's population in terms of age, gender,

and ethnicity. Participants were between 18 and 65 years old and were excluded if they had received a diagnosis of, or treatment for, a psychotic disorder. Subjects were recruited over periods of 2–4 years (depending on the including center) in the interval between May 1, 2010 and April 1, 2015. First- and second-generation migrants were oversampled 2-fold.³²

Materials

Community Assessment of Psychic Experiences. All subjects completed (among other questionnaires) the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). The CAPE, a self-report questionnaire, uses a 4-point Likert scale (1–4) to indicate symptom frequency (“Never,” “Sometimes,” “Often,” and “Nearly Always”) of the 42 items.³³ It has been constructed to assess 3 dimensions: positive experiences (20 items), negative experiences (14 items), and depressive experiences (8 items), representing the magnitude of attenuated depressive and psychotic manifestations over the lifetime. As with several other studies using the CAPE,^{34,35} given that scores of 3 or 4 are very rare, we decided to dichotomize each item of the CAPE to reflect the presence or absence of the condition as follows: “never” was rated as “0” and “sometimes, often, and nearly always” as “1.” We used the sum of endorsed items to quantify the psychotic dimensions, which is usually done in studies using other similar questionnaires,^{36,37} and has also been advocated by other researchers using the CAPE.^{38–41} A total score representing the sum of all items was calculated for each dimension. There is also a 4-point Likert “distress” assessment for each symptom. As for several other analyses of the CAPE,^{38–41} the distress assessment was not used in the present study.

The CAPE used in this dichotomized version has shown equivalent factorial structure, factor loadings, and thresholds across the 6 countries.⁴² Thus, cross-national variability can be considered negligible and data from different countries can be pooled.

Other Variables

Maternal and paternal age at the time of respondents’ birth and age of paternity (the age when the first child of the subject’s father was born) were assessed by self-report. In addition, a number of socio-demographic variables considered as potential confounders were recorded: gender, age at interview, and ethnicity.

Data Analyses

We assessed the association between demographic variables (potential confounders) and CAPE scores (positive, negative, depressive, and total) expressed as correlations (Kendall’s Tau) for continuous variables (ie, age, maternal age, paternal age, and age of paternity) and

means comparison for categorical variables (eg, gender, ethnicity).

The main analyses assessed the influence of the variables of interest (paternal age or paternity age) on CAPE scores after adjusting for a priori potential confounders.

To choose the best suited model, we used the following general strategy based on testing the structure of the data and requirements of the different models/statistical methods. First, we tested if missing data were missing completely at random (MCAR) using Little’s MCAR test.⁴³ If the MCAR was not confirmed, we imputed the missing data using k-Nearest Neighbor Imputation.⁴⁴

Second, we tested if conditions for Poisson regression (the standard option for count data) were met. To do this, we assessed the presence of overdispersion using the AER package.⁴⁵ When overdispersion was present, we used the negative binomial function to model the data.

The third step was to test for variance inflation, ie, a measure of collinearity of variables. The Variation Inflation Factor (VIF) was calculated using “car” package.⁴⁶

We were especially concerned with the risk of collinearity between parental characteristics (paternal/paternity, maternal age). When there were suggestions of significant collinearity, we restricted the main analyses to models using a single parental variable.

Finally, because we were concerned with the risk of frequent zero-valued observations, we compared the fit of the model selected previously to the corresponding zero-inflated model using Vuong’s procedure (from “pscl” package).⁴⁷

Whenever 2 alternative models could be used, we chose the one that ensured homogeneity in the treatment of data and thus comparability of results. Thus, for example, if one analysis could be done using a Poisson or a binomial negative function but for other analyses, the binomial negative function was mandatory, we used the binomial negative function for all analyses.

Separate analyses were performed for each of the CAPE scores (positive, negative, depressive, and total) and for each of the variables of interest (paternal age or paternity age). This resulted in 8 different analyses. A P-value of ≤ 0.05 was considered statistically significant. Analyses were performed using R software (version 3.6).⁴⁸

Results

Descriptive Statistics

The sample was comprised of 1465 subjects (685 men and 780 women, mean age (SD) = 36 (13) years). The number of subjects per country was as follows: United Kingdom ($n = 332$, 22% of the total sample), the Netherlands ($n = 214$, 14.6%), Spain ($n = 218$, 14.9%), France ($n = 140$, 9.6%), Italy ($n = 261$, 17.8%), and Brazil ($n = 310$, 21.2%).

The mean and standard deviation for paternal age and age of paternity were 31.7 ± 6.9 and 28.1 ± 5.9 , respectively.

The mean and standard deviation for positive, negative, and depressive scores of the CAPE were 3.9 ± 2.9 , 6.1 ± 3.6 , and 4.3 ± 1.9 , respectively. Demographic characteristics and CAPE scores of the sample are summarized in table 1.

There were few missing data. Missing data were primarily CAPE items (see table 1). The number of subjects with complete data varied between 1204 (82%) for CAPE full scores and paternity age and 1400 (96%) for CAPE depressive scores and paternal age. Details on missing data, by country, are provided in supplementary table S1. Paternal, paternity, and maternal age were fairly similar between countries (see supplementary table S2).

Associations of CAPE Scores With Potential Confounders

The CAPE scores did not differ according to gender except for the depressive dimension, which showed significantly higher scores in women. We found significant differences for each CAPE score according to ethnicity status (with minority subjects having higher scores on the positive dimension, and lower scores on the negative and depressive dimensions). We also found a significant negative correlation between age at interview and the positive and total scores of the CAPE (lower scores in older subjects). Maternal age was positively associated with the negative dimension and total score. Paternal and paternity age showed a similar association, but for paternity age and total score, it did not reach a significant threshold (see table 2 for details).

Table 1. Demographic and Clinical Variables of the Sample

Sample size (number of subjects and % of the whole population)	1465 (100%)
Brazil	310 (21.3%)
France	140 (9.6%)
UK	322 (22%)
Netherlands	214 (14.6%)
Spain	218 (14.9%)
Italy	261 (17.8%)
Paternal age (years (SD))	31.7 (6.9)
Age of paternity (years (SD))	28.1 (5.9)
Maternal age (years (SD))	28.2 (5.8)
Gender (% of females)	53.4%
Ethnicity (% of "white")	73.8%
CAPE scores	
CAPE positive dimension (SD)	3.9 (2.9)
CAPE negative dimension (SD)	6.1 (3.6)
CAPE depressive dimension (SD)	4.3 (1.9)
CAPE full score (SD)	14.3 (7.0)
CAPE—No items endorsed (N)	
CAPE positive dimension	121
CAPE negative dimension	68
CAPE depressive dimension	27
CAPE full score	6

Associations of CAPE Dimensions With Paternal and Paternity Age (Main Analyses)

Little's MCAR test suggested that variables used for positive and total scores calculations were not missing at random (see supplementary table S3). Thus, we decided to impute all missing CAPE values and use, in all analyses, the scores calculated using the imputed data.

The next step was to test for overdispersion of data, to select the most appropriate statistical model. With the exception of depressive data, significant overdispersion was present (see supplementary table S4). Thus, we decided to use the binomial negative function for the analyses.

The next step was to test for potential collinearity—variance inflation. For paternal age, in all models using maternal age (ie, for the 3 dimensions and the total scores), there were more than a 2 times increase in VIF suggesting potential collinearity problems. Thus, we decided to analyze data without maternal age as a covariate (see supplementary tables S5 and S6). Although the increase in VIF for models using paternity and maternal age was less important, we decided to also analyze the role of paternity without adjusting for maternal age in order to facilitate comparison with results for paternal age.

Finally, using the Vuong procedure, we compared the standard (non-ZIP) models with ZIP models. In all comparisons, except for the negative dimension, negative binomial (non-ZIP) models performed better than ZIP models. Thus, a ZIP model was used only for the negative score.

The whole procedure of selection of the best fitted model is summarized in supplementary table S7.

The results of the analyses are summarized in table 3. Both paternal variables were associated with an increase in the CAPE total score. Paternal age was also associated with a significant increase in the positive CAPE score. Age of paternity, however, was not associated with any CAPE dimension.

Discussion

We report an association between paternal age and the positive dimension of schizotypy in a nonclinical general population sample. In contrast, paternal age was not associated with the negative and depressive dimensions of the CAPE. Paternity age was not associated with any of the dimensions of schizotypy explored by the CAPE but was associated with the CAPE total score.

Our findings are in line with former studies on paternal age and schizophrenia, which had found that APA is associated with an elevated risk for schizophrenia.^{5,49–53} Our data are also in accordance with other studies.^{26,29} In particular, Grattan et al,²⁹ using a schizotypy questionnaire, found that APA is associated with PEs but not with other

Table 2. CAPE Scores According to Gender, Ethnicity, Age at Interview, and Maternal Age at Birth

	Gender (Mean, SD)		Ethnicity (Mean, SD)		Age at Interview (Tau)	Maternal Age at Birth (Tau)
	Females	Males	White	Other		
CAPE positive	3.74 (2.85)	4.01 (2.98)	3.70 (2.82)***	4.52 (3.20)***	-0.10***	0.024
CAPE negative	6.14 (3.56)	6.12 (3.66)	6.24 (3.59)*	5.68 (3.65)*	-0.0088	0.045*
CAPE depressive	4.65 (1.98)***	4.02 (1.86)***	4.43 (1.92)**	4.04 (2.03)**	0.0054	0.026
CAPE full score	14.44 (7.00)	14.12 (7.08)	14.32 (6.89)	14.16 (7.58)	-0.047	0.044*

Note: Levels of *P*-values of associations with CAPE scores: **P* < .05; ***P* < .01; ****P* < .001.

Table 3. Paternal Age and Age of Paternity Influence on CAPE Scores

CAPE	Paternal Age	Age of Paternity
	β (95% CI)*	β (95% CI)*
Positive	.0058 (.00017 to .011)*	-.00088 (-.0059 to .0041)
Negative	.0038 (-.00061 to .0081)	.0034 (-.00053 to .0074)
Depressive	.0015 (-.0037 to .0067)	.0029 (-.0018 to .0076)
Total	.0040 (.0011 to .0069)**	.0020 (-.00059 to .0047)

Note: Levels of *P*-values: **P* < .05; ***P* < .01.

*Adjusted for age, gender, ethnicity, and maternal age.

dimensions of psychosis. Thus, our results provide arguments for similar etiology across the phenotypic continuum that includes PEs and psychosis.

Our results are in apparent contradiction with those of Vreeker et al.²⁸ and Zammit et al.,²⁷ who did not find any association between APA and subclinical manifestations of psychosis. A possible explanation is that the samples of these 2 studies were composed of young or very young people (mean ages of participants were 20.8 and 12.9 years, respectively), which are known to exhibit more psychotic symptoms compared to adults.⁵⁴⁻⁵⁶ Furthermore, PEs in children and adolescents are not always related to the presence of psychotic symptoms in adults but may also be related to other psychiatric manifestations or disorders.⁵⁷⁻⁶⁰ This suggests that in these populations, in contrast to adult populations, PEs are not phenomenologically related to psychosis.

Our analyses were intended to test 2 alternative explanations of the association between APA and subclinical manifestations of psychosis. The first explanation is the accumulation of novel mutations in paternal germ cells over time.⁶¹ The alternative explanation proposed that delayed fatherhood occurs as a result of impaired social functioning, schizotypal traits in the father and that these heritable traits are transmitted to the child and lead to schizophrenia in the offspring.⁴ Because of the lack of association between delayed fatherhood and any of the schizotypal dimensions, our results are not in favor of this alternative hypothesis, but rather consistent

with the notion that the paternal age association arises from the greater opportunity for de novo mutations in spermatogenesis and is a risk factor for psychotic disorders. An alternative, more direct way to test these 2 hypotheses would be to perform polygenic risk score profiling. With genetic data, polygenic risk scores can be determined and used to investigate whether men with higher polygenic risk scores for schizophrenia have children at later ages.^{62,63}

After adjustment for demographic potential confounders, paternal age was unrelated to negative and depressive features. Given the large sample size, it is unlikely that these results are due to a lack of statistical power. As we controlled for several possible sources of bias, it is also unlikely that the result was due to statistical confounders. Regarding the negative dimension, we found similar results to Grattan et al.,²⁹ which was the only study we found that explored this relationship.

Thus, the association between paternal age and attenuated psychotic dimensions seems to be specific to the positive dimension. Concerning the positive dimension, our data suggest an underlying dimensional process or processes present in all individuals and associated with a quantitative variation in the clinical phenotype.

Conversely, there was no association between paternal age and the negative dimension. It is possible that schizotypal dimensions may have different underlying pathophysiological mechanisms and, therefore, are associated with different risk factors. For example, it is possible that only positive symptoms (hallucinations and delusions) are dimensional phenomena lying on a continuum with normal experiences, and the other psychotic symptoms (eg, negative) are qualitatively (and etiologically) different from the attenuated symptoms measured by the CAPE. However, we cannot rule out an etiological continuity between subclinical and clinical manifestations for the negative dimension. Indeed, we cannot exclude that different risk factors for psychotic disorders are differently associated with the 2 dimensions (positive and negative). For example, data from brain imaging studies have suggested that there may be overlap in the structural and functional correlates of negative symptoms across the psychosis continuum suggesting a common

pathophysiological mechanism.^{64,65} More generally, our results suggest the need for further study of the specific etiological and pathophysiological correlates of psychotic dimensions.

Our study has several strengths: a multi-site study (including several countries), a very large sample size with subjects drawn from a population-based sample and thus our findings can be generalized more confidently to the population as a whole, and analyses of both paternal age and paternity age (ie, delayed fatherhood) at birth.

Some limitations of this study should also be taken into account. Although we included several potential confounders in our analyses, we did not control for parental history of psychotic disorders and for the exposure to other risk factors such as cannabis, childhood trauma, etc. However, it seems unlikely that our findings (an association with APA but not with age of paternity) could be explained by these confounders. We studied the association between CAPE dimensions and paternal characteristics in an international and culturally diverse sample. The sample size and diversity are among the strong points of our study. However, although we have no reason to believe that there are significant differences in the associations in different countries, we did not formally test it. The national sample sizes were not sufficient for separate analyses and thus, further studies in larger national samples are necessary to reproduce our findings. Similarly, although we do not have reasons to believe that the oversampling of migrant subjects impacted the results observed, it must be kept in mind that our results might not be generalized to the entire general population of the countries included. Finally, the association of paternal age and the positive dimension of the CAPE was relatively weak. Its statistical significance might even be disputed, given the number of associations tested. However, our results are similar to those already reported in the literature²⁶ and the fact that association with paternal age was stronger than with paternity age is independent of the arbitrary choice of a significant threshold.

The fact that APA is associated with an increased risk of psychosis is of concern, given the worldwide tendency toward an increase in paternal age.⁶⁶ However, APA is also associated with potentially positive outcomes; for example, in an analysis of a historical database, we found that APA was also associated with exceptional achievement.⁶⁷ Thus, before drawing any final conclusions, the whole spectrum of consequences of APA (ie, positive and negative) should be carefully examined.

As it is likely that subclinical manifestations of psychosis are associated with some, but not necessarily all, established risk factors for schizophrenia, future studies on risk factors in relation to dimensions of psychosis will increase our understanding of mechanisms underlying the development of schizophrenia.

Supplementary Material

Supplementary material is available at *Schizophrenia Bulletin* online.

Funding

This work was supported by a grant (agreement HEALTH-F2-2010-241909 [Project EU-GEI]) from the European Community's Seventh Framework Programme.

Acknowledgments

The authors wish to thank the members of EU-GEI WP2 group who, by participating to the design, organization and/or data collection at each site, made this work possible: Ulrich Reininghaus, Marta Di Forti, Charlotte Gayer-Anderson, Kathryn Hubbard, Stephanie Beards, Simona A. Stilo, Diego Quattrone, Giada Tripoli, Celso Arango, Mara Parellada, Miguel Bernardo, Julio Sanjuán, Julio Bobes, Manuel Arrojo, Jose Luis Santos, Pedro Cuadrado, José Juan Rodríguez Solano, Angel Carracedo, Enrique García Bernardo, Laura Roldán, Gonzalo López, Bibiana Cabrera, Esther Lorente-Rovira, Paz Garcia-Portilla, Javier Costas, Estela Jiménez-López, Mario Matteis, Marta Rapado, Emiliano González, Covadonga Martínez, Emilio Sánchez, Maria Soledad Olmeda, Lieuwe de Haan, Nathalie Franke, Eva Velthorst, Jean-Paul Selten, Daniella van Dam, Elsje van der Ven, Pierre-Michel Llorca, Stéphane Jamain, Andrea Tortelli, Flora Frijda, Grégoire Baudin, Aziz Ferchou, Jean-Romain Richard, Thomas Charpeaud, Anne-Marie Tronche, Peter Jones, James Kirkbride, Hannah Jongsma, Iaria Tarricone, Domenico Berardi, Daniele La Barbera, Caterina Erika La Cascia, Alice Mulè, Lucia Sideli, Rachele Sartorio, Laura Ferraro, Fabio Seminerio, Paulo R. Menezes, Cristina M. Del-Ben, Silvia H. Gallo Tenan, Rosana Shuhama, Mirella Ruggeri, Sarah Tosato. The authors have declared that there are no conflicts of interest in relation to the subject of this study.

References

1. Miller B, Messias E, Miettinen J, et al. Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring. *Schizophr Bull.* 2011;37(5):1039–1047.
2. Wohl M, Gorwood P. Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring. *Eur Psychiatry.* 2007;22(1):22–26.
3. Brown AS, Schaefer CA, Wyatt RJ, et al. Paternal age and risk of schizophrenia in adult offspring. *Am J Psychiatry.* 2002;159(9):1528–1533.
4. Ek M, Wicks S, Svensson AC, Idring S, Dalman C. Advancing paternal age and schizophrenia: the impact of delayed fatherhood. *Schizophr Bull.* 2015;41(3):708–714.
5. Malaspina D, Harlap S, Fennig S, et al. Advancing paternal age and the risk of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2001;58(4):361–367.

6. Matheson SL, Shepherd AM, Laurens KR, Carr VJ. A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia. *Schizophr Res.* 2011;133(1-3):133-142.
7. Crow JF. The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation. *Nat Rev Genet.* 2000;1(1):40-47.
8. Milekic MH, Xin Y, O'Donnell A, et al. Age-related sperm DNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression. *Mol Psychiatry.* 2015;20(8):995-1001.
9. Pedersen CB, McGrath J, Mortensen PB, Petersen L. The importance of father's age to schizophrenia risk. *Mol Psychiatry.* 2014;19(5):530-531.
10. Petersen L, Mortensen PB, Pedersen CB. Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2011;168(1):82-88.
11. Gratten J, Wray NR, Peyrot WJ, McGrath JJ, Visscher PM, Goddard ME. Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations. *Nat Genet.* 2016;48(7):718-724.
12. Fountoulakis KN, Gonda X, Siamouli M, et al. Paternal and maternal age as risk factors for schizophrenia: a case-control study. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2018;22(3):170-176.
13. van Os J, Linscott RJ, Myin-Germeys I, Delespaul P, Krabbendam L. A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness-persistence-impairment model of psychotic disorder. *Psychol Med.* 2009;39(2):179-195.
14. Linscott RJ, van Os J. Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:391-419.
15. Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med.* 2013;43(6):1133-1149.
16. McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, et al. Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31,261 respondents from 18 Countries. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):697-705.
17. Nuevo R, Chatterji S, Verdes E, Naidoo N, Arango C, Ayuso-Mateos JL. The continuum of psychotic symptoms in the general population: a cross-national study. *Schizophr Bull.* 2012;38(3):475-485.
18. Schürhoff F, Laguerre A, Szöke A, Méary A, Leboyer M. Schizotypal dimensions: continuity between schizophrenia and bipolar disorders. *Schizophr Res.* 2005;80(2-3):235-242.
19. Nelson MT, Seal ML, Pantelis C, Phillips LJ. Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(3):317-327.
20. Barrantes-Vidal N, Grant P, Kwapiil TR. The role of schizotypy in the study of the etiology of schizophrenia spectrum disorders. *Schizophr Bull.* 2015;41(suppl 2):S408-S416.
21. Pignon B, Schürhoff F, Szöke A, et al. Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: findings from the MHGP survey. *Schizophr Res.* 2018;193:336-342.
22. Szöke A, Galliot AM, Richard JR, et al. Association between cannabis use and schizotypal dimensions—a meta-analysis of cross-sectional studies. *Psychiatry Res.* 2014;219(1):58-66.
23. van Os J, Linscott RJ. Introduction: the extended psychosis phenotype—relationship with schizophrenia and with ultrahigh risk status for psychosis. *Schizophr Bull.* 2012;38(2):227-230.
24. Lawrie SM, Hall J, McIntosh AM, Owens DG, Johnstone EC. The 'continuum of psychosis': scientifically unproven and clinically impractical. *Br J Psychiatry.* 2010;197(6):423-425.
25. DeRosier P, Karlsgodt KH. Examining the psychosis continuum. *Curr Behav Neurosci Rep.* 2015;2(2):80-89.
26. Foutz J, Mezuk B. Advanced paternal age and risk of psychotic-like symptoms in adult offspring. *Schizophr Res.* 2015;165(2-3):123-127.
27. Zammit S, Horwood J, Thompson A, et al. Investigating if psychosis-like symptoms (PLIKS) are associated with family history of schizophrenia or paternal age in the ALSPAC birth cohort. *Schizophr Res.* 2008;104(1-3):279-286.
28. Vreeker A, Schubart CD, van Gastel WA, Kahn RS, Boks MP. Advanced paternal age and vulnerability to psychotic-like experiences in the offspring. *Schizophr Res.* 2013;143(1):74-76.
29. Grattan RE, Morton SE, Warhurst ES, et al. Paternal and maternal ages have contrasting associations with self-reported schizophrenia liability. *Schizophr Res.* 2015;169(1-3):308-312.
30. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull.* 2014;40:729-736.
31. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, et al. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry.* 2017;75:36-46.
32. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al.; EU-GEI WP2 Group. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(5):427-436.
33. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med.* 2002;32(2):347-358.
34. Wigman JTW, Wardenaar KJ, Wanders RBK, et al. Dimensional and discrete variations on the psychosis continuum in a Dutch crowd-sourcing population sample. *Eur Psychiatry.* 2017;42:55-62.
35. Yung AR, Nelson B, Baker K, Buckby JA, Baksheev G, Cosgrave EM. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(2):118-128.
36. Raine A. The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria. *Schizophr Bull.* 1991;17(4):555-564.
37. Mason O, Claridge G. The Oxford-liverpool inventory of feelings and experiences (O-LIFE): further description and extended norms. *Schizophr Res.* 2006;82(2-3):203-211.
38. van Os J, van der Steen Y, Islam MA, Gülöksüz S, Rutten BP, Simons CJ; GROUP Investigators. Evidence that polygenic risk for psychotic disorder is expressed in the domain of neurodevelopment, emotion regulation and attribution of salience. *Psychol Med.* 2017;47(14):2421-2437.
39. Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res.* 2002;54(1-2):59-65.
40. Mark W, Touloupoulou T. Psychometric properties of "community assessment of psychic experiences": review and meta-analyses. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):34-44.

41. Schlier B, Jaya ES, Moritz S, Lincoln TM. The community assessment of psychic experiences measures nine clusters of psychosis-like experiences: a validation of the German version of the CAPE. *Schizophr Res.* 2015;169(1–3):274–279.
42. Pignon B, Peyre H, Ferchiou A, et al.; EU-GEI WP2 Group Author. Assessing cross-national invariance of the community assessment of psychic experiences (CAPE). *Psychol Med.* 2019;49(15):2600–2607.
43. Little RJA. A test of missing completely at random for multivariate data with missing values. *J Am Stat Assoc.* 1988;83:1198–1202.
44. Kowarik A, Templ M. Imputation with R package VIM. *J Stat Software.* 2016;74:1–16.
45. Cameron AC, Trivedi PK. Regression-based tests for overdispersion in the Poisson model. *J Econom.* 1990;46:347–364.
46. Fox J, Monette G. Generalized collinearity diagnostics. *J Am Stat Assoc.* 1992;87:178–183.
47. Vuong QH. Likelihood ratio tests for model selection and non-nested hypotheses. *Econometrica.* 1989;57:307–333.
48. R Core Team. *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing, version 3.3.0.; 2013.
49. Byrne M, Agerbo E, Ewald H, Eaton WW, Mortensen PB. Parental age and risk of schizophrenia: a case-control study. *Arch Gen Psychiatry.* 2003;60(7):673–678.
50. McGrath JJ, Petersen L, Agerbo E, Mors O, Mortensen PB, Pedersen CB. A comprehensive assessment of parental age and psychiatric disorders. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(3):301–309.
51. Sipsos A, Rasmussen F, Harrison G, et al. Paternal age and schizophrenia: a population based cohort study. *BMJ.* 2004;329(7474):1070.
52. Sørensen HJ, Pedersen CB, Nordentoft M, Mortensen PB, Ehrenstein V, Petersen L. Effects of paternal age and offspring cognitive ability in early adulthood on the risk of schizophrenia and related disorders. *Schizophr Res.* 2014;160(1–3):131–135.
53. Zammit S, Allebeck P, Dalman C, et al. Paternal age and risk for schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2003;183:405–408.
54. Bartels-Velthuis AA, van de Willige G, Jenner JA, van Os J, Wiersma D. Course of auditory vocal hallucinations in childhood: 5-year follow-up study. *Br J Psychiatry.* 2011;199(4):296–302.
55. Kelleher I, Connor D, Clarke MC, Devlin N, Harley M, Cannon M. Prevalence of psychotic symptoms in childhood and adolescence: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Psychol Med.* 2012;42(9):1857–1863.
56. Pignon B, Peyre H, Szöke A, et al. A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018;52(6):573–584.
57. Rössler W, Hengartner MP, Ajdacic-Gross V, Haker H, Gamma A, Angst J. Sub-clinical psychosis symptoms in young adults are risk factors for subsequent common mental disorders. *Schizophr Res.* 2011;131(1–3):18–23.
58. Rubio JM, Sanjuán J, Flórez-Salamanca L, Cuesta MJ. Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents: a systematic review. *Schizophr Res.* 2012;138(2–3):248–254.
59. Varghese D, Scott J, Welham J, et al. Psychotic-like experiences in major depression and anxiety disorders: a population-based survey in young adults. *Schizophr Bull.* 2011;37(2):389–393.
60. Healy C, Brannigan R, Dooley N, et al. Childhood and adolescent psychotic experiences and risk of mental disorder: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(10):1589–1599.
61. Ellegren H. Characteristics, causes and evolutionary consequences of male-biased mutation. *Proc Biol Sci.* 2007;274(1606):1–10.
62. Maguire A, Tseliou F, O'Reilly D. Consanguineous marriage and the psychopathology of progeny: a population-wide data linkage study. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(5):438–446.
63. Mehta D, Tropf FC, Gratten J, et al. Evidence for genetic overlap between schizophrenia and age at first birth in women. *JAMA Psychiatry.* 2016;73:497–505.
64. Asami T, Whitford TJ, Bouix S, et al. Globally and locally reduced MRI gray matter volumes in neuroleptic-naïve men with schizotypal personality disorder: association with negative symptoms. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):361–372.
65. Kühn S, Schubert F, Gallinat J. Higher prefrontal cortical thickness in high schizotypal personality trait. *J Psychiatr Res.* 2012;46(7):960–965.
66. Khandwala YS, Zhang CA, Lu Y, Eisenberg ML. The age of fathers in the USA is rising: an analysis of 168 867 480 births from 1972 to 2015. *Hum Reprod.* 2017;32(10):2110–2116.
67. Szöke A, Pignon B, Schürhoff F. Schizophrenia risk factors in exceptional achievers: a re-analysis of a 60-year-old database. *Sci Rep.* 2019;9(1):1294.

Supplementary material

Table 1S: Missing data by country

	Age	Sex	Ethnicity	Paternal age	Age at fatherhood	Maternal age	CAPE Positive	CAPE Negative	CAPE Depressive
UK	0	0	0	0	11	1	6	6	2
Netherland	0	0	1	0	3	0	9	4	5
Spain	0	0	0	0	5	0	21	9	14
France	0	0	0	0	0	0	16	19	4
Italy	0	0	0	0	92	1	17	11	10
Brazil	0	0	0	0	1	4	0	1	3
Total	0	0	1	0	112	6	69	50	38

Table 2S: Parental variables and CAPE scores by country

	Paternal Age		Age at fatherhood		Maternal Age		CAPE Positive		CAPE Negative		CAPE Depressive		CAPE Total	
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD
UK	32.18	6.75	28.87	6.06	28.59	5.63	4.11	2.92	6.10	3.40	4.33	1.88	14.53	6.63
Netherland	32.18	6.18	28.59	5.77	29.43	5.44	3.57	2.68	6.52	3.47	4.34	1.99	14.44	6.72
Spain	31.39	6.39	28.08	5.39	28.18	5.60	3.32	2.76	5.83	3.69	3.99	1.93	13.15	7.05
France	30.79	7.63	27.89	5.73	26.76	5.56	2.99	2.47	6.69	3.71	4.66	1.86	14.35	6.67
Italy	32.55	6.55	29.75	5.48	28.72	5.52	4.38	2.97	6.79	3.51	4.80	1.78	15.97	6.74
Brazil	30.95	7.74	26.13	6.02	27.13	6.47	4.17	3.09	5.30	3.71	4.05	2.10	13.52	7.59

Table 3S: Results of MCAR Little's test

Little's test (MCAR)	P_value*
CAPE Positive	0.000
CAPE Negative	0.137
CAPE Depressive	0.913
CAPE Total score	0.000

* P_value < 0.05 —> Missing data are not MCAR (missing completely at random)

Table 4S: Tests of overdispersion

Paternal age*	Dispersion	p		Paternity age*	Dispersion	p
Total	3.39	<0.01		Total	3.44	<0.01
Positive	2.09	<0.01		Positive	2.10	<0.01
Negative	2.11	<0.01		Negative	2.13	<0.01
Depressive	0.85	0.99		Depressive	0.87	0.99

* the figures are for models with only one parental variable (results for models that included maternal age as a co-variate are similar)

Table 5S: Tests of variance inflation (VIF) in models using 2 parental variables

VIF	Paternal age	Maternal age	Age	Sex	Ethnicity
CAPE Positive	2.057067	2.067058	1.009107	1.002757	1.032231
CAPE Negative	2.074154	2.091235	1.010660	1.003060	1.034576
CAPE Depressive	2.075158	2.091141	1.011035	1.002418	1.033731
CAPE Total Score	2.030487	2.044007	1.009414	1.002330	1.030981

VIF	Paternity age	Maternal age	Age	Sex	Ethnicity
CAPE Positive	1.160221	1.169611	1.005382	1.002309	1.015456
CAPE Negative	1.162338	1.175108	1.006552	1.002494	1.020090
CAPE Depressive	1.170373	1.181146	1.007136	1.002369	1.018665
CAPE Total Score	1.159435	1.169082	1.005688	1.002034	1.016884

Table 6S: Tests of variance inflation (VIF) in models using only paternal/paternity variables

VIF	Paternal age	Age	Sex	Ethnicity
CAPE Positive	1.004440	1.005857	1.002569	1.005041
CAPE Negative	1.004782	1.007707	1.002923	1.005927
CAPE Depressive	1.003339	1.007433	1.002408	1.006147
CAPE Total Score	1.003916	1.005980	1.002159	1.004523

VIF	Paternity age	Age	Sex	Ethnicity
CAPE Positive	1.002327	1.005055	1.001277	1.007687
CAPE Negative	1.003260	1.006274	1.001014	1.009805
CAPE Depressive	1.002850	1.006661	1.001475	1.009561
CAPE Total Score	1.003212	1.005159	1.001061	1.008455

Table 7S: Summary of the selection procedure for the best suited statistical models

Test	Significant Results	Decision *
Little's MCAR	Positive and Total data are not MCAR	Impute CAPE missing data
Overdispersion test	Models for Positive, Negative and Total scores show overdispersion	Use binomial negative models (instead of Poisson)
VIF test	Signs of inflated variance (thus collinearity) in all models using paternal and maternal age conjointly	Use models with only one parental variable
Vuong test	ZIP model superior to non-ZIP models for the Negative score (inferior for all other scores)	Use non-ZIP models but for the Negative score

* for all analyses unless otherwise specified

VI. Psychose infra-clinique et facteurs de stress psychosociaux

ARTICLE 6 : *The independent effects of psychosocial stressors on subclinical psychosis: findings from the multinational EU-GEI study*, Schizophrenia Bulletin (Pignon *et al.*, 2021b)

A. Introduction

Selon le modèle étiologique dit de stress-vulnérabilité des troubles psychotiques³⁵, les facteurs génétiques ou facteurs de stress précoces interagissent avec des facteurs environnementaux qui interviennent ultérieurement (Corcoran *et al.*, 2003). Le modèle dit de sensibilisation va plus loin : selon ce modèle, c'est l'exposition répétée et précoce à certains facteurs environnementaux qui rend l'individu plus sensible à l'exposition ultérieure aux facteurs de stress (Howes & Murray, 2014 ; Weidenauer *et al.*, 2017). Cette exposition précoce à un stress sera par exemple responsable d'une réponse émotionnelle accrue lors de l'exposition à un stress ultérieur, cette réponse exacerbée faisant le lit d'un trouble psychotique. Ce modèle inclue donc une interaction Environnement*Environnement (E*E). Ces 2 modèles ne sont pas incompatibles, et peuvent même se compléter.

Parmi les facteurs environnementaux supposés en cause dans ces modèles, on trouve les facteurs de stress psycho-sociaux, *e.g.* les traumatismes psychologiques infantiles, les expériences de discrimination ou événements de vie stressants (Beards *et al.*, 2013 ; March *et al.*, 2008 ; Pearce *et al.*, 2019 ; Varese *et al.*, 2012). Dans le cadre du modèle de sensibilisation³⁶, les traumatismes psychologiques infantiles peuvent jouer le rôle de facteur de stress précoce. Cependant, concernant les troubles psychotiques, les études sont sujettes à certains biais, à commencer par le rôle des facteurs de stress associés aux troubles eux-mêmes : hospitalisations, stigmatisation des troubles, traitements, dérive sociale, etc. (Pignon *et al.*, 2019a ; Sariaslan *et al.*, 2016 ; Zipursky, 2014). Ce stress lié aux troubles eux-mêmes ne doit bien entendu pas être

³⁵Cf. III.D.2 de la partie Revue de la littérature, page 65

³⁶Idem

tenu pour responsable du trouble lui-même, car c'est la causalité inverse qui est en cause. D'où l'intérêt des études sur la psychose infra-clinique, par définition non concernée directement par le trouble.

L'autre biais potentiel des études sur les facteurs de stress psycho-sociaux est la prévisible forte association entre ceux-ci, avec le risque que certains soient associés au risque de trouble psychotique par un effet de confusion (c'est-à-dire par une association avec des facteurs causaux). Pouvoir étudier ces facteurs ensemble pourrait permettre de répondre à cette question. Or, ceux-ci sont la plupart du temps étudiés indépendamment les uns des autres.

Le capital social, outil statistique sociologique défini à un niveau écologique (et non individuel³⁷) fait partie des facteurs socio-économiques populationnels intéressants. En effet, un bas niveau de capital social peut être considéré comme un facteur de stress en soit. Or, les liens entre psychose infra-clinique et capital social n'ont jamais été étudiés, encore moins en essayant de différencier leurs impacts de celui des facteurs de stress psycho-sociaux cités plus haut.

Les objectifs de ce travail étaient donc d'étudier, parmi les sujets contrôles et les apparentés de l'étude EU-GEI :

- Les associations entre différentes dimensions psychotiques infra-cliniques et les différents facteurs de stress psycho-sociaux (traumatismes psychologiques infantiles, expériences de discrimination, événements de vie stressants, bas niveau de capital social) ;
- Rechercher de potentielles interactions E*E entre ces facteurs.

B. Méthodes

1. Les facteurs de stress psycho-sociaux

Ils étaient mesurés à l'aide d'auto-questionnaires : les traumatismes psychologiques à l'aide de l'échelle Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), les expériences de discrimination

³⁷Cf. définition dans IV.C.5 de la partie Revue de littérature, page 55

à l'aide d'une version modifiée de l'échelle de Williams de mesure des expériences majeures de discrimination, le capital social à l'aide de la Social Environment Assessment Tool (SEAT), et les événements de vie stressants récents (au cours des 6 derniers mois) à l'aide de la List of Threatening Experiences (LTE).

2. Les analyses statistiques

L'échantillon analysé était composé des contrôles et apparentés de l'étude EU-GEI. Sur demande d'un évaluateur du manuscrit auprès du journal *Schizophrenia Bulletin*, seules les 3 dimensions de la CAPE étaient étudiées (et pas le score total, car il était biaisé par le fait que les 3 sous-scores n'étaient pas représentés à égalité).

Les associations entre facteurs de stress psycho-sociaux étaient recherchées par des tests de corrélation de Spearman. Des modèles de régression linéaires étaient utilisés pour analyser les associations entre les facteurs de stress psycho-sociaux et les 3 dimensions de la CAPE. Afin de rechercher des interactions E*E, des termes d'interaction statistiques entre les différents facteurs de stress psycho-sociaux étaient introduits un par un, puis tous ensemble. L'âge, le sexe, l'ethnicité, le pays d'inclusion, et le statut (contrôle vs. apparenté) était inclus *a priori* comme facteurs d'ajustement.

Afin de faciliter l'interprétation des résultats, les scores des facteurs de stress psycho-sociaux étaient standardisés en Z-scores (afin d'avoir une moyenne de 0 et un écart-type de 1). Le score de capital social était inversé (une augmentation étant donc synonyme de diminution du niveau de capital social). Les analyses ont été réalisées à la fois parmi les contrôles et les apparentés regroupés, et séparément.

Encadré III : Interaction additive ou multiplicative ? Une vieille controverse statistique

Les relations entre une variable d'intérêt et plusieurs variables explicatives font l'objet de très nombreux travaux, surtout à l'ère des grandes bases de données, dont la puissance statistique permet d'analyser de multiples facteurs en même temps. L'objectif de ces travaux est de mesurer l'impact de ces différents variables explicatives (ou facteurs) sur la variable d'intérêt, les uns par rapport aux autres, et d'analyser si la présence commune de ces facteurs est associée à une modification des relations entre ces variables d'intérêt et cette variable explicative, autrement dit de rechercher si leurs présences n'est pas simplement additive (Kazma, 2010). En effet, dans certains cas, ces variables explicatives peuvent être en interaction, par exemple quand la présence commune d'un facteur décuple l'effet de l'autre, ou à l'inverse quand l'effet d'un facteur est annulé par la présence d'un autre. Un ou les deux facteurs en interaction peuvent n'avoir aucun lien avec la variable d'intérêt en dehors de cette situation. Ainsi, négliger une interaction entre 2 facteurs peut empêcher la détection de l'effet d'un ou de ces 2 facteurs. De très nombreuses interactions gènes-environnement ont été par exemple mises en évidence dans le développement des cancers, notamment du sein et du poumon (Mbemi *et al.*, 2020).

Pour étudier l'effet simultané de 2 facteurs sur le risque de survenue d'une maladie (*ou sur le niveau d'un phénotype intermédiaire, comme dans les deux derniers travaux de cette thèse*), deux types d'interaction ont été proposés : l'interaction additive, et l'interaction multiplicative. Ce qui différencie ces 2 types d'interaction est la relation mathématique existant entre l'effet conjoint de 2 facteurs et les effets indépendants de 2 facteurs. Dans le **Tableau 5**, nous présentons les différents types d'interaction (en l'occurrence entre un facteur génétique et un facteur environnemental).

La question du choix de l'un ou de l'autre a animé beaucoup de controverses scientifiques (Hunter, 2005 ; Kendler & Gardner, 2010 ; Ottman, 1996 ; Rothman *et al.*, 1980). Il apparaît que ce choix doit être guidé par l'objectif de l'étude. Si le but principal est de mettre en évidence le rôle étiologique de 2 facteurs dans une maladie, un modèle multiplicatif sera plus adapté (Rothman *et al.*, 1980), *et c'est pourquoi nous avons fait ce choix dans les travaux de cette thèse.*

Tableau 5 : Définition d'une interaction gènes-environnement additive ou multiplicative selon Ottman (1996), reproduit d'après Kazma (2010)

	Échelle de mesure de l'interaction	
	Additive	Multiplicative
Absence d'interaction	$OR_{GE} = OR_G + OR_E - 1$	$OR_{GE} = OR_G * OR_E$
Interaction positive ou synergétique	$OR_{GE} > OR_G + OR_E - 1$	$OR_{GE} > OR_G * OR_E$
Interaction négative ou antagoniste	$OR_{GE} < OR_G + OR_E - 1$	$OR_{GE} < OR_G * OR_E$
Abréviations : G = génétique, E = environnemental.		

C. Résultats

1. Corrélation entre facteurs de stress psycho-sociaux

Les matrices de corrélation de Spearman montraient une corrélation significative – faible mais robuste ($p < 0,001$) – entre les différents facteurs de stress psycho-sociaux : positives entre traumatisme, discrimination, événements de vie, et négatives entre ces 3 facteurs et le niveau de capital social. Les coefficients de corrélations sont disponibles dans le **Tableau 6**.

Tableau 6 : Matrice de corrélation de Spearman entre les différents facteurs de stress psycho-sociaux				
	Traumatismes psychologiques infantiles	Expériences de discrimination déclarées	Événements de vie stressants	Capital social
Traumatismes psychologiques infantiles	1,00	-	-	-
Expériences de discrimination	0,17***	1,00	-	-
Événements de vie stressants	0,14***	0,20***	1,00	-
Capital social	-0,15***	-0,08***	-0,11***	1,00
Légendes : niveau de valeurs de p : * : $< 0,05$; ** : $< 0,01$; *** : $< 0,001$.				

2. Les modèles multivariés

Les différentes dimensions de la CAPE étaient toutes les 3 associées au niveau de traumatisme psychologiques infantiles ainsi qu'au niveau d'événements de vie stressants. Un bas niveau de capital social était associé aux dimensions négative et dépressive, tandis que la discrimination n'était associée qu'à la dimension positive. Le statut d'apparenté était associé négativement à la dimension positive. Aucune interaction E*E n'était statistiquement significative. Les résultats complets des modèles multivariés sont disponibles dans le **Tableau 7**.

Tableau 7 : Analyses multivariées¹ des relations entre les Z-scores des facteurs de stress psycho-sociaux et les 3 dimensions psychotiques infra-cliniques.

	Dimension positive		Dimension négative		Dimension dépressive	
	β	95 % CI	β	95 % CI	β	95 % CI
Traumatismes psychologiques infantiles	0,13	[0,10-0,17]***	0,49	[0,37-0,61]***	0,26	[0,19-0,33]***
Expériences de discrimination	0,06	[0,02-0,10]**	0,05	[-0,09-0,19]	0,05	[-0,03-0,13]
Événements de vie stressants	0,08	[0,04-0,12]***	0,16	[0,04-0,28]*	0,17	[0,11-0,24]***
Bas niveau de capital social	0,03	[0,00-0,07]	0,26	[0,14-0,38]***	0,13	[0,06-0,20]***
Statut d'apparenté (vs. contrôles)	-0,16	[-0,26-0,05]**	-0,28	[-0,62-0,06]	-0,19	[-0,19-0,01]

¹Ajustement statistique sur l'âge, le sexe, le pays d'inclusion, et l'ethnicité.

Légendes : niveau de valeurs de p : * : < 0,05 ; ** : < 0,01 ; *** : < 0,001.

D. Discussion

Les facteurs de stress psycho-sociaux étaient donc associés à chacune des 3 dimensions psychotiques infra-cliniques étudiées, avec certaines spécificités : la discrimination, qui n'était associée qu'à la dimension positive, et le capital social, qui n'était lui associé qu'aux dimensions négative et dépressive. Les interactions E*E n'étaient pas significatives. Cette étude est donc en faveur d'effets additifs des facteurs de stress psycho-sociaux, sans interaction entre eux, et sans phénomène de sensibilisation du stress précoce au stress chronique et/ou ultérieur.

L'apport majeur de cette étude est l'examen concomitant des différents facteurs de stress psycho-sociaux. Les rapports entre psychose infra-clinique et niveau de capital social – bien qu'étudiés à un niveau individuel alors qu'il a été conçu pour être étudié au niveau populationnel – n'avaient jamais été étudiés chez l'adulte. Quant aux autres facteurs étudiés, notre étude confirme les précédents résultats :

- Les traumatismes psychologiques infantiles, facteur le plus précoce, sont plus fortement associés que les autres facteurs de stress mesurés ;
- La discrimination est associée à la dimension positive, plusieurs études étant en accord avec ces résultats (Kong, 2016 ; Pearce *et al.*, 2019), certaines montrant également une association avec la dimension dépressive (Schmitt *et al.*, 2014) ;
- Les événements de vie stressants peuvent jouer le rôle de déclencheur des symptômes positifs, possiblement par un mécanisme dysrégulation émotionnelle (Beards *et al.*, 2013 ; Reininghaus *et al.*, 2016).

The Independent Effects of Psychosocial Stressors on Subclinical Psychosis: Findings From the Multinational EU-GEI Study

Baptiste Pignon^{*,1,6}, Mohamed Lajnef¹, James B. Kirkbride^{2,6}, Hugo Peyre³, Aziz Ferchiou¹, Jean-Romain Richard¹, Grégoire Baudin⁴, Sarah Tosato⁵, Hannah Jongsma^{6,7}, Lieuwe de Haan^{8,9}, Ilaria Tarricone¹⁰, Miguel Bernardo¹¹, Eva Velthorst¹², Mauro Braca¹³, Celso Arango¹⁴, Manuel Arrojo¹⁵, Julio Bobes¹⁶, Cristina Marta Del-Ben¹⁷, Marta Di Forti^{18,19}, Charlotte Gayer-Anderson²⁰, Peter B. Jones^{21,22}, Caterina La Cascia²³, Antonio Lasalvia⁵, Paulo Rossi Menezes²⁴, Diego Quattrone²⁵, Julio Sanjuán^{26,27,28}, Jean-Paul Selten^{29,30}, Andrea Tortelli^{31,32}, Pierre-Michel Llorca^{33,34}, Jim van Os^{35,36,37}, Bart P. F. Rutten³⁸, Robin M. Murray³⁹, Craig Morgan²⁰, Marion Leboyer¹, Andrei Szöke¹, and Franck Schürhoff¹

¹Univ Paris Est Créteil, INSERM, IMRB, AP-HP, Hôpitaux Universitaires « H. Mondor », DMU IMPACT, Fondation FondaMental, Créteil, France; ²PsyLife group, Division of Psychiatry, UCL, London, UK; ³AP-HP, Hôpital universitaire Robert Debré, Service de pédopsychiatrie, Paris, France; ⁴Université de Paris, Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, Boulogne Billancourt, France; ⁵Section of Psychiatry, Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, University of Verona, Verona, Italy; ⁶Centre for Transcultural Psychiatry “Veldzicht,” Balkbrug, the Netherlands; ⁷VR Mental Health Group, University Center for Psychiatry, University Medical Centre Groningen, Groningen, The Netherlands; ⁸Centre for Longitudinal Studies, UCL, London, UK; ⁹Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands; ¹⁰Arkin, Amsterdam, The Netherlands; ¹¹Department of Medical and Surgical Sciences, Bologna University, Bologna, Italy; ¹²Barcelona Clinic Schizophrenia Unit, Hospital Clinic of Barcelona, Institute of Neuroscience, University of Barcelona; Institut d’investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona; Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Spain; ¹³Department of Psychiatry, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY; ¹⁴Department of Mental Health and Pathological Addictions, Local Health Authority, Bologna, Italy; ¹⁵Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Gregorio Marañón, (IiGSM), School of Medicine, Universidad Complutense de Madrid; CIBERSAM, Madrid, Spain; ¹⁶Department of Psychiatry, Psychiatric Genetic Group, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Spain; ¹⁷Faculty of Medicine and Health Sciences - Psychiatry, Universidad de Oviedo; ISPA, INEUROPA CIBERSAM, Oviedo, Spain; ¹⁸Department of Neuroscience and Behaviour, Ribeirão Preto Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ¹⁹Social, Genetic and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London, London, UK; ²⁰South London and Maudsley NHS Mental Health Foundation Trust, London, UK; ²¹Department of Health Service and Population Research, Institute of Psychiatry, King’s College London, De Crespigny Park, Denmark Hill, London, UK; ²²Department of Psychiatry, University of Cambridge, Cambridge, UK; ²³CAMEO, Cambridgeshire & Peterborough NHS Foundation Trust, Cambridge, UK; ²⁴Department of Biomedicine, Neuroscience and Advanced Diagnostics, School of Medicine, University of Palermo, Palermo, Italy; ²⁵Department of Preventive Medicine, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; ²⁶Social, Genetic, and Developmental Psychiatry Centre, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London, London, UK; ²⁷Biomedical Research Networking Centre in Mental Health (CIBERSAM), Madrid, Spain; ²⁸Department of Psychiatry, Hospital Clínico Universitario de Valencia, School of Medicine, Universidad de Valencia, Valencia, Spain; ²⁹Biomedical Research Institute INCLIVA, Valencia, Spain; ³⁰Rivierduinen Institute for Mental Health, Leiden, The Netherlands; ³¹Maastricht University Medical Center, Department of Psychiatry & Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht, The Netherlands; ³²French National Institute of Health and Medical Research (INSERM), Créteil, France; ³³EPS Maison Blanche, Paris, France; ³⁴CHU Clermont-Ferrand, Psychiatrie B, Clermont-Ferrand, France; ³⁵Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France; ³⁶Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; ³⁷Department of Psychiatry, UMC Utrecht Brain Centre, University Medical Centre Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands; ³⁸Department of Psychosis Studies, Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King’s College London, London, UK; ³⁹Department of Psychiatry and Neuropsychology, School for Mental Health and Neuroscience, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, The Netherlands; ⁴⁰The Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King’s College London, London, UK

*To whom correspondence should be addressed; Hôpital Albert Chenevier, Groupe hospitalier Henri-Mondor, CHU de Créteil, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 40 rue de Mesly, 94 000 Créteil, France; tel: 33-1-49-81-31-31, fax: +33-1-49-81-30-59, e-mail: baptistepignon@yahoo.fr

The influence of psychosocial stressors on psychosis risk has usually been studied in isolation and after the onset of the disorder, potentially ignoring important confounding relationships or the fact that some stressors that may be the consequence of the disorder rather than preexisting. The study of subclinical psychosis could help to address some of these issues. In this study, we investigated whether there was (i) an association between dimensions of subclinical psychosis and several psychosocial stressors including: childhood trauma, self-reported discrimination experiences, low social capital, and stressful life experiences, and (ii) any evidence of environment–environment (ExE) interactions between these factors. Data were drawn from the EUGEI study, in which healthy controls ($N = 1497$) and siblings of subjects with a psychotic disorder ($N = 265$) were included in six countries. The association between psychosocial stressors and subclinical psychosis dimensions (positive, negative and depressive dimension as measured by the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) scale) and possible ExE interactions were assessed using linear regression models. After adjusting for sex, age, ethnicity, country, and control/sibling status, childhood trauma (β for positive dimension: 0.13, negative: 0.49, depressive: 0.26) and stressful life events (positive: 0.08, negative: 0.16, depressive: 0.17) were associated with the three dimensions. Lower social capital was associated with the negative and depression dimensions (negative: 0.26, depressive: 0.13), and self-reported discrimination experiences with the positive dimension (0.06). Our findings are in favor of independent, cumulative and non-specific influences of social adversities in subclinical psychosis in non-clinical populations, without arguments for $E \times E$ interactions.

Key words: subclinical psychosis/schizotypy/psychotic symptoms/positive subclinical symptoms/negative subclinical symptoms/depressive subclinical symptoms/psychosocial stress/childhood trauma/stressful life events/social capital/discrimination/Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)

Introduction

The stress-vulnerability theory of psychotic disorders posits that genetic factors interact with environmental stressors in the development of a disorder.^{1–3} In this theoretical model, increased sensitivity to stress plays an important role in both onset and relapse of psychotic disorders, including schizophrenia. Extending this model, the stress sensitization hypothesis proposes that repeated exposure to environmental stressors sensitizes key neurobiological pathways to psychosis.^{4,5} Early, severe or prolonged exposure to stress would lead to a dysregulated stress response and potentially explain both the role of early and current stress in the etiology of psychotic disorders.

Several environmental factors that could be conceptualized as psychosocial stressors, such as childhood

trauma, stressful life events, discrimination experiences or a low level of social capital have been found to increase the risk of psychotic disorders.^{6–9} Furthermore, several studies support a stress sensitization model in psychosis, showing for example that exposure to an early stressor (childhood trauma) increases later sensitivity to other stressors (eg, social stress, population density, etc.) in patients (environment–environment ExE interaction).^{10,11} However, the fact that these studies have taken place after the onset of psychotic disorder raises causality concerns. Indeed, the assessment of recent stress could be confounded by several stressors associated with the disease itself, such as hospitalizations, stigma, substance use disorders or social drift after onset.^{12–14}

Psychotic symptoms may be present, to varying degrees, in non-clinical, general population samples who do not meet criteria for a clinical disorder.^{15–17} The continuum theory of psychosis posits that subclinical experiences have a similar origin/etiology to full psychotic disorders.^{18–22} Thus, studying risk factors associated with subclinical psychosis may provide insights into the etiology of psychosis, while reducing the potential interference of reverse causation, that is, stress caused by the clinical disorders themselves. Furthermore, in line with the continuum theory, subclinical psychosis can be characterized by quantitative (continuous) variables, improving statistical power and the capacity to control for more potential confounders.

Several studies have previously reported associations between psychosocial stressors and subclinical psychosis. For instance, childhood trauma has been associated with increased rates of isolated psychotic symptoms in several studies.^{23–26} Likewise, negative and/or stressful life events^{27,28} or self-reported discrimination experiences²⁹ have also been associated with subclinical psychosis.

One major limitation of studies published to date is that psychosocial stressors have usually been studied in isolation, which might lead to spurious or incomplete conclusions given the likely presence of confounding/interaction with other stressors. Further work is needed to determine whether different psychosocial stressors have independent effects on subclinical psychosis and underlying dimensions (ie, positive, negative, depressive), while controlling for other relevant stressors. Moreover, the role of population-level (eg, social capital) factors that might interact with psychosocial stressors has rarely been explored. For example, social capital has been related to the incidence and outcome of psychotic disorders^{30,31} and low levels of social capital could be a stressful condition *per se*³² (ie, an independent stressor), or exacerbate the effects of other psychosocial factors (discrimination, trauma, stressful life events) on subsequent psychosis risk, but evidence is lacking. Relationships between social capital and subclinical psychosis have never been investigated. Moreover, to the best of our knowledge, only two studies have analyzed the role of multiple psychosocial stressors

on subclinical psychosis. The first found arguments in favor of the sensitization hypothesis.³³ The second, studying the role of childhood trauma alongside other environmental and genetic risk factors, found additive effects of these factors on subclinical psychosis scores.²¹

Furthermore, recent studies have reported that exposure to psychosocial stressors was in part dependent on genetic vulnerability to psychosis,^{34,35} and no study has compared associations between psychosocial stressors and subclinical psychosis in both control participants and (healthy) siblings of people with a psychotic disorder. Including both groups may help tease out the genetic and environmental etiology of psychosis.

To address some of the limitations of previous work, we used a large, cross-national sample of population-based controls and siblings of subjects with a psychotic disorder, to investigate whether there was (1) an association between subclinical psychosis dimensions (positive, negative and depressive) and psychosocial stressors, and (2) any evidence of ExE interactions between different psychosocial stressors in line with the stress sensitization hypothesis. The psychosocial stressors we explored can be conceptualized as either “early” (childhood trauma) or “prolonged” (discrimination, low level of social capital, stressful life experiences). We hypothesized that exposure to “early” stressors would enhance the effect of adversity later in life.

Methods

EU-GEI Study

Data were collected in the “*European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions*” (EU-GEI) study, a multicentre case-sibling-control study of genetic and environmental determinants of the occurrence, severity and outcome of psychotic disorders. For the second work-package of the study (WP2: Functional Environments), three categories of participants were recruited between 2010 and 2015: (1) subjects presenting with a first-episode of psychotic disorder (FEP), (2) population-based healthy controls, and; (3) siblings of participants with FEP.³⁶ Participants were recruited across six countries: Brazil, France, Italy, the Netherlands, Spain, and the United Kingdom.^{37,38} In the present analyses, only controls and siblings were included.

Subjects

Population-based controls and siblings had no personal history of psychosis, and controls were recruited from the same catchment areas as the cases. In each centre, controls were recruited using a mixture of random and quota sampling to ensure control participants were broadly representative of the population at-risk from which cases could present in each catchment area on predefined variables (age, sex, and migration).³⁶

Subclinical Psychosis Measure

The Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) is a 42-item, self-report questionnaire that has been developed to measure lifetime subclinical psychotic dimensions in the general population.³⁹ For each item, four answers were possible according to the frequency of their occurrences (from never to nearly always). A meta-analysis found that the CAPE displays a three-dimensional symptom structure: positive, negative and depressive dimensions.⁴⁰ We therefore used the sum of endorsed items to quantify each of the three psychotic dimensions consistent with previous studies.^{22,41,42} To construct these dimension scores, we dichotomized answers on each CAPE item (never vs. sometimes or more) and summed the positive answers. This led to theoretical positive dimension scores between 0 and 20, negative dimension scores between 0 and 14, and depressive dimension scores between 0 and 8.

We have previously demonstrated the cross-national invariance of the CAPE assessment in the EUGEI WP2 samples: equivalent factorial structures, factor loadings and thresholds across the six countries.⁴³ Thus, CAPE results can be reliably used across the different EUGEI countries.

Psychosocial Stressors Measure

Childhood trauma was assessed with the Childhood Trauma Questionnaire (CTQ), a 25-item questionnaire, that measures five different domains (emotional and physical neglect; emotional, physical and sexual abuse). All items are scored on a five-point Likert-scale (1: never, to 5: very often). We used the CTQ total score as the sum of all items, thus theoretically ranging from 25 to 125.⁴⁴

Lifetime self-reported discrimination experiences were assessed with a modified version of the Williams’ major experiences of discrimination measure (available in [Supplementary Material 1](#)), a 12-item scale assessing several experiences of discrimination (unfairly fired or not hired because of your ethnicity/sex/weight/etc., unfairly stopped/questioned/physically threatened or abused by the police, etc.).^{45,46} This version of the Williams’ scale has already been used in a paper studying the prevalence of discrimination in South London, and its relationships with psychiatric disorders.⁴⁷ We used a total discrimination score by adding all endorsed items, ranging theoretically from 0 to 12.

Perceived social capital in each participant’s immediate neighborhood was assessed using the Social Environment Assessment Tool (SEAT), a 23-item questionnaire. This tool was designed to capture four dimensions of social capital: civic disorder (CD), impact of civic disorder (ICD), informal social control (ISC), and social cohesion and trust (SCT).^{48–51} Respondents answer according to a five-point Likert-scale (1: unusual, to 5: very common). Sum scores for 4 subscales

were derived then standardized to Z-scores (ie, to a mean equal to 0, and a standard-deviation equal to 1). The total social capital score was obtained by adding the weighted scale scores ($SEAT \text{ score} = zCD + 0.51 \times zICD + 1.6 \times zISC + zSCT$) based on the factorial structure of the instrument. This scale has shown excellent goodness-of-fit statistics (data available on request forthcoming). Our analyses were restricted to the total social capital score, which we inverted for analyses so that higher scores were associated with lower social capital.

Finally, stressful life events were assessed using the List of Threatening Experiences (LTE) which comprises 20 binary items.^{52,53} This scale assesses 20 events usually associated with major stress over the course of the previous 6 months including: serious injury or illness in oneself or a close relative, death of parent/child/partner, death of a family member, death of a friend, separation from a partner, loss of job or financial difficulties. The total score ranges theoretically from 0 to 20.

Other Adjustment Variables

We also collected information on age, sex, country, and ethnicity as possible confounding factors. Age was measured at the time of the interview. Ethnicity was self-defined according to one of six categories: Asian, Black, North African, White, Mixed, Other.

Ethical Procedures

Ethical approval was obtained from local research ethics committees in each country. The EU-GEI Project was funded by the European Community's Seventh Framework Program under grant agreement no. HEALTH-F2-2010-241909.

Statistical Methods

First, we assessed the associations between psychosocial stressors using Spearman correlation tests. Then we analyzed the relationships between these stressors and the three CAPE dimensions scores also using Spearman correlation tests. We used Mann-Whitney *U* tests to assess the differences in exposure to psychosocial stressors between controls and siblings.

Second, we fitted linear regression models to analyze independent and specific effects of each psychosocial stressor on each of our three subclinical psychosis outcomes (ie, each of the three CAPE dimensions). We fitted multivariable models, controlling for other relevant psychosocial stressors as well as age, sex, ethnicity, country, and control-sibling status (ie, *a priori* confounders).^{18,54,55} As CAPE scores did not follow a normal distribution (as shown by Shapiro tests with a *P*-value < .05, and graphical methods), a Box-Cox transformation of all continuous variables (CAPE scores) was performed to fulfil the

normality assumption required by the parametric procedure. Complete case analysis was used.

Third, we tested for evidence of ExE interactions between our four psychosocial stressors on each outcome in our multivariable models. Each interaction (ie, CTQ $\times$ LTE, CTQ $\times$ SEAT, LTE $\times$ SEAT, etc.) was tested separately, by introducing interaction terms in the four multivariable models. In a final model, all the interaction terms were pooled into a single model for each of the outcomes.

To facilitate comparisons of effect sizes of the different psychosocial stressor measures, Z-scores of these variables were calculated and used in the multivariable models.

The analyses were repeated among sibling and control subsamples, as siblings may experience different exposure and different response to the same exposure.

Significance was based on a two-sided *P*-value of .05 throughout. R software version 3.6.0, with "stats," "car" and "lattice" packages, was used.

Results

Sample Characteristics

The sample was composed of 1762 subjects, including 1497 controls (85.0%) and 265 siblings (15.0%), of those 972 were men (55.2%) and 790 were women (44.8%). The median age for the controls was 33 years (IQR [26–47]), and 30 years (IQR [23–38]) for the siblings. The proportion of women was higher among controls, and controls were older. The proportion of people from nonwhite ethnic backgrounds differed between controls (21.3%) and siblings (24.1%), with a higher proportion of subjects of *Black* ethnicity (8.1% vs 4.9%) and a lower proportion of subjects of *Mixed* ethnicity in controls (7.7% vs 15.5%). Regarding CAPE scores, positive dimensions were higher among controls in comparison with siblings. Scores on the CTQ were higher among siblings while siblings reported fewer discrimination experiences. More details are available in the [table 1](#).

Correlations Between Psychosocial Stressors

The correlation matrix ([table 2](#)) revealed small but statistically robust (*P* < .001) correlations between all stressors. We observed positive correlations between childhood trauma, self-reported discrimination experiences, and stressful life events (*rho* between 0.14 and 0.20), and negative correlations between high level of social capital and the three psychosocial stressors (*rho* between −0.15 and −0.08). Correlations between psychosocial stressors showed similar patterns of magnitude and direction within both the control and sibling groups (except for social capital and stressful life events and social capital among siblings which were not associated, see [Supplementary table 2](#) for analyses within controls and siblings).

Table 1. Description and Comparisons of the CAPE and of the Psychosocial Stress Measures According to Control/Sibling Status

	Controls (<i>N</i> = 1497)	Siblings (<i>N</i> = 265)	Comparisons
	Median (IQR), Mean (SD) or <i>N</i> (%)	Median (IQR), Mean (SD) or <i>N</i> (%)	
Age	33 (21), 36.1 (12.9)	30 (15), 31.3 (9.4), 1.9%	<.01**
Sex			
Women	791 (47.2%)	181 (31.7%)	<.01*
Men	706 (52.8%)	84 (68.3%)	
Ethnicity			
Asian	33 (2.2%)	3 (1.1%)	<.01*
Black	121 (8.1%)	13 (4.9%)	
North African	24 (1.6%)	6 (2.3%)	
White	1178 (78.7%)	201 (75.9%)	
Mixed	116 (7.7%)	41 (15.5%)	
Other	24 (1.7%)	1 (3.8%)	
CAPE scores			
Positive	4 (4), 4.9 (2.9)	4 (4), 4.5 (3.0)	.02**
Negative	6 (6), 6.2 (3.6)	6 (6), 5.8 (3.7)	.18**
Depressive	4 (3), 4.4 (2.0)	4 (3), 4.2 (2.1)	.13**
Psychosocial stressors			
Childhood trauma	31 (11), 34.6 (10.9)	33 (12), 37.3 (6.9)	<.01**
Self-reported discrimination experiences	0.0 (1.0), 0.6 (1.0)	0.0 (1.0), 0.4 (0.9)	.02**
Stressful life events	1 (2), 1.5 (1.4)	1 (1), 1.5 (1.5)	.29**
Social capital	0.0 (3.4), 0 (2.5)	0.1(3.4), 0 (2.5)	.56**

Abbreviations: IQR, interquartile range; NA, unavailable data; SD, standard-deviation.

**P*-value of chi-square tests.

***P*-value of Mann-Whitney.

Table 2. Spearman Correlation Matrix of the Psychosocial Stressors

	Childhood Trauma	Self-Reported Discrimination Experiences	Stressful Life Events	Social Capital
Childhood trauma	1.00			
Self-reported discrimination experiences	0.17***	1.00		
Stressful life events	0.14***	0.20***	1.00	
Social capital	-0.15***	-0.08***	-0.11***	1.00

P-values: * < 0.05, ** < 0.01, *** < 0.001.

Correlations Between Subclinical Psychosis Scores and Psychosocial Stressors

All psychosocial stressors were positively correlated with the different CAPE dimensions (table 3). Higher perceived social capital scores were associated, as expected, with lower positive, negative and depressive dimension scores. Correlations ranged from -0.13 (higher social capital associated with lower depressive score) to 0.29 (childhood trauma and negative dimension). Correlations showed similar patterns of direction within both the control and sibling groups, with higher levels of correlation between CAPE scores and self-reported discrimination experiences among siblings vs controls (see Supplementary table 3 for analyses within controls and siblings).

Multivariable Modeling

After adjusting for sex, age, ethnicity, country, and control/sibling status, the different CAPE scores were independently associated with childhood trauma (β with Z-score of childhood trauma between 0.13 and 0.49) and stressful life events (β between 0.08 and 0.17). Lower social capital was associated with negative and depressive dimensions (β between 0.05 and 0.24), while self-reported discrimination experiences were only associated with the positive dimension ($\beta = 0.06$). None of the interaction terms of the psychosocial stressor measures (both when introduced one by one in the multivariable analyses, and in the models with all the interactions terms) were associated with any of the three dimensions (see [Supplementary table 4](#) for the

results of the interactions). Of note, sibling status was associated with lower scores on the positive dimension ($\beta = -0.16$). The detailed results of the multivariable analyses with Z-scores of the psychosocial measures are available in the [table 4](#).

The same multivariable analyses were repeated separately for siblings and controls, and revealed globally similar results. Of note, among siblings, fewer associations reached statistical significance, and the interaction between childhood trauma and discrimination was significant (negative interaction: $\beta = -0.15$, more details of the multivariable analyses within controls and siblings in [Supplementary table 5](#)).

Discussion

In the cross-national and non-clinical EUGEI sample we assessed the effects of several psychosocial stressors (childhood trauma, stressful life-events, self-reported discrimination experiences and low social capital) on different subclinical psychosis dimensions for the first time. Subclinical psychosis was assessed with the CAPE and all analyses were adjusted for relevant sociodemographic factors (age, sex, country and ethnicity). This revealed that childhood trauma and stressful life events were associated with higher scores on the positive, negative and depressive dimensions. Lower social capital was associated with higher scores on negative and depressive dimensions,

Table 3. Spearman Correlations Between CAPE Scores and Psychosocial Stressors

	Positive Dimension*	Negative Dimension*	Depressive Dimension*
Childhood trauma	0.26	0.29	0.27
Self-reported discrimination experiences	0.15	0.13	0.12
Stressful life events	0.18	0.13	0.20
Social capital	-0.13	-0.13	-0.14

*All P -values < 0.001.

Table 4. Multivariable* Analyses of the Relationships Between the Z-scores of the Different Psychosocial Stressors and the Three-Dimension Scores

	Positive Dimension		Negative Dimension		Depressive Dimension	
	β	95% CI	β	95% CI	β	95% CI
Childhood trauma	0.13	[0.10; 0.17]***	0.49	[0.37; 0.61]***	0.26	[0.19; 0.33]***
Self-reported discrimination experiences	0.06	[0.02; 0.10]**	0.05	[-0.09; 0.19]	0.05	[-0.03; 0.13]
Stressful life events	0.08	[0.04; 0.12]***	0.16	[0.04; 0.28]*	0.17	[0.11; 0.24]***
Lower social capital	0.03	[0.00; 0.07]	0.26	[0.14; 0.38]***	0.13	[0.06; 0.20]***
Siblings (vs. controls)	-0.16	[-0.26; -0.05]**	-0.28	[-0.62; -0.06]	-0.19	[-0.19; 0.01]

*Adjusted for age, sex, country, and ethnicity.

* < .05, ** < .01, *** < .0001.

while self-reported discrimination experiences were associated with the positive dimension.

Overall, as all evaluated psychosocial stressors were associated with subclinical psychosis, and as no interaction between these stressors was significant, these findings are consistent with an independent effect of the different psychosocial stressors. Moreover, as the different psychosocial stressors were (with the exception of discrimination) similarly associated with the different dimensions, our findings are consistent with a common etiology for the three dimensions.

This study contributes to our understanding of the relationships between psychosis and early, recent, and prolonged psychosocial stressors. The major strength of this study is the concomitant analysis of several psychosocial stressors. In concordance with a recent study in the American general population,⁵⁶ we confirm the existence of significant correlations between different stressors and we show that these stressors have independent effects on the three dimensions of subclinical psychosis. In addition, we found that a low level of social capital is associated with higher levels of negative and depressive dimensions. This ecological neighborhood-level factor had never been studied in relation with subclinical psychosis outcomes in adults before (of note, Solmi et al. found an association between maternal neighborhood stress and the rate of psychotic symptoms among 13-year-old adolescents³²), while previous studies found associations with the incidence of psychotic disorders.³⁰ This result is consistent with other studies regarding the influence of neighborhood characteristics such as deprivation or social fragmentation on psychosis outcomes,⁶ including subclinical psychosis.^{57,58}

Surprisingly, the absence of any strong evidence of interactions between the psychosocial stressors and especially between early and recent stress was not consistent with our hypothesis and the sensitization hypothesis. This result also differs from the results of Lataster et al.³³ In this 10-year follow-up of adolescents and young adults from the general population in Germany ($N = 1722$), authors found non-additive interactions

between early and recent psychosocial risk factors on the risk for positive psychotic symptoms (ie, delusional symptoms and/or hallucinations): unadjusted analyses showed associations between early and recent adversity and further psychotic symptoms, but these associations disappeared after statistical adjustment. Additive interactions between early and recent adversity were significant only for the fourth and highest level of recent adversity (adjusted risk ratio for the combined early and higher level of recent adversity = 4.08, 95% CI [2.02–8.24], P -value = .032). Differences in results of this and our study might be explained by important methodological differences. For example, Lataster et al. study was longitudinal (three follow-up surveys covering a mean period of 8.4 years) and analyzed only two psychosocial stressors categorical variables (childhood trauma, dichotomized; and recent trauma and negative life events, four levels).

Analyzing the influence of environmental (including childhood trauma, cannabis use and urbanicity), sensory (hearing impairment), and familial risk factors on the occurrence of subclinical psychosis in 6646 subjects from the general population, Pries et al. found additive effects of the risk factors: the greater the number of risk factors, the greater the odds of symptoms.²¹ Consistent with this finding, in our study, the effect of recent adverse experiences (measured by the LTE) was significant for each of the three dimensions, independently of early adverse experience (measured by childhood trauma), and we did not find any significant interactions between the different psychosocial stressors. This may be due to a lack of statistical power to detect an ExE interaction,⁵⁹ however the β values of the interactions, which are close to 0 make this unlikely.

Childhood trauma, that is, the earliest psychosocial stressor, had the strongest associations with each of the three dimensions measured. Childhood adverse experiences have been linked with long-term changes in the hypothalamic–pituitary axis (HPA) axis⁶⁰ which may be involved in early stressor and emotional dysregulation, leading to later aberrant salience, involved in the positive dimension of psychosis.⁶¹ Of note, childhood trauma is known to be associated with psychopathology as a whole,^{62,63} and consistent with prior research, childhood trauma in our study was also associated with the negative dimension⁶⁴ as well as with depressive symptoms⁶⁵ in both controls and siblings.

Self-reported discrimination experiences were associated with the positive dimension of psychosis in the global sample. Several studies, including longitudinal studies,⁶⁶ have shown associations, particularly with psychotic-like experiences. They have been confirmed in recent meta-analyses.^{9,29} Consistently with the present study, some studies suggest that among the different dimensions of subclinical psychosis discrimination is specifically associated with positive psychotic symptoms.^{9,67} However, in

contrast with the present study, discrimination experiences have also been linked to depression.⁶⁸

The associations between CAPE scores and stressful life events support the role of recent adverse experiences in the development of psychosis.^{8,61} Psychosis has been theorized to combine cognitive (external attribution) bias and emotional dysregulation.⁶⁹ Stressful life events could play a trigger role for a disruption in cognitive processes in subjects at risk, leading to delusional ideas and hallucinatory experiences, the content of which may be influenced by the emotional change induced by the stressful events.⁷⁰

One point that also deserves discussion is the lower levels of the positive dimension of subclinical psychosis among siblings in comparison to controls. This result is surprising, as siblings of people with psychotic disorder face both a greater genetic predisposition to psychotic disorders,^{71,72} and higher levels of psychosocial stressors, because they likely share some of the environmental characteristics of their sibling (eg, discrimination),^{73,74} and the stress associated with the psychiatric disorder of their sibling.⁷⁵ Indeed, consistent with the stress-vulnerability hypothesis, several studies found higher levels of subclinical psychosis among siblings, in comparison to controls.^{64,74,76} One hypothesis that might explain the negative association in our study is that siblings might minimize their symptoms, either because they compare them to the symptoms of their sibling with a FEP, or because they fear having the same disorder, and thus deny presenting the same symptoms. Moreover, we cannot exclude a selection bias, which may have occurred if siblings with potentially higher subclinical psychosis scores refused participation. Nevertheless, in our study, the stronger association between CAPE scores and self-reported discrimination in siblings is consistent with the stress-vulnerability hypothesis. Indeed, in siblings who share the genetic liability to psychosis (ie, a vulnerability) levels of self-reported discrimination experiences are lower than in controls, but their effect is stronger. A similar result has been shown concerning urbanicity, which has been associated with a higher risk for psychotic disorders among subjects with familial liability as compared to subjects without.⁷⁷

Several limitations should be acknowledged. First, we performed cross-sectional analyses of both subclinical psychosis and psychosocial stressors with retrospective assessment for some of the variables. Due to the retrospective assessment, recall bias and reverse causality cannot be excluded entirely. Indeed, several studies showed discrepancies between prospective and retrospective measures.⁷⁸ Retrospective assessment (eg, for childhood trauma) may be biased by clinical outcomes (ie, reverse causation issue)⁷⁹ for instance. Similarly, the perception of discrimination could be distorted by the presence of positive symptoms. Likewise, the perception of a low level of social capital could be influenced by depressive symptoms. With regard to the measure

of stressful life events specifically, several issues have been mentioned, including intra-category variability (ie, the fact that subjects have differing views of what comprises a “major” or “serious” event or disease), and that this variability could also be related to psychiatric symptoms.^{53,80} Moreover, the mean discrimination score (median of discrimination measure: 0, IQR = 1) was quite low in comparison with other studies (which unlike our study, were conducted among ethnic minorities facing higher levels of discrimination^{29,81,82}). This low score has been occasionally found in previous studies,^{66,83} but should be interpreted taking into consideration that the version of the Williams’ Major experiences of discrimination measure^{46,47} has not been validated, and its cross-national invariance has not yet been studied. Thus, the findings may not be generalizable to other countries (eg, USA). Moreover, the view of discrimination as a prolonged stressor might be misconstrued, as a major part of the experiences measured occur during adulthood. Certain experiences may however take place during childhood, adolescence or youth (unfair treatment when seeking medical care, discouragement from continuing education, etc.). Furthermore, except for ethnicity, the analyses were not adjusted for other important risk factors of psychosis, such as urbanicity and cannabis use.^{84,85} However, adjustment for all the known risk factors of psychosis (economic deprivation, obstetrical complications, paternal age, etc.) was not possible, and such adjustment could cause statistical overadjustment and affect genuine relationships between subclinical psychosis and psychosocial stressors. Finally, as the sampling was not fully at random, but a mixture of random and quota sampling and thus non-probabilistic, we cannot assume that our sample was representative of the general population. However, the quota sampling method warrant same socio-demographic characteristics of the general population (age, sex, and migration) in the different countries. Moreover, we cannot exclude the possibility of selective refusal of study inclusion according to subclinical psychosis and/or psychosocial factors.

Overall, this international and multicentre study assessed positive, negative and depressive dimensions of subclinical psychosis among controls and siblings from the general population and simultaneously analyzed the role of different psychosocial stressors. Childhood trauma, and stressful life events were significantly associated with the three subclinical psychosis dimensions, while lower social capital was associated with the negative and depressive dimensions, and self-reported discrimination experiences associated with the positive dimension, consistent with independent effects of these different psychosocial stressors.

Acknowledgments

EU-GEI WP2 Group: Kathryn Hubbard, Stephanie Beards, Simona A. Stilo, Mara Parellada, Pedro Cuadrado, José Juan Rodríguez Solano, Angel Carracedo, David Fraguas, Álvaro Andreu-Bernabeu, Gonzalo López, Bibiana Cabrera, Esther Lorente-Rovira, Paz Garcia-Portilla, Javier Costas, Estela Jiménez-López, Mario Matteis, Marta Rapado-Castro, Emiliano González, Covadonga M. Díaz-Caneja, Emilio Sánchez, Manuel Durán-Cutilla, Nathalie Franke, Fabian Termorshuizen, Daniella van Dam, Elsje van der Ven, Elles Messchaert, Stéphane Jamain, Thomas Charpeaud, Anne-Marie Tronche, Flora Frijda, Giovanna Marrazzo, Lucia Sideli, Crocettarachele Sartorio, Fabio Seminerio, Camila Marcelino Loureiro, Rosana Shuhama, Mirella Ruggeri, Chiara Bonetto, Doriana Cristofalo, Domnico Berardi, Marco Seri, Elena Bonora, Giuseppe D’Andrea, Laura Ferraro, Giada Tripoli, Silvia Amoretti, Gisela Mezquida

Conflicts of Interest

The funder had no involvement in study design, data collection, analysis, interpretation of findings, manuscript preparation or the decision to submit the paper for publication.

Dr Kirkbride is supported by the National Institute for Health Research (NIHR) University College London Hospital (UCLH) Biomedical Research Centre (BRC).

Dr Bernardo has been a consultant for, received grant/research support and honoraria from, and been on the speakers/advisory board of ABBiotics, Adamed, Angelini, Casen Recordati, Janssen-Cilag, Menarini, Rovi and Takeda.

Dr Arango has received support by the Spanish Ministry of Science and Innovation. Instituto de Salud Carlos III (SAM16PE07CP1, PI16/02012, PI19/024), co-financed by ERDF Funds from the European Commission, “A way of making Europe,” CIBERSAM. Madrid Regional Government (B2017/BMD-3740 AGES-CM-2), European Union Structural Funds. European Union Seventh Framework Program under grant agreements FP7-4-HEALTH-2009-2.2.1-2-241909 (Project EU-GEI) and FP7-HEALTH-2013-2.2.1-2-603196 (Project PSYSCAN); and European Union H2020 Program under the Innovative Medicines Initiative 2 Joint Undertaking (grant agreement No 115916, Project PRISM, and grant agreement No 777394, Project AIMS-2-TRIALS), Fundación Familia Alonso and Fundación Alicia Koplowitz.

Dr Di Forti reports personal fees from Janssen outside the submitted work, without conflict of interest with the present study.

References

- Corcoran C, Walker E, Huot R, et al. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):671–692.
- van Os J, Kenis G, Rutten BP. The environment and schizophrenia. *Nature.* 2010;468(7321):203–212.
- Davis J, Eyre H, Jacka FN, et al. A review of vulnerability and risks for schizophrenia: beyond the two hit hypothesis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;65:185–194.
- Howes OD, Murray RM. Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model. *Lancet.* 2014;383(9929):1677–1687.
- Weidenauer A, Bauer M, Sauerzopf U, et al. Making sense of: sensitization in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;20(1):1–10.
- March D, Hatch SL, Morgan C, et al. Psychosis and place. *Epidemiol Rev.* 2008;30:84–100.
- Varese F, Smeets F, Drukker M, et al. Childhood adversities increase the risk of psychosis: a meta-analysis of patient-control, prospective- and cross-sectional cohort studies. *Schizophr Bull.* 2012;38(4):661–671.
- Beards S, Gayer-Anderson C, Borges S, Dewey ME, Fisher HL, Morgan C. Life events and psychosis: a review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2013;39(4):740–747.
- Pearce J, Rafiq S, Simpson J, Varese F. Perceived discrimination and psychosis: a systematic review of the literature. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2019;54(9):1023–1044.
- Lardinois M, Lataster T, Mengelers R, Van Os J, Myin-Germeys I. Childhood trauma and increased stress sensitivity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2011;123(1):28–35.
- Veling W, Pot-Kolder R, Cunnotte J, van Os J, van der Gaag M. Environmental social stress, paranoia and psychosis liability: a virtual reality study. *Schizophr Bull.* 2016;42(6):1363–1371.
- Zipursky RB. Why are the outcomes in patients with schizophrenia so poor? *J Clin Psychiatry.* 2014;75(Suppl 2):20–24.
- Sariaslan A, Fazel S, D'Onofrio BM, et al. Schizophrenia and subsequent neighborhood deprivation: revisiting the social drift hypothesis using population, twin and molecular genetic data. *Transl Psychiatry.* 2016;6:e796.
- Pignon B, Eaton S, Schürhoff F, Szöke A, McGorry P, O'Donoghue B. Residential social drift in the two years following a first episode of psychosis. *Schizophr Res.* 2019;210:323–325.
- Verdoux H, van Os J. Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis. *Schizophr Res.* 2002;54(1-2):59–65.
- McGrath JJ, Saha S, Al-Hamzawi A, et al. Psychotic experiences in the general population: a cross-national analysis based on 31,261 respondents from 18 countries. *JAMA Psychiatry.* 2015;72(7):697–705.
- Pignon B, Schürhoff F, Szöke A, et al. Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: findings from the MHGP survey. *Schizophr Res.* 2018;193:336–342.
- Linscott RJ, van Os J. An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders. *Psychol Med.* 2013;43(6):1133–1149.
- Szöke A, Kirkbride JB, Schürhoff F. Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49(9):1347–1351.
- van Os J. The many continua of psychosis. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(9):985–986.
- Pries LK, Guloksuz S, Ten Have M, et al. Evidence that environmental and familial risks for psychosis additively impact a multidimensional subthreshold psychosis syndrome. *Schizophr Bull.* 2018;44(4):710–719.
- Schürhoff F, Pignon B, Lajnef M, et al. Psychotic experiences are associated with paternal age but not with delayed fatherhood in a large, multinational, community sample. *Schizophr Bull.* 2020;46(5):1327–1334.
- Cougnard A, Marcelis M, Myin-Germeys I, et al. Does normal developmental expression of psychosis combine with environmental risk to cause persistence of psychosis? A psychosis proneness-persistence model. *Psychol Med.* 2007;37(4):513–527.
- Morgan C, Reininghaus U, Reichenberg A, Frissa S, Hotopf M, Hatch SL, SELCoH study team. Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects. *Br J Psychiatry.* 2014;204:346–353.
- McGrath JJ, Saha S, Lim CCW, et al.; WHO World Mental Health Survey Collaborators. Trauma and psychotic experiences: transnational data from the World Mental Health Survey. *Br J Psychiatry.* 2017;211(6):373–380.
- Pignon B, Peyre H, Szöke A, et al. A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population. *Aust N Z J Psychiatry.* 2018;52(6):573–584.
- Johns LC, Cannon M, Singleton N, et al. Prevalence and correlates of self-reported psychotic symptoms in the British population. *Br J Psychiatry.* 2004;185:298–305.
- Kocsis-Bogár K, Miklósi M, Forintos DP. Impact of adverse life events on individuals with low and high schizotypy in a nonpatient sample. *J Nerv Ment Dis.* 2013;201(3):208–215.
- Bardol O, Grot S, Oh H, et al. Perceived ethnic discrimination as a risk factor for psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2020;50(7):1077–1089.
- Kirkbride JB, Boydell J, Ploubidis GB, et al. Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area. *Psychol Med.* 2008;38(8):1083–1094.
- O'Donoghue B, Lyne JP, Renwick L, et al. Neighbourhood characteristics and the incidence of first-episode psychosis and duration of untreated psychosis. *Psychol Med.* 2016;46(7):1367–1378.
- Solmi F, Colman I, Weeks M, Lewis G, Kirkbride JB. Trajectories of neighborhood cohesion in childhood, and psychotic and depressive symptoms at age 13 and 18 years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2017;56(7):570–577.
- Lataster J, Myin-Germeys I, Lieb R, Wittchen HU, van Os J. Adversity and psychosis: a 10-year prospective study investigating synergism between early and recent adversity in psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2012;125(5):388–399.
- Gage SH, Jones HJ, Burgess S, et al. Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study. *Psychol Med.* 2017;47(5):971–980.
- Colodro-Conde L, Couvy-Duchesne B, Whitfield JB, et al. Association between population density and genetic risk for schizophrenia. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(9):901–910.
- Gayer-Anderson C, Jongsma HE, Di Forti M, et al.; EU-GEI WP2 Group. The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI): incidence and first-episode case-control programme. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2020;55(5):645–657.

37. European Network of National Networks studying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia (EU-GEI). Identifying gene-environment interactions in schizophrenia: contemporary challenges for integrated, large-scale investigations. *Schizophr Bull.* 2014;40(4):729–736.
38. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, et al.; European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions Work Package 2 (EU-GEI WP2) Group. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry.* 2018;75(1):36–46.
39. Stefanis NC, Hanssen M, Smirnis NK, et al. Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population. *Psychol Med.* 2002;32(2):347–358.
40. Mark W, Touloupoulou T. Psychometric properties of “Community Assessment of Psychic Experiences”: review and meta-analyses. *Schizophr Bull.* 2016;42(1):34–44.
41. Yung AR, Nelson B, Baker K, Buckby JA, Baksheev G, Cosgrave EM. Psychotic-like experiences in a community sample of adolescents: implications for the continuum model of psychosis and prediction of schizophrenia. *Aust N Z J Psychiatry.* 2009;43(2):118–128.
42. Wigman JT, Vollebergh WA, Raaijmakers QA, et al. The structure of the extended psychosis phenotype in early adolescence—a cross-sample replication. *Schizophr Bull.* 2011;37(4):850–860.
43. Pignon B, Peyre H, Ferchiou A, et al.; EU-GEI WP2 Group Author. Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE). *Psychol Med.* 2019;49(15):2600–2607.
44. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD, et al. Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003;27(2):169–190.
45. Williams DR, Yu Y, Jackson JS, Anderson NB. Racial differences in physical and mental health: socio-economic status, stress and discrimination. *J Health Psychol.* 1997;2(3):335–351.
46. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Tarricone I, et al. Social disadvantage, linguistic distance, ethnic minority status and first-episode psychosis: results from the EU-GEI case-control study. *Psychol Med.* 2020;in press:1–13. <https://www.cambridge.org/core/journals/psychological-medicine/article/social-disadvantage-linguistic-distance-ethnic-minority-status-and-first-episode-psychosis-results-from-the-eugei-case-control-study/06D387C237DE2D-AD354932B4E0575873>
47. Hatch SL, Gizard B, Williams DR, Frissa S, Goodwin L, Hotopf M; SELCoH Study Team. Discrimination and common mental disorder among migrant and ethnic groups: findings from a South East London Community sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016;51(5):689–701.
48. Lochner K, Kawachi I, Kennedy BP. Social capital: a guide to its measurement. *Health Place.* 1999;5(4):259–270.
49. Sampson RJ, Raudenbush SW, Earls F. Neighborhoods and violent crime: a multilevel study of collective efficacy. *Science.* 1997;277(5328):918–924.
50. Drukker M, Krabbendam L, Driessen G, van Os J. Social disadvantage and schizophrenia. A combined neighbourhood and individual-level analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2006;41(8):595–604.
51. McCulloch A. An examination of social capital and social disorganisation in neighbourhoods in the British household panel study. *Soc Sci Med.* 2003;56(7):1425–1438.
52. Brugha T, Bebbington P, Tennant C, Hurry J. The List of Threatening Experiences: a subset of 12 life event categories with considerable long-term contextual threat. *Psychol Med.* 1985;15(1):189–194.
53. Motrico E, Moreno-Küstner B, de Dios Luna J, et al. Psychometric properties of the List of Threatening Experiences–LTE and its association with psychosocial factors and mental disorders according to different scoring methods. *J Affect Disord.* 2013;150(3):931–940.
54. Tortelli A, Nakamura A, Suprani F, et al. Subclinical psychosis in adult migrants and ethnic minorities: systematic review and meta-analysis. *BJP Psych Open.* 2018;4(6):510–518.
55. Leane E, Dealberto MJ, Luck D, et al. Ethnic minority position and migrant status as risk factors for psychotic symptoms in the general population: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2019;49(4):545–558.
56. Murphy D, Vallières F, Murphy J, McElroy E, Hyland P. Risk factors associated with general and specific dimensions of psychosis in a nationally representative sample of adults from the United States. *Psychosis.* 2020;12(4):303–3013.
57. Kirkbride JB, Stochl J, Zimbrón J, et al. Social and spatial heterogeneity in psychosis proneness in a multi-level case-prodrome-control study. *Acta Psychiatr Scand.* 2015;132(4):283–292.
58. O'Donoghue B, Yung AR, Wood S, et al. Neighbourhood characteristics and the rate of identification of young people at ultra-high risk for psychosis. *Schizophr Res.* 2015;169(1–3):214–216.
59. Hunter DJ. Gene-environment interactions in human diseases. *Nat Rev Genet.* 2005;6(4):287–298.
60. Aas M, Pizzagalli DA, Laskemoen JF, et al. Elevated hair cortisol is associated with childhood maltreatment and cognitive impairment in schizophrenia and in bipolar disorders. *Schizophr Res.* 2019;213:65–71.
61. Reininghaus U, Kempton MJ, Valmaggia L, et al. Stress sensitivity, aberrant salience, and threat anticipation in early psychosis: an experience sampling study. *Schizophr Bull.* 2016;42(3):712–722.
62. Green JG, McLaughlin KA, Berglund PA, et al. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):113–123.
63. McLaughlin KA, Green JG, Gruber MJ, Sampson NA, Zaslavsky AM, Kessler RC. Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication II: associations with persistence of DSM-IV disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(2):124–132.
64. Schürhoff F, Laguerre A, Fisher H, et al. Self-reported childhood trauma correlates with schizotypal measures in schizophrenia but not bipolar pedigrees. *Psychol Med.* 2009;39(3):365–370.
65. van Dam DS, van Nierop M, Viechtbauer W, et al.; Genetic Risk and Outcome of Psychosis (GROUP) investigators. Childhood abuse and neglect in relation to the presence and persistence of psychotic and depressive symptomatology. *Psychol Med.* 2015;45(7):1363–1377.
66. Janssen I, Hanssen M, Bak M, et al. Discrimination and delusional ideation. *Br J Psychiatry.* 2003;182:71–76.
67. Kong DT. Ethnic minorities' paranoia and self-preservative work behaviors in response to perceived ethnic discrimination, with collective self-esteem as a buffer. *J Occup Health Psychol.* 2016;21(3):334–351.
68. Schmitt MT, Branscombe NR, Postmes T, Garcia A. The consequences of perceived discrimination for

- psychological well-being: a meta-analytic review. *Psychol Bull.* 2014;140(4):921–948.
69. Garety PA, Kuipers E, Fowler D, Freeman D, Bebbington PE. A cognitive model of the positive symptoms of psychosis. *Psychol Med.* 2001;31(2):189–195.
 70. Myin-Germeys I, Delespaul P, van Os J. Behavioural sensitization to daily life stress in psychosis. *Psychol Med.* 2005;35(5):733–741.
 71. Mortensen PB, Pedersen CB, Westergaard T, et al. Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia. *N Engl J Med.* 1999;340(8):603–608.
 72. Trotta A, Murray RM, Fisher HL. The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2015;45(12):2481–2498.
 73. Polanczyk G, Moffitt TE, Arseneault L, et al. Etiological and clinical features of childhood psychotic symptoms: results from a birth cohort. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(4):328–338.
 74. Binbay T, Drukker M, Elbi H, et al. Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis. *Schizophr Bull.* 2012;38(5):992–1002.
 75. Sin J, Murrells T, Spain D, Norman I, Henderson C. Wellbeing, mental health knowledge and caregiving experiences of siblings of people with psychosis, compared to their peers and parents: an exploratory study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016;51(9):1247–1255.
 76. van Dam DS, Korver-Nieberg N, Velthorst E, Meijer CJ, de Haan L; For Genetic Risk and Outcome in Psychosis (GROUP). Childhood maltreatment, adult attachment and psychotic symptomatology: a study in patients, siblings and controls. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2014;49(11):1759–1767.
 77. van Os J, Hanssen M, Bak M, Bijl RV, Vollebergh W. Do urbanicity and familial liability coparticipate in causing psychosis? *Am J Psychiatry.* 2003;160(3):477–482.
 78. Baldwin JR, Reuben A, Newbury JB, Danese A. Agreement between prospective and retrospective measures of childhood maltreatment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(6):584–593.
 79. MacDonald K, Thomas ML, MacDonald TM, Sciolla AF. A perfect childhood? Clinical correlates of minimization and denial on the childhood trauma questionnaire. *J Interpers Violence.* 2015;30(6):988–1009.
 80. Dohrenwend BP. Inventorying stressful life events as risk factors for psychopathology: toward resolution of the problem of intracategory variability. *Psychol Bull.* 2006;132(3):477–495.
 81. Oh H, Yang LH, Anglin DM, DeVlyder JE. Perceived discrimination and psychotic experiences across multiple ethnic groups in the United States. *Schizophr Res.* 2014;157(1-3):259–265.
 82. Oh H, Cogburn CD, Anglin D, Lukens E, DeVlyder J. Major discriminatory events and risk for psychotic experiences among Black Americans. *Am J Orthopsychiatry.* 2016;86(3):277–285.
 83. Rakhshan Rouhakhtar PJ, Pitts SC, Schiffman J. Associations between Race, discrimination, community violence, traumatic life events, and psychosis-like experiences in a sample of college students. *J Clin Med.* 2019;8(10).
 84. Di Forti M, Quattrone D, Freeman TP, et al.; EU-GEI WP2 Group. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *Lancet Psychiatry.* 2019;6(5):427–436.
 85. Vassos E, Pedersen CB, Murray RM, Collier DA, Lewis CM. Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2012;38(6):1118–1123.

DISCRIMINATION

Supplementary material 1: Discrimination measure in the EUGEI study

In the following questions we are interested in the way other people have treated you or your beliefs about how other people have treated you. Can you tell me if any of the following has ever happened to you? Please indicate number of times, age at first occurrence and note the main reason for this. **Then:**

For any reason, have you ever been unfairly...

	Yes	No	N of times	Age (first occurred)
1. Fired				

Reason	O1 Gender	O2 Race, ethnicity	O3 Religion	O4 Mental Illness	O5 Sexuality	O6 Age	O7 Other (specify):

	Yes	No	N of times	Age (first occurred)
2. Not hired for a job				

Reason	O1 Gender	O2 Race, ethnicity	O3 Religion	O4 Mental Illness	O5 Sexuality	O6 Age	O7 Other (specify):

	Yes	No	N of times	Age
3. Denied promotion				

Reason	O1 Gender	O2 Race, ethnicity	O3 Religion	O4 Mental Illness	O5 Sexuality	O6 Age	O7 Other (specify):

	Yes	No	N of times	Age
4. Stopped, questioned threatened by police				

DISCRIMINATION

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

5. Treated by court system

Yes	No	N of times	Age

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

For any reason, have you ever been unfairly...

6. Discouraged from continuing education

Yes	No	N of times	Age

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

7. Prevented from buying, renting flat or house

Yes	No	N of times	Age

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

8. Treated by neighbours or your family

Yes	No	N of times	Age

Reason

DISCRIMINATION

O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

Yes No N of times Age

9. Denied a loan or preferable mortgage rate

--	--	--	--

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

Yes No N of times Age

10. Received worse service than other people

--	--	--	--

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

Yes No N of times Age

11. Treated when getting medical care

--	--	--	--

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

Yes No N of times Age

12. Treated when using public transport

--	--	--	--

Reason O1 Gender O2 Race, ethnicity O3 Religion O4 Mental Illness O5 Sexuality O6 Age O7 Other (specify):

Supplementary Table 1. Proportions of unavailable data (%)		
	Controls (N = 1497)	Siblings (N = 265)
Age	0.2%	1.9%
Sex	0.0%	0.0%
Ethnicity	0.1%	0.0%
CAPE scores		
Positive	5.3%	8.3%
Negative	4.5%	6.8%
Depressive	4.8%	6.8%
Psychosocial stressors		
Childhood trauma	0.8%	3.8%
Self-reported discrimination experiences	4.4%	4.5%
Stressful life events	16.5%	17.4%
Social capital	10.4%	7.5%

Supplementary Table 2. Spearman correlation matrix of the psychosocial stressors among controls and siblings

<i>CONTROLS</i>				
	Childhood trauma	Self-reported discrimination experiences	Stressful life events	Social capital
Childhood trauma	1.00			
Self-reported discrimination experiences	0.17***	1.00		
Stressful life events	0.13***	0.20***	1.00	
Social capital	-0.14***	-0.09***	-0.13***	1.00
<i>SIBLINGS</i>				
	Childhood trauma	Self-reported discrimination experiences	Stressful life events	Social capital
Childhood trauma	1.00			
Self-reported discrimination experiences	0.24***	1.00		
Stressful life events	0.21**	0.26***	1.00	
Social capital	-0.19***	-0.08	0.03	1.00

Legend: p-values: *: < 0.05, **: < 0.01, ***: < 0.001.

Supplementary Table 3. Spearman correlations between CAPE scores and psychosocial stressors among controls and siblings			
CONTROLS			
	Positive dimension	Negative dimension	Depressive dimension
Childhood trauma	0.26***	0.30***	0.26***
Self-reported discrimination experiences	0.14***	0.12***	0.10***
Stressful life events	0.19***	0.13***	0.19***
Social capital	-0.13***	-0.12***	-0.13***
SIBLINGS			
	Positive dimension	Negative dimension	Depressive dimension
Childhood trauma	0.26***	0.27***	0.35***
Self-reported discrimination experiences	0.24***	0.21***	0.19**
Stressful life events	0.19**	0.18*	0.27***
Social capital	-0.12	-0.20**	-0.22***
Legend: p-values: *: < 0.05, **: < 0.01, ***: < 0.001.			

Supplementary Table 4. Multivariable analyses of the relationships between the Z-scores of the different psychosocial stressors and the CAPE scores among pooled siblings and controls

	Positive dimension		Negative dimension		Depressive dimension	
	β	95 % CI	β	95 % CI	β	95 % CI
<i>One model per interaction¹</i>						
Childhood trauma x self-reported discrimination experiences	-0.03	[-0.06; 0.01]	0.00	[-0.09; 0.10]	0.00	[-0.01; 0.00]
Self-reported discrimination experiences x stressful life events	-0.01	[-0.03; 0.01]	-0.01	[-0.08; 0.06]	-0.03	[-0.06; 0.06]
Self-reported discrimination experiences x low social capital	0.00	[-0.03; 0.03]	-0.06	[-0.17; 0.05]	-0.03	[-0.07; 0.01]
Childhood trauma x stressful life events	-0.01	[-0.03; 0.02]	-0.02	[-0.09; 0.05]	-0.04	[-0.02; 0.06]
Childhood trauma x low social capital	-0.03	[-0.06; 0.00]	-0.04	[-0.15; 0.07]	0.02	[-0.10; 0.02]
Low social capital x stressful life events	0.02	[-0.01; 0.04]	0.04	[-0.04; 0.12]	0.01	[-0.03; 0.06]
<i>All interaction terms in one single model²</i>						
Childhood trauma x self-reported discrimination experiences	-0.10	[-0.23; 0.02]	-0.10	[-0.61; 0.20]	-0.01	[-0.26; 0.24]
Self-reported discrimination experiences x stressful life events	-0.13	[-0.32; 0.05]	-0.13	[-0.59; 0.57]	0.01	[-0.34; 0.37]
Self-reported discrimination experiences x low social capital	-0.08	[-0.31; 0.15]	0.02	[-0.76; 0.73]	-0.14	[-0.58; 0.30]
Childhood trauma x stressful life events	0.00	[-0.07; 0.08]	0.00	[-0.26; 0.24]	0.05	[-0.09; 0.20]
Childhood trauma x low social capital	-0.04	[-0.14; 0.06]	-0.04	[-0.14; 0.10]	-0.12	[-0.31; 0.07]
Low social capital x stressful life events	0.02	[-0.07; 0.10]	0.02	[-0.04; 0.08]	0.09	[-0.07; 0.26]

¹The interaction terms were introduced one by one in the multivariable analyses with the following factors: psychosocial stressors (childhood trauma, self-reported discrimination experiences, stressful life events, low social capital) and the adjustment factors (age, sex, ethnicity, country and sibling/control status);

²All interaction terms in the same model, with the same adjustment factors.

Legend: *: < 0.05, **: < 0.01, ***: < 0.001.

Supplementary Table 5. Multivariable¹ analyses of the associations between the CAPE and the Z-scores of the psychosocial stressors among controls and siblings						
CONTROLS						
	Positive dimension		Negative dimension		Depressive dimension	
	β	95 % CI	β	95 % CI	β	95 % CI
Childhood trauma	0.14	[0.10; 0.18]***	0.44	[0.33; 0.60]***	0.24	[0.17; 0.32]***
Self-reported discrimination experiences	0.05	[0.01; 0.10]*	0.05	[-0.09; 0.20]	0.05	[-0.03; 0.13]
Stressful life events	0.08	[0.04; 0.12]***	0.16	[0.03; 0.29]*	0.18	[0.11; 0.25]***
Lower social capital	0.03	[-0.01; 0.07]	0.22	[0.09; 0.35]**	0.10	[0.03; 0.18]**
<i>Interactions between psychosocial stressors</i>						
Childhood trauma x self-reported discrimination experiences	-0.03	[-0.06; 0.01]	0.03	[-0.08; 0.13]	0.00	[-0.06; 0.06]
Self-reported discrimination experiences x stressful life events	-0.01	[-0.03; 0.01]	0.00	[-0.07; 0.07]	-0.03	[-0.07; 0.01]
Self-reported discrimination experiences x lower social capital	0.01	[-0.03; 0.04]	-0.04	[-0.15; 0.07]	-0.02	[-0.09; 0.04]
Childhood trauma x stressful life events	-0.01	[-0.03; 0.02]	-0.02	[-0.10; 0.06]	0.02	[-0.03; 0.06]
Childhood trauma x lower social capital	-0.03	[-0.07; 0.01]	-0.03	[-0.15; 0.10]	-0.04	[-0.11; 0.03]
Lower social capital x stressful life events	0.02	[-0.01; 0.05]	0.03	[-0.05; 0.12]	0.01	[-0.04; 0.06]
SIBLINGS						
	Positive dimension		Negative dimension		Depressive dimension	
	β	95 % CI	β	95 % CI	β	95 % CI
Childhood trauma	0.09	[-0.01; 0.20]	0.58	[0.26; 0.90]***	0.32	[0.12; 0.52]**
Self-reported discrimination experiences	0.21	[0.03; 0.39]*	0.27	[-0.29; 0.82]	0.17	[-0.18; 0.51]
Stressful life events	0.12	[0.00; 0.24]	0.18	[-0.19; 0.55]	0.11	[-0.11; 0.34]
Lower social capital	0.08	[-0.03; 0.19]	0.50	[0.16; 0.85]**	0.30	[0.09; 0.51]**
<i>Interactions between psychosocial stressors</i>						
Childhood trauma x self-reported discrimination experiences	-0.15	[-0.27; -0.03]*	-0.25	[-0.61; 0.12]	-0.04	[-0.26; 0.19]
Self-reported discrimination experiences x stressful life events	-0.15	[-0.31; 0.01]	-0.11	[-0.60; 0.38]	0.05	[-0.25; 0.35]
Self-reported discrimination experiences x lower social capital	-0.09	[-0.29; 0.10]	-0.17	[-0.79; 0.44]	-0.21	[-0.58; 0.15]
Childhood trauma x stressful life events	-0.01	[-0.08; 0.06]	-0.03	[-0.25; 0.19]	0.06	[-0.07; 0.20]
Childhood trauma x lower social capital	-0.01	[-0.04; 0.06]	-0.18	[-0.44; 0.09]	-0.10	[-0.27; 0.06]
Lower social capital x stressful life events	0.01	[-0.06; 0.09]	0.08	[-0.15; 0.32]	0.06	[-0.09; 0.20]

¹Adjusted for age, sex, ethnicity, and country.

Legend: *: < 0.05, **: < 0.01, ***: < 0.001.

VII. Risque polygénique de schizophrénie, facteurs de stress psycho-sociaux et dimensions psychotiques infra-cliniques

MANUSCRIT 7 : *Psychose infra-clinique en population générale dans l'étude EU-GEI : un effet additif de l'environnement et des gènes, en cours de soumission*

A. Introduction

Dans le travail précédent sur les données issues de l'étude EU-GEI (Pignon *et al.*, 2021b), nous avons montré que les dimensions de psychose infra-clinique en population générale étaient associées à divers facteurs de stress psychosociaux, et ce de manière additive, sans interaction E*E significative. Une autre question de l'étiologie des troubles psychotiques est celle de l'implication de facteurs génétiques, et de leurs rapports – interaction, addition, voire confusion – avec ces facteurs environnementaux.

On sait depuis plusieurs décennies que l'étiologie des troubles psychotiques est en partie génétique (Gottesman *et al.*, 1987 ; Kendler et Diehl, 1993). L'estimation de l'héritabilité de la schizophrénie est variable, entre 30 et 80 % selon les études (van Dongen & Boomsma, 2013 ; Light *et al.*, 2014 ; Hilker *et al.*, 2018). Seule une minorité de patients a un trouble psychotique dont l'étiologie peut être attribuée à une anomalie génétique affectant un (forme monogénique) ou quelques gènes (formes oligogéniques) (O'Donovan & Owen, 1999). Ces formes rares correspondent souvent à des CNV c'est-à-dire, des délétions ou des duplications de régions du génome, telles que 1q21, 16p11 ou 22q11 (St Clair, 2009 ; Giannitelli *et al.*, 2018 ; Niarchou *et al.*, 2019), ou à des variations nucléotidiques rares. Des approches de type GWAS se sont intéressées aux variations fréquentes des SNPs (fréquence de l'allèle mineur > 5%) associés au risque de schizophrénie (Jia *et al.*, 2010 ; Bergen & Petryshen, 2012 ; Schwab & Wildenauer, 2013). Dans les études de GWAS, chaque SNP a un effet relativement faible sur le risque de

schizophrénie. Par ailleurs, la plupart de ces SNPs est associée à d'autres troubles psychiatriques (et même non-psychiatriques) (The Brainstorm Consortium *et al.*, 2018).

Pour plusieurs maladies à déterminisme complexe (plurifactorielle), les découvertes de l'implication de facteurs génétiques multiples ont mené à la mise au point d'indices statistiques reflétant, pour chaque individu (et pour leur génome), le niveau de risque de ces maladies. Ces scores sont spécifiques pour chaque maladie, et sont calculés à partir d'un génotypage, c'est-à-dire au vu des différentes versions des polymorphismes nucléotidiques étant susceptible de conférer un risque. Cet indice statistique se nomme le risque polygénique (Dudbridge, 2013). En ce qui concerne la schizophrénie, plusieurs scores polygéniques ont été calculés depuis 2014 (Schizophrenia Working Group of the PGC, 2014, 2019 ; Wray *et al.*, 2014 ; Rammos *et al.*, 2019). Dans les études cas-contrôle sur les données issues EU-GEI, le score de risque polygénique de schizophrénie (SRP-SZ) explique entre 7 et 9 % de la variance de la variable statut (*i.e.* cas de PEP vs. contrôle) (Di Forti *et al.*, 2019b ; Tripoli *et al.*, 2020). Des taux intéressants, mais insuffisants pour être utilisés en pratique clinique pour le moment. Ce SRP-SZ est également associé à d'autres troubles psychiatriques, comme les trouble de l'humeur ou le trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), ou encore au quotient intellectuel (QI) et à la qualité de vie (Legge *et al.*, 2019 ; Mistry *et al.*, 2018 ; Pries *et al.*, 2020c). En ce qui concerne la psychose infra-clinique, les études ont montré des résultats contradictoires : certaines en faveur d'une faible association positive entre SRP-SZ et niveau de psychose infra-clinique ou symptômes psychotiques infra-cliniques, d'autres ne retrouvant pas cette association (Legge *et al.*, 2019 ; Mistry *et al.*, 2018 ; Nenadić *et al.*, 2020 ; Zammit *et al.*, 2014).

Par ailleurs, les recherches sur les facteurs génétiques associés au risque de schizophrénie ont rapidement fait l'hypothèse d'interactions gènes-environnement, de manière cohérente avec le modèle étiologique de stress-vulnérabilité³⁸ (van Os *et al.*, 2010). L'étude *princeps* d'une telle interaction est celle de Caspi *et al.* (2005). Cette étude s'est basée sur des données issues d'une cohorte néo-zélandaises de sujets suivis depuis leur naissance jusqu'à l'âge de 26 ans (avec le taux exceptionnel de 96 % des sujets toujours suivis à l'âge de 26 ans, 953 échantillons d'ADN étudiés). Les auteurs ont comparé le risque de schizophrénie selon la

³⁸Cf. IV.D.1 de la partie Revue de la littérature, page 65

version d'un allèle de la catéchol-O-méthyltransférase (COMT)³⁹ et selon la consommation de cannabis. Les résultats de l'étude de Caspi *et al.* étaient fortement en faveur d'une interaction gène-environnement : en comparaison des sujets les sujets homozygotes « Val-Val » consommant du cannabis avaient un risque bien plus élevé de développer des symptômes psychotiques et/ou un trouble schizophréniforme que les consommateurs de cannabis hétérozygotes « Val-Met » ou homozygotes « Met-Met »⁴⁰. Dans cette étude, l'impact d'un facteur de risque environnemental est donc modifié par le génome. Une autre étude sur des conscrits grecs portant sur la psychose infra-clinique a montré une interaction significative entre le gène de la COMT et le niveau de stress (Stefanis *et al.*, 2007). Ces résultats concernant la COMT, très prometteuses, n'ont pas (ou peu) été retrouvés pour d'autres gènes ; et, depuis, plusieurs études sur de potentielles interactions gènes-environnement n'ont pas retrouvé de résultats probants (Modinos *et al.*, 2013). Une étude plus récente recherchant une interaction entre le SRP-SZ et un score d'exposition environnemental (contenant entre autres l'exposition à l'urbanité, le cannabis, les complications obstétricales, les traumatismes psychologiques infantiles, etc.) a montré une interaction significative entre ces 2 scores (Mas *et al.*, 2020).

En ce qui concerne les symptômes psychotiques positifs infra-cliniques, l'étude de Caspi *et al.* (2005) montrait également des interactions gène-environnement :

- Proportions de patients avec des hallucinations parmi les consommateurs de cannabis : 4,2 % chez les Met/Met, 5,5 % chez les Val/Met, 13,0 % chez les Val/Val ;
- Proportions de patients avec des idées délirantes parmi les consommateurs de cannabis : 14,6 % chez les Met/Met, 22,0 % chez les Val/Met, 27,8 % chez les Val/Val.

Concernant les autres études d'interactions gènes-environnement sur la psychose infra-clinique, une étude réalisée sur les données en population générale de l'UK Biobank (étude en population générale anglaise) n'a pas retrouvé d'interaction significative entre le tabagisme et le SRP-SZ en ce qui concerne le niveau de psychose infra-clinique (García-González *et al.*, 2020). Une autre étude sur la psychose infra-clinique, elle réalisée en Belgique sur 593 sujets, retrouvait

³⁹Enzyme impliquée dans la dégradation des catécholamines (e.g. la dopamine ou la noradrénaline), elles-mêmes impliquées dans la physiopathologie de la schizophrénie (Howes *et al.*, 2017)

⁴⁰Pour le trouble schizophréniforme, en comparaison des non-consommateurs, les sujets Val-Val avaient un OR à 10,9 (IC 95 % [2,2-54,1]), alors que les sujets consommateurs Met/Met et Val/Met présentaient des ORs non significativement différents des non-consommateurs (OR = 1,1 IC 95 % [0,2-5,4] pour les Met/Met, OR = 2,5 IC 95 % [0,8-8,2] pour les Val/Met)

une interaction significative entre le SRP-SZ et les traumatismes infantiles (interaction : $\beta = 0,11$ IC 95 % [0,03-0,19], pas de publication de la variance expliquée par le modèle publié) (Pries *et al.*, 2020b).

Les études sur les influences respectives de facteurs génétiques et environnementaux sont d'autant plus pertinentes que depuis quelques années, plusieurs études ont montré des associations statistiques entre certains risques polygéniques et des facteurs environnementaux. Ainsi le risque génétique de schizophrénie prédispose à la consommation de cannabis dans plusieurs études (Gage *et al.*, 2017 ; Pasman *et al.*, 2018) (bien que d'autres études n'aient pas trouvé de tels résultats, dont une sur les données EU-GEI (Di Forti *et al.*, 2019b ; Vaucher *et al.*, 2018)). De même, le SRP-SZ est associé au fait de vivre dans des milieux urbains et densément peuplés (Colodro-Conde *et al.*, 2018). Ces associations entre génétique et environnement sont significatives (bien que faibles en termes de taille d'effet), et elles posent donc la question de l'effet des facteurs de risque environnementaux : s'ils sont déterminés par des facteurs génétiques, et que ces mêmes facteurs génétiques augmentent le risque de trouble psychotique, leur association statistique avec ce risque pourrait être, au moins en partie, le reflet d'une association avec les facteurs génétiques, et donc d'un effet de *confusion statistique*. Pingault *et al.* (2018) parlent de corrélation gène-environnement *passive* : quand l'enfant hérite de facteurs génétiques qui ont influencé l'environnement dans lequel ses parents l'ont créé. Ces auteurs citent l'exemple du tabagisme pendant la grossesse, qui est lié à des facteurs génétiques, ces facteurs étant donc transmis en même temps que les effets du tabac pendant la grossesse. A l'inverse, une corrélation gène-environnement *active* intervient lorsque l'environnement dans lequel un individu se développe est influencé par des facteurs génétiques. Le harcèlement par les pairs peut en faire partie⁴¹ (Veldkamp *et al.*, 2019). Les études portant sur les influences respectives des gènes et de l'environnement doivent donc pouvoir placer les facteurs génétiques et les facteurs environnementaux dans les mêmes modèles statistiques (et ainsi ajuster les uns sur les autres) pour pouvoir répondre à ces problématiques.

C'est dans ce contexte que nous avons utilisé les données d'EU-GEI pour examiner les effets respectifs des facteurs environnementaux étudiés dans le précédent travail⁴² et des facteurs génétiques, à travers l'utilisation du SRP-SZ, sur le niveau de psychose infra-clinique

⁴¹Certains traits de personnalité ou certains caractères physiques pouvant par exemple déclencher ce harcèlement

⁴²Facteurs de stress psycho-sociaux : traumatismes infantiles, discrimination, bas niveau de capital social, événements de vie stressants

en population générale. Ainsi, il sera recherché (i) une association entre facteurs génétiques et psychose infra-clinique puis (ii) si les effets respectifs des gènes et de l'environnement sont additifs, ou s'il y a interaction statistique gènes-environnement.

B. Méthodes

1. Calcul du risque polygénique de schizophrénie dans l'étude EU-GEI

Les sujets contrôles d'EU-GEI acceptant un prélèvement génétique ont été génotypés. Les prélèvements ont été analysés au Medical Research Council Centre for Neuropsychiatric Genetics and Genomics de Cardiff (Royaume-Uni). Ce génotypage a permis de déterminer 570 038 variants génétiques. Des analyses en composantes principales ont permis d'identifier 4 clusters identifiant 3 groupes ethniques : africain, européen et asiatique.

Le SRP-SZ correspond à la somme des effets individuels de chaque SNP (soit la valeur du β des différents SNPs associés au risque de schizophrénie, dans notre cas au seuil de significativité 0,05). Le β des SNPs présents dans une version homozygote était multiplié par deux (hypothèse d'additivité). Le SRP-SZ utilisé ici a été généré en utilisant un outil de prédiction du score basé sur les résultats du Psychiatric GWAS Consortium (PGC) vague 2 (Schizophrenia Working Group of the PGC, 2014). Étant donné que la majeure partie des individus ayant participé aux études génétiques utilisées pour mettre au point ce SRP-SZ étaient européens, il ne pouvait être utilisé que chez les individus européens. Seuls les sujets contrôles européens (auto-déclaration) étaient donc inclus dans les analyses.

2. Analyses statistiques

La corrélation entre le SRP-SZ et les 4 facteurs de stress psycho-sociaux a été évaluée à l'aide de tests de corrélation de Pearson.

Différents modèles de régression linéaire ont été utilisés, avec comme variable à expliquer chacune des 3 dimensions de la CAPE, et comme facteurs d'ajustement statistique

l'âge, le sexe, ainsi que les 10 premières composantes principales de l'analyse génétique⁴³. En tout, pour chaque dimension, 13 modèles ont été testés (donc 39 modèles en tout), avec les différentes variables explicatives suivantes :

- Le SRP-SZ seul ;
- Chacune des 4 variables environnementales seules dans un premier temps : traumatismes infantiles, discrimination, bas niveau de capital social, événements de vie stressants ;
- Chacune des 4 variables environnementales ainsi que le SRP-SZ, sans terme d'interaction ;
- Chacune des 4 variables environnementales ainsi que le SRP-SZ, avec un terme d'interaction entre les deux.

Pour comparer la qualité des différents modèles, en particulier entre le modèle dit additif (sans terme d'interaction) et le modèle dit d'interaction (avec le terme d'interaction entre le facteur environnemental et le SRP-SZ), les variances expliquées (R^2) de ceux-ci étaient comparées. Un modèle avec une variance expliquée plus élevée sera considéré comme de meilleure qualité. Si le modèle d'interaction présente une variance expliquée plus élevée, il était considéré comme de meilleure qualité, et nous concluons à une interaction gène-environnement. Une interaction était jugée significative si elle était associée à une progression de variance expliquée de plus de 1 %.

Seuls les contrôles avec un SRP-SZ disponible ont été analysés. Toutes les variables étaient standardisées en Z-scores. Les données manquantes de la CAPE (3 à 5 % de données manquantes selon les dimensions) et des variables environnementales (entre 0,5 et 20 %) étaient imputés par une méthode d'imputation multiple par équations chaînées (MICE : « *Multivariate Imputation by Chained Equations* »). Vingt jeux de données imputés étaient générés. Les modèles de régression linéaires étaient appliqués sur les jeux de données imputés. Les résultats de chaque modèle étaient obtenus en faisant la moyenne des 20 paramètres (issus des 20 jeux des 20 modèles dans chacun des jeux de données imputées).

⁴³Pour tenir compte de potentielles variations liées à l'ethnicité, qui bien que seuls les individus européens aient été inclus, peuvent quand même exister

C. Résultats

1. Présentation des données

Les données des 706 sujets contrôles avec un SRP-SZ disponible sont présentées dans le **Tableau 8**. Le sex-ratio était relativement équilibré (53,3 % de femmes). En ce qui concerne les données ethniques, la majorité des sujets étaient européens (98,7 %), ce qui était prévisible étant donné l'exclusion des contrôles du calcul du SRP-SZ (les 1,3 % étant donc identifiés comme d'origine européenne par leurs génotypes, mais ayant déclaré être d'autres ethnies).

Tableau 8 : Description des données : les 3 dimensions psychotiques infra-cliniques, les facteurs de stress psycho-sociaux, et le score de risque polygénique de schizophrénie parmi les sujets contrôles ayant des données de score de risque polygénique complètes (N = 706)		
	Médiane (intervalle interquartile, moyenne, écart-type) ou %	Données manquantes (N (%))
Age	36,00 (22,00 ; 38,18 ; 13,35)	1 (0,14 %)
Sexe		0,00 (0,00 %)
Femmes	53,26 %	
Hommes	46,74 %	
<i>Sous-scores de la CAPE</i>		
Positive	4,00 (4,00 ; 4,51 ; 2,81)	42 (6,00 %)
Négative	6,00 (5,00 ; 6,24 ; 3,49)	34 (5,00 %)
Dépressive	4,00 (3,00 ; 4,39 ; 1,82)	24 (3,00 %)
<i>Facteurs de stress psychosociaux</i>		
Traumatisme psychologique infantile	31,00 (9,75 ; 33,34 ; 9,29)	4 (0,57 %)
Expériences de discrimination	0,00 (1,00 ; 0,51 ; 0,92)	24 (3,00 %)
Événements de vie stressants	1,00 (2,00 ; 1,37 ; 1,29)	146 (21,00 %)
Capital social	0,37 (3,27 ; 0,37 ; 2,37)	90 (12,75 %)
Score de risque polygénique de schizophrénie (Z-score)	-0,00096 (0,00018 ; -0,00096 ; 0,00014)	0,00 (0,00 %)

2. Association entre score de risque polygénique de schizophrénie et facteurs de stress psycho-sociaux

Aucun des 4 facteurs de stress psycho-sociaux n'était significativement corrélé au SRP-SZ. Les résultats détaillés sont disponibles dans le **Tableau 9**.

Tableau 9 : Corrélations de Pearson (coefficient de corrélation, valeurs de p de la corrélation) entre le score de risque polygénique et facteurs environnementaux dans l'échantillon avec données complètes (N = 456)

	Traumatismes psychologiques infantiles	Expériences de discrimination	Événements de vie stressants	Bas niveau de capital social
Score de risque polygénique de schizophrénie	0,063 ; 0,18	-0,047 ; 0,32	0,083 ; 0,08	0,032 ; 0,48

3. Score de risque polygénique de schizophrénie et dimensions psychotiques infra-cliniques (Modèle Génétique)

Le SRP-SZ était associé positivement à la dimension positive de la CAPE ($\beta = 0,09$; $p = 0,02$), contrairement aux 2 autres dimensions (dimension négative : $p = 0,53$; dimension dépressive : $p = 0,29$). Le modèle avec âge, sexe, et SRP-SZ expliquait 7,50 % de la variance pour la dimension positive, 4,60 % pour la dimension négative, et 6,33 % pour la dimension dépressive. Les résultats complets sont disponibles dans le **Tableau 10**. Les associations entre les facteurs de stress psychosociaux ne sont pas présentées ni commentées, car ils ont été présentés dans le travail précédent (Pignon *et al.*, 2021b).

Tableau 10 : Associations entre le score de risque polygénique de schizophrénie et les dimensions psychotiques infra-cliniques (dans l'échantillon avec données manquantes imputées)

	R ²	β	Écart-type	Valeurs de p
Dimension positive	7,50 %	0,092	0,037	0,019
Dimension négative	4,60 %	0,024	0,038	0,530
Dimension dépressive	6,33 %	0,040	0,037	0,293

Légendes :

Les dimensions psychotiques infra-cliniques correspondent aux sous-scores de la CAPE (« *Community Assessment of Psychic Experiences* »).

Le R² (exprimé ici en %) correspond à la variance de ces sous-scores expliquée par le modèle statistique.

Les modèles étaient des régressions linéaires ajustées sur le sexe, l'âge, et les 10 premières composantes principales du SRP-SZ.

En gras, les associations significatives.

4. Modèles Additifs

Le SRP-SZ restait associé à la dimension positive lorsqu'il était placé dans le même modèle que les expériences de discrimination, les événements de vie stressants et le bas niveau de capital social (contrairement aux traumatismes psychologiques infantiles). Les modèles additifs (E + G) étaient associés à une progression substantielle des variances expliquées par au modèle génétique : plus de 1,5 % pour la discrimination, plus de 3 % pour les traumatismes infantiles, près de 3 % pour les événements de vie stressants. Par rapport aux modèles environnementaux, ces modèles additifs étaient associés à des progressions moindres (moins de 1 % pour les 4 facteurs environnementaux).

En ce qui concerne la dimension négative, les modèles additifs étaient plus performants que le modèle génétique seul (*e.g.* plus de 1,5 % pour la discrimination et les événements de vie stressants, plus de 4 % pour les traumatismes infantiles). De même pour la dimension dépressive.

Pour les 3 dimensions, les variances expliquées des modèles additifs ne correspondaient pas aux sommes des variances expliquées des modèles génétiques et environnementaux, ce qui sous-entend qu'une partie de la variance expliquée des modèles environnementaux et génétiques est commune, suggérant ainsi qu'une part de l'environnement est déterminée par des facteurs génétiques.

5. Modèles d'Interaction

L'ajout d'un terme d'interaction entre SRP-SZ et les différents facteurs environnementaux n'était associée à aucune augmentation de variance expliquée supérieure à 1 %. Pour la dimension positive, ajouter ce terme était associé à une progression de variance expliquée de moins de 0,1 % pour les 4 facteurs environnementaux.

Pour la dimension négative, cette progression était légèrement plus élevée pour les traumatismes psychologiques infantiles (0,54 %) et les événements de vie (0,21 %), mais de moins de 0,1 % pour les 2 autres facteurs environnementaux.

Pour la dimension dépressive, la progression était de 0,26 % pour les traumatismes psychologiques, de 0,28 % pour les événements de vie stressants, et de 0,17 % pour le bas niveau de capital social, et moins de 0,1 % pour les expériences de discrimination. Par ailleurs, aucun des termes d'interaction n'était associé à une différence statistiquement significative des dimensions de psychose infra-clinique (valeurs de $p > 0,17$). Les résultats des différents modèles statistiques sont présentés dans le **Tableau 11**.

La **Figure 6** représente les niveaux des variances partagées des différents modèles. Cette figure montre que la variance partagée des facteurs environnementaux et génétiques est en grande partie partagée pour les dimensions positive et dépressive.

Tableau 11 : Comparaison des variances de psychose infra-clinique expliquées par les modèles additif et d'interaction entre facteur environnementaux et score de risque polygénique de schizophrénie

			Variance expliquée (R ²)	SRP-SZ			Facteur environnemental			Terme d'interaction entre le SRP-SZ et le facteur environnemental ¹		
				β	Écart-type	Valeurs de p	β	Écart-type	Valeurs de p	β	Écart-type	Valeurs de p
Dimension positive	G		7,50 %	0,092	0,037	0,019	-	-	-	-	-	-
	Expériences de discrimination	E	8,21 %	-	-	-	0,125	0,037	0,001	-	-	-
		E + G	9,04 %	0,090	0,037	0,020	0,124	0,037	0,001	-	-	-
		E + G + E*G	9,08 %	0,090	0,037	0,020	0,123	0,037	0,001	0,015	0,037	0,641
	Traumatismes psychologiques infantiles	E	10,55 %	-	-	-	0,198	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G	11,10 %	0,074	0,037	0,055	0,191	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G + E*G	11,12 %	0,074	0,037	0,054	0,188	0,038	< 0,001	0,010	0,036	0,777
	Événements de vie stressants	E	9,49 %	-	-	-	0,167	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G	10,17 %	0,082	0,037	0,035	0,161	0,037	0,001	-	-	-
		E + G + E*G	10,21 %	0,081	0,037	0,036	0,162	0,037	0,001	-0,007	0,038	0,668
	Bas niveau de capital social	E	7,10 %	-	-	-	0,063	0,037	0,151	-	-	-
		E + G	7,95 %	0,091	0,037	0,020	0,063	0,037	0,155	-	-	-
		E + G + E*G	8,12 %	0,089	0,037	0,023	0,060	0,037	0,174	-0,039	0,037	0,331
Dimension négative	G		4,60 %	0,024	0,038	0,530	-	-	-	-	-	-
	Expériences de discrimination	E	6,26 %	-	-	-	0,131	0,037	0,001	-	-	-
		E + G	6,32 %	0,023	0,038	0,555	0,131	0,038	0,001	-	-	-
		E + G + E*G	6,35 %	0,023	0,038	0,550	0,131	0,038	0,001	-0,015	0,038	0,668
	Traumatismes psychologiques infantiles	E	8,84 %	-	-	-	0,207	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G	8,85 %	0,005	0,037	0,833	0,207	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G + E*G	9,39 %	0,002	0,037	0,861	0,224	0,038	< 0,001	-0,073	0,037	0,052
	E		6,11 %	-	-	-	0,124	0,038	0,003	-	-	-

	Événements de vie stressants	E + G	6,14 %	0,016	0,038	0,669	0,123	0,038	0,003	-	-	-
		E + G + E*G	6,35 %	0,015	0,038	0,703	0,125	0,038	0,003	-0,045	0,039	0,282
	Bas niveau de capital social	E	5,37 %	-	-	-	0,090	0,038	0,026	-	-	-
		E + G	5,43 %	0,023	0,038	0,542	0,090	0,038	0,027	-	-	-
		E + G + E*G	5,46 %	0,024	0,038	0,537	0,090	0,038	0,027	0,009	0,037	0,714
	G		6,33 %	0,040	0,037	0,293	-	-	-	-	-	-
Dimension dépressive	Expériences de discrimination	E	7,78 %	-	-	-	0,127	0,037	0,001	-	-	-
		E + G	7,93 %	0,038	0,037	0,308	0,127	0,037	0,001	-	-	-
		E + G + E*G	7,97 %	0,039	0,037	0,304	0,127	0,037	0,001	-0,017	0,037	0,647
	Traumatismes psychologiques infantiles	E	9,46 %	-	-	-	0,181	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G	9,52 %	0,023	0,037	0,537	0,179	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G + E*G	9,78 %	0,025	0,037	0,507	0,167	0,038	< 0,001	0,050	0,037	0,172
	Événements de vie stressants	E	9,39 %	-	-	-	0,179	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G	9,48 %	0,029	0,037	0,447	0,177	0,037	< 0,001	-	-	-
		E + G + E*G	9,76 %	0,026	0,037	0,483	0,179	0,037	< 0,001	-0,052	0,038	0,222
	Bas niveau de capital social	E	7,27 %	-	-	-	0,104	0,037	0,012	-	-	-
		E + G	7,43 %	0,039	0,037	0,303	0,103	0,037	0,012	-	-	-
		E + G + E*G	7,60 %	0,041	0,037	0,281	0,106	0,037	0,010	0,039	0,037	0,316

Légendes :

Les dimensions psychotiques infra-cliniques correspondent aux sous-scores de la CAPE (« *Community Assessment of Psychic Experiences* »).

Le R^2 (exprimé ici en %) correspond à la variance expliquée de ces sous-scores par les différents modèles statistiques.

¹Le β , écart-type et valeurs de p correspondent au terme d'interaction statistique entre facteur environnemental et score de risque polygénique.

Les modèles étaient des régressions linéaires ajustées sur le sexe, l'âge, et les 10 premières composantes principales du SRP-SZ.

En gras, les associations significatives.

Abréviations : E : Modèle Environnemental, E + G : Modèle Additif, E + G + E*G : Modèle d'Interaction, G : Modèle Génétique, SRP-SZ : score de risque polygénique de schizophrénie

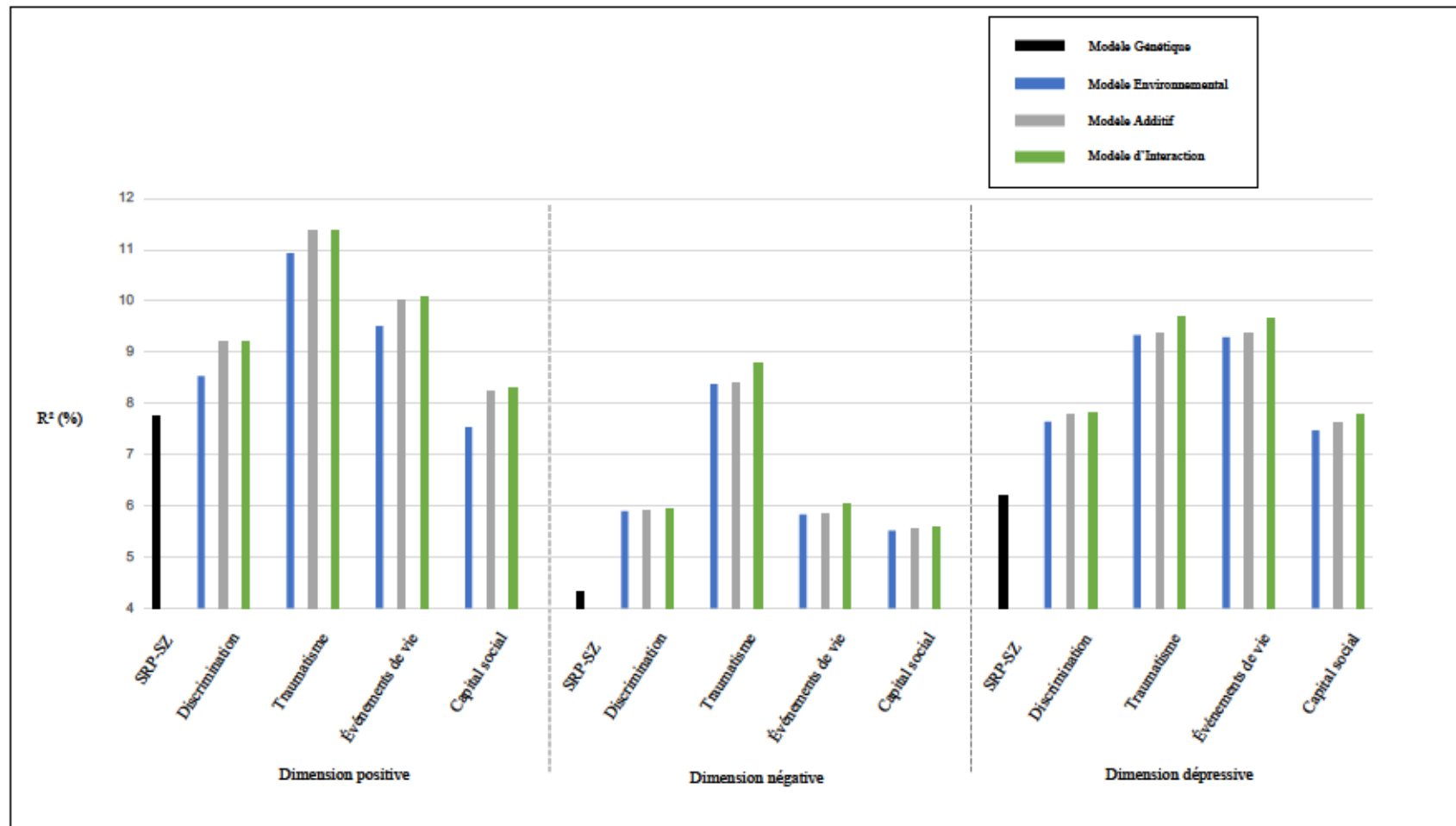


Figure 6 : Diagramme en bâtons de la variance expliquée (R²) par les différents modèles statistiques des dimensions psychotiques infra-cliniques

Abréviation : SRP-SZ : score de risque polygénique de schizophrénie

D. Discussion

Dans cette étude sur les contrôles sains recrutés dans 6 pays européens dans le cadre de l'étude EU-GEI, on constate que les facteurs génétiques, modélisés ici par le SRP-SZ, ne sont associés significativement qu'à la dimension psychotique infra-clinique positive, contrairement aux facteurs environnementaux qui sont testés. Dans un modèle d'effets additifs entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux, le SRP-SZ, les expériences de discrimination et les événements de vie stressants avaient des effets additifs et indépendants sur la dimension positive. Les facteurs de stress psycho-sociaux avaient également des effets indépendants du SRP-SZ sur les dimensions négative et dépressive. Aucune interaction gènes-environnement n'a pu être mise en évidence, comme dans le travail précédent (Pignon *et al.*, 2021b).

1. Association entre SRP-SZ et psychose infra-clinique

Les premiers résultats intéressants de cette étude concernent l'association significative entre le SRP-SZ et la dimension positive (avec 7,5 % de variance expliquée, $\beta = 0,092$), contrairement aux dimensions négative et dépressive (pas d'association significative), comme dans l'étude sur les rapports entre APA et psychose infra-clinique (Schürhoff *et al.*, 2020). Ces résultats sont un fort argument en faveur du continuum psychotique pour la dimension positive. Pour les dimensions négative et dépressive, l'hypothèse du continuum psychotique n'est pas confirmée. Ces résultats peuvent s'expliquer par le fait que, du point de vue du continuum étiologique, les symptômes positifs sont probablement plus spécifiques de la schizophrénie que les deux autres types. Il serait intéressant d'étudier les associations des dimensions négative et dépressive avec d'autres risques polygéniques (dépression, trouble bipolaire, phobie sociale).

Les caractéristiques et résultats des différentes études de l'association entre SRP-SZ et psychose infra-clinique sont résumés dans le **Tableau 12**. Globalement, ces études ne trouvent pas d'associations significatives parmi les sujets contrôles. Leurs méthodologies sont différentes de la nôtre, avec notamment plusieurs études sur des populations pédiatriques (Jones *et al.*, 2016 ; Sieradzka *et al.*, 2014 ; Zammit *et al.*, 2014). Les phénomènes psychotiques infra-

cliniques de ces populations pédiatriques sont vraisemblablement différents de ceux rencontrés chez l'adulte, au niveau phénoménologique⁴⁴, comme au niveau étiologique⁴⁵.

Les articles sur divers échantillons de l'UK biobank (échantillon le plus proche méthodologiquement du notre) donnent des résultats divergents mais sont plutôt en faveur d'une absence d'association (avec parmi ces différents articles, Legge *et al.* (2019) et de García-González *et al.* (2020) sur le plus faible échantillon qui montraient une faible association). Les études de Nenadić *et al.* (2020) et van Os *et al.* (2020) ont les méthodologies les plus proches de la nôtre, et ne montrent pas d'association significative entre SRP-SZ et psychose infra-clinique.

⁴⁴Plus souvent liés à des phénomènes imaginaires que chez l'adulte (Fenylough *et al.*, 2007 ; Pignon *et al.*, 2018b)

⁴⁵Avec notamment une forte proportion de phénomènes transitoires (Jardri *et al.*, 2014 ; Rubio *et al.*, 2012)

Tableau 12 : Études sur le niveau de psychose infra-clinique utilisant un score de risque de schizophrénie					
Étude	Population d'étude	SRP-SZ	Mesure de psychose infra-clinique	Association SRP-SZ et psychose infra-clinique	Interaction gènes-environnement
Derks <i>et al.</i> , 2012	1965 contrôles de la population générale hollandaise	Seuil 0,05 PGC	Comprehensive Assessment of Symptoms and History (CASH) : 5 dimensions (positive, négative, dépressive, de désorganisation, maniaque)	Pas d'association significative (valeurs de $p > 0,1$). Détails des valeurs de p non publiés.	Non testée
Sieradzka <i>et al.</i> , 2014	3152 adolescents (16 ans) de l'étude TEDS 4458 adolescents de l'étude ALSPAC (16 ans)	Seuil 0,05 PGC	Specific Psychotic Experiences Questionnaire (SPEQ)	Pas d'association avec la paranoïa, les hallucinations, la désorganisation, la mégalomanie, l'anhédonie ou les symptômes négatifs ; association avec l'anhédonie dans les analyses non-ajustées	Non testée
Zammit <i>et al.</i> , 2014	3483 adolescents (12-18 ans) de l'étude ALSPAC	Différents seuils testés (de 0,5 à 0,01) PGC	Psychosis-Like Symptoms interviews (PLIKSi)	Pas d'association significative (valeurs de p entre 0,148 et 0,311 selon les seuils de SRP-SZ)	Non testée
Jones <i>et al.</i> , 2016	9912 adolescents (12-18 ans) de l'étude ALSPAC	Différents seuils (de 0,05 à 5×10^{-8}) PGC	Idem	Pas d'association significative aux différents seuils. Détails des valeurs de p non publiés.	Non testée
Legge <i>et al.</i> , 2019	7803 sujets de l'étude UK Biobank	Seuil 0,05 PGC	Composite International Diagnostic Interview (CIDI) inclus dans le Mental Health Questionnaire (MHQ)	Faible association avec les symptômes psychotiques infra-cliniques : OR = 1,09 IC 95 % [1,06-1,12], $R^2 = 0,1$ %	Non testée
Alloza <i>et al.</i> , 2020	308 693 sujets de l'étude UK Biobank	Différents seuils testés (de 1 à 0,01) PGC	Idem	Pas d'association significative. Détails des valeurs de p non publiés.	Non testée
García-González <i>et al.</i> , 2020	144 818 sujets de l'étude UK Biobank	Idem	Idem	Association significative avec les symptômes psychotiques infra-cliniques, les hallucinations et les idées délirantes. Détails des valeurs de p non publiés.	Pas d'interaction statistique entre le SRP-SZ et tabagisme

van Os <i>et al.</i> , 2020	2314 contrôles de l'étude EU-GEI WP 6	Différents seuils testés (de 1 à 5 x 10 ⁻⁸) PGC	Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE)	Aucune association significative avec les dimensions positive, négative et dépressive	Non testée
Pries <i>et al.</i> , 2020a	593 adolescents et jeunes adultes de la population générale (15-35 ans)	Seuil 0,05 PGC	Ecological Momentary Assessment (EMA)	Pas d'association significative : $\beta = -0,03$ IC 95 % [-0,11-0,06]	Interaction entre SRP-SZ et expériences d'adversité dans l'enfance : $\beta = 0,11$ IC 95 % [0,03 -0,19]
Nenadić <i>et al.</i> , 2020	623 sujets de l'étude MACS 1133 sujets de l'étude Mannheim	Seuil 0,05 PGC	Schizotypal Personality Questionnaire, version brève (SPQ-B)	Aucune association avec le score total du SPQ-B ou avec ses dimensions (cognitive-perceptive, interpersonnelle, désorganisée) : $p > 0,6$	Non testée
Abréviations : ALSPAC : Avon Longitudinal Study of Parents and Children, EU-GEI WP6 : European network of national schizophrenia networks studying gene-environment interactions work package 6, MACS : Marburg and Münster affective cohort study, PGC : Psychiatric Genome wide association study Consortium, SNPs : polymorphismes nucléotidiques, SRP-SZ : score de risque polygénique de schizophrénie, TEDS : Twins Early Development Study.					

2. Interactions gènes-environnement

Cette étude n'est pas en faveur d'interactions significatives entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux de stress psycho-sociaux dans le niveau de psychose infra-clinique. Selon notre étude, leur action est bien conjointe, mais pas en interaction. A notre connaissance, la seule étude ayant testé cette interaction est celle de Pries *et al.* (2020a), qui a retrouvé une interaction significative entre SRP-SZ et expériences d'adversité dans l'enfance ($\beta = 0,11$ IC 95 % [0,03 -0,19]). Des études ont également été réalisées sur des interactions avec des facteurs monogéniques. Outre celle réalisée sur la COMT (interaction avec le niveau de stress pendant la conscription (Stefanis *et al.*, 2007)), Alemany *et al.* (2011) ont montré une interaction significative entre traumatismes psychologiques infantiles et le polymorphisme du gène codant pour le facteur neurotrophique BDNF.

D'autres études ont recherché une potentielle interaction gènes-environnement avec d'autres facteurs environnementaux, comme García-González *et al.* (2020), qui n'ont pas trouvé d'interaction entre le SRP-SZ et le tabagisme. Nous pouvons faire l'hypothèse que les interactions gènes-environnement sont un phénomène qui concerne certains polymorphismes précis, et que les SRP ne sont peut-être pas le meilleur outil pour les retrouver.

3. Corrélations entre environnement et génétique

Contrairement à notre étude, plusieurs études (notamment celles utilisant des méthodes de randomisation mendélienne) ont montré des liens entre facteurs génétiques et facteurs environnementaux, posant la question de l'association avec facteurs environnementaux, et de celle d'un phénomène de confusion entre génétique et troubles psychotiques (Pingault *et al.*, 2018). Dans une étude en population générale conduite dans 3 pays (Australie, Hollande, Royaume-Uni), Colodro-Conde *et al.* (2018) ont montré que le SRP-SZ était associé à la densité de population (soit une mesure de l'urbanité) et au niveau socio-économique. De même des études concernant le cannabis (Gage *et al.*, 2017 ; Pasman *et al.*, 2018). Notre étude (notamment les tests de corrélation) ne permet pas *stricto sensu* d'affirmer qu'un tel phénomène de confusion concerne également les facteurs de risque psycho-sociaux. Cependant, les écarts de variances expliqués entre les modèles génétiques, environnementaux et additifs suggèrent qu'une partie de la variance expliquée par l'environnement est également expliquée par la

génétique, sans que l'on puisse déterminer si la corrélation est passive ou active (Pingault *et al.*, 2018).

Il serait intéressant de répliquer ces analyses sur de plus grands échantillons, car de telles études pourraient aider à dépasser une limite importante de la littérature scientifique sur le rôle de l'adversité infantile dans le développement des maladies psychiatriques (Baldwin *et al.*, 2019 ; Etain *et al.*, 2008). En effet, la question de savoir si une certaine fragilité préalable au développement des troubles psychiatriques (ou des prodromes) ne pouvait pas *per se* exposer à ces expériences traumatiques, et ainsi jeter une nouvelle lumière sur cette relation statistique (sans pour autant lui ôter tout lien causal).

4. Limites

Le fait que notre étude soit transversale limite la portée de nos résultats. En effet, *comme discuté précédemment* (Pignon *et al.*, 2021b), l'évaluation des facteurs de stress psycho-sociaux peut être biaisée par des phénomènes psychotiques (même infra-cliniques). Une des principales limites de cette étude est l'absence de sujets de minorités ethniques, pour lesquels le calcul du SRP-SZ n'a pas été réalisé. En effet, ces minorités sont exposées à des facteurs de stress psycho-sociaux plus importants (Hatch *et al.*, 2016). D'autre part, l'utilisation du SRP-SZ sur des sujets contrôles peut aussi prêter à discussion, car c'est un score polygénique calculé pour les troubles psychotiques, et non la psychose infra-clinique. Le **Tableau 12** montre d'ailleurs que ce SRP-SZ n'est pas systématiquement associé à la psychose infra-clinique, loin de là. De plus, le SRP-SZ capte une bonne partie des facteurs génétiques impliqués dans le risque de schizophrénie, mais pas tous, en particulier les insertions ou délétion de séquences répétées d'ADN (ou CNV), ni les phénomènes épigénétiques (St Clair, 2009 ; Shorter et Miller, 2015). Les traumatismes psychologiques infantiles (et l'adversité au sens large) sont connus pour avoir des impacts épigénétiques multiples (Parade *et al.*, 2021), ce que pose aussi la question d'interactions gènes-environnement médiés par un phénomène de méthylation. Enfin, l'utilisation d'un échantillon de réplication aurait été intéressante pour conforter la valeur de ces résultats.

5. Conclusion

Cette étude au sein d'un échantillon transnational issu de la population générale a montré une association significative entre le SRP-SZ et la dimension psychotique infra-clinique positive, et un effet indépendant de ce SRP-SZ et des facteurs de stress psycho-sociaux sur cette dimension positive, sans interaction G*E.

La nature, comme la catastrophe de Pompéi, comme une métamorphose de nymphe, nous a immobilisés dans le mouvement accoutumé. De même nos intonations contiennent notre philosophie de la vie, ce que la personne se dit à tout moment sur les choses. Sans doute ces traits n'étaient pas qu'à ces jeunes filles. Ils étaient à leurs parents. L'individu baigne dans quelque chose de plus général que lui. À ce compte, les parents ne fournissent pas que ce geste habituel que sont les traits du visage et de la voix, mais aussi certaines manières de parler, certaines phrases consacrées, qui presque aussi inconscientes qu'une intonation, presque aussi profondes, indiquent, comme elle, un point de vue sur la vie.

Marcel Proust, *A l'ombre des jeunes filles en fleurs*

DISCUSSION ET PERSPECTIVES

I. Synthèse des études présentées

Dans cette partie, nous revenons sur les principales conclusions des études présentées, en insistant sur les apports faits à la littérature scientifique.

La revue de la littérature et les travaux réalisés sur les données de l'enquête SMPG (données de population générale française) sont en faveur d'une association entre les phénomènes psychotiques infra-cliniques et le statut migratoire et/ou l'appartenance à une minorité ethnique (bien que la méta-analyse n'ait pas pu être faite sur le statut migratoire). Ce résultat est en faveur d'un continuum psychotique étiologique : les phénomènes psychotiques infra-cliniques sont associés aux mêmes facteurs de risque que les troubles psychotiques.

L'étude sur les données de l'enquête SMPG présentent pour la première fois des données françaises sur ce thème (migration et psychose infra-clinique). De plus, c'est la première étude (tous pays confondus) à présenter des données sur les petits-enfants de migrants (ou migrants de troisième génération). Cette étude montre également la forte prévalence (plus de 25 %) des symptômes psychotiques positifs infra-cliniques en population générale française.

L'analyse en classes latentes sur les données issues de l'enquête SMPG a permis de d'identifier à partir des données (et non *a priori*) 4 groupes de sujets issus de la population générale selon leur profil de symptômes psychotiques positifs : pas de symptôme psychotique, hallucinations, idées délirantes, et idées délirantes et hallucinations. Plus la prévalence des symptômes psychotiques parmi les différentes classes était élevée, plus ces classes étaient associées aux troubles psychotiques. De même, plus cette prévalence dans les différentes classes était élevée, plus les deux facteurs de risque connus de troubles psychotiques étudiés (la migration et les antécédents de traumatismes psychologiques) étaient représentés. Enfin, cette étude a montré des différences entre la classe avec symptômes délirants et celle avec hallucinations, et notamment le fait que la classe avec la forte prévalence d'hallucinations (et faible prévalence des idées délirantes) étaient associée à une prévalence de troubles psychotiques plus forte que celle avec forte prévalence d'idées délirantes (et faible prévalence

d'hallucinations), suggérant que les hallucinations sont associées à un risque plus important de trouble psychotique que les idées délirantes. De même pour la prévalence des troubles liés à l'usage de substance, plus forte dans la classe avec forte prévalence d'hallucinations.

Les travaux suivants de cette thèse ont porté non sur les seuls symptômes psychotiques positifs, mais sur des dimensions psychotiques infra-cliniques en population générale (positive, négative, dépressive), et ce dans le cadre d'une étude internationale de grande envergure : EU-GEI. Dans les données issues de cette étude, nous avons commencé par démontrer que l'échelle de psychose infra-clinique utilisée (la CAPE) était utilisable en transnational (sur les 6 pays du deuxième Work Package d'EU-GEI). Cette étape préliminaire était primordiale avant de regrouper et d'analyser les données de ces pays, entre autres pour vérifier que les questions étaient comprises et interprétées de la même manière dans les différents pays.

Les associations entre âge paternel et dimensions psychotiques infra-cliniques ont ensuite été analysées parmi les sujets contrôles de l'étude EU-GEI. Cette étude a montré que seul l'âge paternel était associé au score total de la CAPE et à la dimension positive (aucune association avec les dimensions négative et dépressive). Ces résultats, outre qu'ils sont un autre argument en faveur du continuum psychotique étiologique, permettent d'en savoir plus sur les mécanismes expliquant l'association entre âge paternel avancé et risque de trouble psychotique, en étant en faveur de l'implication de mutations de novo (*e.g.* lors de la spermatogenèse).

Toujours en utilisant les données issues de l'étude EU-GEI (chez les sujets contrôles et les apparentés), nous avons montré que les facteurs de stress psycho-sociaux (traumatismes psychologiques infantiles, expériences de discrimination, événements de vie stressants, bas niveau de capital social) étaient corrélés entre eux. Ce résultat, dont nous avons fait l'hypothèse, montre qu'il est important de considérer ces différents facteurs de stress ensemble dans les études, afin de déterminer leurs impacts respectifs, et/ou d'éliminer de potentiels effets de confusion statistique. Lorsqu'ils étaient analysés ensemble, notre étude montrait qu'ils étaient tous les 4 associées aux dimensions psychotiques infra-cliniques, et ce de manière additive (avec quelques spécificités, notamment concernant la discrimination, qui n'était associée qu'à la dimension positive), et sans interaction significative entre eux.

Le dernier travail de cette thèse a étudié l'influence respective de ces mêmes facteurs de stress psycho-sociaux et du score de risque polygénique pour la schizophrénie (SRP-SZ) sur les dimensions psychotiques infra-cliniques, et recherché de potentielles interactions gènes-environnement parmi les sujets contrôles de l'étude EU-GEI. Le SRP-SZ était associé à la dimension positive, et ce de manière additive avec les facteurs de stress psycho-sociaux (excepté le capital social). Aucune interaction gènes-environnement n'était significative. Dans cette dernière étude, grâce à l'utilisation d'un score de risque polygénique, nous montrons que les facteurs génétiques associés aux troubles psychotiques sont également associés à la dimension positive infra-clinique. Les facteurs de stress psycho-sociaux avaient une influence sur cette dimension positive indépendante de ces facteurs génétiques, sans interaction gènes-environnement retrouvée.

II. Limites du modèle du continuum psychotique étiologique

Dans cette partie, nous allons décrire les limites – parfois inhérentes et indépassables – de ce modèle de continuum. Avant tout, comme exposé dans la partie Revue de la littérature⁴⁶, ces études reposent sur l'hypothèse que la psychose est un phénomène dimensionnel – *quantitatif* –, qui peut traverser chacun de nous à différents moments de sa vie, et selon nos circonstances de vie, et non un phénomène qualitatif (Daalman *et al.*, 2011). Différents arguments, en partie exposés dans ce travail, sont en faveur de cette hypothèse dimensionnelle.

Une des principales faiblesses de l'hypothèse du continuum étiologique est le potentiel manque de spécificité des symptômes psychotiques infra-cliniques vis-à-vis des troubles psychotiques. Cette faiblesse est renforcée par les associations entre ces symptômes et divers troubles psychiatriques retrouvées dans les articles des parties II et III présentés⁴⁷ dans cette thèse, ou par les travaux sur d'autres continua (notamment dépressif (Geoffroy *et al.*, 2020 ; Tebeka *et al.*, 2018, 2021)). Cette critique renvoie aux travaux de Meehl (1990) et Standing *et al.* (1991), qui ont montré qu'en psychologie, dans les sciences sociales, et en biologie, « *tout est corrélé à tout* », notamment quand les recherches sont réalisées sans hypothèse *a priori*. Il

⁴⁶Cf. III de la partie Revue de littérature, page 39

⁴⁷Cf. pages 82 et 90

nous semble que les différences d'associations entre dimensions positive, négative et dépressive et les facteurs environnementaux et génétiques plaident en faveur de différences entre ces dimensions du point de vue du continuum psychotique étiologique. Ainsi, l'absence d'association entre l'âge paternel ou le score de risque polygénique de schizophrénie et les dimensions négative et dépressive montre que, d'un point de vue étiologique, elles sont moins spécifiques des troubles psychotiques, à l'inverse de la dimension positive (associée avec l'âge paternel, le score de risque polygénique, le statut migratoire, etc.). De futurs travaux sur cette spécificité doivent être menés. Par ailleurs, concernant les facteurs de risque (génétiques et environnementaux), beaucoup d'entre eux ne sont pas spécifiques d'un trouble psychiatrique (voire de maladies non-psychiatriques)⁴⁸ (Lichtenstein *et al.*, 2009 ; Andreassen *et al.*, 2013 ; Cross-Disorder Group of the PGC, 2013 ; Feingold *et al.*, 2015 ; Tebeka *et al.*, 2016 ; Taylor *et al.*, 2019 ; Andlauer *et al.*, 2021). Enfin, si cette spécificité est faible, elle n'enlève pas tout intérêt à l'étude des phénomènes psychotiques infra-cliniques. Même si les conséquences et l'inférence de ces études (sur les seuls troubles psychotiques ou plus globalement) ne sont plus les mêmes, ils peuvent être étudiés comme indice de vulnérabilité psychiatrique plus large (Oh *et al.*, 2021).

Une autre limite sur laquelle nous nous sommes jusqu'à présent peu penchés est la temporalité de l'étude des phénomènes psychotiques infra-cliniques. En effet, dans l'étude EU-GEI comme dans l'enquête SMPG, ils sont évalués sur la vie entière. Or, la capacité à se rappeler de symptômes psychotiques intervenus plusieurs décennies auparavant pose question, et, comme discuté dans le dernier manuscrit de cette thèse⁴⁹, les symptômes psychotiques des populations pédiatriques ne sont probablement pas de même nature que celle de l'adulte – et pourraient ainsi ne pas se situer sur le même continuum. Une période de recueil plus circonscrite pourrait permettre d'augmenter la fiabilité des études sur les phénomènes psychotiques infra-cliniques. Des études de recueil prospectif, en milieu écologique, apportent d'ailleurs des éléments d'information importants (Reininghaus *et al.*, 2016 ; Wigman *et al.*, 2013). De même, dans l'étude EU-GEI comme dans l'enquête SMPG, les symptômes psychotiques – notamment hallucinatoires – liés aux contextes d'intoxication ou de sommeil n'étaient pas distingués des autres, or ceux-ci n'ont pas les mêmes valeurs cliniques, et ont donc pu biaiser les analyses.

⁴⁸Notamment – au niveau génétique – par un phénomène de pléiotropie

⁴⁹Cf. VII de la partie Travaux réalisés dans le cadre de cette thèse, page 111

Enfin, une autre question posée par l'hypothèse d'un continuum psychotique étiologique (et par les études présentées dans cette thèse) est la suivante : si les phénomènes psychotiques infra-cliniques et les troubles psychotiques caractérisés présentent les mêmes facteurs étiologiques, alors comment expliquer qu'un individu exposé à ces facteurs développe des phénomènes infra-cliniques ou un trouble ? Est-ce une question de quantité, d'intensité et/ou de durée ou moment d'exposition ? Ces questions – qui relèvent des liens entre rôle du stress et de la vulnérabilité – restent importantes à interroger dans le futur.

III. Perspectives de recherche sur les troubles psychotiques

Outre les perspectives évoquées dans la partie précédente, nous avons l'objectif de répliquer les analyses du dernier travail présenté dans la base de données de l'UK Biobank, dans une autre collaboration avec le Pr. Hugo Peyre (Hôpital Robert Debré, Université de Paris). Cette base de données, beaucoup plus importante en termes d'effectifs que celle d'EUGEL, pourrait aussi nous permettre d'utiliser des scores d'exposition pluri-environnementaux⁵⁰. Un projet de *machine learning* avec le Pr. Raquel Iniesta (King's College, Londres) sur les dimensions psychotiques infra-cliniques est également prévu. Dans ce projet, un grand nombre de variables serait utilisé, sans hypothèse *a priori*, afin de construire un modèle de prédiction des dimensions psychotiques infra-cliniques.

Un des axes prioritaires de nos travaux et projets porte sur l'influence de la pollution atmosphérique sur le risque de troubles psychotiques (et d'autres troubles psychiatriques) (Pignon *et al.*, 2020d). Ces études pourraient permettre d'explorer le rôle de la pollution de l'air dans l'association entre urbanité et troubles psychotiques. Un projet en particulier vise à recueillir de manière prospective l'exposition à la pollution de l'air, et de rechercher des associations entre cette exposition et l'évolution en temps réel de symptômes psychotiques, à la fois chez des sujets souffrant de schizophrénie et des sujets contrôles. Des associations entre expositions passées et à la fois les symptômes psychotiques infra-cliniques et les troubles psychotiques ont déjà été retrouvées, notamment au Danemark et aux États-Unis (Braithwaite

⁵⁰Cf. IV.A.8 de la Revue de la littérature, page 60

et al., 2019 ; Khan *et al.*, 2019 ; Newbury *et al.*, 2019). Un autre projet, rétrospectif, complètera cette étude prospective, en comparant l'exposition à la pollution atmosphérique de sujets souffrant de schizophrénie à celles de témoins appariés.

Une autre perspective d'étude de ces phénomènes psychotiques infra-cliniques est l'implication potentielle de facteurs de variabilité dans l'étiologie des troubles psychotiques. Cette thématique de recherche, développée au sein notre équipe, fait l'hypothèse qu'à côté des facteurs de risque, il existe des facteurs « d'opportunité » (associés à des conséquences positives, comme la réussite sociale), et des facteurs de variabilité, qui augmentent la fréquence des conséquences extrêmes, non typiques, négatives ou positives (c'est-à-dire qu'ils augmentent la variabilité phénotypique des sujets qui en sont exposés vis-à-vis des autres) (Szöke *et al.*, 2020). Ces facteurs de variabilité, qui seraient génétiques ou environnementaux, augmentent la sensibilité d'un organisme aux facteurs de risque et aux facteurs positifs ; et c'est pourquoi ils sont associés à des conséquences variées, selon l'intervention de facteurs de risque ou des facteurs positifs. Ces facteurs de variabilité apportent entre autres une nouvelle lumière sur le paradoxe génétique de la schizophrénie (van Dongen & Boomsma, 2013 ; Szöke *et al.*, 2019). Ce paradoxe est le suivant : la schizophrénie, en partie liée à des facteurs génétiques, est associé à un taux de reproduction moindre (Bundy *et al.*, 2011). Or, des traits associés à des taux de reproduction moindres devraient disparaître selon la théorie de la sélection naturelle, et pourtant la schizophrénie persiste dans la population. Les facteurs de variabilité, qui augmentent la fréquence des troubles psychotiques tout en étant également associés à des conséquences positives, pourraient expliquer ce paradoxe.

RÉFÉRENCES

ALDRIDGE, R. W., STORY, A., HWANG, S. W., NORDENTOFT, M., LUCHENSKI, S. A., HARTWELL, G., ... HAYWARD, A. C., (2018), Morbidity and mortality in homeless individuals, prisoners, sex workers, and individuals with substance use disorders in high-income countries: a systematic review and meta-analysis, *Lancet (London, England)*, vol. 391, n°10117, p. 241-250.

ALEMANY, S., ARIAS, B., AGUILERA, M., VILLA, H., MOYA, J., IBAÑEZ, M. I., ... FAÑANÁS, L., (2011), Childhood abuse, the BDNF-Val66Met polymorphism and adult psychotic-like experiences, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 199, n°1, p. 38-42.

ALESSANDRINI, M., LANÇON, C., FOND, G., FAGET-AGIUS, C., RICHIERI, R., FAUGERE, M., ... BOYER, L., (2016), A structural equation modelling approach to explore the determinants of quality of life in schizophrenia, *Schizophrenia Research*, vol. 171, n°1-3, p. 27-34.

ALEXANDRE, C., DI LODOVICO, L., SZÖKE, A. & SCHÜRHOFF, F., (2020), [Social defeat and schizophrenia: Hypotheses, arguments, mechanisms], *L'Encephale*, n°in press, .

ALLARDYCE, J. & BOYDELL, J., (2006), Review: the wider social environment and schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 32, n°4, p. 592-598.

ALLARDYCE, J., GILMOUR, H., ATKINSON, J., RAPSON, T., BISHOP, J. & MCCREADIE, R. G., (2005), Social fragmentation, deprivation and urbanicity: relation to first-admission rates for psychoses, *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, vol. 187, p. 401-406.

ALLOZA, C., BLESÁ-CABEZ, M., BASTIN, M. E., MADOLE, J. W., BUCHANAN, C. R., JANSSEN, J., ... LAWRIE, S. M., (2020), Psychotic-like experiences, polygenic risk scores for schizophrenia, and structural properties of the salience, default mode, and central-executive networks in healthy participants from UK Biobank, *Translational Psychiatry*, vol. 10, n°1, p. 1-13.

ALONSO, J., SAHA, S., LIM, C. C. W., AGUILAR-GAXIOLA, S., AL-HAMZAWI, A., BENJET, C., ... MCGRATH, J. J., (2018), The association between psychotic experiences and health-related quality of life: a cross-national analysis based on World Mental Health Surveys, *Schizophrenia research*, vol. 201, p. 46-53.

AMAD, A., GUARDIA, D., SALLERON, J., THOMAS, P., ROELANDT, J.-L. & VAIVA, G., (2013), Increased prevalence of psychotic disorders among third-generation migrants: results from the French Mental Health in General Population survey, *Schizophrenia Research*, vol.

147, n°1, p. 193-195.

AMAD, A., RAMOZ, N., THOMAS, P., JARDRI, R. & GORWOOD, P., (2014), Genetics of borderline personality disorder: Systematic review and proposal of an integrative model, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 40, p. 6-19.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, (1980), *DSM-III. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition)*., American Psychiatric Press Inc., Washington, DC.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, CROCQ, M.-A., GUELF, J.-D., BOYER, P., PULL, C.-B. & PULL, M.-C., (2015), *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 1176 p.

AMORIM, P., LECRUBIER, Y., WEILLER, E., HERGUETA, T. & SHEEHAN, D., (1998), DSM-III-R Psychotic Disorders: procedural validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). Concordance and causes for discordance with the CIDI, *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, vol. 13, n°1, p. 26-34.

ANDLAUER, T. F. M., MÜHLEISEN, T. W., HOFFSTAEDTER, F., TEUMER, A., WITTFELD, K., TEUBER, A., ... CICHON, S., (2021), Genetic factors influencing a neurobiological substrate for psychiatric disorders, *Translational Psychiatry*, vol. 11, n°1, p. 192.

ANDREASSEN, O. A., DJUROVIC, S., THOMPSON, W. K., SCHORK, A. J., KENDLER, K. S., O'DONOVAN, M. C., ... DALE, A. M., (2013), Improved Detection of Common Variants Associated with Schizophrenia by Leveraging Pleiotropy with Cardiovascular-Disease Risk Factors, *American Journal of Human Genetics*, vol. 92, n°2, p. 197-209.

ANDREASSON, S., ALLEBECK, P. & RYDBERG, U., (1989), Schizophrenia in users and nonusers of cannabis, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 79, n°5, p. 505-510.

ANDREASSON, S., ENGSTRÖM, A., ALLEBECK, P. & RYDBERG, U., (1987), Cannabis and schizophrenia : a Longitudinal Study of Swedish Conscripts, *The Lancet*, vol. 330, n°8574, p. 1483-1486.

ANDRIANARISOA, M., BOYER, L., GODIN, O., BRUNEL, L., BULZACKA, E., AOUIZERATE, B., ... FACE-SCZ GROUP, (2017), Childhood trauma, depression and negative symptoms are independently associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the national FACE-SZ cohort, *Schizophrenia Research*, vol. 185, p. 173-181.

ATTADEMO, L., BERNARDINI, F., PAOLINI, E. & QUARTESAN, R., (2015), History and conceptual problems of the relationship between obsessions and hallucinations, *Harvard Review of Psychiatry*, vol. 23, n°1, p. 19-27.

BAILEY, T., ALVAREZ-JIMENEZ, M., GARCIA-SANCHEZ, A. M., HULBERT, C., BARLOW,

E. & BENDALL, S., (2018), Childhood Trauma Is Associated With Severity of Hallucinations and Delusions in Psychotic Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 44, n°5, p. 1111-1122.

BALDWIN, J. R., REUBEN, A., NEWBURY, J. B. & DANESE, A., (2019), Agreement Between Prospective and Retrospective Measures of Childhood Maltreatment: A Systematic Review and Meta-analysis, *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n°6, p. 584-593.

BARDOL, O., GROT, S., OH, H., POULET, E., ZEROUG-VIAL, H., BRUNELIN, J. & LEAUNE, E., (2020), Perceived ethnic discrimination as a risk factor for psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis, *Psychological Medicine*, vol. 50, n°7, p. 1077-1089.

BARKUS, E. J., STIRLING, J., HOPKINS, R. S. & LEWIS, S., (2006), Cannabis-induced psychosis-like experiences are associated with high schizotypy, *Psychopathology*, vol. 39, n°4, p. 175-178.

BARRAGÁN, A., YAMADA, A.-M., LEE, K. K. & BARRIO, C., (2015), Correlates in the Endorsement of Psychotic Symptoms and Services Use: Findings from the Collaborative Psychiatric Epidemiology Surveys, *Community Mental Health Journal*, p. 1-12.

BAUBET, T., (2013), L'évaluation clinique en situation transculturelle, In : *Psychopathologie transculturelle*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux (Hauts-de-Seine) 2e édition, , p. 87-103.

BAUDIN, G., GODIN, O., FOND, G., LAJNEF, M., AOUIZERATE, B., BERNA, F., ... FONDAMENTAL ACADEMIC CENTERS OF EXPERTISE FOR SCHIZOPHRENIA (FACE-SZ) COLLABORATORS, (2016), Differential effects of childhood trauma and cannabis use disorders in patients suffering from schizophrenia, *Schizophrenia research*, vol. 175, n°1-3, p. 161-167.

BAUDIN, G., SZÖKE, A., RICHARD, J.-R., PELISSOLO, A., LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2017), Childhood trauma and psychosis: Beyond the association, *Child Abuse & Neglect*, vol. 72, p. 227-235.

BEARDS, S., GAYER-ANDERSON, C., BORGES, S., DEWEY, M. E., FISHER, H. L. & MORGAN, C., (2013), Life events and psychosis: a review and meta-analysis, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 39, n°4, p. 740-747.

BEAUCHEMIN, C., HAMEL, C., SIMON, P., COLLECTIF & HERAN, F., (2016), *Trajectoires et origines : Enquête sur la diversité des populations en France*, INED, Paris, 622 p.

BÉCARES, L., NAZROO, J. & STAFFORD, M., (2009), The buffering effects of ethnic density on experienced racism and health, *Health & Place*, vol. 15, n°3, p. 670-678.

BENARD, V., PIGNON, B., GEOFFROY, P. A., BENRADIA, I., ROELANDT, J.-L., ROLLAND, B., ... AMAD, A., (2020), Depression with and without a history of psychotic symptoms in the

general population: sociodemographic and clinical characteristics, *Journal of Affective Disorders*, vol. 273, p. 247-251.

BENROS, M. E., NIELSEN, P. R., NORDENTOFT, M., EATON, W. W., DALTON, S. O. & MORTENSEN, P. B., (2011), Autoimmune diseases and severe infections as risk factors for schizophrenia: a 30-year population-based register study, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 168, n°12, p. 1303-1310.

BERGEN, S. E. & PETRYSHEN, T. L., (2012), Genome-wide association studies (GWAS) of schizophrenia: does bigger lead to better results?, *Current opinion in psychiatry*, vol. 25, n°2, p. 76-82.

BERNA, F., POTHEEGADOO, J., AOUADI, I., RICARTE, J. J., ALLE, M. C., COUTELLE, R., ... DANION, J.-M., (2016), A Meta-Analysis of Autobiographical Memory Studies in Schizophrenia Spectrum Disorder, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 42, n°1, p. 56-66.

BHAVSAR, V., BOYDELL, J., MURRAY, R. & POWER, P., (2014), Identifying aspects of neighbourhood deprivation associated with increased incidence of schizophrenia, *Schizophrenia Research*, vol. 156, n°1, p. 115-121.

BHAVSAR, V., JAUHAR, S., MURRAY, R. M., HOTOPF, M., HATCH, S. L., MCNEILL, A., ... MACCABE, J. H., (2018), Tobacco smoking is associated with psychotic experiences in the general population of South London, *Psychological Medicine*, vol. 48, n°1, p. 123-131.

BHUGRA, D., (2003), Migration and depression, *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, n°418, p. 67-72.

BHUGRA, D., GUPTA, S., SCHOULER-OCAK, M., GRAEFF-CALLIESS, I., DEAKIN, N. A., QURESHI, A., ... CARTA, M., (2014), EPA Guidance mental health care of migrants, *European Psychiatry*, vol. 29, n°2, p. 107-115.

BHUI, K. & TSANGARIDES, N., (2008), Culture and schizophrenia, *Psychiatry*, vol. 7, n°11, p. 454-457.

BINBAY, T., DRUKKER, M., ALPTEKIN, K., ELBI, H., AKSU TANIK, F., ÖZKINAY, F., ... VAN OS, J., (2012a), Evidence that the wider social environment moderates the association between familial liability and psychosis spectrum outcome, *Psychological Medicine*, vol. 42, n°12, p. 2499-2510.

BINBAY, T., DRUKKER, M., ELBI, H., TANIK, F. A., ÖZKINAY, F., ONAY, H., ... ALPTEKIN, K., (2012b), Testing the psychosis continuum: differential impact of genetic and nongenetic risk factors and comorbid psychopathology across the entire spectrum of psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 38, n°5, p. 992-1002.

BOGERS, J. P., DE JONG, J. T. & KOMPROE, I. H., (2000), Schizophrenia among

Surinamese in the Netherlands: high admission rates not explained by high emigration rates, *Psychological Medicine*, vol. 30, n°6, p. 1425-1431.

BOIVIN, S., (2010), Gaëtan de Clérambault et l'automatisme mental, *Perspectives Psy*, vol. 49, n°3, p. 226-229.

BOURGIN, J., TEBEKA, S., MALLET, J., MAZER, N., DUBERTRET, C. & LE STRAT, Y., (2020), Prevalence and correlates of psychotic-like experiences in the general population, *Schizophrenia Research*, vol. 21, p. 371-77.

BOURQUE, F., VAN DER VEN, E., FUSAR-POLI, P. & MALLA, A., (2012), Immigration, social environment and onset of psychotic disorders, *Current Pharmaceutical Design*, vol. 18, n°4, p. 518-526.

BOURQUE, F., VAN DER VEN, E. & MALLA, A., (2011), A meta-analysis of the risk for psychotic disorders among first- and second-generation immigrants, *Psychological Medicine*, vol. 41, n°5, p. 897-910.

BRAITHWAITE, I., ZHANG, S., KIRKBRIDE, J. B., OSBORN, D. P. J. & HAYES, J. F., (2019), Air Pollution (Particulate Matter) Exposure and Associations with Depression, Anxiety, Bipolar, Psychosis and Suicide Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Environmental Health Perspectives*, vol. 127, n°12, p. 126002.

BRENNER, K., SCHMITZ, N., PAWLIUK, N., FATHALLI, F., JOOBER, R., CIAMPI, A. & KING, S., (2007), Validation of the English and French versions of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE) with a Montreal community sample, *Schizophrenia Research*, vol. 95, n°1-3, p. 86-95.

BRITO, M. A., AMAD, A., ROLLAND, B., GEOFFROY, P. A., PEYRE, H., ROELANDT, J.-L., ... PIGNON, B., (2021), Religiosity and prevalence of suicide, psychiatric disorders and psychotic symptoms in the French general population, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. in press, .

BUKA, S. L., (2001), Maternal Infections and Subsequent Psychosis Among Offspring, *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, n°11, p. 1032-1037.

BUNDY, H., STAHL, D. & MACCABE, J. H., (2011), A systematic review and meta-analysis of the fertility of patients with schizophrenia and their unaffected relatives, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 123, n°2, p. 98-106.

BURCH, G. S. J., STEEL, C. & HEMSLEY, D. R., (1998), Oxford-Liverpool Inventory of Feelings and Experiences: Reliability in an experimental population, *British Journal of Clinical Psychology*, vol. 37, n°1, p. 107-108.

CANTOR-GRAAE, E. & PEDERSEN, C. B., (2013), Full spectrum of psychiatric disorders

related to foreign migration: a Danish population-based cohort study, *JAMA Psychiatry*, vol. 70, n°4, p. 427-435.

CANTOR-GRAAE, E. & SELTEN, J.-P., (2005), Schizophrenia and migration: a meta-analysis and review, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 162, n°1, p. 12-24.

CARIA, A., ROELANDT, J.-L., BELLAMY, V. & VANDEBORRE, A., (2010), « Santé Mentale en Population Générale : Images et Réalités (SMPG) » : Présentation de La méthodologie d'enquête, *L'Encéphale*, vol. 36, n°3, Supplement 1, p. 1-6.

CARTA, M. G., BERNAL, M., HARDOY, M. C., HARO-ABAD, J. M. & « REPORT ON THE MENTAL HEALTH IN EUROPE » WORKING GROUP, (2005), Migration and mental health in Europe (the state of the mental health in Europe working group: appendix 1), *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, vol. 1, n°1, p. 13.

CARTON, L., PIGNON, B., BAGUET, A., BENRADIA, I., ROELANDT, J.-L., VAIVA, G., ... ROLLAND, B., (2018), Influence of comorbid alcohol use disorders on the clinical patterns of major depressive disorder: A general population-based study, *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 187, p. 40-47.

CASPI, A., MOFFITT, T. E., CANNON, M., MCCLAY, J., MURRAY, R., HARRINGTON, H., ... CRAIG, I. W., (2005), Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction, *Biological Psychiatry*, vol. 57, n°10, p. 1117-1127.

CASTILLEJOS, M. C., MARTÍN-PÉREZ, C. & MORENO-KÜSTNER, B., (2018), A systematic review and meta-analysis of the incidence of psychotic disorders: the distribution of rates and the influence of gender, urbanicity, immigration and socio-economic level, *Psychological Medicine*, vol. 48, n°13, p. 2101-2115.

CHAN CHEE, C., CHIN, F., HA, C., BELTZER, N. & BONALDI, C., (2017), Use of medical administrative data for the surveillance of psychotic disorders in France, *BMC Psychiatry*, vol. 17, n°386, .

CHANG, W. C., CHAN, J. K. N., WONG, C. S. M., HAI, J. S. H., OR, P. C. F. & CHEN, E. Y. H., (2020), Mortality, Revascularization, and Cardioprotective Pharmacotherapy After Acute Coronary Syndrome in Patients With Psychotic Disorders: A Population-Based Cohort Study, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 46, n°4, p. 774-784.

CHAPMAN, L., CHAPMAN, J. & RAULIN, M., (1976), Scales for physical and social anhedonia, *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 85, n°4, p. 374-382.

CHAPMAN, L., CHAPMAN, J. & RAULIN, M., (1978), Body-image aberration in

Schizophrenia, *Journal of Abnormal Psychology*, vol. 87, n°4, p. 399-407.

CLARK, R. E., (1949), Psychoses, Income, and Occupational Prestige, *American Journal of Sociology*, vol. 54, n°5, p. 433-440.

COHEN, C. I. & MARINO, L., (2013), Racial and ethnic differences in the prevalence of psychotic symptoms in the general population, *Psychiatric Services*, vol. 64, n°11, p. 1103-1109.

COLODRO-CONDE, L., COUVY-DUCHESNE, B., WHITFIELD, J. B., STREIT, F., GORDON, S., KEMPER, K. E., ... MARTIN, N. G., (2018), Association Between Population Density and Genetic Risk for Schizophrenia, *JAMA Psychiatry*, vol. 75, n°9, p. 901-910.

CORCORAN, C., PERRIN, M., HARLAP, S., DEUTSCH, L., FENNIG, S., MANOR, O., ... SUSSER, E., (2009), Incidence of Schizophrenia Among Second-Generation Immigrants in the Jerusalem Perinatal Cohort, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 35, n°3, p. 596-602.

CORCORAN, C., WALKER, E., HUOT, R., MITTAL, V., TESSNER, K., KESTLER, L. & MALASPINA, D., (2003), The Stress Cascade and Schizophrenia: Etiology and Onset, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 29, n°4, p. 671-692.

CORFDIR, C., PIGNON, B., SZÖKE, A. & SCHÜRHOFF, F., (2021), Érosion prématurée des télomères et schizophrénies : synthèse et hypothèses, *L'Encéphale*, vol. sous presse, .

CROSS-DISORDER GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM, (2013), Identification of risk loci with shared effects on five major psychiatric disorders: a genome-wide analysis, *Lancet*, vol. 381, n°9875, p. 1371-1379.

CROUDACE, T. J., KAYNE, R., JONES, P. B. & HARRISON, G. L., (2000), Non-linear relationship between an index of social deprivation, psychiatric admission prevalence and the incidence of psychosis, *Psychological Medicine*, vol. 30, n°1, p. 177-185.

CROW, J. F., (2000), The origins, patterns and implications of human spontaneous mutation, *Nature Reviews Genetics*, vol. 1, n°1, p. 40.

CRUMP, C., WINKLEBY, M. A., SUNDQUIST, K. & SUNDQUIST, J., (2013), Comorbidities and Mortality in Persons With Schizophrenia: A Swedish National Cohort Study, *American Journal of Psychiatry*, vol. 170, n°3, p. 324-333.

DAABOUL, J., TAMOUZA, R. & LEBOYER, M., (2020), Immuno-psychiatrie et pandémie de SARS-CoV-2 : liens et possibles conséquences, *L'Encéphale*, vol. in press, .

DAALMAN, K., BOKS, M. P. M., DIEDEREN, K. M. J., DE WEIJER, A. D., BLOM, J. D., KAHN, R. S. & SOMMER, I. E. C., (2011), The same or different? A phenomenological comparison of auditory verbal hallucinations in healthy and psychotic individuals, *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 72, n°3, p. 320-325.

DAVIDOV, E., MEULEMAN, B., CIECIUCH, J., SCHMIDT, P. & BILLIET, J., (2014), Measurement Equivalence in Cross-National Research, *Annual Review of Sociology*, vol. 40, n°1, p. 55-75.

DAVIES, G., WELHAM, J., CHANT, D., TORREY, E. F. & MCGRATH, J. J., (2003), A systematic review and meta-analysis of Northern Hemisphere season of birth studies in schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 29, n°3, p. 587-593.

DAVIS, J., EYRE, H., JACKA, F. N., DODD, S., DEAN, O., MCEWEN, S., ... BERK, M., (2016), A review of vulnerability and risks for schizophrenia: Beyond the two hit hypothesis, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 65, p. 185-194.

DE CLERAMBAULT, G. G., (1942), Définition de l'automatisme mental, In : *Oeuvre Psychiatrique*, Paris Presse Universitaires de France, , p. 492-494.

DE LEEDE-SMITH, S. & BARKUS, E., (2013), A comprehensive review of auditory verbal hallucinations: lifetime prevalence, correlates and mechanisms in healthy and clinical individuals, *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 7, p. 367.

DEMAZEUX, S., (2008), Les catégories psychiatriques sont-elles dépassées?, *PSN*, vol. 6, n°1, p. 17-25.

DEMJAHA, A., MACCABE, J. H. & MURRAY, R. M., (2012), How genes and environmental factors determine the different neurodevelopmental trajectories of schizophrenia and bipolar disorder, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 38, n°2, p. 209-214.

DERKS, E. M., VORSTMAN, J. A. S., RIPKE, S., KAHN, R. S., CONSORTIUM, T. S. P. G. & OPHOFF, R. A., (2012), Investigation of the Genetic Association between Quantitative Measures of Psychosis and Schizophrenia: A Polygenic Risk Score Analysis, *PLOS ONE*, vol. 7, n°6, p. e37852.

DEVYLDER, J. E., BURNETTE, D. & YANG, L. H., (2014a), Co-occurrence of psychotic experiences and common mental health conditions across four racially and ethnically diverse population samples, *Psychological Medicine*, vol. 44, n°16, p. 3503-3513.

DEVYLDER, J. E., JAHN, D. R., DOHERTY, T., WILSON, C. S., WILCOX, H. C., SCHIFFMAN, J. & HILIMIRE, M. R., (2015a), Social and psychological contributions to the co-occurrence of sub-threshold psychotic experiences and suicidal behavior, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 50, n°12, p. 1819-1830.

DEVYLDER, J. E., KELLEHER, I., LALANE, M., OH, H., LINK, B. G. & KOYANAGI, A., (2018), Association of Urbanicity With Psychosis in Low- and Middle-Income Countries, *JAMA Psychiatry*, vol. 75, n°7, p. 678-686.

DEVYLDER, J. E., OH, H. Y., CORCORAN, C. M. & LUKENS, E. P., (2014b), Treatment

seeking and unmet need for care among persons reporting psychosis-like experiences, *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, vol. 65, n°6, p. 774-780.

DEVYLDER, J., LUKENS, E., LINK, B. & LIEBERMAN, J., (2015b), Suicidal ideation and suicide attempts among adults with psychotic experiences: Data from the collaborative psychiatric epidemiology surveys, *JAMA Psychiatry*, vol. 72, n°3, p. 219-225.

DI FORTI, M., QUATTRONE, D., FREEMAN, T. P., TRIPOLI, G., GAYER-ANDERSON, C., QUIGLEY, H., ... VANDER VEN, E., (2019a), The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study, *The Lancet Psychiatry*, vol. 6, n°5, p. 427-436.

DI FORTI, M., WU-CHOI, B., QUATTRONE, D., RICHARDS, A. L., FREEMAN, T. P., TRIPOLI, G., ... GROUP, E.-G. W., (2019b), The independent and combined influence of schizophrenia polygenic risk score and heavy cannabis use on risk for psychotic disorder: A case-control analysis from the EUGEI study., *Preprint (BioRxiv)*, p. 844803.

DORON, C.-O. & LALLEMAND-STEMPAK, J.-P., (2014), Un nouveau paradigme de la race?, *La vie des idées*.

DREIER, J. W., BERG-BECKHOFF, G., ANDERSEN, A. M. N., SUSSE, E., NORDENTOFT, M. & STRANDBERG-LARSEN, K., (2018), Fever and infections during pregnancy and psychosis-like experiences in the offspring at age 11. A prospective study within the Danish National Birth Cohort, *Psychological Medicine*, vol. 48, n°3, p. 426-436.

DUDBRIDGE, F., (2013), Power and Predictive Accuracy of Polygenic Risk Scores, *PLOS Genetics*, vol. 9, n°3, p. e1003348.

DURKHEIM, E., (1897), *Le suicide*, PUF, Paris, 463 p.

EARL, T. R., FORTUNA, L. R., GAO, S., WILLIAMS, D. R., NEIGHBORS, H., TAKEUCHI, D. & ALEGRÍA, M., (2015), An exploration of how psychotic-like symptoms are experienced, endorsed, and understood from the National Latino and Asian American Study and National Survey of American Life, *Ethnicity & Health*, vol. 20, n°3, p. 273-292.

EATON, W. W., MORTENSEN, P. B. & FRYDENBERG, M., (2000), Obstetric factors, urbanization and psychosis, *Schizophrenia Research*, vol. 43, n°2-3, p. 117-123.

ECKBLAD, M. & CHAPMAN, L., (1983), Magical ideation as an indicator of schizotypy, *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, vol. 51, n°2, p. 215-225.

ECKBLAD, M. L., CHAPMAN, L. J., CHAPMAN, J. P. & MISHLOVE, M., (1982), The revised social anhedonia scale, *Unpublished test*.

EHRMINGER, M., URBACH, M., PASSERIEUX, C., AOUIZERATE, B., BERNA, F., BOHEC, A.-L., ... ROUX, P., (2019), Modeling the Longitudinal Effects of Insight on Depression, Quality

of Life and Suicidality in Schizophrenia Spectrum Disorders: Results from the FACE-SZ Cohort, *Journal of Clinical Medicine*, vol. 8, n°8, p. 1196.

EK, M., WICKS, S., SVENSSON, A. C., IDRING, S. & DALMAN, C., (2015), Advancing paternal age and schizophrenia: the impact of delayed fatherhood, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 41, n°3, p. 708-714.

ELLETT, L., FREEMAN, D. & GARETY, P. A., (2008), The psychological effect of an urban environment on individuals with persecutory delusions: the Camberwell walk study, *Schizophrenia Research*, vol. 99, n°1-3, p. 77-84.

ESQUIROL, J. E. D., (1832), Sur les illusions des sens chez les aliénés, *Archives Générales de Médecine*, vol. 2, n°5, p. 23.

ETAIN, B., HENRY, C., BELLIVIER, F., MATHIEU, F. & LEBOYER, M., (2008), Beyond genetics: childhood affective trauma in bipolar disorder, *Bipolar Disorders*, vol. 10, n°8, p. 867-876.

ETCHECOPAR-ETCHART, D., KORCHIA, T., LOUNDOU, A., LLORCA, P.-M., AUQUIER, P., LANÇON, C., ... FOND, G., (2021), Comorbid Major Depressive Disorder in Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 47, n°2, p. 298-308.

EUROPEAN NETWORK OF NATIONAL NETWORKS STUDYING GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS IN SCHIZOPHRENIA (EU-GEI), (2014), Identifying Gene-Environment Interactions in Schizophrenia: Contemporary Challenges for Integrated, Large-scale Investigations, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n°4, p. 729-36.

FALISSARD, B., (2008), *Mesurer la subjectivité en santé. Perspective méthodologique et statistique*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux, 114 p.

FALISSARD, B., (2014), Causalité, déterminisme, interprétation : trois tâches aveugles de la recherche biomédicale, *Connexions*, vol. n° 102, n°2, p. 87-92.

FARIS, R. & DUNHAM, H., (1939), *Mental Disorders in Urban Areas.*, Chicago.

FAZEL, S., GULATI, G., LINSELL, L., GEDDES, J. R. & GRANN, M., (2009), Schizophrenia and Violence: Systematic Review and Meta-Analysis, *PLOS Medicine*, vol. 6, n°8, p. e1000120.

FEINGOLD, D., WEISER, M., REHM, J. & LEV-RAN, S., (2015), The association between cannabis use and mood disorders: A longitudinal study, *Journal of Affective Disorders*, vol. 172, p. 211-218.

FERCHIOU, A., TODOROV, L., MOHAMED, L., BAUDIN, G., PIGNON, B., RICHARD, J.-R., ... SCHÜRHOFF, F., (2017), Analyse de la structure factorielle de la version breve du questionnaire de personnalite schizotypique (SPQ-B) format Likert en population generale en

france, *Encéphale*, vol. 43, p. 558-563.

FERNYHOUGH, C., BLAND, K., MEINS, E. & COLTHEART, M., (2007), Imaginary companions and young children's responses to ambiguous auditory stimuli: implications for typical and atypical development, *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, vol. 48, n°11, p. 1094-1101.

FERRARO, L., LA CASCIA, C., QUATTRONE, D., SIDELI, L., MATRANGA, D., CAPUCCIO, V., ... DI FORTI, M., (2020), Premorbid Adjustment and IQ in Patients With First-Episode Psychosis: A Multisite Case-Control Study of Their Relationship With Cannabis Use, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 46, n°3, p. 517-529.

FLEMAL, S., (2013), Quelle définition du délire dans la psychose ? Pour une approche fonctionnelle du processus délirant, *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, vol. 171, n°9, p. 595-602.

FOND, G., KORCHIA, T., SUNHARY DE VERVILLE, P. L., GODIN, O., SCHÜRHOFF, F., BERNA, F., ... BOYER, L., (2020), Major depression, sleep, hostility and body mass index are associated with impaired quality of life in schizophrenia. Results from the FACE-SZ cohort., *Journal of Affective Disorders*, vol. 274, p. 617-623.

FOND, G., PAULY, V., LEONE, M., LLORCA, P.-M., ORLEANS, V., LOUNDOU, A., ... BOYER, L., (2021), Disparities in Intensive Care Unit Admission and Mortality Among Patients With Schizophrenia and COVID-19: A National Cohort Study, *Schizophrenia Bulletin*, vol. in press, n°sbaa158, .

FONSECA-PEDRERO, E., COMPTON, M. T., TONE, E. B., ORTUÑO-SIERRA, J., PAINO, M., FUMERO, A. & LEMOS-GIRÁLDEZ, S., (2014), Cross-cultural invariance of the factor structure of the Schizotypal Personality Questionnaire across Spanish and American college students, *Psychiatry Research*, vol. 220, n°3, p. 1071-1076.

FONT, H., ROELANDT, J.-L., BEHAL, H., GEOFFROY, P.-A., PIGNON, B., AMAD, A., ... ROLLAND, B., (2018), Prevalence and predictors of no lifetime utilization of mental health treatment among people with mental disorders in France: findings from the 'Mental Health in General Population' (MHGP) survey, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 53, n°6, p. 567-576.

FOTI, D. J., KOTOV, R., GUEY, L. T. & BROMET, E. J., (2010), Cannabis Use and the Course of Schizophrenia: 10-Year Follow-Up After First Hospitalization, *American Journal of Psychiatry*, vol. 167, n°8, p. 987-993.

FOUNTOULAKIS, K. N., GONDA, X., SIAMOULI, M., PANAGIOTIDIS, P., MOUTOU, K., NIMATOUDIS, I. & KASPER, S., (2018), Paternal and maternal age as risk factors for

schizophrenia: a case-control study, *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, vol. 22, n°3, p. 170-176.

FOUTZ, J. & MEZUK, B., (2015), Advanced paternal age and risk of psychotic-like symptoms in adult offspring, *Schizophrenia Research*, vol. 165, n°2-3, p. 123-127.

FRANCK, N. & DEMILLY, C., (2014), Trouble schizoaffectif [Article 37-282-A-25], *EMC - Psychiatrie*, vol. 11 (2), p. 1-9.

FUSAR-POLI, P., TANTARDINI, M., DE SIMONE, S., RAMELLA-CRAVARO, V., OLIVER, D., KINGDON, J., ... MCGUIRE, P., (2017), Deconstructing vulnerability for psychosis: Meta-analysis of environmental risk factors for psychosis in subjects at ultra high-risk, *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, vol. 40, p. 65-75.

GAGE, S. H., JONES, H. J., BURGESS, S., BOWDEN, J., SMITH, G. D., ZAMMIT, S. & MUNAFÒ, M. R., (2017), Assessing causality in associations between cannabis use and schizophrenia risk: a two-sample Mendelian randomization study, *Psychological Medicine*, vol. 47, n°5, p. 971-980.

GALDERISI, S., MUCCI, A., BUCHANAN, R. W. & ARANGO, C., (2018), Negative symptoms of schizophrenia: new developments and unanswered research questions, *The Lancet. Psychiatry*, vol. 5, n°8, p. 664-677.

GALE, C. K., WELLS, J. E., MCGEE, M. A. & BROWNE, M. A. O., (2011), A latent class analysis of psychosis-like experiences in the New Zealand Mental Health Survey, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 124, n°3, p. 205-213.

GARCÍA-GONZÁLEZ, J., RAMÍREZ, J., HOWARD, D. M., BRENNAN, C. H., MUNROE, P. B. & KEERS, R., (2020), The effects of polygenic risk for psychiatric disorders and smoking behaviour on psychotic experiences in UK Biobank, *Translational Psychiatry*, vol. 10, n°1, p. 1-10.

GAYER-ANDERSON, C., JONGSMA, H. E., DI FORTI, M., QUATTRONE, D., VELTHORST, E., DE HAAN, L., ... EU-GEI WP2 GROUP, (2020), The European Network of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions (EU-GEI): Incidence and First-Episode Case-Control Programme, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 55, n°5, p. 645-657.

GEOFFROY, P. A., TEBEKA, S., BLANCO, C., DUBERTRET, C. & LE STRAT, Y., (2020), Shorter and longer durations of sleep are associated with an increased twelve-month prevalence of psychiatric and substance use disorders: Findings from a nationally representative survey of US adults (NESARC-III), *Journal of Psychiatric Research*, vol. 124, p. 34-41.

GIANNITELLI, M., CONSOLI, A., RAFFIN, M., JARDRI, R., LEVINSON, D. F., COHEN, D. &

LAURENT-LEVINSON, C., (2018), An overview of medical risk factors for childhood psychosis: Implications for research and treatment, *Schizophrenia Research*, vol. 192, p. 39-49.

GIGGS, J. A., (1986), Mental disorders and ecological structure in Nottingham, *Social Science & Medicine* (1982), vol. 23, n°10, p. 945-961.

GODIN, O., LEBOYER, M., SCHÜRHOFF, F., LLORCA, P.-M., BOYER, L., ANDRE, M., ... FACE-SZ (FONDAMENTAL ACADEMIC CENTERS OF EXPERTISE FOR SCHIZOPHRENIA) GROUP, (2018), Metabolic Syndrome and Illness Severity Predict Relapse at 1-Year Follow-Up in Schizophrenia: The FACE-SZ Cohort, *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 79, n°6, .

GOTTESMAN, I. I., MCGUFFIN, P. & FARMER, A. E., (1987), Clinical genetics as clues to the « real » genetics of schizophrenia (a decade of modest gains while playing for time), *Schizophrenia Bulletin*, vol. 13, n°1, p. 23-47.

GRANT, B. F., STINSON, F. S., HASIN, D. S., DAWSON, D. A., CHOU, S. P. & ANDERSON, K., (2004), Immigration and lifetime prevalence of DSM-IV psychiatric disorders among Mexican Americans and non-Hispanic whites in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions, *Archives of General Psychiatry*, vol. 61, n°12, p. 1226-1233.

GRATTAN, R. E., MORTON, S. E., WARHURST, E. S., PARKER, T. R., NICOLSON, M. P., MAHA, J. L. K. & LINSKOTT, R. J., (2015), Paternal and maternal ages have contrasting associations with self-reported schizophrenia liability, *Schizophrenia Research*, vol. 169, n°1-3, p. 308-312.

GRATTEN, J., WRAY, N. R., PEYROT, W. J., MCGRATH, J. J., VISSCHER, P. M. & GODDARD, M. E., (2016), Risk of psychiatric illness from advanced paternal age is not predominantly from de novo mutations, *Nature Genetics*, vol. 48, n°7, p. 718-724.

GUILLUY, C., (2013), *Fractures françaises*, Editions Flammarion, Paris, 186 p.

GÜLÖKSÜZ, S., PRIES, L., DELESPAUL, P., KENIS, G., LUYKX, J. J., LIN, B. D., ... VAN OS, J., (2019), Examining the independent and joint effects of molecular genetic liability and environmental exposures in schizophrenia: results from the EUGEI study, *World Psychiatry*, vol. 18, n°2, p. 173-182.

GÜLÖKSÜZ, S., RUTTEN, B. P. F., PRIES, L.-K., TEN HAVE, M., DE GRAAF, R., VAN DORSSELAER, S., ... EUROPEAN NETWORK OF NATIONAL SCHIZOPHRENIA NETWORKS STUDYING GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS WORK PACKAGE 6 (EU-GEI WP6) GROUP, (2018), The Complexities of Evaluating the Exposome in Psychiatry: A Data-Driven Illustration of Challenges and Some Propositions for Amendments, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 44, n°6, p. 1175-1179.

GÜLÖKSÜZ, S., VAN NIEROP, M., LIEB, R., VAN WINKEL, R., WITTCHEN, H.-U. & VAN OS, J., (2015), Evidence that the presence of psychosis in non-psychotic disorder is environment-dependent and mediated by severity of non-psychotic psychopathology, *Psychological Medicine*, vol. 45, n°11, p. 2389-2401.

HÄFNER, H. & REIMANN, H., (1970), Spatial distribution of mental disorders in Mannheim, 1965, In : *Psychiatric Epidemiology*, Hare EH, Wing JK, Psychiatric epidemiology. Oxford University Press, London New York Toronto vol. 1, , p. 341-354.

HAMMELS, C., PISHVA, E., DE VRY, J., VAN DEN HOVE, D. L. A., PRICKAERTS, J., VAN WINKEL, R., ... RUTTEN, B. P. F., (2015), Defeat stress in rodents: From behavior to molecules, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 59, p. 111-140.

HANEY, M. & EVINS, A. E., (2016), Does Cannabis Cause, Exacerbate or Ameliorate Psychiatric Disorders? An Oversimplified Debate Discussed, *Neuropsychopharmacology*, vol. 41, n°2, p. 393-401.

HANSEN, M., BAK, M., BIJL, R., VOLLEBERGH, W. & VAN OS, J., (2005), The incidence and outcome of subclinical psychotic experiences in the general population, *British Journal of Clinical Psychology*, vol. 44, n°2, p. 181-191.

HANSEN, M., PEETERS, F., KRABBENDAM, L., RADSTAKE, S., VERDOUX, H. & VAN OS, J., (2003), How psychotic are individuals with non-psychotic disorders?, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 38, n°3, p. 149-154.

HATCH, S. L., FRISIA, S., VERDECCHIA, M., STEWART, R., FEAR, N. T., REICHENBERG, A., ... HOTOPF, M., (2011), Identifying socio-demographic and socioeconomic determinants of health inequalities in a diverse London community: the South East London Community Health (SELCoH) study, *BMC Public Health*, vol. 11, p. 861.

HATCH, S. L., GAZARD, B., WILLIAMS, D. R., FRISIA, S., GOODWIN, L. & HOTOPF, M., (2016), Discrimination and common mental disorder among migrant and ethnic groups: findings from a South East London Community sample, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 51, p. 689-701.

HAYES, J. F., MARSTON, L., WALTERS, K., KING, M. B. & OSBORN, D. P. J., (2017), Mortality gap for people with bipolar disorder and schizophrenia: UK-based cohort study 2000–2014, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 211, n°3, p. 175-181.

HEMPEL, C., (1965), Fundamentals of taxonomy, In : *Aspects of scientific explanation and other essays in the philosophy of science*, New York The Free Press.

HEMSI, L. K., (1967), Psychiatric morbidity of West Indian immigrants, *Social Psychiatry*, vol. 2, n°3, p. 95-100.

HILKER, R., HELENIUS, D., FAGERLUND, B., SKYTTE, A., CHRISTENSEN, K., WERGE, T. M., ... GLENTHØJ, B., (2018), Heritability of Schizophrenia and Schizophrenia Spectrum Based on the Nationwide Danish Twin Register, *Biological Psychiatry*, vol. 83, n°6, p. 492-498.

HILL, A. B., (1965), The environment and disease: association or causation?, *J Roy Soc Med*, vol. 58, n°5, p. 295-300.

HOWES, O. D., MCCUTCHEON, R., OWEN, M. J. & MURRAY, R. M., (2017), The Role of Genes, Stress, and Dopamine in the Development of Schizophrenia, *Biological Psychiatry*, vol. 81, n°1, p. 9-20.

HOWES, O. D. & MURRAY, R. M., (2014), Schizophrenia: an integrated sociodevelopmental-cognitive model, *The Lancet*, vol. 383, n°9929, p. 1677-1687.

HUBERT, A., SZÖKE, A., LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2011), Âge paternel élevé et risque de schizophrénie, *L'Encéphale*, vol. 37, n°3, p. 199-206.

HUNTER, D. J., (2005), Gene-environment interactions in human diseases, *Nature Reviews Genetics*, vol. 6, n°4, p. 287-298.

INSEL, T., CUTHBERT, B., GARVEY, M., HEINSEN, R., PINE, D. S., QUINN, K., ... WANG, P., (2010), Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 167, n°7, p. 748-751.

INSTITUT NATIONAL DE LA STATISTIQUE ET DES ETUDES ECONOMIQUES (INSEE), (2016). <http://www.insee.fr/fr/> (page consultée le 15/03/16)

JANSSEN, I., HANSEN, M., BAK, M., BIJL, R. V., DE GRAAF, R., VOLLEBERGH, W., ... VAN OS, J., (2003), Discrimination and delusional ideation, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 182, p. 71-76.

JARDRI, R., BARTELS-VELTHUIS, A. A., DEBBANE, M., JENNER, J. A., KELLEHER, I., DAUVILLIERS, Y., ... FERNYHOUGH, C., (2014), From phenomenology to neurophysiological understanding of hallucinations in children and adolescents, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40 Suppl 4, p. S221-232.

JARDRI, R., BONELLI, F., ASKENAZY, F., GEORGIEFF, N. & DELION, P., (2013), Hallucinations de l'enfant et de l'adolescent, *EMC - Psychiatrie*, vol. 10, n°2, p. 1-12.

JARDRI, R., CACHIA, A., THOMAS, P. & PINS, D., (2012), *The Neuroscience of Hallucinations*, Springer-Verlag New York Inc., New York, 588 p.

JEGOU, B., (2020), Le paradigme de l'exposome : définition, contexte et perspective, *médecine/sciences*, vol. 36, n°11, p. 959-960.

JIA, P., WANG, L., MELTZER, H. Y. & ZHAO, Z., (2010), Common variants conferring risk of schizophrenia: A pathway analysis of GWAS data, *Schizophrenia Research*, vol. 122,

n°1, p. 38-42.

JOHNS, L. C., NAZROO, J. Y., BEBBINGTON, P. & KUIPERS, E., (2002), Occurrence of hallucinatory experiences in a community sample and ethnic variations, *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, vol. 180, p. 174-178.

JONES, H. J., STERGIAKOULI, E., TANSEY, K. E., HUBBARD, L., HERON, J., CANNON, M., ... ZAMMIT, S., (2016), Phenotypic Manifestation of Genetic Risk for Schizophrenia During Adolescence in the General Population, *JAMA Psychiatry*, vol. 73, n°3, p. 221-228.

JONGSMA, H. E., GAYER-ANDERSON, C., LASALVIA, A., QUATTRONE, D., MULÈ, A., SZÖKE, A., ... KIRKBRIDE, J. B., (2018), Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study, *JAMA Psychiatry*, vol. 75, n°1, p. 36-46.

JONGSMA, H. E., TURNER, C., KIRKBRIDE, J. B. & JONES, P. B., (2019), International incidence of psychotic disorders, 2002–17: a systematic review and meta-analysis, *The Lancet Public Health*, vol. 4, n°5, p. e229-e244.

JUAREZ, P. D., HOOD, D. B., SONG, M.-A. & RAMESH, A., (2020), Use of an Exposome Approach to Understand the Effects of Exposures From the Natural, Built, and Social Environments on Cardio-Vascular Disease Onset, Progression, and Outcomes, *Frontiers in Public Health*, vol. 8, .

KAYMAZ, N., DRUKKER, M., LIEB, R., WITTCHEN, H.-U., WERBELOFF, N., WEISER, M., ... VAN OS, J., (2012), Do subthreshold psychotic experiences predict clinical outcomes in unselected non-help-seeking population-based samples? A systematic review and meta-analysis, enriched with new results, *Psychological Medicine*, vol. 42, n°11, p. 2239-2253.

KAZMA, R., (2010), *Les interactions gène-environnement dans les études génétiques des maladies complexes. Sciences du Vivant [q-bio].* , 2010. Français. tel-00502881 (Thèse de doctorat en santé publique - spécialité génétique statistique), Unité Inserm U946 Variabilité Génétique et Maladies Humaines, Paris, Université Paris Sud - Paris XI.

KENDLER, K., GALLAGHER, T., ABELSON, J. & KESSLER, R., (1996), Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a us community sample: The national comorbidity survey, *Archives of General Psychiatry*, vol. 53, n°11, p. 1022-1031.

KENDLER, K. S. & DIEHL, S. R., (1993), The Genetics of Schizophrenia: A Current, Genetic-epidemiologic Perspective, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 19, n°2, p. 261-285.

KENDLER, K. S. & GARDNER, C. O., (2010), Interpretation of interactions: guide for the perplexed, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 197, n°3, p. 170-171.

KHAN, A., PLANA-RIPOLL, O., ANTONSEN, S., BRANDT, J., GEELS, C., LANDECKER, H.,

... RZHETSKY, A., (2019), Environmental pollution is associated with increased risk of psychiatric disorders in the US and Denmark, *PLOS Biology*, vol. 17, n°8, p. e3000353.

KIEV, A., (1965), Psychiatric morbidity of West Indian immigrants in an urban group practice, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 111, n°470, p. 51-56.

KIRKBRIDE, J. B., BOYDELL, J., PLOUBIDIS, G. B., MORGAN, C., DAZZAN, P., MCKENZIE, K., ... JONES, P. B., (2008), Testing the association between the incidence of schizophrenia and social capital in an urban area, *Psychological Medicine*, vol. 38, n°8, p. 1083-1094.

KIRKBRIDE, J. B., CROUDACE, T., BREWIN, J., DONOGHUE, K., MASON, P., GLAZEBROOK, C., ... JONES, P. B., (2009), Is the incidence of psychotic disorder in decline? Epidemiological evidence from two decades of research, *International Journal of Epidemiology*, vol. 38, n°5, p. 1255-1264.

KIRKBRIDE, J. B., JONES, P. B., ULLRICH, S. & COID, J. W., (2014), Social deprivation, inequality, and the neighborhood-level incidence of psychotic syndromes in East London, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n°1, p. 169-180.

KIRSCHNER, M., ALEMAN, A. & KAISER, S., (2017), Secondary negative symptoms - A review of mechanisms, assessment and treatment, *Schizophrenia Research*, vol. 186, p. 29-38.

KLUGE, A., KIRSCHNER, M., HAGER, O. M., BISCHOF, M., HABERMEYER, B., SEIFRITZ, E., ... KAISER, S., (2018), Combining actigraphy, ecological momentary assessment and neuroimaging to study apathy in patients with schizophrenia, *Schizophrenia Research*, vol. 195, p. 176-182.

KOCIS-BOGÁR, K., MIKLÓSI, M. & FORINTOS, D. P., (2013), Impact of adverse life events on individuals with low and high schizotypy in a nonpatient sample, *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 201, n°3, p. 208-215.

KÖHLER-FORSBERG, O., PETERSEN, L., GASSE, C., MORTENSEN, P. B., DALSGAARD, S., YOLKEN, R. H., ... BENROS, M. E., (2019), A Nationwide Study in Denmark of the Association Between Treated Infections and the Subsequent Risk of Treated Mental Disorders in Children and Adolescents, *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n°3, p. 271-279.

KONG, D. T., (2016), Ethnic minorities' paranoia and self-preservative work behaviors in response to perceived ethnic discrimination, with collective self-esteem as a buffer, *Journal of Occupational Health Psychology*, vol. 21, n°3, p. 334-351.

KONINGS, M., BAK, M., HANSEN, M., VAN OS, J. & KRABBENDAM, L., (2006), Validity and reliability of the CAPE: a self-report instrument for the measurement of psychotic experiences in the general population, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 114, n°1, p. 55-61.

KOTLICKA-ANTCZAK, M., PAWELCZYK, A., RABE-JABŁOŃSKA, J., SMIGIELSKI, J. &

PAWELCZYK, T., (2014), Obstetrical complications and Apgar score in subjects at risk of psychosis, *Journal of Psychiatric Research*, vol. 48, n°1, p. 79-85.

KOWAL, C., PEYRE, H., AMAD, A., PELISSOLO, A., LEBOYER, M., SCHÜRHOFF, F. & PIGNON, B., (2020), Psychotic, Mood, and Anxiety Disorders and Venous Thromboembolism: A Systematic Review and Meta-Analysis, *Psychosomatic Medicine*, vol. 82, n°9, p. 838-849.

KWAPIL, T. R., CRUMP, R. A. & PICKUP, D. R., (2002), Assessment of psychosis proneness in African-American college students, *Journal of Clinical Psychology*, vol. 58, n°12, p. 1601-1614.

KWAPIL, T. R., ROS-MORENTE, A., SILVIA, P. J. & BARRANTES-VIDAL, N., (2011), Factor Invariance of Psychometric Schizotypy in Spanish and American Samples, *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, vol. 34, n°1, p. 145-152.

LAGRANGE, H., (2013), *Le déni des cultures*, Points, Paris, 370 p.

LAGUERRE, A., (2009), Schizotypie et facteur de vulnérabilité à la psychose, In : *De la schizophrénie aux troubles bipolaires : le concept de psychose au seuil du XXI^e siècle*, Issy-les-MoulinauxElsevier Masson (SAS), , p. 19-33.

LAGUERRE, A., LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2008), La schizotypie : évolution d'un concept, *L'Encéphale*, vol. 34, n°1, p. 17-22.

LAIDI, C., PRIGENT, A., PLAS, A., LEBOYER, M., FOND, G., CHEVREUL, K., & FACE-SCZ GROUP, (2018), Factors associated with direct health care costs in schizophrenia: Results from the FACE-SZ French dataset, *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, vol. 28, n°1, p. 24-36.

LANTERI-LAURA, G. & TEVISSSEN, R., (1997), Psychoses délirantes chroniques en dehors de la schizophrénie, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale-Psychiatrie*, p. 37-299.

LARGE, M., SHARMA, S., COMPTON, M. T., SLADE, T. & NIELSEN, O., (2011), Cannabis use and earlier onset of psychosis: a systematic meta-analysis, *Archives of General Psychiatry*, vol. 68, n°6, p. 555-561.

LASALVIA, A., BONETTO, C., TOSATO, S., ZANATTA, G., CRISTOFALO, D., SALAZZARI, D., ... GROUP, THE P.-V., (2014), First-contact incidence of psychosis in north-eastern Italy: influence of age, gender, immigration and socioeconomic deprivation, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 205, n°2, p. 127-134.

LAURSEN, T. M., (2011), Life expectancy among persons with schizophrenia or bipolar affective disorder, *Schizophrenia Research*, vol. 131, n°1-3, p. 101-104.

LAWRIE, S. M., O'DONOVAN, M. C., SAKS, E., BURNS, T. & LIEBERMAN, J. A., (2016), Improving classification of psychoses, *The Lancet Psychiatry*, vol. 3, n°4, p. 367-374.

LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2014), Searching Across Diagnostic Boundaries, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n°5, p. 946-948.

LECRUBIER, Y., SHEEHAN, D., WEILLER, E., AMORIM, P., BONORA, I., HARNETT SHEEHAN, K., ... DUNBAR, G., (1997), The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI, *European Psychiatry*, vol. 12, n°5, p. 224-231.

LEE, K.-W., CHAN, K.-W., CHANG, W.-C., LEE, E. H.-M., HUI, C. L.-M. & CHEN, E. Y.-H., (2016), A systematic review on definitions and assessments of psychotic-like experiences, *Early Intervention in Psychiatry*, vol. 10, n°1, p. 3-16.

LEE, Y. H., CHERKERZIAN, S., SEIDMAN, L. J., PAPANDONATOS, G. D., SAVITZ, D. A., TSUANG, M. T., ... BUKA, S. L., (2020), Maternal Bacterial Infection During Pregnancy and Offspring Risk of Psychotic Disorders: Variation by Severity of Infection and Offspring Sex, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 177, n°1, p. 66-75.

LEGGE, S. E., JONES, H. J., KENDALL, K. M., PARDIÑAS, A. F., MENZIES, G., BRACHER-SMITH, M., ... WALTERS, J. T. R., (2019), Association of Genetic Liability to Psychotic Experiences With Neuropsychotic Disorders and Traits, *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n°12, p. 1256-1265.

LEOPOLD, J. A., MARON, B. A. & LOSCALZO, J., (2020), The application of big data to cardiovascular disease: paths to precision medicine, *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 130, n°1, p. 29-38.

LEVI-STRAUSS, C., (1987), *Race et histoire, Race et culture*, Editions Albin Michel, Paris, 182 p.

LEV-RAN, S., LE FOLL, B., MCKENZIE, K., GEORGE, T. P. & REHM, J., (2013), Bipolar disorder and co-occurring cannabis use disorders: characteristics, co-morbidities and clinical correlates, *Psychiatry Research*, vol. 209, n°3, p. 459-465.

LEWIS-FERNÁNDEZ, R., HORVITZ-LENNON, M., BLANCO, C., GUARNACCIA, P. J., CAO, Z. & ALEGRÍA, M., (2009), Significance of endorsement of psychotic symptoms by US Latinos, *The Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 197, n°5, p. 337-347.

LIBUY, N., DE ANGEL, V., IBÁÑEZ, C., MURRAY, R. M. & MUNDT, A. P., (2018), The relative prevalence of schizophrenia among cannabis and cocaine users attending addiction services, *Schizophrenia Research*, vol. 194, p. 13-17.

LICHTENSTEIN, P., YIP, B. H., BJÖRK, C., PAWITAN, Y., CANNON, T. D., SULLIVAN, P. F. & HULTMAN, C. M., (2009), Common genetic determinants of schizophrenia and bipolar disorder in Swedish families: a population-based study, *Lancet*, vol. 373, n°9659, p. 234-239.

LIEBERMAN, J. A. & FIRST, M. B., (2018), Psychotic Disorders, *New England Journal of Medicine*, vol. 379, n°3, p. 270-280.

LIGHT, G., GREENWOOD, T. A., SWERDLOW, N. R., CALKINS, M. E., FREEDMAN, R., GREEN, M. F., ... BRAFF, D. L., (2014), Comparison of the Heritability of Schizophrenia and Endophenotypes in the COGS-1 Family Study, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n°6, p. 1404-1411.

LINSCOTT, R. J. & VAN OS, J., (2010), Systematic reviews of categorical versus continuum models in psychosis: evidence for discontinuous subpopulations underlying a psychometric continuum. Implications for DSM-V, DSM-VI, and DSM-VII, *Annual Review of Clinical Psychology*, vol. 6, p. 391-419.

LINSCOTT, R. J. & VAN OS, J., (2013), An updated and conservative systematic review and meta-analysis of epidemiological evidence on psychotic experiences in children and adults: on the pathway from proneness to persistence to dimensional expression across mental disorders, *Psychological Medicine*, vol. 43, n°06, p. 1133-1149.

LINSZEN, M. M. J., BROUWER, R. M., HERINGA, S. M. & SOMMER, I. E., (2016), Increased risk of psychosis in patients with hearing impairment: Review and meta-analyses, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 62, p. 1-20.

LITTLEWOOD, R. & LIPSEGE, M., (1981), Acute psychotic reactions in Caribbean-born patients, *Psychological Medicine*, vol. 11, n°2, p. 303-318.

LONGO, A., CHARREIRE, H., BARON, M., FEUILLET, T., PIGNON, B., BAUDIN, G., ... SCHÜRHOFF, F., (2020), Etude pilote des relations entre manifestations psychotiques et environnement de résidence, *Revue francophone sur la santé et les territoires*, vol. ISSN 2492-3672, .

MACDONALD, K., THOMAS, M. L., MACDONALD, T. M. & SCIOLLA, A. F., (2015), A Perfect Childhood? Clinical Correlates of Minimization and Denial on the Childhood Trauma Questionnaire, *Journal of Interpersonal Violence*, vol. 30, n°6, p. 988-1009.

MALASPINA, D., HARLAP, S., FENNIG, S., HEIMAN, D., NAHON, D., FELDMAN, D. & SUSSER, E. S., (2001), Advancing paternal age and the risk of schizophrenia, *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, n°4, p. 361-367.

MALLET, J., MAZER, N., DUBERTRET, C. & LE STRAT, Y., (2018), Tobacco Smoking and Psychotic-Like Experiences in a General Population Sample, *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 79, n°6, .

MAMAH, D., OWOSO, A., MBWAYO, A. W., MUTISO, V. N., MURIUNGI, S. K., KHASAKHALA, L. I., ... NDETEI, D. M., (2013), Classes of psychotic experiences in Kenyan

children and adolescents, *Child Psychiatry and Human Development*, vol. 44, n°3, p. 452-459.

MARCH, D., HATCH, S. L., MORGAN, C., KIRKBRIDE, J. B., BRESNAHAN, M., FEARON, P. & SUSSER, E., (2008), Psychosis and place, *Epidemiologic reviews*, vol. 30, n°1, p. 84-100.

MARCONI, A., DI FORTI, M., LEWIS, C. M., MURRAY, R. M. & VASSOS, E., (2016), Meta-analysis of the Association Between the Level of Cannabis Use and Risk of Psychosis, *Schizophrenia Bulletin*.

MARK, W. & TOULOPOULOU, T., (2016), Psychometric Properties of « Community Assessment of Psychic Experiences »: Review and Meta-analyses, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 42, n°1, p. 34-44.

MARWAHA, S. & JOHNSON, S., (2004), Schizophrenia and employment - a review, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 39, n°5, p. 337-349.

MAS, S., BOLOC, D., RODRIGUEZ, N., MEZQUIDA, G., AMORETTI, S., CUESTA, M. J., ... PEPs GROUP, (2020), Examining Gene-Environment Interactions Using Aggregate Scores in a First-Episode Psychosis Cohort, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 46, n°4, p. 1019-1025.

MATHESON, S. L., SHEPHERD, A. M., LAURENS, K. R. & CARR, V. J., (2011), A systematic meta-review grading the evidence for non-genetic risk factors and putative antecedents of schizophrenia, *Schizophrenia Research*, vol. 133, n°1-3, p. 133-142.

MBEMI, A., KHANNA, S., NJIKI, S., YEDJOU, C. G. & TCHOUNWOU, P. B., (2020), Impact of Gene-Environment Interactions on Cancer Development, *International Journal of Environmental Research and Public Health*, vol. 17, n°21, .

MCGRATH, J. J., SAHA, S., AL-HAMZAWI, A., ALONSO, J., BROMET, E. J., BRUFFAERTS, R., ... KESSLER, R. C., (2015), Psychotic Experiences in the General Population: A Cross-National Analysis Based on 31,261 Respondents From 18 Countries, *JAMA Psychiatry*, vol. 72, n°7, p. 697-705.

MCGRATH, J. J., SAHA, S., WELHAM, J., EL SAADI, O., MACCAULEY, C. & CHANT, D. C., (2004), A systematic review of the incidence of schizophrenia: the distribution of rates and the influence of sex, urbanicity, migrant status and methodology, *BMC Medicine*, vol. 2, p. 13.

MCKENZIE, K., WHITLEY, R. & WEICH, S., (2002), Social capital and mental health, *The British Journal of Psychiatry*, vol. 181, n°4, p. 280-283.

MEEHL, P. E., (1990), Why Summaries of Research on Psychological Theories are Often Uninterpretable, *Psychological Reports*, vol. 66, n°1, p. 195-244.

MEELH, P., (1989), Schizotaxia revisited, *Archives of General Psychiatry*, vol. 46, p. 935-944.

MELLENBERGH, G. J., (1989), Item bias and item response theory, *International Journal*

of Educational Research, vol. 13, n°2, p. 127-143.

MILEKIC, M. H., XIN, Y., O'DONNELL, A., KUMAR, K. K., BRADLEY-MOORE, M., MALASPINA, D., ... GINGRICH, J. A., (2015), Age-related sperm DNA methylation changes are transmitted to offspring and associated with abnormal behavior and dysregulated gene expression, *Molecular Psychiatry*, vol. 20, n°8, p. 995-1001.

MILLER, B., MESSIAS, E., MIETTUNEN, J., ALARÄISÄNEN, A., JÄRVELIN, M.-R., KOPONEN, H., ... KIRKPATRICK, B., (2011), Meta-analysis of paternal age and schizophrenia risk in male versus female offspring, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 37, n°5, p. 1039-1047.

MISTRY, S., HARRISON, J. R., SMITH, D. J., ESCOTT-PRICE, V. & ZAMMIT, S., (2018), The use of polygenic risk scores to identify phenotypes associated with genetic risk of schizophrenia: Systematic review, *Schizophrenia Research*, vol. 197, p. 2-8.

MODINOS, G., IYEGBE, C., PRATA, D., RIVERA, M., KEMPTON, M. J., VALMAGGIA, L. R., ... MCGUIRE, P., (2013), Molecular genetic gene-environment studies using candidate genes in schizophrenia: A systematic review, *Schizophrenia Research*, vol. 150, n°2, p. 356-365.

MOHER, D., LIBERATI, A., TETZLAFF, J., ALTMAN, D. G. & GROUP, T. P., (2009), Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, *PLOS Med*, vol. 6, n°7, p. e1000097.

MONDELLI, V., CIUFOLINI, S., BELVEDERI MURRI, M., BONACCORSO, S., DI FORTI, M., GIORDANO, A., ... DAZZAN, P., (2015), Cortisol and Inflammatory Biomarkers Predict Poor Treatment Response in First Episode Psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 41, n°5, p. 1162-1170.

MORGAN, C., FISHER, H., HUTCHINSON, G., KIRKBRIDE, J. B., CRAIG, T. K., MORGAN, K., ... FEARON, P., (2009), Ethnicity, social disadvantage and psychotic-like experiences in a healthy population based sample, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 119, n°3, p. 226-235.

MORGAN, C., REININGHAUS, U., REICHENBERG, A., FRISSE, S., SELCOH STUDY TEAM, HOTOPF, M. & HATCH, S. L., (2014), Adversity, cannabis use and psychotic experiences: evidence of cumulative and synergistic effects, *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, vol. 204, p. 346-353.

MORTENSEN, P. B., PEDERSEN, C., WESTERGAARD, T., WOHLFAHRT, J., EWALD, H., MORS, O., ... MELBYE, M., (1999), Effects of family history and place and season of birth on the risk of schizophrenia, *The New England Journal of Medicine*, vol. 340, n°8, p. 603-608.

MUKHERJEE, S., SHUKLA, S., WOODLE, J., ROSEN, A. M. & OLARTE, S., (1983), Misdiagnosis of schizophrenia in bipolar patients: a multiethnic comparison, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 140, n°12, p. 1571-1574.

MUTHÉN, L. & MUTHÉN, B., (2007), *Mplus: Statistical analyses with latent variables. User's guide*, CA, Los Angeles.

NAVARRO-MATEU, F., ALONSO, J., LIM, C. C. W., SAHA, S., AGUILAR-GAXIOLA, S., AL-HAMZAWI, A., ... WHO WORLD MENTAL HEALTH SURVEY COLLABORATORS, (2017), The association between psychotic experiences and disability: results from the WHO World Mental Health Surveys, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 136, n°1, p. 74-84.

NELSON, M. T., SEAL, M. L., PANTELIS, C. & PHILLIPS, L. J., (2013), Evidence of a dimensional relationship between schizotypy and schizophrenia: a systematic review, *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 37, n°3, p. 317-327.

NENADIĆ, I., MELLER, T., SCHMITT, S., STEIN, F., BROSCHE, K., MOSEBACH, J., ... KIRCHER, T., (2020), Polygenic risk for schizophrenia and schizotypal traits in non-clinical subjects, *Psychological Medicine*, vol. in press, p. 1-11.

NEWBURY, J. B., ARSENEAULT, L., BEEVERS, S., KITWIROON, N., ROBERTS, S., PARIANTE, C. M., ... FISHER, H. L., (2019), Association of Air Pollution Exposure With Psychotic Experiences During Adolescence, *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n°6, p. 614-623.

NIARCHOU, M., CHAWNER, S. J. R. A., DOHERTY, J. L., MAILLARD, A. M., JACQUEMONT, S., CHUNG, W. K., ... BREE, M. B. M. VAN DEN, (2019), Psychiatric disorders in children with 16p11.2 deletion and duplication, *Translational Psychiatry*, vol. 9, n°1, p. 1-8.

NUEVO, R., CHATTERJI, S., FRAGUAS, D., VERDES, E., NAIDOO, N., ARANGO, C. & AYUSO-MATEOS, J. L., (2011), Increased Risk of Diabetes Mellitus Among Persons With Psychotic Symptoms: Results From the WHO World Health Survey, *The Journal of clinical psychiatry*, vol. 72, n°12, p. 1592-9.

ØDEGAARD, Ø., (1932), Emigration and insanity, *Acta Psychiatrica et Neurologica Scandinavica Supplementum*, vol. 4, p. 1-206.

O'DONOVAN, M. C. & OWEN, M. J., (1999), Candidate-gene association studies of schizophrenia., *American Journal of Human Genetics*, vol. 65, n°3, p. 587-592.

OH, H., (2020), Alcohol Use Disorder is Differently Associated with Psychotic Symptoms According to Underlying Psychiatric Disorders: A General Population Study, *Alcohol and Alcoholism*, vol. 55, n°2, p. 233-234.

OH, H., ABE, J., NEGI, N. & DEVYLDER, J., (2015), Immigration and psychotic experiences in the United States: Another example of the epidemiological paradox?, *Psychiatry Research*, vol. 229, n°3, p. 784-790.

OH, H., COGBURN, C. D., ANGLIN, D., LUKENS, E. & DEVYLDER, J., (2016), Major discriminatory events and risk for psychotic experiences among Black Americans, *The*

American Journal of Orthopsychiatry, vol. 86, n°3, p. 277-285.

OH, H., DEVYLDER, J. E. & KOYANAGI, A., (2021), Psychotic experiences as a health indicator: A provisional framework, *International Journal of Social Psychiatry*, p. 0020764021992809.

OH, H., KOYANAGI, A., GARG, P. & DEVYLDER, J., (2018), Psychotic experiences as indicators of risk for cardiovascular disease, *Schizophrenia Research*, vol. 202, p. 281-283.

OH, H., YANG, L. H., ANGLIN, D. M. & DEVYLDER, J. E., (2014), Perceived discrimination and psychotic experiences across multiple ethnic groups in the United States, *Schizophrenia Research*, vol. 157, n°1, p. 259-265.

OMER, S., KIRKBRIDE, J. B., PRINGLE, D. G., RUSSELL, V., O'CALLAGHAN, E. & WADDINGTON, J. L., (2014), Neighbourhood-level socio-environmental factors and incidence of first episode psychosis by place at onset in rural Ireland: The Cavan–Monaghan First Episode Psychosis Study [CAMFEPS], *Schizophrenia Research*, vol. 152, n°1, p. 152-157.

ORTUÑO-SIERRA, J., BADOUD, D., KNECHT, F., PAINO, M., ELIEZ, S., FONSECA-PEDRERO, E. & DEBBANÉ, M., (2013), Testing Measurement Invariance of the Schizotypal Personality Questionnaire-Brief Scores across Spanish and Swiss Adolescents, *PLOS ONE*, vol. 8, n°12, p. e82041.

ØSTERGAARD, S. D., BERTELSEN, A., NIELSEN, J., MORS, O. & PETRIDES, G., (2013), The association between psychotic mania, psychotic depression and mixed affective episodes among 14,529 patients with bipolar disorder, *Journal of Affective Disorders*, vol. 147, n°1, p. 44-50.

OTTOMAN, R., (1996), Gene-environment interaction: definitions and study designs, *Preventive Medicine*, vol. 25, n°6, p. 764-770.

O'TUATHAIGH, C. M. P., DAWES, C., BICKERDIKE, A., DUGGAN, E., O'NEILL, C., WADDINGTON, J. L. & MORAN, P. M., (2020), Does cannabis use predict psychometric schizotypy via aberrant salience?, *Schizophrenia Research*, vol. 220, p. 194-200.

PADMANABHAN, J. L., SHAH, J. L., TANDON, N. & KESHAVAN, M. S., (2017), The “polyenviromic risk score”: Aggregating environmental risk factors predicts conversion to psychosis in familial high-risk subjects, *Schizophrenia Research*, vol. 181, p. 17-22.

PARADE, S. H., HUFFHINES, L., DANIELS, T. E., STROUD, L. R., NUGENT, N. R. & TYRKA, A. R., (2021), A systematic review of childhood maltreatment and DNA methylation: candidate gene and epigenome-wide approaches, *Translational Psychiatry*, vol. 11, n°1, p. 1-33.

PASMAN, J. A., VERWEIJ, K. J. H., GERRING, Z., STRINGER, S., SANCHEZ-ROIGE, S., TREUR, J. L., ... VINK, J. M., (2018), GWAS of lifetime cannabis use reveals new risk loci,

genetic overlap with psychiatric traits, and a causal influence of schizophrenia, *Nature Neuroscience*, vol. 21, n°9, p. 1161-1170.

PEARCE, J., RAFIQ, S., SIMPSON, J. & VARESE, F., (2019), Perceived discrimination and psychosis: a systematic review of the literature, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 54, n°9, p. 1023-1044.

PEDERSEN, C. B., MCGRATH, J., MORTENSEN, P. B. & PETERSEN, L., (2014), The importance of father's age to schizophrenia risk, *Molecular Psychiatry*, vol. 19, n°5, p. 530-531.

PEDERSEN, C. & MORTENSEN, P., (2001), Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk, *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, n°11, p. 1039-1046.

PERRY, B. I., STOCHL, J., UPTHEGROVE, R., ZAMMIT, S., WAREHAM, N., LANGENBERG, C., ... KHANDAKER, G. M., (2021), Longitudinal Trends in Childhood Insulin Levels and Body Mass Index and Associations With Risks of Psychosis and Depression in Young Adults, *JAMA Psychiatry*.

PETERSEN, L., MORTENSEN, P. B. & PEDERSEN, C. B., (2011), Paternal age at birth of first child and risk of schizophrenia, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 168, n°1, p. 82-88.

PIGNON, B., (2016), *Psychoses atténuées et migration : une revue systématique de la littérature scientifique enrichie d'une étude originale* (Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en médecine, Faculté Lille II, Pôle recherche (hôpital Huriez)).

PIGNON, B., AMAD, A., PELISSOLO, A., FOVET, T., THOMAS, P., VAIVA, G., ... GEOFFROY, P. A., (2018a), Increased prevalence of anxiety disorders in third-generation migrants in comparison to natives and to first-generation migrants, *Journal of Psychiatric Research*, vol. 102, p. 38-43.

PIGNON, B., EATON, S., SCHÜRHOFF, F., SZÖKE, A., MCGORRY, P. & O'DONOGHUE, B., (2019a), Residential social drift in the two years following a first episode of psychosis, *Schizophrenia Research*, vol. 210, p. 323-5.

PIGNON, B., EATON, S., SCHÜRHOFF, F., SZÖKE, A., MCGORRY, P. & O'DONOGHUE, B., (2021a), Temporal variation in the incidence of treated psychotic disorders in young people, *Schizophrenia Research*, vol. 231, p. 221-226.

PIGNON, B., GEOFFROY, P. A., GHARIB, A., THOMAS, P., MOUTOT, D., BRABANT, W., ... JARDRI, R., (2018b), Very early hallucinatory experiences: a school-based study, *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, vol. 59, n°1, .

PIGNON, B., GEOFFROY, P. A., THOMAS, P., ROELANDT, J.-L. & AMAD, A., (2019b),

Environment risk factors have different impact on bipolar and psychotic disorders: an analysis of MHGP survey, *Psychological Medicine*, vol. 49, n°7, p. 1229-1232.

PIGNON, B., GEOFFROY, P. A., THOMAS, P., ROELANDT, J.-L., ROLLAND, B., MORGAN, C., ... AMAD, A., (2017), Prevalence and clinical severity of mood disorders among first-, second- and third-generation migrants, *Journal of Affective Disorders*, vol. 210, p. 174-180.

PIGNON, B., LAJNEF, M., GODIN, O., GEOFFRAY, M.-M., REY, R., MALLET, J., ... FONDAMENTAL ACADEMIC CENTERS OF EXPERTISE FOR SCHIZOPHRENIA (FACE-SZ) COLLABORATORS, (2019c), Relationship between childhood trauma and level of insight in schizophrenia: A path-analysis in the national FACE-SZ dataset, *Schizophrenia Research*, vol. 208, p. 90-96.

PIGNON, B., LAJNEF, M., KIRKBRIDE, J. B., PEYRE, H., FERCHIOU, A., RICHARD, J.-R., ... SCHÜRHOFF, F., (2021b), The independent effects of psychosocial stressors on subclinical psychosis: findings from the multinational EU-GEI study, *Schizophrenia Bulletin*, vol. in press, n°sbab060, p. 1-11.

PIGNON, B., PEYRE, H., FERCHIOU, A., VAN OS, J., RUTTEN, B. P. F., MURRAY, R. M., ... EU-GEI WP2 GROUP AUTHOR, (2019d), Assessing cross-national invariance of the Community Assessment of Psychic Experiences (CAPE), *Psychological Medicine*, vol. 49, n°16, p. 2600-7.

PIGNON, B., PEYRE, H., NOBLINS, E., ROLLAND, B., THOMAS, P., VAIVA, G., ... GEOFFROY, P. A., (2020a), A Latent Class Analysis of Manic and Psychotic Symptoms, *The Journal of Nervous and Mental Disease*.

PIGNON, B., PEYRE, H., SZÖKE, A., GEOFFROY, P. A., ROLLAND, B., JARDRI, R., ... AMAD, A., (2018c), A latent class analysis of psychotic symptoms in the general population, *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, vol. 52, n°6, p. 573-584.

PIGNON, B., ROLLAND, B., TEBEKA, S., ZOUTINA-LIETAERT, N., COTTENCIN, O. & VAIVA, G., (2014), Critères de soins psychiatriques sans consentement. Revue de littérature et synthèse des différentes recommandations, *La Presse Médicale*, vol. 43, n°11, p. 1195-1205.

PIGNON, B., SCHÜRHOFF, F., BAUDIN, G., FERCHIOU, A., SABA, G., RICHARD, J.-R., ... SZÖKE, A., (2016), Spatial distribution of psychotic disorders in an urban area of France: an ecological study, *Scientific Reports*, vol. 6, n°26190, .

PIGNON, B., SCHÜRHOFF, F., BAUDIN, G., TORTELLI, A., FERCHIOU, A., SABA, G., ... SZÖKE, A., (2018d), Relationship between incidence and prevalence in psychotic disorders: An incidence-prevalence-mortality model, *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, vol. e1719, .

PIGNON, B., SCHÜRHOFF, F., SZÖKE, A., GEOFFROY, P. A., JARDRI, R., ROELANDT, J.-L.,

... AMAD, A., (2018e), Sociodemographic and clinical correlates of psychotic symptoms in the general population: findings from the MHGP survey, *Schizophrenia Research*, vol. 193, p. 336-342.

PIGNON, B., SESCOUSSE, G., AMAD, A., BENRADIA, I., VAIVA, G., THOMAS, P., ... ROLLAND, B., (2020b), Alcohol Use Disorder Is Differently Associated With Psychotic Symptoms According To Underlying Psychiatric Disorders: A General Population Study, *Alcohol and Alcoholism*, vol. 55, n°1, p. 112-120.

PIGNON, B., SESCOUSSE, G. & ROLLAND, B., (2020c), Different Associations Between Alcohol Use Disorders and Psychotic Symptoms According to Underlying Psychiatric Disorders: The Need for Replication Studies, *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*.

PIGNON, B., SZÖKE, A., FORÊT, G., PELISSOLO, A., LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2020d), Air pollution and psychiatric disorders: current and future challenges, *Bipolar Disorders*, vol. 22, n°5, p. 437-439.

PIGNON, B. & TEBEKA, S., (2021), Troubles psychiatriques et mortalité due à la Covid-19, *La Lettre du psychiatre*, vol. 1, p. 8-11.

PIGNON, B., TEBEKA, S., SCHÜRHOFF, F. & SZÖKE, A., (2015), Pharmacologie de la schizophrénie, In : *Thérapeutiques en psychiatrie: Théories et applications cliniques*, Elsevier Masson, Issy-les-Moulineaux.

PINGAULT, J.-B., O'REILLY, P. F., SCHOELER, T., PLOUBIDIS, G. B., RIJSDIJK, F. & DUDBRIDGE, F., (2018), Using genetic data to strengthen causal inference in observational research, *Nature Reviews Genetics*, vol. 19, n°9, p. 566-580.

PLANA-RIPOLL, O., PEDERSEN, C. B., AGERBO, E., HOLTZ, Y., ERLANGSEN, A., CANUDAS-ROMO, V., ... LAURSEN, T. M., (2019), A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study, *The Lancet*, vol. 394, n°10211, p. 1827-1835.

POULTON, R., CASPI, A., MOFFITT, T. E., CANNON, M., MURRAY, R. & HARRINGTON, R., (2000), Children's self-reported psychotic symptoms and adult schizophreniform disorder: A 15-year longitudinal study, *Archives of General Psychiatry*, vol. 57, n°11, p. 1053-1058.

PRIES, L.-K., FERRO, G. A. D., OS, J. VAN, DELESPAUL, P., KENIS, G., LIN, B. D., ... GULOXSUZ, S., (2020a), Examining the independent and joint effects of genomic and exposomic liabilities for schizophrenia across the psychosis spectrum, *Epidemiology and Psychiatric Sciences*, vol. 29, n°e182, p. 1-10.

PRIES, L.-K., KLINGENBERG, B., MENNE-LOTHMANN, C., DECOSTER, J., WINKEL, R. VAN, COLLIP, D., ... GULOXSUZ, S., (2020b), Polygenic liability for schizophrenia and

childhood adversity influences daily-life emotion dysregulation and psychosis proneness, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 141, n°5, p. 465-475.

PRIES, L.-K., VAN OS, J., TEN HAVE, M., DE GRAAF, R., VAN DORSSELAER, S., BAK, M., ... GULOKSUZ, S., (2020c), Association of Recent Stressful Life Events With Mental and Physical Health in the Context of Genomic and Exposomic Liability for Schizophrenia, *JAMA Psychiatry*, vol. 77, n°12, p. 1296-1304.

RADO, S., (1953), Dynamics and classification of disordered behavior, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 110, n°6, p. 406-416.

RAINE, A., (1991), The SPQ: a scale for the assessment of schizotypal personality based on DSM-III-R criteria, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 17, n°4, p. 555-564.

RAMMOS, A., GONZALEZ, L. A. N., WEINBERGER, D. R., MITCHELL, K. J. & NICODEMUS, K. K., (2019), The role of polygenic risk score gene-set analysis in the context of the omnigenic model of schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, vol. 44, n°9, p. 1562-1569.

RAWLINGS, D., CLARIDGE, G. & FREEMAN, J. L., (2001), Principal components analysis of the Schizotypal Personality Scale (STA) and the Borderline Personality Scale (STB), *Personality and Individual Differences*, vol. 31, n°3, p. 409-419.

READ, J., VAN OS, J., MORRISON, A. P. & ROSS, C. A., (2005), Childhood trauma, psychosis and schizophrenia: a literature review with theoretical and clinical implications, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 112, n°5, p. 330-350.

REEVE, S., SHEAVES, B. & FREEMAN, D., (2015), The role of sleep dysfunction in the occurrence of delusions and hallucinations: A systematic review, *Clinical Psychology Review*, vol. 42, p. 96-115.

REININGHAUS, U. A., MORGAN, C., SIMPSON, J., DAZZAN, P., MORGAN, K., DOODY, G. A., ... CRAIG, T. K. J., (2008), Unemployment, social isolation, achievement–expectation mismatch and psychosis: findings from the AESOP Study, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 43, n°9, p. 743-751.

REININGHAUS, U., KEMPTON, M. J., VALMAGGIA, L., CRAIG, T. K. J., GARETY, P., ONYEJAKA, A., ... MORGAN, C., (2016), Stress Sensitivity, Aberrant Salience, and Threat Anticipation in Early Psychosis: An Experience Sampling Study, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 42, n°3, p. 712-722.

ROELANDT, J.-L., CARIA, A., BENRADIA, I. & DEFROMONT, L., (2010a), Perceptions sociales du « fou », du « malade mental » et du « dépressif » en population générale en France, In : *La stigmatisation en psychiatrie et en santé mentale*, Elsevier, Issy-les-Moulineaux, p. 117-134.

ROELANDT, J.-L., CARIA, A., DEFROMONT, L., VANDEBORRE, A. & DAUMERIE, N., (2010b), Représentations sociales du « fou », du « malade mental » et du « dépressif » en population générale en France, *L'Encéphale*, vol. 36, n°3, Supplement 1, p. 7-13.

ROLLAND, B., GEOFFROY, P. A., PIGNON, B., BENRADIA, I., FONT, H., ROELANDT, J.-L. & AMAD, A., (2017), Alcohol use disorders and immigration up to the third generation in France: findings from a 39,617-subject survey in the general population, *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 41, n°6, p. 1137-43.

RÖSSLER, W., HENGARTNER, M. P., AJDACIC-GROSS, V., HAKER, H., GAMMA, A. & ANGST, J., (2011), Sub-clinical psychosis symptoms in young adults are risk factors for subsequent common mental disorders, *Schizophrenia Research*, vol. 131, n°1, p. 18-23.

ROTHMAN, K. J., GREENLAND, S. & WALKER, A. M., (1980), Concepts of interaction, *American Journal of Epidemiology*, vol. 112, n°4, p. 467-470.

RUBIO, J. M., SANJUÁN, J., FLÓREZ-SALAMANCA, L. & CUESTA, M. J., (2012), Examining the course of hallucinatory experiences in children and adolescents: a systematic review, *Schizophrenia Research*, vol. 138, n°2-3, p. 248-254.

SAHA, S., CHANT, D. C., WELHAM, J. & MCGRATH, J. J., (2005), A systematic review of the prevalence of schizophrenia, *PLoS Medicine*, vol. 2, n°5, p. e141.

SAHA, S., SCOTT, J. G., VARGHESE, D. & MCGRATH, J. J., (2011), The association between general psychological distress and delusional-like experiences: a large population-based study, *Schizophrenia Research*, vol. 127, n°1-3, p. 246-251.

SAHA, S., SCOTT, J. G., VARGHESE, D. & MCGRATH, J. J., (2013), Socio-economic disadvantage and delusional-like experiences: a nationwide population-based study, *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, vol. 28, n°1, p. 59-63.

SALAS-WRIGHT, C. P., KAGOTH, N. & VAUGHN, M. G., (2014a), Mood, anxiety, and personality disorders among first and second-generation immigrants to the United States, *Psychiatry Research*, vol. 220, n°3, p. 1028-1036.

SALAS-WRIGHT, C. P., VAUGHN, M. G., CLARK, T. T., TERZIS, L. D. & CORDOVA, D., (2014b), Substance use disorders among first- and second- generation immigrant adults in the United States: evidence of an immigrant paradox?, *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*, vol. 75, n°6, p. 958-967.

SARIASLAN, A., FAZEL, S., D'ONOFRIO, B. M., LÄNGSTRÖM, N., LARSSON, H., BERGEN, S. E., ... LICHTENSTEIN, P., (2016), Schizophrenia and subsequent neighborhood deprivation: revisiting the social drift hypothesis using population, twin and molecular genetic data, *Translational Psychiatry*, vol. 6, n°5, p. e796.

SARTORIUS, N., (2003), Social capital and mental health, *Current Opinion in Psychiatry*, vol. 16, p. S101-S105.

SASHIDHARAN, S. P., (1993), Afro-Caribbeans and Schizophrenia: the ethnic vulnerability hypothesis re-examined, *International Review of Psychiatry*, vol. 5, n°2-3, p. 129-144.

SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM, (2014), Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci., *Nature*, vol. 511, n°7510, p. 421-427.

SCHIZOPHRENIA WORKING GROUP OF THE PSYCHIATRIC GENOMICS CONSORTIUM 2, (2019), The role of polygenic risk score gene-set analysis in the context of the omnigenic model of schizophrenia, *Neuropsychopharmacology*, vol. 44, n°9, p. 1562-1569.

SCHLIER, B., JAYA, E. S., MORITZ, S. & LINCOLN, T. M., (2015), The Community Assessment of Psychic Experiences measures nine clusters of psychosis-like experiences: A validation of the German version of the CAPE, *Schizophrenia Research*, vol. 169, n°1-3, p. 274-279.

SCHMITT, M. T., BRANSCOMBE, N. R., POSTMES, T. & GARCIA, A., (2014), The consequences of perceived discrimination for psychological well-being: A meta-analytic review., *Psychological bulletin*, vol. 140, n°4, p. 921.

SCHNEIDER, K., (1959), *Clinical psychopathology.*, Grune & Stratton, New York.

SCHÜRHOFF, F., LAGUERRE, A., FISHER, H., ETAIN, B., MÉARY, A., SOUSSY, C., ... LEBOYER, M., (2009), Self-reported childhood trauma correlates with schizotypal measures in schizophrenia but not bipolar pedigrees, *Psychological Medicine*, vol. 39, n°3, p. 365-370.

SCHÜRHOFF, F. & PIGNON, B., (2021), Le milieu urbain : un facteur de risque pour les troubles psychotiques ?, *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, vol. in press, .

SCHÜRHOFF, F., PIGNON, B., LAJNEF, M., DENIS, R., RUTTEN, B., MORGAN, C., ... SZÖKE, A., (2020), Psychotic experiences are associated with paternal age but not with delayed fatherhood in a large, multinational, community sample, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 46, n°5, p. 1327-1334.

SCHÜRHOFF, F., SZÖKE, A., MÉARY, A., BELLIVIER, F., ROUILLON, F., PAULS, D. & LEBOYER, M., (2003), Familial aggregation of delusional proneness in schizophrenia and bipolar pedigrees, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 160, n°7, p. 1313-1319.

SCHWAB, S. G. & WILDENAUER, D. B., (2013), Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 263, n°2, p. 147-154.

SCOTT, J., CHANT, D., ANDREWS, G. & MCGRATH, J. J., (2006), Psychotic-like experiences in the general community: the correlates of CIDI psychosis screen items in an Australian sample, *Psychological Medicine*, vol. 36, n°2, p. 231-238.

SEILER, N., NGUYEN, T., YUNG, A. & O'DONOGHUE, B., (2020), Terminology and assessment tools of psychosis: A systematic narrative review, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, vol. 74, n°4, p. 226-246.

SELTEN, J.-P., CANTOR-GRAAE, E., SLAETS, J. & KAHN, R. S., (2002), Ødegaard's selection hypothesis revisited: schizophrenia in Surinamese immigrants to The Netherlands, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 159, n°4, p. 669-671.

SELTEN, J.-P., LAAN, W., KUPKA, R., SMEETS, H. M. & VAN OS, J., (2012), Risk of psychiatric treatment for mood disorders and psychotic disorders among migrants and Dutch nationals in Utrecht, The Netherlands, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 47, n°2, p. 271-278.

SELTEN, J.-P. & TERMORSHUIZEN, F., (2017), The serological evidence for maternal influenza as risk factor for psychosis in offspring is insufficient: critical review and meta-analysis, *Schizophrenia Research*, vol. 183, p. 2-9.

SELTEN, J.-P., VAN DER VEN, E., RUTTEN, B. P. F. & CANTOR-GRAAE, E., (2013), The social defeat hypothesis of schizophrenia: an update, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 39, n°6, p. 1180-1186.

SELTEN, J.-P., VAN DER VEN, E. & TERMORSHUIZEN, F., (2020), Migration and psychosis: a meta-analysis of incidence studies, *Psychological Medicine*, vol. 50, n°2, p. 303-13.

SELTEN, J.-P., VAN OS, J. & NOLEN, P. W. A., (2003), First admissions for mood disorders in immigrants to the Netherlands, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 38, n°10, p. 547-550.

SHARIFI, V., EATON, W. W., WU, L. T., ROTH, K. B., BURCHETT, B. M. & MOJTABAI, R., (2015), Psychotic experiences and risk of death in the general population: 24-27 year follow-up of the Epidemiologic Catchment Area study, *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, vol. 207, n°1, p. 30-36.

SHAW, R. J., ATKIN, K., BÉCARES, L., ALBOR, C. B., STAFFORD, M., KIERNAN, K. E., ... PICKETT, K. E., (2012), Impact of ethnic density on adult mental disorders: narrative review, *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, vol. 201, n°1, p. 11-19.

SHEEHAN, D., LECRUBIER, Y., SHEEHAN, K. H., JANAUS, J., WEILLER, E., KESKINER, A., ... DUNBAR, G., (1997), The validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview

(MINI) according to the SCID-P and its reliability, *European Psychiatry*, vol. 12, n°5, p. 232-241.

SHEVLIN, M., HOUSTON, J. E., DORAHY, M. J. & ADAMSON, G., (2008), Cumulative traumas and psychosis: an analysis of the national comorbidity survey and the British Psychiatric Morbidity Survey, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 34, n°1, p. 193-199.

SHEVLIN, M., MCELROY, E., BENTALL, R. P., REININGHAUS, U. & MURPHY, J., (2017), The Psychosis Continuum: Testing a Bifactor Model of Psychosis in a General Population Sample, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 43, n°1, p. 133-141.

SHEVLIN, M., MURPHY, J., DORAHY, M. J. & ADAMSON, G., (2007), The distribution of positive psychosis-like symptoms in the population: a latent class analysis of the National Comorbidity Survey, *Schizophrenia Research*, vol. 89, n°1-3, p. 101-109.

SHORTER, K. R. & MILLER, B. H., (2015), Epigenetic mechanisms in schizophrenia, *Progress in Biophysics and Molecular Biology*, vol. 118, n°1, p. 1-7.

SIERADZKA, D., POWER, R. A., FREEMAN, D., CARDNO, A. G., MCGUIRE, P., PLOMIN, R., ... RONALD, A., (2014), Are Genetic Risk Factors for Psychosis Also Associated with Dimension-Specific Psychotic Experiences in Adolescence?, *PLOS ONE*, vol. 9, n°4, p. e94398.

SOLMI, F., COLMAN, I., WEEKS, M., LEWIS, G. & KIRKBRIDE, J. B., (2017), Trajectories of Neighborhood Cohesion in Childhood, and Psychotic and Depressive Symptoms at Age 13 and 18 Years, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, vol. 56, n°7, p. 570-577.

SPAUWEN, J., KRABBENDAM, L., LIEB, R., WITTCHEN, H.-U. & VAN OS, J., (2004), Does urbanicity shift the population expression of psychosis?, *Journal of Psychiatric Research*, vol. 38, n°6, p. 613-618.

ST CLAIR, D., (2009), Copy Number Variation and Schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 35, n°1, p. 9-12.

STANDING, L., SPROULE, R. & KHOUZAM, N., (1991), Empirical Statistics: IV. Illustrating Meehl's Sixth Law of Soft Psychology: Everything Correlates with Everything ,
Empirical Statistics: IV. Illustrating Meehl's Sixth Law of Soft Psychology: Everything Correlates with Everything, *Psychological Reports*, vol. 69, n°1, p. 123-126.

STEFANIS, N. C., HANSEN, M., SMIRNIS, N. K., AVRAMOPOULOS, D. A., EVDOKIMIDIS, I. K., STEFANIS, C. N., ... VAN OS, J., (2002), Evidence that three dimensions of psychosis have a distribution in the general population, *Psychological Medicine*, vol. 32, n°2, p. 347-358.

STEFANIS, N. C., HENQUET, C., AVRAMOPOULOS, D., SMYRNIS, N., EVDOKIMIDIS, I., MYIN-GERMEYS, I., ... VAN OS, J., (2007), COMT Val158Met moderation of stress-induced psychosis, *Psychological Medicine*, vol. 37, n°11, p. 1651-1656.

STIRLING, J., BARKUS, E. J., NABOSI, L., IRSHAD, S., ROEMER, G., SCHREUDERGOIDHEIT, B. & LEWIS, S., (2008), Cannabis-induced psychotic-like experiences are predicted by high schizotypy. Confirmation of preliminary results in a large cohort, *Psychopathology*, vol. 41, n°6, p. 371-378.

STRAUSS, J. S., (1969), Hallucinations and delusions as points on continua function. Rating scale evidence, *Archives of General Psychiatry*, vol. 21, n°5, p. 581-586.

SUBRAMANIAM, M., VERMA, S., CHEOK, C., LEE, I.-M., WONG, J. & CHONG, S. A., (2012), Prevalence and correlates of psychotic symptoms among Asian males, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 47, n°1, p. 137-144.

SUSSER, M., (1994), The logic in ecological: II. The logic of design., *American Journal of Public Health*, vol. 84, n°5, p. 830-835.

SUTTERLAND, A. L., FOND, G., KUIN, A., KOETER, M. W. J., LUTTER, R., VAN GOOL, T., ... DE HAAN, L., (2015), Beyond the association. *Toxoplasma gondii* in schizophrenia, bipolar disorder, and addiction: systematic review and meta-analysis, *Acta Psychiatrica Scandinavica*, vol. 132, n°3, p. 161-179.

SZÖKE, A., BAUDIN, G., SABA, G., PIGNON, B., RICHARD, J.-R., LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2015), Prevalence of psychotic disorders in an urban area of France, *BMC Psychiatry*, vol. 15, n°1, p. 204.

SZÖKE, A., CHARPEAUD, T., GALLIOT, A.-M., VILAIN, J., RICHARD, J.-R., LEBOYER, M., ... SCHÜRHOFF, F., (2014a), Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas, *BMC psychiatry*, vol. 14, p. 78.

SZÖKE, A., GALLIOT, A.-M., RICHARD, J.-R., FERCHIOU, A., BAUDIN, G., LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2014b), Association between cannabis use and schizotypal dimensions: a meta-analysis of cross-sectional studies, *Psychiatry Research*, vol. 219, n°1, p. 58-66.

SZÖKE, A., KIRKBRIDE, J. B. & SCHÜRHOFF, F., (2014c), Universal prevention of schizophrenia and surrogate endpoints at population level, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 49, n°9, p. 1347-1351.

SZÖKE, A., PIGNON, B., BAUDIN, G., TORTELLI, A., RICHARD, J.-R., LEBOYER, M. & SCHÜRHOFF, F., (2016), Small area-level variation in the incidence of psychotic disorders in an urban area in France: an ecological study, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol.

51, n°7, p. 951-960.

SZÖKE, A., PIGNON, B., BOSTER, S., JAMAIN, S. & SCHÜRHOFF, F., (2020), Schizophrenia: Developmental Variability Interacts with Risk Factors to Cause the Disorder: Nonspecific Variability-Enhancing Factors Combine with Specific Risk Factors to Cause Schizophrenia, *BioEssays: News and Reviews in Molecular, Cellular and Developmental Biology*, p. e2000038.

SZÖKE, A., PIGNON, B. & SCHÜRHOFF, F., (2019), Schizophrenia risk factors in exceptional achievers: a re-analysis of a 60-year-old database, *Scientific Reports*, vol. 9, n°1, p. 1294.

TAIPALE, H., TANSKANEN, A., MEHTÄLÄ, J., VATTULAINEN, P., CORRELL, C. U. & TIIHONEN, J., (2020), 20-year follow-up study of physical morbidity and mortality in relationship to antipsychotic treatment in a nationwide cohort of 62,250 patients with schizophrenia (FIN20), *World Psychiatry: Official Journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, vol. 19, n°1, p. 61-68.

TANDON, R., BELMAKER, R. H., GATTAZ, W. F., LOPEZ-IBOR, J. J., OKASHA, A., SINGH, B., ... SECTION OF PHARMACOPSYCHIATRY, WORLD PSYCHIATRIC ASSOCIATION, (2008a), World Psychiatric Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia, *Schizophrenia Research*, vol. 100, n°1-3, p. 20-38.

TANDON, R., KESHAVAN, M. S. & NASRALLAH, H. A., (2008b), Schizophrenia, “Just the Facts” What we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology, *Schizophrenia Research*, vol. 102, n°1, p. 1-18.

TAYLOR, M. J., MARTIN, J., LU, Y., BRIKELL, I., LUNDSTRÖM, S., LARSSON, H. & LICHTENSTEIN, P., (2019), Association of Genetic Risk Factors for Psychiatric Disorders and Traits of These Disorders in a Swedish Population Twin Sample, *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n°3, p. 280-289.

TEBEKA, S., GEOFFROY, P. A., DUBERTRET, C. & LE STRAT, Y., (2021), Sadness and the continuum from well-being to depressive disorder: Findings from a representative US population sample, *Journal of Psychiatric Research*, vol. 132, p. 50-54.

TEBEKA, S., LE STRAT, Y., HOERTEL, N. & DUBERTRET, C., (2016), Parental divorce or death during childhood and adolescence and its associations with mental health, *Journal of Nervous and Mental Disease*, vol. 204, n°9, p. 678-685.

TEBEKA, S., PIGNON, B., AMAD, A., LE STRAT, Y., BRICHANT-PETITJEAN, C., THOMAS, P., ... GEOFFROY, P. A., (2018), A study in the general population about sadness to disentangle

the continuum from well-being to depressive disorders, *Journal of Affective Disorders*, vol. 226, p. 66-71.

TEZENAS DU MONTCEL, C., PELISSOLO, A., SCHÜRHOFF, F. & PIGNON, B., (2019), Obsessive-Compulsive Symptoms in Schizophrenia: an Up-To-Date Review of Literature, *Current Psychiatry Reports*, vol. 21, n°8, p. 64-72.

THE BRAINSTORM CONSORTIUM, ANTILA, V., BULIK-SULLIVAN, B., FINUCANE, H. K., WALTERS, R. K., BRAS, J., ... NEALE, B. M., (2018), Analysis of shared heritability in common disorders of the brain, *Science*, vol. 360, n°6395, .

TODD, E., (1997), *Le destin des immigrés*, Seuil, Paris, 470 p.

TORTELLI, A., ERRAZURIZ, A., CROUDACE, T., MORGAN, C., MURRAY, R. M., JONES, P. B., ... KIRKBRIDE, J. B., (2015), Schizophrenia and other psychotic disorders in Caribbean-born migrants and their descendants in England: systematic review and meta-analysis of incidence rates, 1950-2013, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 50, n°7, p. 1039-1055.

TORTELLI, A., MORGAN, C., SZÖKE, A., NASCIMENTO, A., SKURNIK, N., DE CAUSSE, E. M., ... MURRAY, R. M., (2013), Different rates of first admissions for psychosis in migrant groups in Paris, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 49, n°7, p. 1103-1109.

TORTELLI, A., NAKAMURA, A., SUPRANI, F., SCHÜRHOFF, F., VAN DER WAERDEN, J., SZÖKE, A., ... PIGNON, B., (2018), Subclinical psychosis in adult migrants and ethnic minorities: systematic review and meta-analysis, *BJPsych Open*, vol. 4, n°6, p. 510-518.

TRIBALAT, M., (2015), *Cent ans d'immigration, étrangers d'hier, Français d'aujourd'hui: Rapport démographique, dynamique familiale et économique de l'immigration étrangère*, Presses universitaires de France, Paris, 301 p.

TRIPOLI, G., QUATTRONE, D., FERRARO, L., GAYER-ANDERSON, C., RODRIGUEZ, V., LA CASCIA, C., ... DI FORTI, M., (2020), Jumping to conclusions, general intelligence, and psychosis liability: findings from the multi-centre EU-GEI case-control study, *Psychological Medicine*, p. 1-11.

TROTTA, A., MURRAY, R. M. & FISHER, H. L., (2015), The impact of childhood adversity on the persistence of psychotic symptoms: a systematic review and meta-analysis, *Psychological Medicine*, vol. 45, n°12, p. 2481-2498.

VAN DAM, D. S., KORVER-NIEBERG, N., VELTHORST, E., MEIJER, C. J., DE HAAN, L., & FOR GENETIC RISK AND OUTCOME IN PSYCHOSIS (GROUP), (2014), Childhood maltreatment, adult attachment and psychotic symptomatology: a study in patients, siblings and controls, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 49, n°11, p. 1759-1767.

VAN DONGEN, J. & BOOMSMA, D. I., (2013), The evolutionary paradox and the missing

heritability of schizophrenia, *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, vol. 162B, n°2, p. 122-136.

VANHEUSDEN, K., MULDER, C. L., VAN DER ENDE, J., SELTEN, J.-P., VAN LENTHE, F. J., VERHULST, F. C. & MACKENBACH, J. P., (2008), Associations between ethnicity and self-reported hallucinations in a population sample of young adults in The Netherlands, *Psychological Medicine*, vol. 38, n°8, p. 1095-1102.

VAN OS, J., (2014), The many continua of psychosis, *JAMA Psychiatry*, vol. 71, n°9, p. 985-986.

VAN OS, J., BAK, M., HANSEN, M., BIJL, R. V., DE GRAAF, R. & VERDOUX, H., (2002), Cannabis use and psychosis: a longitudinal population-based study, *American Journal of Epidemiology*, vol. 156, n°4, p. 319-327.

VAN OS, J., HANSEN, M., BIJL, R. V. & RAVELLI, A., (2000), Strauss (1969) revisited: a psychosis continuum in the general population?, *Schizophrenia Research*, vol. 45, n°1-2, p. 11-20.

VAN OS, J., HANSEN, M., BIJL, R. & VOLLEBERGH, W., (2001), Prevalence of psychotic disorder and community level of psychotic symptoms: An urban-rural comparison, *Archives of General Psychiatry*, vol. 58, n°7, p. 663-668.

VAN OS, J. & KAPUR, S., (2009), Schizophrenia, *Lancet*, vol. 374, n°9690, p. 635-645.

VAN OS, J., KENIS, G. & RUTTEN, B. P. F., (2010), The environment and schizophrenia, *Nature*, vol. 468, n°7321, p. 203-212.

VAN OS, J., LINSKOTT, R. J., MYIN-GERMEYS, I., DELESPAUL, P. & KRABBENDAM, L., (2009), A systematic review and meta-analysis of the psychosis continuum: evidence for a psychosis proneness–persistence–impairment model of psychotic disorder, *Psychological Medicine*, vol. 39, n°02, p. 179-195.

VAN OS, J., PRIES, L.-K., DELESPAUL, P., KENIS, G., LUYKX, J. J., LIN, B. D., ... GULOXSUZ, S., (2020), Replicated evidence that endophenotypic expression of schizophrenia polygenic risk is greater in healthy siblings of patients compared to controls, suggesting gene-environment interaction. The EUGEI study, *Psychological Medicine*, vol. 50, n°11, p. 1884-1897.

VAN OS, J., PRIES, L.-K., TEN HAVE, M., DE GRAAF, R., VAN DORSSELAER, S., BAK, M., ... GULOXSUZ, S., (2021), Schizophrenia and the Environment: Within-Person Analyses May be Required to Yield Evidence of Unconfounded and Causal Association—The Example of Cannabis and Psychosis, *Schizophrenia Bulletin*, vol. in press, n°sbab019, .

VARESE, F., SMEETS, F., DRUKKER, M., LIEVERSE, R., LATASER, T., VIECHTBAUER, W., ... BENTALL, R. P., (2012), Childhood Adversities Increase the Risk of Psychosis: A Meta-analysis of Patient-Control, Prospective- and Cross-sectional Cohort Studies, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 38, n°4, p. 661-671.

VARGHESE, D., SAHA, S., SCOTT, J. D., CHAN, R. C. K. & MCGRATH, J. J., (2011), The association between family history of mental disorder and delusional-like experiences: a general population study, *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, vol. 156B, n°4, p. 478-483.

VASSOS, E., PEDERSEN, C. B., MURRAY, R. M., COLLIER, D. A. & LEWIS, C. M., (2012), Meta-analysis of the association of urbanicity with schizophrenia, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 38, n°6, p. 1118-1123.

VASSOS, E., SHAM, P., KEMPTON, M., TROTTA, A., STILO, S. A., GAYER-ANDERSON, C., ... MORGAN, C., (2020), The Maudsley environmental risk score for psychosis, *Psychological Medicine*, vol. 50, n°13, p. 2213-2220.

VAUCHER, J., KEATING, B. J., LASSERRE, A. M., GAN, W., LYALL, D. M., WARD, J., ... HOLMES, M. V., (2018), Cannabis use and risk of schizophrenia: a Mendelian randomization study, *Molecular Psychiatry*, vol. 23, n°5, p. 1287-1292.

VELDKAMP, S. A. M., BOOMSMA, D. I., DE ZEEUW, E. L., VAN BEIJSTERVELDT, C. E. M., BARTELS, M., DOLAN, C. V. & VAN BERGEN, E., (2019), Genetic and Environmental Influences on Different Forms of Bullying Perpetration, Bullying Victimization, and Their Co-occurrence, *Behavior Genetics*, vol. 49, n°5, p. 432-443.

VELING, W., HOEK, H. W. & MACKENBACH, J. P., (2008a), Perceived discrimination and the risk of schizophrenia in ethnic minorities: a case-control study, *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, vol. 43, n°12, p. 953-959.

VELING, W., SELTEN, J.-P., SUSSER, E., LAAN, W., MACKENBACH, J. P. & HOEK, H. W., (2007), Discrimination and the incidence of psychotic disorders among ethnic minorities in The Netherlands, *International Journal of Epidemiology*, vol. 36, n°4, p. 761-768.

VELING, W., SELTEN, J.-P., VEEN, N., LAAN, W., BLOM, J. D. & HOEK, H. W., (2006), Incidence of schizophrenia among ethnic minorities in the Netherlands: a four-year first-contact study, *Schizophrenia Research*, vol. 86, n°1-3, p. 189-193.

VELING, W., SUSSER, E., VAN OS, J., MACKENBACH, J. P., SELTEN, J.-P. & HOEK, H. W., (2008b), Ethnic Density of Neighborhoods and Incidence of Psychotic Disorders Among Immigrants, *The American Journal of Psychiatry*, vol. 165, n°1, p. 66-73.

VERDOUX, H., MAURICE-TISON, S., GAY, B., VAN OS, J., SALAMON, R. & BOURGEOIS, M. L., (1998), A survey of delusional ideation in primary-care patients, *Psychological Medicine*, vol. 28, n°1, p. 127-134.

VERDOUX, H., SORBARA, F., GINDRE, C., SWENDSEN, J. D. & VAN OS, J., (2002), Cannabis use and dimensions of psychosis in a nonclinical population of female subjects, *Schizophrenia Research*, vol. 59, n°1, p. 77-84.

VERDOUX, H. & VAN OS, J., (2002), Psychotic symptoms in non-clinical populations and the continuum of psychosis, *Schizophrenia Research*, vol. 54, n°1-2, p. 59-65.

VILAIN, J., GALLIOT, A.-M., DURAND-ROGER, J., LEBOYER, M., LLORCA, P.-M., SCHÜRHOFF, F. & SZÖKE, A., (2013), [Environmental risk factors for schizophrenia: a review], *L'Encéphale*, vol. 39, n°1, p. 19-28.

VOLLEMA, M. G., (1997), Reliability of the structured interview for schizotypy-revised (SIS-R), *Schizophrenia Research*, vol. 24, n°1, p. 8.

VREEKER, A., SCHUBART, C. D., VAN GASTEL, W. A., KAHN, R. S. & BOKS, M. P. M., (2013), Advanced paternal age and vulnerability to psychotic-like experiences in the offspring, *Schizophrenia Research*, vol. 143, n°1, p. 74-76.

WANG, Q., XU, R. & VOLKOW, N. D., (2021), Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States, *World Psychiatry*, vol. 20, n°1, p. 124-130.

WEIDENAUER, A., BAUER, M., SAUERZOPF, U., BARTOVA, L., PRASCHAK-RIEDER, N., SITTE, H. H., ... WILLEIT, M., (2017), Making Sense of: Sensitization in Schizophrenia, *International Journal of Neuropsychopharmacology*, vol. 20, n°1, p. 1-10.

WEIL, P., (2005), *Qu'est-ce qu'un Français ? Histoire de la nationalité française depuis la Révolution*, Folio.

WIGMAN, J. T. W., COLLIP, D., WICHERS, M., DELESPAUL, P., DEROM, C., THIERY, E., ... VAN OS, J., (2013), Altered transfer of momentary mental states (ATOMS) as the basic unit of psychosis liability in interaction with environment and emotions, *PloS One*, vol. 8, n°2, p. e54653.

WILD, C. P., (2005), Complementing the Genome with an "Exposome": The Outstanding Challenge of Environmental Exposure Measurement in Molecular Epidemiology, *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, vol. 14, n°8, p. 1847-1850.

WITTCHEN, H. U., JACOBI, F., REHM, J., GUSTAVSSON, A., SVENSSON, M., JÖNSSON, B., ... STEINHAUSEN, H.-C., (2011), The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010, *European Neuropsychopharmacology*, vol. 21, n°9, p. 655-679.

WOHL, M. & GORWOOD, P., (2007), Paternal ages below or above 35 years old are associated with a different risk of schizophrenia in the offspring, *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, vol. 22, n°1, p. 22-26.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO), (1993), The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders. Diagnostic Criteria for Research, *WHO*. <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (page consultée le 02/05/15)

WRAY, N. R., LEE, S. H., MEHTA, D., VINKHUYZEN, A. A. E., DUDBRIDGE, F. & MIDDELDORP, C. M., (2014), Research Review: Polygenic methods and their application to psychiatric traits, *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, vol. 55, n°10, p. 1068-1087.

YATES, K., LANG, U., CEDERLÖF, M., BOLAND, F., TAYLOR, P., CANNON, M., ... KELLEHER, I., (2019), Association of Psychotic Experiences With Subsequent Risk of Suicidal Ideation, Suicide Attempts, and Suicide Deaths: A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Population Studies, *JAMA Psychiatry*, vol. 76, n°2, p. 180-189.

YATES, K., LANG, U., DEVYLDER, J., CLARKE, M., MCNICHOLAS, F., CANNON, M., ... KELLEHER, I., (2020), Prevalence and psychopathologic significance of hallucinations in individuals with a history of seizures, *Epilepsia*, vol. 61, n°7, p. 1464-1471.

YONNET, P., (2006), *Famille, I: Le recul de la mort: L'avènement de l'individu contemporain*, Gallimard, Paris, 528 p.

ZAMMIT, S., ALLEBECK, P., ANDREASSON, S., LUNDBERG, I. & LEWIS, G., (2002), Self reported cannabis use as a risk factor for schizophrenia in Swedish conscripts of 1969: historical cohort study, *BMJ*, vol. 325, n°7374, p. 1199.

ZAMMIT, S., HAMSHIRE, M., DWYER, S., GEORGIVA, L., TIMPSON, N., MOSKVINA, V., ... O'DONOVAN, M. C., (2014), A Population-Based Study of Genetic Variation and Psychotic Experiences in Adolescents, *Schizophrenia Bulletin*, vol. 40, n°6, p. 1254-1262.

ZAMMIT, S., HORWOOD, J., THOMPSON, A., THOMAS, K., MENEZES, P., GUNNELL, D., ... HARRISON, G., (2008), Investigating if psychosis-like symptoms (PLIKS) are associated with family history of schizophrenia or paternal age in the ALSPAC birth cohort, *Schizophrenia Research*, vol. 104, n°1-3, p. 279-286.

ZIPURSKY, R. B., (2014), Why are the outcomes in patients with schizophrenia so poor?, *The Journal of Clinical Psychiatry*, vol. 75 Suppl 2, p. 20-24.